

Tromboelastografia ja sen käyttö sydänkirurgiassa

Alexey Schramko, Raili Suojaranta-Ylinen ja Tomi Niemi

Tromboelastometria on yli 50 vuotta vanha menetelmä, joka kuvaa ”bedside” potilaan hyytymisstatusta. Monia vuosia se on ollut laajassa tutkimuskäytössä. Vaikka menetelmä on suhteellisen helppo, jostakin syystä tromboelastometria ei ole levinnyt Suomessa vielä riittävästi kliniseen käyttöön. Katsauksessa käydään läpi tromboelastometriamenetelmää ja sen soveltuvuutta sydänkirurgisten potilaiden hyytymisen monitoroinnissa.

Tromboelastografialla (TEG) ja tromboelastometrialla (TEM, ROTEM®) voidaan kuvata kokoveren viskoelastisia ominaisuuksia, joita tapahtuu veren hyytyessä *in vitro*¹. Sillä voidaan samanaikaisesti tutkia hyytymän muodostumista, lujuutta sekä trombolyysiä. Kaikki tavalliset plasmasta mitattavat hyytymistestit (tromboplastiiniaika, aktivoitu partielli tromboplastiiniaika, trombiiniaika, yksittäiset hyytymistekijäpitoukset) käytännössä antavat staattista tietoa, joka yleensä kuvaa vain yhtä hyytymisvaihetta. TEG:lla ja TEM:lla voidaan mitata jopa 30:ssa minuutissa dynaamisesti hyytymisprosessia hyytymisen alusta hyytymän hajoamiseen.

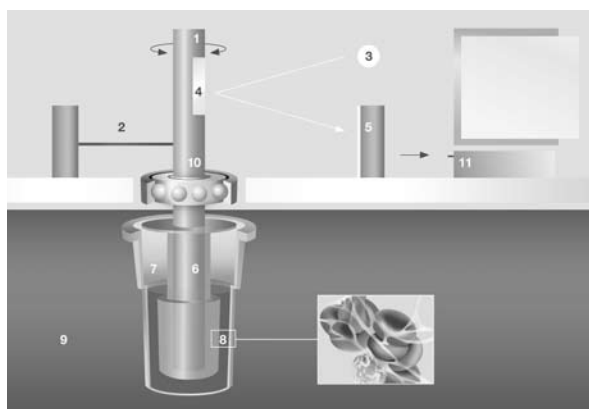
Vaikka Hartert kuvasi TEG-menetelmän jo vuonna 1948, siitä ei ole tullut rutiinimenetelmää sairaaloiden laboratorioihin. Syynä tähän ovat olleet vaikeudet standardoida menetelmää. Esimerkiksi käytettäessä näytteenä joko antikoaguloimatonta kokoverta tai sitraatilla antikoaguloitua verta, näytteenoton ja analyysin alun välinen aika tulisi vakioida². TEG ja TEM ovat Suomessa pääasiasa tutkimuskäytössä, mutta myös lisämenetelmänä yleisessä kliinisessä työssä. HYKS:ssä 1980-luvun alussa aloitettiin TEG:n käyttö maksansiirtoleikkauksissa hyytymisen monitoroinnissa³. Vuonna 1987 ensimmäinen TEG-laite tuli Meilahden sairaalaan ja modifioitu TEM otettiin käyttöön vuonna 2003 pääasiassa sydänkirurgisten potilaiden tutkimusprojekteissa ja osittain myös kliinises-

sa käytössä. Lisäksi kirjallisuuden mukaan TEG/TEM:aa on käytetty hyytymistutkimuksiin obstetristen (pre-eklampsia ja eklampsia) ja runsaasti vuotavien traumapotilaiden hoidossa⁴⁻⁶.

Tutkimusteknologia

Tällä hetkellä markkinoilla on kaksi Hartertin menetelmään perustuvaa tromboelastografiaa: tromboelastografia (TEG™; Haemoscope Corporation, IL, USA) sekä tromboelastometria (ROTEM™; Sysmex, Milton Keynes, UK). TEG-menetelmässä käytetään perinteisesti antikoaguloimatonta kokoverta ja TEM-menetelmässä sitraatilla antikoaguloitua verta. Näytteenoton jälkeen kokoverinäyte inkuboidaan laitteen näytekupissa 37 °C:ssa. TEG-menetelmässä kuppi pyörii tutkimuksen aikana ja kupissa oleva puikko rekisteröi veressä tapahtuvat hyytymismuutokset piirturille. TEM-menetelmässä kuppi sen sijaan on paikoillaan ja puikko pyörii ja samalla rekisteröi hyytymän muodostumisen (kuva 1).

Hyytyminen voidaan laukaista erilaisilla laukaussuaineilla hyytymishäiriön mekanismin selvittämiseksi. TEM-menetelmässä on mahdollista tutkia neljällä eri tavalla modifioitua näytettä samalla kerralla. Perinteisesti sitraattikokoveren hyytyminen on laukaistu kalsiumilla (Natiivi-TEM), mutta nykyisin sitä käytetään yksinään erittäin vähän. Tavallisesti käytetään sisäisen (INTEM, Con-



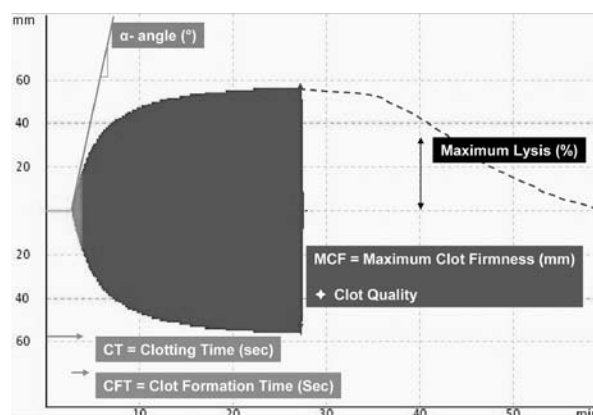
Kuva 1.

1. oscillating axis (+/- 4,75°)
2. counterforce spring
3. light beam from LED
4. mirror
5. detector (electronic camera)
6. sensor pin
7. cuvette with blood sample
8. fibrin strands and platelet aggregates
9. temperature controlled cuvette holder
10. ball bearing
11. data processing unit

tact activator) ja ulkoisen hyytymisjärjestelmän (EXTEM, Tissue factor) aktivaattoreita sekä trombosyyttien osuuden poistavaa laukaisuainetta (FIBTEM, Tissue factor + cytochalin D), jolloin muodostuu vain fibriinihyytymä. Neljäntenä laukaisuaineena on antifibrinolyttia sisältävä laukaisuaine (APTEM, Contact activator + aprotinin) hyperfibrinolyysiä tutkittaessa tai hepariinin vaikutuksen poistava laukaisuaine (HEPTEM, Contact activator + heparinase), mikäli potilas saa hepariinia. Saatavilla on myös TEM suoralla trombiini-aktivaattorilla (ECATEM, Ecarin), joka on sensitiivinen trombiini-inhibiittorille ja sitä voidaan käyttää trombiini-inhibiittoria saavan potilaan hoidon seurannassa. Eri laukaisuaineiden tuloksia vertaamalla saadaan käsitys hyytymishäiriön mekanismeista. Esimerkiksi tarkastelemalla FIBTEM tuloksia yhdessä EXTEM ja INTEM tulosten kanssa, saadaan käsitys fibriiniverkon ja trombosyyttien toiminnan osuudesta hyytymisessä. HEPTEM ja APTEM tulosten perusteella voidaan päättää, voidaanko hyytymishäiriön syy hoitaa protamiinilla tai fibrinolyysin inhibiittorilla. Huomattavaa on, että menetelmällä voidaan todentaa heikentyneen hyytymiskapasiteetin lisäksi myös lisääntynyt hyytymistäipumus.

Tromboelastometrian parametrit

CT (hyytymisaika, vastaa TEG:n R-aikaa, s) on ai-



Kuva 2.

ka tutkimuksen alusta hyytymisen alkuun eli se kuvaa fibriinin muodostumisen alkunopeutta (kuva 2). CT on pidentynyt mm. hyytymistekijävajeen ja varfariinihoidon aikana ja lyhentynyt hyperkoagulaatio-tiloissa.

CFT (hyytymän muodostumisaika, vastaa TEG:n K-aikaa, s) on aika tutkimuksen alusta siihen, kun TEM-käyrä on 20 mm leveä. CFT kuvaa hyytymän muodostumisnopeutta. Vastaavasti kuten CT, CFT on pidentynyt mm. hyytymistekijävajeessa ja lyhentynyt hyperkoagulaatio-tiloissa kuten hyperfibrinogenemiassa

Angle α (alfa-kulma, °) kuvaa myös hyytymän kehittymisen nopeutta ja riippuu samoista tekijöistä kuin CFT.

MCF (maximum clot firmness, vastaa TEG:n maksimaalista amplitudia, mm) kuvaa hyytymän lujutta, johon vaikuttavat trombosyyttien ja hyytymistekijöiden, erityisesti fibriinin, yhteisvaikutus. MCF:ia pidetään tärkeimpänä TEM-parametrina.

LI (Lysis index, hyytymän hajoamisindeksi) kuvaa fibrinolyysia. Se voidaan rekisteröidä eri ajan-kohtina, esim. 45 tai 60 minuutin kohdalla, jolloin hyytymän lujuus suhteutetaan MCF:iin.

Tromboelastometrian tai -grafian käyttö sydänkirurgiassa

Sydänkirurgiassa tromboelastometrialla tai -grafialla on pyritty tunnistamaan lisääntynyt vuotoriski ja erottamaan kirurgiasta ja hyytymishäiriöstä johtuva vuoto postoperatiivisesti. TEM/TEG:aan perustuvalla verensiirtoalgoritmeilla on myös pyritty ohjaamaan verivalmisteiden käyttöä. Lisäksi TEM:n avulla voidaan optimoida antikoagulanttihoitoa esimerkiksi lääkeestenti- tai sydämen apu-pumppupotilailla.

Hyytymishäiriö sydänkirurgiassa

Sydänkirurgiassa kehon ulkopuolinen verenkierto (sydänkeuhkokone) vaikuttaa voimakkaasti hyytymisjärjestelmään. Se aktivoi sisäisen ja ulkoisen hyytymisjärjestelmän, verihiutaleet sekä fibrinolyysin. On epäilty, että samantyyppisiä muutoksia voisi tapahtua ilman kehonulkoista verenkiertoa tehtävän (off-pump) sydänkirurgian aikana, mutta selvästi vähäisempinä kuin perfuusioleikkauksissa. Lisäksi sydänleikkauksen aikana käytettävät hepariini, hypotermia, korvausliuokset sekä mahdollinen anemia ja/tai trombosytopenia voivat heikentää hyytymisjärjestelmän toimintaa. Trombosytopenian lisäksi trombosyytit toimivat huonosti muutaman tunnin ajan sydänleikkauksen jälkeen, koska verihiutaleet ovat jo aktivoituneet sydänkeuhkokoneessa (ns. tyhjätakkiset verihiutaleet).

Sydänleikkauksen jälkeen potilaat tarvitsevat riittävän veritilavuuden ylläpitämiseksi suonensisäistä nesteytystä. Kiertävää veritilavuutta pienentää sydänkeuhkokoneen aiheuttama kapillaaripermeabiliteettihäiriö, lämmittämisen aiheuttama vasodilataatio ja drenivuoto. Nykyisin nesteytys toteutetaan usein kolloidiliuoksilla, joilla on erilaisia vaikutuksia hyytymisjärjestelmän toimintaan.

Tutkimusryhmämme on tutkinut erilaisten kolloidiliuosten (HES-liuokset, gelatiini) vaikutusta tromboelastometriaan. Näissä tutkimuksissa kolloidiliuos on annettu joko prime-nesteenä sydänkeuhkokoneen täyttöön tai postoperatiivisesti^{7,8}. Havaitsimme, että kolloidiliuokset pidentävät CFT:a sekä pienentävät MCF:a ja α -kulmaa ja vuoto-riski voi lisääntyä. Pienimolekyylisen HES:n vaikutukset ovat kuitenkin huomattavasti vähäisemmät verrattuna suurimolekyyliseen liuokseen⁹.

Lisäksi hyytymisstatus on suuri ongelma akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavilla potilailla, joille on laitettu esim. läakestentti, aloitettu masiivinen antitromboottinen lääkitys ja jotka tarvitsevat päivystysleikkausta. Kuitenkin potilaan hyytymisjärjestelmän vaste tähän lääkitykseen on yksilöllinen.

Sydämen apupumput

Potilaille, joilla on erittäin vaikea sydämen vajaatoiminta (joko tilapäisesti, esimerkiksi laajan sydäninfarktin yhteydessä, tai pysyvästi, esimerkiksi dilatoitavaa kardiomyopatiaa sairastavilla) voidaan asettaa sydämen apupumppu, joko pelkästään vasemmalle tai oikealle puolelle tai molemmille. Tilapäisessä vajaatoiminnassa pumppu poistetaan,

jos potilaan sydän toipuu. Sitä voidaan käyttää myös siltana sydänsiirrolle pitkiäkin aikoja. Vaikka apupumput ovat rakenteellisesti ja toiminnallisesti hieman erilaisia, niissä on paljon vieraspintaa, jonka vuoksi jatkuva antikoagulaatio on välttämätön pumpun käytön aikana. Jos apupumppu asennetaan leikkauksen jälkeen, on usein ongelmana vuoto ja antitromboottisen hoidon toteuttaminen on haasteellista. Antikoagulanttina akuutissa vaiheessa käytetään fraktioimatonta hepariinia tai pienimolekyylistä hepariinia. Monissa keskuksissa hyytymisjärjestelmää monitoroidaan TEM:n avulla näissä tapauksissa. Myös Meilahden sairaalassa TEM:aa käytetään rutiinomaisesti sydämen apupumppupotilailla.

Verivalmisteiden käyttö ja vuoto

Selvimmät tulokset sydänkirurgiassa on saatu TEM/TEG:n soveltuvuudesta verivalmisteiden käytön ohjaamiseen. Sydänleikkauspotilaat saavat Suomessa merkittävän osan (noin 10–20 %) kaikista annetuista allogeenisista punasolusiirroista. Liiallinen verenhukka dreeneihin on yleisin uusintaleikkauksen syy varhaisessa sydänleikkauksen jälkeisessä vaiheessa. Suuri postoperatiivinen verenhukka on myös itsenäinen kuolleisuuden riskitekijä sydänleikkauspotilailla. Verenvuodon takia noin 5 % potilaista joutuu uusintaleikkaukseen, mutta vain 50 %:lla löytyy selkeä vuotokohta, joka on kirurgisesti korjattavissa. Muissa tapauksissa vuodon syy todennäköisesti johtuu hyytymisjärjestelmän häiriöistä tai se jää epäselväksi.

Glasgow:n sydänkeskuksessa tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa¹⁰, johon otettiin 990 kirurgisella sydänteho-osastolla vuosina 2000–2005 hoidettua aikuispotilasta, 488 potilaille siirrettiin punasoluja tai veren komponentteja osaston protokollan mukaan (Hb yli 75 g/L, INR alle 1,5, Tromb yli $100 \times 10^9/l$), 502:lle TEM:aa käytäten. TEM-ryhmässä potilaat saivat jääplasmaa, jos CT oli pidentynyt eikä todettu hepariini-vaikutusta (heparin rebound). Potilaille annettiin trombosyyttejä, mikäli modifioidun tromboelastometrian MCF (EXTEM:n ja FIBTEM:n MCF:n erotus) oli alentunut. TEM:n käyttöönoton jälkeen punasolujen siirrot laskivat 12 %, jääplasman ja verihiutaleiden siirrot jopa kolmanneksen. Vuodon vuoksi tehtävien resternotomioiden määrä väheni 4 %:sta 3 %:iin, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Shore-Lesserson kumppaneineen¹¹ totesivat randomoidussa prospektiivisessä tutkimukses-

sa sydänkirurgisilla potilailla (n=105) noin 15 % vähäisemmän annettujen punasolujen määrän TEG:lla ohjatussa potilasryhmässä kuin kontrolliryhmässä, jossa verivalmisteden anto perustui rutiinilaboratoriomäärityksiin. Vastaavia tuloksia on esitetty myös jääplasma- ja trombosyyttisiirroissa¹².

TEM/TEG soveltuu myös varhaisen postoperatiivisen vuodon syyn tunnistamiseen (koagulopatia vai kirurginen vuoto) siten, että CPB:n (cardiopulmonary bypass) jälkeen MCF:n ja alfa-kulman negatiivinen ennustearvo on parempi¹³. Jos MCF ja alfa-kulma ovat normaalit ja kliinisesti arvioidaan, että potilas vuotaa, niin syy on todennäköisesti kirurginen. Toisaalta kaikissa TEM/TEG tavoitteissa ei ole onnistuttu. TEG:n maksimiamplitudi liittyy suurentuneeseen verenhukkaan, mutta suoraa korrelaatiota ei ole osoitettu. Trombosyyttien lukumäärä ja TEG:n maksimiamplitudi ovat myös samanveroiset ennustettaessa vuotoa perfuusion jälkeen^{14,15}.

Antitromboottisten lääkkeiden vaikutuksen monitorointi

Pienillä alle 150 mg/vrk:ssa annoksilla asetyylilisyliyhappo (ASA) ei vaikuta TEM:aan. Suuremman annoksen ASA:n sekä klopidogreelin vaikutusta voidaan monitoroida TEM:n avulla^{16,17}. On todettu, että klopidogreelin ja ASA:n yhdistelmä aiheuttaa MCF:n pienenemisen. Hepariniin ja hirudiiniin/lepirudiiniin vaikutuksia voidaan monitoroida modifioidulla TEM:lla (HEPTM tai ECA-TEM).

Lisäksi on todettu, että MCF korreloi fibrinogeenikonsentraatioon ja trombosyyttien lukumäärään. Kokeellisesti on osoitettu, että hyytymän lujuus heikkenee, kun verihituleiden lukumäärä on alle $66 \times 10^9/l$ ja sitä voidaan mahdollisesti pitää trombosyyttien siirtorajana¹⁸.

Hyperkoagulaatio

Hyperkoagulaatiossa todetaan lyhyet hyytymisajat (CT, CFT) ja suuri MCF eikä todetaan trombolyysiä. Yleiskirurgisilla potilailla on todettu, että MCF yli 68 mm assosioituu postoperatiivisiin tromboosikomplikaatioihin, mm. akuuttiin sydäninfarktiin¹⁹.

Sydämen apupumppupotilailla tromboosiriski on erittäin suuri, ja TEM:sta voi olla apua hyperkoagulaation havaitsemisessa²⁰⁻²².

Yhteenveto

TEM/TEG:lla voidaan saada tietoa kokoveren hyytymisominaisuuksista, mutta edelleen sen epäspesifinen luonne vaikeuttaa tulosten tulkintaa. Sydänkirurgiassa TEM:n avulla todetun hyytymishäiriön perusteella (hypo- tai hyperkoagulaatio) voidaan joidenkin tutkimusten mukaan ohjata hoitoa. Esimerkiksi verenvuodon aikana TEM:n analyysi antaa lisätietoa hyytymishäiriöstä ja helpottaa kliinistä päätöksentekoa ja mahdollisesti vähentää vuodon vuoksi tehtävien uusintaleikkauksien määrää sydänkirurgiassa. On suositeltavaa, että käytetään useita TEM:n laukaisuaineita samanaikaisesti hyytymishäiriön mekanismin selvittämiseksi. □

Kirjallisuus

1. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. Clin. Lab. Haem 2005; 27: 81–90.
2. Camenzind V, Bombeli T, Seifert B, ym. Citrate storage affects thrombelastography analysis. Anesthesiology 2000; 92: 1242–9.
3. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, ym. Assessment of changes in coagulation in parturients with pre-eclampsia using thromboelastography. Anesthesiology 1999; 90: 385–90.
4. Gillies BS. Thromboelastography and liver transplantation. Semin Thromb Hemost 1995; 21: 45–9.
5. Rugeri L, Levrat A, David JS, ym. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. J Thromb Haemost 2006; 5: 289–95.
6. Koh MB, Hunt BJ. The management of perioperative bleeding. Blood Rev 2003; 17: 179–85.
7. Kuitunen A, Hynynen M, Vahtera E, Salmenperä M. Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. Anesth Analg 2004; 98: 291–7.
8. Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen A, Kukkonen S. Rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. Anesth Analg 2009; 108: 30–6.
9. Boldt J, Heesen M, Muller M, ym. The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. Anesth Analg 1996; 83: 254–61.
10. Anderson L, Quasim I, Soutar R, ym. An audit of red cell and blood product use after institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. Trans Med 2006; 16: 31–9.
11. Shore-Lesserson L, Manspeizer H, DePerio M, ym. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesth Analg 1999; 88: 312–9.
12. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 2001; 86: 575–8.
13. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, ym. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. Anesth Analg 2003; 96: 51–7.
14. Ereth MH, Nuttall GA, Klindworth JT, ym. Does the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass? Anesth Analg 1997; 85: 259–64.
15. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH, ym. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. Anesth Analg 1997; 85: 1196–202.

16. Swallow RA, Agarwala RA, Dawkins KD, Curzen NP. Thromboelastography: Potential bedside tool to assess the effects of antiplatelet therapy? *Platelets* 2006; 17: 385–92.
17. Agarwal S, Coakely M, Reddy K, ym. Quantifying the effect of antiplatelet therapy: a comparison of the platelet function analyzer (PFA-100) and modified thromboelastography (mTEG) with light transmission platelet aggregometry. *Anesthesiology* 2006; 105: 676–83.
18. Oshita K, Az-ma T, Osawa Y, Yuge O. Quantitative measurement of thromboelastography as a function of platelet count. *Anesth Analg* 1999; 89: 296–9.
19. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, ym. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005; 100: 1576–83.
20. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, ym. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Org* 2006; 29: 1121–31.
21. Fries D, Innerhofer P, Streif W, ym. Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1593–7.
22. Niemi TT, Kukkonen ST, Hämmäinen PT, ym. Whole blood hypercoagulability despite anticoagulation during mechanical cardiac assist. *Perfusion* 2008; 23: 107–10.

Alexey Schramko

LL, anesthesiologia ja tehohoidon erikoislääkäri

Raili Suojaranta-Ylinen

dos, osastonylilääkäri

Tomi Niemi

LT, dos, osastonylilääkäri

HYKS, Meilahden sairaala

alexey.schramko[a]hus.fi