

4 HEMODYNAMIIKKA JA SEN HÄIRIÖT

VERENKIERTO

I. HYDROSTAATTINEN JA OSMOOTTINEN PAINE

- A. Hiussuonissa tapahtuvaa ravintoaineiden, kaasujen ja kuona-aineiden vaihtoa säätelee verisuonten hydrostaattinen paine ja plasman kolloidosmoottinen paine.
 - 1. Hydrostaattinen paine aiheuttaa nesteen kulkua suonesta ulos soluvälitilaan.
 - a. Valtimokapillaareissa tämä on kolloidiosmoottista painetta korkeampi, päinvastoin laskimokapillaareissa.
 - 2. Plasmaproteiinien aiheuttama kolloidiosmoottinen paine imee nestettä takaisin suoneen.
- B. Valtimokapillaarien suhteessa korkea hydrostaattinen paine ja laskimopillaarien korkea kolloidiosmoottinen (onkoottinen) paine tasapainottavat toisiaan, jonka takia kapillaaristossa vain pieni määrä nestettä jää soluvälitilaan.
 - 1. Soluvälinesteen lisääntyessä sitä tihkuu imusuoniin.
 - 2. Edeema seuraa, jos imusuoniston nesteenpoistokapasiteetti ylittyy.
 - a. Edeeman aiheuttajia ovat kohonnut hydrostaattinen paine, matala onkoottinen paine, imunestekierron tukkeutuminen, natriumin ja veden retentio sekä tulehdus.
- C. Hydrostaattista painetta voi nostaa esim. heikko laskimopaluutoiminta sydämen vajaatoiminnan yhteydessä tai valtimoiden dilataatio tulehduksessa.
- D. Hyperemiassa ja kongestiossa kudoksen verisuonissa on normaalia runsaammin verta.
 - 1. Hyperemia on aktiivinen prosessi, joka johtuu valtimoiden laajentumisesta ja sitä seuraavasta runsaasta virtauksesta.
 - 2. Kongestio taas on passiivinen tapahtuma, jota aiheuttaa vähentynyt laskimopaluu.
 - 3. Kudoksen väri eroaa tilanteiden välillä: hyperemiassa punainen (hapettunutta verta), kongestiossa sinipunainen (syanoosi).
- E. Plasman kolloidiosmoottista painetta laskee plasmaproteiinien, yleensä albumiinin, menetys (esim. nefroottinen syndrooma), heikko tuotanto (esim. kirroosi tai aliravitsemus) tai plasman laimeneminen (esim. vesimyrkytys).
- F. Soluväliin tihkuva neste on joko transudaattia tai eksudaattia.
 - 1. Transudaatti (niukkaproteiininen, kirkas) syntyy kohonneen hydrostaattisen paineen tai matalan onkoottisen paineen seurauksena.
 - 2. Eksudaatti (runsasproteiininen, samea) syntyy tulehduksessa, kun kapillaarien permeabiliteetti lisääntyy.
- G. Tulehdukset, kasvaimet tai imusolmukkeiden poisto voivat häiritä imunestekiertoa ja siten soluvälinesteen poistoa, mikä aiheuttaa turvotusta.
- H. Lisääntynyt Na⁺ veressä (esim. munuaisten vajaatoiminta) kasvattaa verivolyyymia, sillä vesi seuraa natriumia osmoottisesti.
 - 1. Verivolyymin lisääntyminen nostaa hydrostaattista painetta ja laskee onkoottista painetta, mikä voi johtaa edeemaan.

VERENVUODOSTA JA HEMOSTAASISTA YLEISESTI

I. VERENVUOTO JA HEMOSTAASI

- A. Verisuonen rikkoutuminen aiheuttaa hemorragiaa, joka keräytyessä kudokseen muodostaa hematooman.
 - 1. Ihon tai limakalvon hematoomat lajitellaan niiden läpimitan perusteella:
 - a. Petekkia = 1-2mm
 - b. Purppura = 3-10mm
 - c. Ekkymoosi = 1-2cm (mustelma)
- B. Ihonalainen mustelma muuttaa väriään ajan kuluessa hajoamistuotteiden mukaisesti:
 - 1. Sinipunainen (hemoglobiini) -> vihreä (biliverdiini) -> keltainen (bilirubiini) -> keltaisenruskea (hemosideriini)
- C. Vaurioitunut verisuoni korjataan hemostaasilla eli veren fysiologisella hyytymisellä:
 - 1. Primaarisessa hemostaasissa verihiutaleiden ja endoteelin vuorovaikutus muodostaa heikon verihiutaletulpan.
 - 2. Sekundaarisessa hemostaasissa tulppa stabiloidaan hyytymisketjun kautta.
 - 3. Hyytymän pilkkominen (fibrinolyysi) alkaa jo hemostaasin yhteydessä.

NORMAALI HEMOSTAASI

I. NORMAALI PRIMAARINEN HEMOSTAASI

- A. Vaihe 1 – Vaurioituneen verisuonen vasokonstriktio
 - a. Vähentää verenvirtausta vaurioituneelle alueelle.
 - b. Refleksiivinen neurogeeninen mekanismi ja endoteeliin paikallinen erityis endoteelisoluista välittävät supistumista.
- B. Vaihe 2 – Trombosyyttien tarttuminen endoteelinalaisiin rakenteisiin (adheesio)
 - 1. Endoteelivaurio paljastaa suonenseinämän von Willebrandin tekijää (vWf) ja kollageenia.
 - a. vWf on peräisin endoteelisolujen Weibel-Paladen kappaleista ja trombosyyttien alfa_{IIb}glykosista.
 - 2. vWf tarttuu kollageeniin
 - 3. Trombosyytit sitoutuvat vW-tekijään GpIb-reseptoreillaan
- C. Vaihe 3 – Trombosyyttien degranulaatio
 - 1. Sitoutuminen saa aikaan trombosyyttien konformaation muutoksen ja degranulaation.
 - 2. Trombosyytit vapauttavat TXA₂, alfarakkuloistaan esim. fibrinogeeniä, vW-tekijää, verihiutaletekijä 4:ää (PF₄) ja hyytymistekijää V, kun taas deltagranuloistaan ADP:tä, kalsiumia ja serotoniinia.
 - a. ADP sitoutuu trombosyyttien P₂Y₁₂-reseptoriin, mikä lisää GPIIb/IIIa-reseptoreiden ilmenemistä trombosyyttien pinnalla sekä vähentää cAMP-muodostusta trombosyyteissä, mikä kannustaa niiden aktivaatiota.
 - b. Kalsiumia tarvitaan koagulaatiokaskadiin.
 - c. Verihiutaleiden COX-1 muodostaa TXA₂, joka toimii aggregaatiota kannustavana tekijänä (lisää GPIIb/IIIa-reseptorikompleksia).

D. Vaihe 4 – Aggregaatio

1. Verivirrasta tulevat uudet trombosyytit tarttuvat adheroituneisiin trombosyytteihin eli aggregoituvat GpIIb/IIIa-reseptoreiden ristisidoksilla, joissa fibrinogeeni toimii välikätenä.
2. Muodostuu löyhä verihiutaletulppa, joka ei yksinään riitä tyrehdyttämään isoja verenvuotoja.
 - a. Sekundaarinen hemostaasi vahvistaa verihiutaletulpan hyytymiskaskadin kautta.

II. NORMAALI SEKUNDAARINEN HEMOSTAASI

A. Sekundaarinen hemostaasi perustuu hyytymistekijöiden välittämään hyytymiskaskadiin.

1. Maksa tuottaa hyytymistekijöitä ja ne kiertävät verenkierrossa inaktiivisessa muodossa.

B. Kaskadi voidaan jakaa ulkoiseen, sisäiseen ja yhteiseen reittiin.

C. Ulkoinen aktivaatioreitti riippuu nimensä mukaisesti tekijöistä (TF), jotka ovat verenkierron ulkopuolella:

1. Hyytymiskaskadi aktivoituu, kun verisuonivaurio paljastaa kudostekijää (TF eli hyytymistekijä III tai tromboplastiini).
2. TF aktivoi ja sitoutuu hyytymistekijään VII -> TF-VIIa-kompleksi
3. TF-VIIa-kompleksi aktivoi kudostekijän X -> Xa jatkuen yhteiseen reittiin

D. Sisäinen aktivaatioreitti ei vaadi verenkierron ulkopuolisia tekijöitä, vaan subendoteelinen kollageeni pystyy toimimaan stimulusena.

1. Subendoteelinen kollageeni aktivoi hyytymistekijän XII -> XIIa
2. XIIa aktivoi XI -> XIa
3. XIa aktivoi IX -> IXa
4. IXa sitoutuu VIIIa-vWf-kompleksiin ja aktivoivat X -> Xa jatkuen yhteiseen reittiin
 - a. Verenkierrossa vW-tekijä sitoutuu tekijään VIII, ja suojaa sitä proteolyysiltä lisäten tekijän VIII puoliaikaa moninkertaisesti.

E. Yhteinen reitti:

1. Xa sitoutuu Va, jotka protrombinaasikompleksina muuttavat protrombiinia trombiiniksi
2. Trombiini muuntaa verihiutaletulpan ja veren fibrinogeeniä (hyytymistekijä I) fibriiniksi.
3. Trombiini aktivoi XIII:tä, joka vahvistaa hyytymää polymerisoimalla fibriinomonomeerit fibriinipolymeeriksi (stabiili fibriini).

III. FIBRINOLYYSI

A. Fibrinolyttisen järjestelmän tarkoitus on rajoittaa hyytymän kokoa sekä poistaa hyytymä paranemisen tapahduttua.

B. Endoteelisoluista erittyy plasminogeenin kudosaaktivaattoria (tPA), joka muuttaa plasminogeenia plasmiiniksi.

1. Prostatektomian yhteydessä vapautuva urokinaasi voi aktivoida plasminogeenia, joka voi johtaa verenvuotoihin lisääntyneen fibrinogeenin pilkkomisen takia.

C. Plasmiini pilkkoo fibriiniä, seerumin fibrinogeenia ja hyytymistekijöitä (erit. FXIII).

D. Maksan tuottama alfa-2-antiplasmiini inaktivoi plasmiinin lopettaen fibrinolyysin.

PRIMAARISEN HEMOSTAASIN HÄIRIÖT

I. YLEISESTI PRIMÄÄRISEN HEMOSTAASIN HÄIRIÖISTÄ

- A. Verihiutaleiden toimintahäiriöt tai puute (kvalitatiivinen vs kvantitatiivinen) aiheuttavat ongelmia primaarisessa hemostaasissa.
- B. Ilmenevät kliinisesti limakalvojen ja ihon verenvuotoina.
- C. Primaarisen hemostaasin laboratoriotestit:
 - 1. B-Trom (trombosyyttien lukumäärä); aikuisilla viitearvot $150-360 \times 10^9/l$; alle 50 aiheuttaa lisääntynyttä vuotovaaraa (<20 jo erikoissairaanhoidon päivystyksellistä arviota vaativa).
 - a. Mm. maksasairaudet, runsas alkoholin käyttö, raskaus ja virusinfektiot voivat vähentää määrää.
 - b. Osana myös sekä B-TVK (täydellinen verenkuva) että B-PVK (perus-/pieni verenkuva).
 - 2. Veren sivelyvalmiste auttaa trombosyyttiluvun tarkistamisessa sekä mahdollistaa trombosyyttien koon tarkastelun.

II. IMMUNOLOGINEN TROMBOSYTOPENIA (IDIOPAATTINEN TROMBOSYTOPENINEN PURPPURA, ITP)

- A. Autoimmuunisairaus, joka ilmenee trombosytopeniana eli verihiutaleiden määrän vähenemisenä ja vaihtelevan vakavuutensa vuototaipumuksena.
- B. Pernan plasmakivut tuottavat IgG-vasta-aineita trombosyyttien antigeenejä (esim. GPIIb/IIIa) vastaan.
 - 1. Tuotanto voi olla primaaria tai sekundaarista (esim. lääkkeet, SLE, HBV, HIV)
- C. Vasta-aineet tarttuvat trombosyytteihin, mikä ohjaa pernan makrofagit tuhoamaan merkityt trombosyytit \rightarrow trombosytopenia.
- D. Jaetaan trombosytopenian keston mukaan akuuttiin (<3 kk), persistoivaan (3-12kk) ja krooniseen (>12 kk) muotoon:
 - 1. Akuutti muoto on yleensä itsestään rajoittuva ja tavataan useimmiten lapsilla viikkoja virusinfektion jälkeen.
 - 2. Tila kroonistuu useimmiten aikuisilla, erityisesti 20-40v. naisilla.
 - a. Joidenkin lähteiden esim. Ambossin mukaan ITP yleisintä >55 v. naisilla ja joskus (SketchyIM) mainitaan myös bimodaalinen jakauma 20-30v. naiset ja >70 v. miehet.
- E. Diagnostiikka:
 - 1. Trombosyyttimäärä on alle $100 \times 10^9/l$, diagnoosivaiheessa usein alle $10 \times 10^9/l$
 - 2. Normaali TT ja aPTT, sillä koagulaatiokaskadi ei ole häiriintynyt
 - 3. Luuytimessä normaali tai lisääntynyt megakaryopoiesi
 - a. Ei välttämätön tutkimus, mutta suositeltu yli 60-vuotiaille, jos ensilinjan hoito ei toimi (myelodysplastisen oireyhtymän riski).
- F. Hoito:
 - 1. Ensilinjan lääkehoitona ovat glukokortikoidit (erit. deksametasoni).
 - 2. Toisen linjan hoito ovat pernan poisto tai rituksimabi-infuusiot.
 - a. Pernan poisto poistaa vasta-ainelähteen ja trombosyyttien tuhoamispaikan, käytetään uusiutuvassa ITP:ssä.
 - b. Rituksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu B-solujen CD20-antigeeniin ja aiheuttaa niiden tuhoutumista. Vähentää siten anti-trombosyytti-vasta-aineiden tuotantoa.
 - 3. Useimmiten seuranta riittää, kun B-Trom $> 30 \times 10^9/l$

III. (TYYPIN 2) HEPARIININ AIHEUTTAMA TROMBOSYTOPENIA (HIT)

- A. N. 3-5% fraktioimattoman hepariinin käyttäjistä kokee vähintään kohtalaista trombositopeniaa 1-2 viikon käytön jälkeen.
- B. Heparini-PF4-komplekseja vastaan tuotetaan IgG-vasta-aineita, jotka voivat sitoutua myös verihiutaleiden pinnalle.
 - 1. Pernan makrofagit tuhoavat merkattuja verihiutaleita.
 - 2. Johtaa myös verihiutaleiden aktivaatioon, aggregaatioon ja siten tromboosien muodostumiseen (protromboottinen tila trombositopeniasta riippumatta).

IV. TROMBOOTTISET MIKROANGIOPATIA

- A. Tromboottisiin mikroangiopatioihin kuuluu tromboottinen trombositopeeninen purppura (TTP) ja hemolyttis-ureeminen syndrooma (HUS)
 - 1. Molempien tunnusmerkki on pilkkoutumishemolyysi eli verisuonen sisällä tapahtuvaa punasolujen pilkkoutumista punasolufragmenteiksi (skistosyytti eli kypäräsolu).
 - 2. Johtuu mikrotrombien muodostuksesta, joihin osuessaan punasolut vaurioituvat ja leikkautuvat vaihtelevan kokoisiksi ja muotoisiksi skistosyyteiksi.
- B. TTP:n selvästi yleisin tautimuoto on hankittu (95%), joka puhkeaa yleensä aikuisiässä.
 - 1. ADAMTS13-metalloproteiinaasin matala aktiivisuus, joka hankitussa taudissa johtuu anti-ADAMTS13-IgG-vasta-aineista.
 - a. Normaalisti ADAMTS13 pilkkoo vW-tekijän multimeerejä pienemmiksi monomeereiksi, mikä estää tarpeettomien hyytymien muodostumisen verenkierrossa.
 - 2. von Willebrandin multimeerejä kerääntyy verisuonissa ja aiheuttavat mikrotrombooseja.
- C. HUS taas ilmenee tavallisimmin lapsilla ja johtuu yleensä infektiosta.
 - 1. Tyypillinen tautimuoto liittyy E. coli-infektioon (erit. EHEC-serotyyppi O157:H7), joka leviää kontaminoituneen lihan tai veden välityksellä.
 - 2. EHEC erittää Shiga-toksiinia, joka vaurioittaa endoteeliä, joka johtaa mikrotrombien muodostumiseen.
 - a. Usein aiheuttaa myös glomerulusvaurioita ja niistä johtuvan munuaisten vajaatoimintaa (yleisin lasten akuutti munuaisten vajaatoimintaan johtava sairaus).
- B. TTP vs HUS löydökset useimmiten:
 - 1. HUS:
 - a. Mikroangiopaattinen hemolyttinen anemia
 - b. Trombositopenia
 - c. Akuutti munuaisten vajaatoiminta (AKI)
 - d. Ripuli/ verinen ripuli
 - 2. TTP:
 - a. Mikroangiopaattinen hemolyttinen anemia
 - b. Trombositopenia
 - c. Akuutti munuaisten vajaatoiminta (AKI)
 - d. Kuume
 - e. Neurologiset oireet (kouristukset, kaksoiskuvat, sekavuus, yms.)

C. Diagnostisesti punasolujen pilkkoutuminen varmistetaan verensivelyvalmisteesta, josta voidaan laskea skistosyyttien osuus (>5%).

1. TT ja aPTT ovat normaalit, sillä hyytymiskaskadi ei ole häiriintynyt.
2. TTP:n diagnoosin varmistaa matala ADAMTS13-aktiivisuus

SEKUNDAARISEN HEMOSTAASIN HÄIRIÖITÄ

I. SEKUNDAARISEN HEMOSTAASIN JA FIBRINOLYYSIN LABORATORIOKOKKEET

A. Tromboplastiiniaika (P-TT)

1. Mittaa ulkoisen (VII) ja yhteisen hyytymisjärjestelmän (II, X) toimintaa, tarkemmin ottaen siis K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden II, VII ja X yhteisvaikutusta; FIX on myös K-vitamiiniriippuvainen mutta ei sisälly TT-tulokseen.
 - a. Suomessa käytetään Owrenin metodia, kun taas lähes kaikkialla muualla käytetään Quickin metodia (pl. muut pohjoismaat, Japani ja Benelux-maat).
 - b. HUOM! Muissa maissa testistä käytetään termiä protrombiiniaika, joten englanninkielisessä kirjallisuudessa käytetään termiä PT. TT on englanninkielisessä kirjallisuudessa trombiiniaika (suomalainen lyhenne Trombai).

B. Aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (P-APTT)

1. Mittaa sisäisen (XII, XI, IX, VIII) ja yhteisen hyytymisjärjestelmän (II, V, X, I) toimintaa.
2. Käytetään erityisesti hepariinihoidon ja muiden antikoagulaatiohoitojen seurannassa.

C. International normalized ratio (P-INR)

1. Lasketaan tromboplastiiniajan tuloksesta ja kertoo, kuinka paljon hitaammin potilaan veri hyytyy verrattuna normaaliin TT-aikaan.
2. Käytetään erityisesti varfariinihoidon seurannassa.

D. D-dimeeri (P-FiDD)

1. D-dimeeri on fibriinin (ei fibrinogeenin) hajoamistuote eli sen arvo kohoaa fibrinolyysin seurauksena.
2. Käytetään esim. SLT, KE ja DIC tutkimisessa.

II. YLEISESTI SEKUNDAARISEN HEMOSTAASIN HÄIRIÖISTÄ

A. Sekundaarisen hemostaasin häiriöt johtuvat yleensä hyytymistekijöiden puutteista tai häiriöistä.

B. Ilmenevät yleensä isompina ja syvempinä verenvuotoina kuin primaarisen hemostaasin häiriöt, esim. verenvuotoina lihaksiin ja niveliin tai kirurgisten leikkauksen jälkeisinä verenvuotoina.

III. HEMOFILIA

A. Hemofiliat ovat X-resessiivisesti periytyviä verenvuototauteja, jotka perustuvat hyytymistekijöiden puutoksiin.

1. Hemofilia A:ssa puute hyytymistekijästä VIII (yleisin)
2. Hemofilia B:ssä puute hyytymistekijästä IX
3. Hemofilia C:ssä puute hyytymistekijästä XI (selvästi harvinaisin; autosomissa resessiivisesti)

B. Ilmenevät yleensä mustelmataipumuksena sekä spontaaneina tai vähäisen trauman jälkeisinä verenvuotoina, jotka kohdistuvat erityisesti niveliin (hemartroosi), lihaksiin ja pehmytkudoksiin.

1. Hemofilia A ja B ovat kliinisesti mahdottomat erottaa, mutta B on paljon harvinaisempi.
2. Toistuvat hemartroosit samaan niveleeseen voivat aiheuttaa rampauttavaa artropatiaa.

C. Diagnostiikka:

1. Kohonnut aPTT, normaali TT; aPTT korjautuu sekoittamalla normaalia plasmaa potilaan näytteeseen
2. Matalat FVIII- tai FIX-aktiivisuustasot; potilaan plasman vaikutus tunnetuun FVIII- tai FIX-puutosplasmaan.

D. Hoitona FVIII- tai FIX-korvaushoito eli annetaan puuttuvaa hyytymistekijää.

1. Jos aiemmin hyvä hoitovaste menetetään, tulee epäillä hyytymistekijävasta-aineiden muodostumista (yleisempää hemofilia A:ssa, n. 25% potilaista).
 - a. Harvinainen ei-perinnöllinen hemofilia, hankittu hemofilia, syntyy kehon tuottaessa autovasta-aineita jotain hyytymistekijää vastaan.

IV. K-VITAMIININ PUUTE

A. K-vitamiini aktivoituu maksassa epoksidaasientsyymin (VKOR) katalysoimana, ja aktivoitu K-vitamiini gammakarboksyloi hyytymistekijöitä II, VII, IX, X sekä proteiineja C ja S.

1. Gammakarboksylaatio on välttämätön vaihe näiden tekijöiden toiminnassa, joten K-vitamiinin puute johtaa verenvuototaipumukseen.

B. Tavataan usein vastasyntyneillä sekä esim. sairaalapotilaalla, jolla imeytymistä häiritsevä suolistosairaus tai laajakirjoinen antibioottihoito.

1. Vastasyntyneillä suolisto ei ole vielä kolonisoitunut K-vitamiinia tuottavilla bakteereilla.
 - a. Vastasyntyneille annetaankin ennaltaehkäisevästi K-vitamiinipistos, joka estää vastasyntyneen verenvuototaudin.
2. Imeytymistä häiritsevä suolistosairaus johtaa rasvaliukoisten vitamiinien puutteeseen (A-, D-, E- ja K-vitamiini ovat rasvaliukoisia).
3. Pitkäkestoinen laajakirjoinen antibioottihoito tuhoaa suoliston K-vitamiinia tuottavia bakteereita.

V. MUUT SYYT

A. Yleisimmät hemostaasin häiriöt liittyvät maksan tai munuaisten vajaatoimintaan.

1. Maksa tuottaa hyytymistekijät ja toimii K-vitamiinin aktivaatiopaikkana, joten maksan vajaatoiminta esimerkiksi kirroosin seurauksena aiheuttaa vuototaipumusta.
2. Portaalihypertensio johtaa splenomegaliaan ja sitä kautta verihiutaleiden varastoitumiseen pernaan.
 - a. Maksan tuottama trombopoietiini voi myös olla vähässä, joten verihiutaleiden tuotanto voi olla heikkoa.
3. Toisaalta maksakirroosipotilaiden luonnollisten antikoagulanttien (esim. antitrombiinin ja proteiini C:n) tuotanto on heikkoa sekä vaurioitunut maksa putsaa verta vähemmän tehokkaasti aktivoituneista hyytymistekijöistä; lisäävät riskiä trombooseille.

B. Munuaisten krooninen vajaatoiminta johtaa uremiaan ja siten ureemiseen trombositopatiaan.

1. Ureemiset toksinit häiritsevät trombositien toimintaa ja siten hemostaasia.
 - a. Enemmänkin primaarisen hemostaasin syy.

SEKÄ PRIMAARISEN ETTÄ SEKUNDAARISEN HEMOSTAASIN YHTEISHÄIRIÖ

I. VON WILLEBRANDIN TAUTI

- A. Von Willebrandin tauti on yleisin perinnöllinen verenvuototauti (Suomessa potilaita noin 2 000)
- B. Jaetaan kolmeen eri päätyyppiin (1-3), joista tyypin 1 on yleisin sekä lieväasteisin.
 - 1. Tyyppi 1 (60-80%) – vW-tekijän puute
 - 2. Tyyppi 2 (15-30%) – vW-tekijän toiminnallinen häiriö
 - 3. Tyyppi 3 (5-10%) – vW-tekijän vakava puute tai täydellinen uupuminen
- C. Tyyppi 1 ilmenee usein lievinä verenvuotoina limakalvoilla ja iholla, yleisimpinä oireina siis mustelmataipumus, epistaksis (nenäverenvuoto) ja naisilla menorragia.
- D. Tyypin 1 diagnostiikka:
 - 1. Verenvuototaipumuksen arvioimiseksi tarkoitetut testit, kuten trombosyyttien määrä, INR, TT ja aPTT ovat lähes aina normaaleja, mutta aPTT voi olla pidentynyt.
 - a. vW-tekijä normaalisti stabiloi hyytymistekijää VIII, joten vW-tekijän ollessa vähäistä FVIII:n puoliintumisaika pienenee.
 - b. Spesifinen laboratoriodiagnoosi tehdään hyytymistekijäaktiivisuusmääritysten (P-vWF-Akt, P-vWFCB, p-FVIII) sekä vW-tekijän pitoisuuden (P-vWF-Ag) ja rakenteen mukaan (multimeerianalyysi).
 - i. Diagnostiset kriteerit edellyttävät kaikilla vuoto-oiretta ja kahta poikkeavaa vWF-aktiivisuustulosta (yleensä alle 40 % normaalista)
 - c. Voidaan käyttää myös PFA-laitetta kuten muiden primaarisen hemostaasin häiriöiden tutkimisessa. Vasteet heikentyneet.
- E. Hoitomahdollisuuksia lievässä tautimuodossa:
 - 1. Traneksaamihappo – antifibrinolyytti
 - 2. Desmopressiini – vapauttaa kudosten Weibel-Paladen kappaleisiin varastoitunutta vW-tekijää
 - 3. Vakavammissa tautimuodossa korvaushoito (vW-tekijä ja mahd. myös FVIII)

II. DISSEMINOITUNUT INTRAVASKULAARINEN KOAGULAATIO (DIC-OIREYHTYMÄ, DIK)

- A. Veren laaja-alainen kiihtynyt patologinen hytyminen, jonka seurauksena trombeja muodostuu systeemisesti.
 - 1. Useat mikrotrombit voivat aiheuttaa pääte-elinten iskemiaa ja infarkteja.
 - a. Voi johtaa monielinvaurioon, jossa usean elimen toiminta hiipuu.
 - 2. Trombosyyttien ja hyytymistekijöiden kuluminen sekä fibrinolyysin aktivaatio trombien muodostuksesta johtuen aiheuttaa verenvuotoja (konsumptiivinen koagulopatia).
- B. Kyseessä ei ole itsenäinen sairaus, vaan voi syntyä useiden eri laukaisevien tekijöiden komplikaationa (laaja endoteelivaurio tai endoteelin dysfunktio johtaa hyperkoagulatiiviseen tilaan):
 - 1. Sepsis – Bakteerien erittämät endotoksiinit indusoivat endoteelisoluja tuottamaan kudostekijää.
 - 2. Trauma – Suuri kudosvaurio johtaa tulehdukseen ja kudostekijän vapautumiseen.
 - 3. Obstetrinen komplikaatio (esim. istukan ennenaikainen irtoaminen) – Kudostekijä istukassa tai lapsivedessä aktivoi hyytymistä.
 - 4. Maligniteetti (erityisesti adenokarsinoomat ja akuutti promyelosyyttinen leukemia):

- a. Kasvainsolukon erittämät interleukiinit ja TNF indusoivat kudostekijän eritystä endoteelisolukosta.
- b. Kasvaimet voivat vapauttaa nekroottista kudosta tai kudossensyymejä, jotka aktivoivat hyytymistä.
- c. Adenokarsinoomien tuottama musiini toimii myös hyytymistä edistävänä tekijänä.
- d. APL:ssä promyelosyyttien primaariset granulat voivat päästä verenkiertoon ja aktivoida hyytymiskaskadin.

C. Diagnostiikka:

- 1. Trombosyytit ja fibrinogeeni matalat
- 2. TT matala (koska ilmoitetaan aktiivisuusprosentteina) ja aPTT kohonneet
- 3. D-dimeerit korkealla (paras seulontakoe)
- 4. Mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia (skistosyyttejä) verensivelyvalmisteessa

D. Hoito:

- 1. Tärkeintä on hoitaa perussy ja pitää huolta perustoiminnoista.
- 2. Vuotavalle potilaalle tai korkean vuotoriskin potilaalle trombosyyttitiivisteitä ja jääplasmaa.

TROMBOOSI

I. PERIAATTEET

- A. Tromboosi tarkoittaa patologisen verihyytymän muodostumista, mikä obstruktoi verenkiertoa.
 - 1. Yleisin sijainti on alaraajojen syvät laskimot (SLT), mutta sekä laskimo- että valtimoverenkierron tromboosit ovat mahdollisia.
- B. Vichowin triadi kuvastaa tromboosin kolmea riskitekijäluokkaa eli endoteelivauriota, veren lisääntynyt hyytymistäipumusta ja veren virtauksen muutoksia.

II. ENDOTEELIVAUURIO

- A. Endoteelivaurio paljastaa subendoteelista kollageenia ja vW-tekijää, sekä häiritsee endoteelin antitromboottisia toimintoja.
- B. Ehjä endoteeli toimii pääasiassa antitromboottisesti vaikuttamalla sekä verihiutaleisiin, hyytymistekijöihin että fibrinolyysiin.
 - 1. Ehjä endoteeli estää verihiutaleiden kontaktin subendoteelisen kollageenin ja vW-tekijän kanssa sekä tuottaa lukuisia tekijöitä, jotka estävät trombosyyttien aktivaatiota ja aggregaatiota (PGI₂, NO, adenosiinidifosfaatti).
 - 2. Endoteelisolujen erittämä tPA muuttaa plasminogeenia plasmiiniksi, joka pilkkoo fibrinogeenia ja tuhoaa koagulaatitekijöitä.
- C. Endoteeli erittää ja esittää pinnallaan myös hyytymistekijöiden toimintaa estäviä tekijöitä, kuten hepariinisulfaattia, trombomoduliinia ja kudostekijätien estäjää (TFPI)
 - 1. Hepariinisulfaatti endoteelin pinnassa aktivoi antitrombiini III:a, joka inaktivoi trombiinia ja hyytymistekijöitä IXa, Xa, XIa ja XIIa.
 - 2. Trombomoduliini endoteelin pinnassa ohjaa trombiinia aktivoimaan proteiini C:tä (vaatii proteiini S:n kofaktoriksi).
 - b. Aktivoitunut proteiini C/proteiini S-kompleksi estää hyytymistekijöitä Va ja VIIIa.
 - c. Proteiini C ja S ovat hyytymistekijöiden tapaan maksan tuottamia.
 - 3. TFPI vaatii myös proteiini S:n kofaktorikseen, ja inaktivoi hyytymistekijää VIIa ja Xa:ta.

- D. Mm. hypertensio, ateroskleroosi, aneurysmat, vaskuliitit, homokystinuria ja tupakointi ovat riskitekijöitä endoteelivaurion tuottamalle tromboosille.

III. VEREN LISÄÄNTYNYT HYYTYMISTAIPUMUS

- A. Yleensä muutokset hyytymistekijöissä tai niiden estäjissä aiheuttaa lisääntynyttä taipumusta tromboosin kehittymiselle; voivat olla primaarisia eli perinnöllisiä tai sekundaarisia eli hankinnaisia (yleisempiä).
- B. Yleisin perinnöllinen tukosalttiustila (trombofilia) on faktori V Leiden, eli hyytymistekijä V:n geenivirhe, joka tekee FV:stä epäherkän sitä hajoittavalle proteiini C:lle.
1. N. 3% suomalaisista
 2. Ilmenee (kuten muutkin lisääntyneen hyytymistaipumuksen perinnölliset taudit) syvinä laskimotukoksina (SLT) nuorena iässä.
- C. Protrombiinin mutaatio G20210A on toiseksi yleisin perinnöllinen tukosalttiustila.
1. Lisää protrombiinin geeniekspressiota, mikä lisää trombiinin määrää.
- D. Perinnölliset puutokset antikoagulantteissa, kuten AT III:n ja proteiinien C/S puutokset.
1. Lisää riskiä varfariinin aiheuttamalle harvinaiselle ihonekroosille, joka johtuu ihonalaisen rasvakerroksen laskimoiden ja kapillaarien trombooseista.
 - a. Proteiinilla C on lyhyt puoliaika verrattuna hyytymistekijöihin II, IX ja X.
 - b. Varfariini estää näiden kaikkien gammakarboksylaatiota
 - c. Jos proteiineista C ja S on jo ennen hoitoa puutetta, muodostuu hoidon alkaessa vahvasti tromboottinen tila, sillä proteiineja C ja S ei ole lähes ollenkaan estämässä vielä jäljellä olevia hyytymistekijöitä.
- E. Yhdistelmäehkäisy pillereiden käyttö ja raskaus ovat yleisiä hankinnaisia tukosalttiustiloja.
1. Estrogeeni lisää hyytymistekijöiden synteesiä.

IV. VEREN VIRTAUKSEN MUUTOKSET

- A. Verenkierron turbulenssi ja staasi lisäävät tromboosiriskiä.
1. Normaalisti verenvirtaus on laminaarista, mikä pitää verihiutaleet ja muut solut suonon lumenin keskellä endoteelistä kaukana.
- B. Aiheuttajia ovat esimerkiksi:
1. Liikkumattomuus – Pitkäkestoinen paikallaanolo, kuten pitkät lennot tai pitkä vuodehoito, heikentävät laskimopaluuta ja siten lisäävät laskimotrombien riskiä.
 2. Sydäninfarkti – Huonosti supistuva kammionseinämä johtaa veren paikalliseen staasiin ja siten seinämänmyötäisiin hyytymiin (muraalinen trombi).
 3. Sydänlääpien deformaatiot ja infektiot aiheuttavat turbulenttia virtausta ja siten altistavat läppätrombooseille (vegetaatio).
 4. Arrytmiat, kuten eteisvärinä, voivat häiritä normaalia supistumista, mikä johtaa staasin kautta hyytymiin.

V. TROMBIEN PIIRTEET

- A. Ruuminavauksessa tavatuista trombeista on mahdollista päätellä, ovatko ne elinaikaina vai kuoleman jälkeen (agonaalinen trombi) syntyneitä.
- B. Elinaikana syntyneelle trombille on ominaista Zahnin linjat ja kiinnittyminen verisuonen seinämään.
1. Zahnin linjat muodostuvat kalpeista verihiuta- ja fibriinikerroksista ja tummista punasolukerroksista, jotka voidaan tunnistaa mikroskoppinnissa. (Kuva 4.2.)

- a. Kerrosteisuus on selkeämpää valtimo- kuin laskitrombeissa veren virtauksen aktiivisuuden takia.
 - i. Laskimotrombit sisältävät myös valtimotrombeja enemmän punasoluja (punaiset trombit vs valkeat trombit).

EMBOLIA

I. PERIAATTEET

- A. Trombeille voi tapahtua pääasiassa neljä eri asiaa kasvamisen lisäksi: dissoluutio, organisaatio, rekanalisaatio tai embolisaatio.
 - 1. Dissoluutio – Fibrinolyysin aktivaatio (joko fysiologinen tai lääkkeiden avulla) voi mahdollisesti tuhota nuoren trombin kokonaan, mutta vanhat (muutama tunti) vastustavat jo lyysiä.
 - a. Esim. alteplaasia (trombolyytti) ei yleensä käytetä enää 4,5 tuntia aivohalvauksien alkamisen jälkeen.
 - 2. Vanhemmat trombit organisoituvat haavan paranemisprosessin kaltaisesti granulaatiokudoksen ja uusien hiussuonirakenteiden avulla, ja lopulta jäljelle jää vain vaskularisoitu fibroottinen massa verisuonen seinämässä.
 - a. Verisuonen lumeni voi avautua eli rekanalisoitua, jos proliferoituvat verisuonet hajottavat arpikudosta ja yhdistyvät suuremmiksi verisuoniksi.
 - 3. Embolisaatio tarkoittaa trombin irtoamista ja kulkemista verenkierron mukana uuteen paikkaan tulpaksi (tromboembolia).
- B. Embolus on siis verenkierron mukana siirtynyt minkä tahansa massan muodostama tulppe.
 - 1. Tromboembolia eli irronnut trombi on yleisin aiheuttaja (99%).
- C. Muita mahdollisia materiaaleja emboluksille ovat esim. kolesteroliembolia, rasvaembolia, ilmaembolia ja amnionembolia.
 - 1. Kolesteroliembolia on peräisin valtimon seinämän rikkoutuneesta ateroomasta.
 - 2. Rasvaembolia syntyy yleensä luunmurtuman seurauksena, kun luuytimen rasvaa vapautuu ja kulkee verenkierron kautta keuhkokapillaareihin ja jopa aivojen pieniin suoniin.
 - a. Rasvapartikkelit tukkivat sekä suoraan että trombositien aggregaatiota aiheuttamalla verisuonia.
 - b. Ilmenee dyspneana, neurologisina oireina ja petekkiaihottumana erityisesti rinnan alueella.
 - 3. Ilmaemboliassa verenkiertoon pääsee tai syntyy kaasukuplia. Voi tapahtua esimerkiksi kirurgisissa leikkauksissa (kuten laparoskooppisissa suoliston leikkauksissa) tai sukeltajantaudissa (dekompressiotauti).
 - a. Korkeassa paineessa sukeltajan verenkiertoon ja kudoksiin liukenee paljon typpikaasua.
 - b. Jos nousu takaisin pinnalle toteutetaan liian nopeasti, tätä tyyppiä ei ehditä hengittää ulos ja sukeltajan verenkiertoon ja kudoksiin syntyy kuplia.
 - c. Ilmenee nivel- ja lihaskipuina (bends), hengityksen vaikeutena (chokes) ja jopa keskushermoston häiriintymisellä.
 - d. Hoidetaan puhtaan hapen hengittämisellä ja painekammiohoidolla.
 - 4. Amnionembolia voi syntyä synnytyksen yhteydessä, kun amnionnestettä vapautuu äidin verenkiertoon (harvinaisia, n. 1/40 000 synnytystä).

- a. Ilmenee hengenahdistuksena, syanoosina, sokkina ja lopulta kouristuksina ja tajuttomuutena.
- b. Alkuoireista selvinneille yleensä kehittyä keuhkoedeema ja DIC (amniotestien materiaali on tromboogeenistä).
- c. 80% tapauksista fataaleja.

II. KEUHKOEMBOLIA

- A. Lähes aina tromboembolioita, yleensä alaraajalaskimosta lähtöisin (SLT).
 - 1. Laskimoissa syntyvät tromboemboliat jäävät lopulta keuhkoverenkiertoon (ellei ole esteväliseinän aukkoa, joka mahdollistaisi paradoksaalisen embolian).
 - B. Pienet emboliat päätyvät pieniin keuhkovaltimohaaroihin eivätkä aiheuta kliinisesti merkittäviä oireita (itsestään rajoittuvia)
 - 1. Lisäksi, keuhkoja ”ruokkii” kaksi eri valtimostoa (pulmonaariset sekä bronkiaaliset valtimot), joten vaikka pieni embolia tukkisi pienen valtimon, tämän valtimon ruokkima alue ei infarktoituisi.
 - C. Keskikokoiset ja suuret emboliat tukkivat keskikokoisia keuhkovaltimoita, ja aiheuttavat normaalisti hemorragian ilman infarktia.
 - 1. Jos potilaalla on valmiiksi kompromisoitu bronkusten verenkierto (vasemman kammion vajaatoiminta), voi seurata myös infarkti (punainen, kiilanmuotoinen).
 - 2. Ilmenevät hengenahdistuksena, veriyskänä, pleuriittisena rintakipuna ja pleuraalisena effuusiona.
 - 3. Vahvasti epäiltäessä keuhkoemboliaa voidaan tehdä spiraalitietokonekromografia tai alaraajojen kaikututkimus.
 - 4. D-dimeerit ovat koholla.
 - D. Jos embolia on erityisen kookas, pystyy se jäämään ratsastamaan keuhkovaltimoiden runkohaaraan (satulaembolia).
 - 1. Voi johtaa oikean kammion akuuttiin ylikuormitukseen (akuutti cor pulmonale) ja äkkikuolemaan.
 - E. Keuhkoembolioilla on suuri uusiutumisriski ja usein toistuvat keuhkoemboliat voivat organisoidessaan aiheuttaa pulmonaalista hypertensiota.
- ## III. VALTIMOVERENKIERRON EMBOLIAT
- A. Systemiset tromboemboliat ovat yleensä (80%) peräisin sydämen vasemman puoliskon muraalisista trombeista.
 - B. Yleensä kulkevat alaraajoihin (75%), joskus aivoihin (10%).



Kuva 4.1. Petekkia, purppura, ekkymoosi



Kuva 4.2. Zahnin linjat