



**SAVONIA**

AMMATTIKORKEAKOULUTUTKINTO

SOSIAALI-, TERVEYS- JA LIIKUNTA-ALA

# THROMBOTRACK SOLO – HYYTYMISANALYSAATTO- RIN TYÖOHJE BIOANALY- TIIKAN OPISKELIJOILLE

TE -

Leeni Tapiola

KIJÄ/T:

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Koulutusohjelma Bioanalytiikan koulutusohjelma	
Työn tekijä(t) Leeni Tapiola	
Työn nimi Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointin työohje bioanalytiikan opiskelijoille	
Päiväys	21.3.2016
Sivumäärä/Liitteet	39/1
Ohjaaja(t) Sanna Kolehmainen	
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Savonia-ammattikorkeakoulu	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Veren hyytyminen on monimuotoinen tapahtumasarja, jossa tarvitaan pääosin veriplasmassa olevista monista hyytymistekijöistä koostuvaa hyytymisjärjestelmää. Hyytymisjärjestelmän toiminta voi häiriintyä monista syistä. Hyytymistutkimukset antavat tärkeää tietoa potilaan veren hyytymisjärjestelmän toimivuudesta. Hyytymistutkimuksia tarvitaan esimerkiksi akuutin verenvuodon selvittelyssä ja sen hoidon seurannassa, antikoagulaatiohoidon (varfariini, hepariini) monitoroinnissa ja vaikutuksen arvioinnissa sekä hyytymishäiriöiden (vuoto- ja tukostaipumuksien) diagnostiikassa ja riskin arvioinnissa. Hyytymistutkimukset muodostavat suuren osan kliinisessä (hematologian) laboratoriossa analysoiduista näytteistä ja ne ovat siten merkittävä osa laboratoriohoitajan/bioanalytiikon työtä. Hyytymistutkimukset ovat alttiita monenlaisille erityisesti preanalyttisille virhelähteille. Ylivoimaisesti yleisimmin käytetty hyytymistutkimus on tromboplastiiniajan määrittäminen plasmasta (P-TT) sekä sen INR-tulostus.</p> <p>Savonia-ammattikorkeakoululle on vastikään hankittu uusi hyytymisanalysointilaitteisto, Axis-Shieldin Thrombotrack Solo, jolla voidaan mitata hyytymisaikaa sekunteina ja saada sen INR-tulostus sitraattiplasmasta. Mittaus perustuu hyytymisen aiheuttamaan näytteen viskositeetin muutokseen.</p> <p>Opinnäytetyö syntyi tarpeesta saada uudelle hyytymisanalysointilaitteistolle työohje. Opinnäytetyön tarkoituksena oli laatia Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointilaitteen työohje bioanalytiikan opiskelijoiden käyttöön kliinisen hematologian opintojaksoille käytännön työskentelyn avuksi ja tueksi. Opinnäytetyön tavoitteena oli, että selkeiden työohjeiden avulla bioanalytiikan opiskelijat pystyvät käyttämään laitetta vaivattomasti ja turvallisesti. Lisäksi opinnäytetyön tavoitteena oli, että työohje tukee bioanalytiikan opiskelijoiden oppimista ja ammatillista kehittymistä. Henkilökohtaisena tavoitteena oli kehittää omaa ammatillista kasvua ja asiantuntijuutta syventämällä tietämystä hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmästä sekä sen tutkimuksista. Tavoitteena oli myös oppia laatimaan työohje.</p> <p>Opinnäytetyö on toiminnallinen kehittämistyö, ja sen toimeksiantaja on Savonia-ammattikorkeakoulu. Opinnäytetyö koostuu kahdesta osasta: opinnäytetyöraportista ja tuotoksesta. Raportissa käsitellään hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmää, hyytymisjärjestelmän häiriöitä, Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointilaitetta, sillä suoritettavia hyytymistutkimuksia, hyytymistutkimusten laatua sekä hyvän työohjeen laadintaa. Raportin pääasiallisena lähdemateriaalina on käytetty hematologian oppikirjoja. Toiminnallisen opinnäytetyön tuotoksena valmistui työohje Thrombotrack Solo -analysointilaitteen käyttöön bioanalytiikan opiskelijoille kliinisen hematologian opintojaksoille.</p>	
Avainsanat	
hyytymisjärjestelmä, tromboplastiiniaika, INR-arvo, Thrombotrack Solo, työohje	

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Degree Programme of Biomedical Laboratory Science			
Author(s) Leeni Tapiola			
Title of Thesis Working instructions of Thrombotrack Solo- coagulation analyzer for biomedical laboratory science students			
Date	21.3.2016	Pages/Appendices	39/1
Supervisor(s) Sanna Kolehmainen			
Client Organisation /Partners Savonia University of Applied Sciences			
<p>Abstract</p> <p>Coagulation is a part of hemostasis, a regulated process by which blood is maintained in liquid state inside the vessels. Coagulation is the process that arrests bleeding at the site of vascular injury by forming a clot. Coagulation system consists of coagulation factors that are found in the plasma and synthesized mainly by the liver. During coagulation the coagulation factors become activated in a cascade manner to produce thrombin that converts soluble fibrinogen into insoluble meshwork of fibrin gel. Disorders of coagulation can result in bleeding or obstructive clotting. Coagulation tests are used to assess the function of the coagulation system. Coagulation tests build up large amount of samples analyzed in the clinical (hematology) laboratory and thus they are a significant part of medical laboratory scientists' daily work. Coagulation tests are vulnerable to many kinds of preanalytical errors. Most commonly used coagulation test is thrombin time measured from plasma (P-TT) and its corresponding INR-value.</p> <p>Coagulation analyzer Thrombotrack Solo by Axis-Shield can be used to measure coagulation time in seconds and to calculate its INR-value from citrated plasma. The measurement is based on detection of the viscosity change which occurs upon clot formation.</p> <p>The new coagulation analyzer was missing work instruction and the purpose of the thesis was to compose that work instruction of Thrombotrack Solo -coagulation analyzer for students in biomedical laboratory science. The objective of the thesis was to help students using the Thrombotrack Solo-coagulation analyzer in practice in the class of clinical hematology easily and safely. The aim of the thesis was to support learning of students in biomedical laboratory science and to promote their occupational growth. My personal aim was to educate myself in the field of hemostasis and coagulation analysis and to learn to compose work instructions.</p> <p>The approach applied in the thesis was functional. The thesis is composed of two parts, the report and the work instruction of Thrombotrack Solo. The report deals with hemostasis and coagulation system, disorders of coagulation and anticoagulation treatment, coagulation laboratory analysis, quality aspects of coagulation testing, Thrombotrack Solo -coagulation analyzer and how to make a good work instruction. Hematology textbooks are used as main references. The production gives step by step instructions of how to use Thrombotrack Solo analyzer for coagulation time measurement.</p>			
Keywords			
coagulation system, thrombin time, INR-value, Thrombotrack Solo, work instruction			

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO .....	6
2	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄT.....	8
3	VEREN HEMOSTAASI- JA HYYTYMISJÄRJESTELMÄ .....	9
3.1	Primaarihemostaasi.....	9
3.1.1	Trombosyyttien adheesio ja aktivaatio.....	9
3.1.2	Trombosyyttien aggregaatio .....	10
3.2	Pysyvä hemostaasi.....	11
3.2.1	Hyytymistekijät .....	11
3.2.2	Ulkoinen aktivaatiotie .....	13
3.2.3	Sisäinen aktivaatiotie.....	13
3.2.4	Hyytyminen kolmivaiheisesti .....	13
3.3	Fibrinolyysi .....	14
3.4	Veren hyytymisen säätely .....	15
3.5	Hyytymisjärjestelmän häiriöt.....	15
3.5.1	Vuototaipumus.....	16
3.5.2	Tukostaipumus .....	17
3.6	Antikoagulaatiohoidot ja niiden laboratorioseuranta .....	17
4	THROMBOTRACK SOLO – HYYTYMISANALYSAATTORI JA SILLÄ SUORITETTAVAT HYYTYMISTUTKIMUKSET .....	19
4.1	Thrombotrack Solo – hyytymisanalysaattori .....	19
4.1.1	Thrombotrack Solon mittausperiaate .....	19
4.1.2	Analysaattorin käyttö.....	20
4.2	Hyytymistutkimusten preanalytiikka .....	21
4.2.1	Potilaan esivalmistelu .....	21
4.2.2	Hyytymistutkimusten näytteenotto .....	21
4.2.3	Hyytymistutkimusnäytteiden käsittely ja lähettäminen .....	23
4.3	Tromboplastiiniaika plasmasta (P-TT).....	24
4.4	Tromboplastiiniaika, INR-tulostus, plasmasta (P-INR).....	24
5	OPINNÄYTETYÖN TOTEUTTAMINEN .....	26
5.1	Hyvä työohje .....	26
5.2	Toiminnallinen opinnäytetyö .....	27

5.3	Opinnäytetyöprosessin kuvaus .....	27
6	POHDINTA.....	29
6.1	Opinnäytetyön eettisyys ja luotettavuus .....	29
6.2	Tavoitteiden toteutuminen.....	30
6.2.1	Tuotos.....	30
6.2.2	Henkilökohtaiset tavoitteet .....	31
	LÄHTEET .....	34
	LIITE 1: THROMBOTRACK SOLO – HYYTYMISANALYSAATTORIN KÄYTTÖOHJE: TROMBOPLASTIINIAJAN MITTAUS THROMBOTEST-REAGENSILLA .....	37

## 1 JOHDANTO

Hyytymistutkimukset antavat tärkeää tietoa potilaan veren hyytymisjärjestelmän ja sen osatekijöiden toimivuudesta. Hyytymistutkimuksia käytetään apuna monilla lääketieteen osa-alueilla, esimerkiksi akuutin verenvuodon selvittelyssä ja sen hoidon seurannassa, antikoagulaatiohoidon (varfariini, hepariini) monitoroinnissa ja vaikutuksen arvioinnissa sekä hyytymishäiriöiden (vuoto- ja tukostaipumukset) diagnostiikassa ja riskin arvioinnissa (Leinonen 2015). Hyytymistutkimukset muodostavat suuren osan kliinisessä laboratoriossa analysoitavista näytteistä ja ovat siten merkittävä osa laboratoriohoitajan/bioanalyytikon työtä. Ylivoimaisesti yleisimmin käytetty hyytymisjärjestelmän toimintaa mittaava laboratoriotutkimus ja samalla yksi kliinisen laboratorion yleisimmistä tutkimuksista on tromboplastiiniajan määrittäminen plasmasta (P-TT) sekä sen INR-tulostus (P-INR). Yksistään Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) perusterveydenhuollossa tehtiin vuonna 2010 yhteensä 355 506 P-INR tutkimusta 26 559 potilaasta (Helin 2014). Tavallisin indikaatio P-INR määrittämiselle on oraalisen antikoagulantin varfariinin (kauppanimeltään Marevan) seuranta. Varfariinia käytti vuonna 2007 75 – 84 -vuotiaista 15 % ja yli 85-vuotiaista joka neljäs (Puhakka 2011). Väestön ikääntyessä ja indikaatioiden laajentuessa varfariinihoidon aloittavien asiakkaiden määrä edelleen vain kasvaa vuosittain. Hyytymistutkimuksille on tyypillistä, että niitä joudutaan toistamaan usein seurattaessa hoitovasteita ja kliinisen tilanteen muuttuessa. (Mahlamäki 2004, 310; Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 275; Leinonen 2015.)

Nykyiset hyytymisanalyysaattorit ovat laadukkaita ja hyvin pitkälle automatisoituja. Hyytymisanalyysaattorien kirjo ulottuu massatuotantoon tarkoitetuista ”isoista myllyistä” pienempiin pikamittareihin. (Leinonen 2015.) Tämän opinnäytetyön tarkoitus on tehdä Savonia-ammattikorkeakoululle vastikään opetuskäyttöön hankitun uuden, pienille tutkimusmäärille tarkoitetun hyytymisanalyysaattorin Thrombotrack Solon työohje bioanalytiikan opiskelijoiden ja opettajien käyttöön hematologian opintojaksoille. Sain aiheen toimeksiantona Savonia-ammattikorkeakoululta maaliskuussa 2015. Aiheen valintaan vaikutti kiinnostukseni elimistön hyytymisjärjestelmää ja hyytymistutkimuksia kohtaan sekä käytännön tarve työohjeelle.

Tämä opinnäytetyö on toiminnallinen kehittämistyö, joka koostuu opinnäytetyöraportista ja tuotoksesta (liite 1). Perehtyminen hyytymisen biologiaan on edellytys hyytymismäärittysten preanalytiikan, käytettävien menetelmien toiminnan ja virhelähteiden ymmärtämiselle ja siten laadukkaalle hyytymisanalytiikalle (Leinonen 2015). Opinnäytetyöraportissa käsitelläänkin mahdollisimman monipuolisesti elimistön hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmän toimintaa sekä sen häiriöitä. Lisäksi raportissa käsitellään antikoagulaatiohoitoja ja niiden laboratorioseuranta sekä Thrombotrack Solo -hyytymisanalyysaattoria, sen mittausperiaatetta sekä hyytymistutkimuksia ja niiden preanalytiikkaa. Opinnäytetyöraportti on rajattu siten, että siinä käsitellään niitä hyytymistutkimuksia, joita Thrombotrack Solo -hyytymisanalyysaattorilla analysoidaan. Opinnäytetyön raportissa käsitellään myös hyvän työohjeen laatimista. Opinnäytetyön eettisiä näkökulmia ja tavoitteiden toteutumista tarkastellaan pohdinnassa.

Opinnäytetyön tuotoksena laaditaan käyttökelpoinen ja selkeä Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointilaitteen käyttöohje Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijoille kliinisen hematologian opintojaksolle. Opinnäytetyön ja käyttöohjeen tavoitteena on helpottaa hyytymislaitteen käyttöä ja tukea opiskelijoiden käytännön harjoittelua. Lisäksi opinnäytetyön tavoitteena on edistää ja tukea bioanalytiikan opiskelijoiden oppimista ja itsenäistä työskentelyä hematologian opintojaksolla. Henkilökohtaisena tavoitteenani on kehittää omaa ammatillista osaamistani ja syventää tietämystäni elimistön hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmästä, hyytymisanalytiikasta sekä erityisesti hyytymistutkimusten laatuun vaikuttavista seikoista. Tavoitteenani on myös oppia laatimaan hyvä käyttöohje.

## 2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄT

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on laatia käyttökelpoinen ja selkeä Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointilaitteen työhje Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijoille kliinisen hematologian opintojaksolle. Opinnäytetyön ja työhjeen tavoitteena on helpottaa hyytymislaitteen asianmukaista ja turvallista käyttöä ja tukea opiskelijoiden käytännön harjoittelua kliinisen hematologian opintojaksolla. Tämän opinnäytetyön tavoitteena on lisäksi edistää Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijoiden oppimista kliinisen hematologian opintojaksolla sekä tukea heidän ammatillista kasvua, asiantuntijuuden kehittymistä ja itsenäistä työskentelyä.

Opinnäytetyö liittyy vahvasti bioanalytiikan ydinosaamisalueisiin, joihin kuuluvat muun muassa laboratoriotutkimusprosessin preanalyttisen, analyttisen ja postanalyttisen vaiheen osaaminen sekä menetelmä- ja laatuosaaminen. Hyytymistutkimukset ovat herkkiä erityisesti preanalyttisille virhelähteille, joten on tärkeää, että hyytymisnäytteitä ottaessa ja hyytymistutkimuksia suorittavilla laboratoriohoitajilla ja bioanalytiikoilla on tarvittava tietämys hyytymistutkimusprosessin kaikista vaiheista ja hyytymislaitteen toimintaperiaatteista. (Opetusministeriö 2006; Savonia 2011.)

Opetusministeriön (2006) mukaan bioanalytiikan ammattitaidon perustana ovat kliinisen laboratoriotieteen ja sitä tukevien muiden tieteenalojen teoreettinen tieto ja sen soveltaminen käytäntöön. Oman ammatillisen kasvun ja asiantuntijuuteni kehittymisen näkökulmasta tavoitteenani onkin syventää teoretietoani ihmisen hyytymisjärjestelmästä, sen häiriöistä, erilaisista hyytymistutkimuksista ja niiden kliinisestä merkityksestä sekä hyytymistutkimusten laatuun vaikuttavista seikoista. Bioanalytiikan ammattivaatimukseen kuuluu tuottaa luotettavia laboratoriotutkimustuloksia, joita käytetään asiakkaan terveydentilan arviointiin ja terveyden edistämiseen (Opetusministeriö 2006). Tavoitteeni on, että opinnäytetyön myötä valmiuteni luotettavien hyytymistutkimustulosten tuottamiseen paranevat. Tavoitteenani on oppia hyytymisanalysointilaitteen toiminta- ja mittausperiaatteista sekä tietenkin analysointilaitteen varsinaisesta käytäntöä laboratoriohoitajan näkökulmasta. Tavoitteenani on opinnäytetyön tehtyäni hyödyntää hankkimaani tietämystä aihealueesta entistä laadukkaampien hyytymistutkimusten suorittamisessa kliinisen hematologian laboratoriossa. Lisäksi tavoitteenani on myös kyetä jakamaan asiantuntijuuttani tarvittaessa työtovereilleni, muulle hoitohenkilökunnalle sekä asiakkaille/potilaille esimerkiksi hyytymistutkimuksiin valmistautumisessa.

Bioanalytiikan työnkuvaan kuuluu myös työ- ja toimintaohjeiden kehittäminen (Opetusministeriö 2006), ja yksi henkilökohtaisista tavoitteistani on oppia laatimaan hyvä, selkeä käyttöohje, joka helpottaa ja tukee hyytymisanalysointilaitteen käyttöä. Toivon, että opinnäytetyön myötä valmiuteni ja taitoni hyvien työohjeiden tekemiseen paranevat. Tavoitteenani on myös vahvistaa tieteellisen kirjoittamisen ja erityisesti asianmukaisen lähdeviittaustekniikan taitojani.



### 3 VEREN HEMOSTAASI- JA HYYTYMISJÄRJESTELMÄ

Hemostaasi (lat. *haemostasis*) on in vivo homeostaattinen prosessi, joka ylläpitää veren virtausta verisuonistossa (Bonar, Favaloro ja Adcock 2010). Jos verisuonen seinämä vaurioituu, hemostaasisjärjestelmä pyrkii pysäyttämään syntyneen verenvuodon muodostamalla vauriokohtaan hyytymän ja toisaalta rajoittamaan muodostuneen hyytymän paikalliseksi, niin että verisuoneen ei syntyisi tulpaa. Hemostaasi edellyttää sen osatekijöiden eli verisuonen seinämän ja sitä ympäröivien kudosten, trombosyyttien eli verihitaleiden, plasman hyytymisjärjestelmän, hyytymisen säätelyjärjestelmän ja fibrinolyyttisen järjestelmän tasapainoista ja hienovaraista yhteistyötä. Hemostaasissa voidaan erottaa kolme osaa samanaikaisesti toimivassa tapahtumaketjussa: primaarihemostaasi, plasman hyytymisjärjestelmä sekä fibrinolyysi eli hyytymän liuotus. Plasman hyytymisjärjestelmää (hyytymisen etenemistä hyytymiskaskadin välityksellä) kutsutaan myös pysyväksi hemostaasiksi tai sekundaarihemostaasiksi. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 275; Mahlamäki 2004, 310.) Tämän opinnäytetyön aiheen kannalta juuri plasman hyytymisjärjestelmä on olennaisin, joten sitä käsitellään muita hemostaasin osia tarkemmin.

#### 3.1 Primaarihemostaasi

Primaarihemostaasilla tarkoitetaan verisuonen vaurioitumista seuraavia ensimmäisiä tapahtumia hyytymän muodostumisessa. Primaarihemostaasin osia ovat verisuonen seinämän rakenteet ja veressä kiertävät trombosyytit. Primaarihemostaasin tuloksena verisuonen seinämän vauriokohtaan muodostuu trombosyyttitulppa vain muutamissa sekunneissa. Välittömästi verisuonivaurion synnyttyä arteriolien ja pienten arterioiden seinämän sileät lihakset supistuvat (vasokonstriktio) ja veren virtaus vaurioalueella vähenee. Normaalisti verisuonen sisäpintaa verhoavan endoteelin eli yhdenkertaisen levyepiteelisolukerroksen rakenteet ovat hyytymistä estäviä eli inhiboivia, mutta verisuonen vaurioituttua endoteelin alta paljastuu hyytymistä aktivoivia rakenteita, joista tärkeimpinä von Willebrand-tekijää (VWF), kollageeniä ja kudostekijää. Mitä syvempi verisuonivaurio on, sitä voimakkaampia hyytymistä käynnistäviä tekijöitä endoteelin alta paljastuu. Näiden paljastuvien rakenteiden vaikutuksesta hidastuneen verivirran trombosyytit kiinnittyvät ensin verisuonen vaurioituneeseen pintaan. Tätä kutsutaan adheesioksi. Kiinnittyessään vauriokohtaan trombosyytit aktivoituvat, jolloin niiden muoto muuttuu. Ne paljastavat pinnalleen molekyylejä, joiden avulla ne kiinnittyvät toisiinsa. Tätä kutsutaan aggregoitumiseksi. Lisäksi trombosyyttien aktivoituessa niiden sisältämät granulat tyhjenevät, jolloin hyytymisen säätelyyn vaikuttavia aineita vapautuu solunulkoiseen tilaan. Yksi vapautuvista aineista on tromboksaani A<sub>2</sub>, joka aiheuttaa vasokonstriktiota ja lisää merkittävästi trombosyyttien aggregoitumista. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 276; Mahlamäki 2004, 310 – 311; Lassila 2007, 32.)

##### 3.1.1 Trombosyyttien adheesio ja aktivaatio

Trombosyyttien tärkein tehtävä on kuljettaa hyytymisjärjestelmä verisuonen vauriokohtaan. Trombosyytit tarttuvat suonen seinämään erityisten adheesio- eli tarttumisreseptorien välityksellä. Tarttumisreseptorit osallistuvat myös trombosyyttien aktivaatioon.

Tärkeimpiä trombosyyttien tarttumisreseptoreita ovat glykoproteiini Ib/IX/V -kompleksi, joka tunnistaa von Willebrand -tekijän, glykoproteiini Ia/IIa, joka tunnistaa kollageenin sekä glykoproteiini IIb/IIa, joka edistää trombosyyttien tarttumista toisiinsa ja auttaa tunnistamaan von Willebrand -tekijän. Von Willebrand -tekijä on keskeinen primaarihemostaasin ylläpitäjä, joka pysäyttää trombosyytit verivirrasta trombosyyttireseptoriensa glykoproteiini Ib:n ja glykoproteiini IIbII-Ia:n välityksellä. Von Willebrand -tekijä tunnistaa myös kollageenin ja suojaa hyytymistekijää VIII inaktivaatiolta. Von Willebrand -tekijää on plasmassa ja lisäksi endoteelisolut erittävät sitä reagoidessaan trombiinin, fibriinin, histamiinin tai adrenaliinin kanssa. Verisuonen vaurioituttua von Willebrand -tekijä tarttuu nopeasti reseptoriensa välityksellä vauriokohdasta paljastuneeseen kollageeniin ja virtaavan veren trombosyytteihin pysäyttäen niitä tehokkaasti ja tuoden niitä kontaktiin vaurioituneen verisuonipinnan kanssa nopeissakin virtausolosuhteissa. Lisäksi von Willebrand -tekijä kiinnittää trombosyytit toisiinsa. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 277; Lassila 2007, 34.)

Trombosyyttien kiinnittyminen verisuonen seinämään saa aikaan niiden aktivaation. Aktivaation tärkein tavoite on käynnistää trombosyytin pinnalla solukalvomuutoksia, jotka edistävät hyytymistä. Aktivaation seurauksena trombosyytit levittäytyvät haavapinnalle ja niiden solukalvot paikallistavat hyytymisjärjestelmän aktivaation. Aktivoituneet trombosyytit vapauttavat varastorakkuloistaan erilaisia aktivaattoreita, jotka edistävät veritulpan muodostumista ja haavan paranemista. Osa aktivaattoreista on trombosyyttien autoaktivaattoreita, kuten välittäjäaineet serotoniini ja tromboksaani A2 sekä adenosiinidifosfaatti (ADP). Serotoniini ja tromboksaani A2 aiheuttavat myös verisuonten supistumista, jolloin veren virtaus vähenee ja trombosyyttien tarttuminen verisuonen vauriokohtaan tehostuu. Aktivoituneet trombosyytit vapauttavat myös trombogeenisiä tekijöitä eli veren hyytymätekijöitä, adheesioligandeja, hyytymistekijöitä V, XI ja XIII sekä haavan paranemisen aloittavia kasvutekijöitä ja immuunipuolustukseen ja tulehdukseen osallistuvia tekijöitä, kuten P-selektiiniä ja CD40-ligandia. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 277; Lassila 2007, 34 – 35.)

### 3.1.2 Trombosyyttien aggregaatio

Trombosyytit aggregoituvat eli tarttuvat toisiinsa trombosyyttispesifisen reseptorin, glykoproteiini IIb/IIIa välityksellä. Yhdessä lepotilassa olevassa trombosyytissä on yli 50 000 glykoproteiini IIb/IIIa -reseptoria, ja aktivaatiossa niiden määrä tuplaantuu. Glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorien välittämänä plasman ja trombosyyttien von Willebrand -tekijä sekä fibrinogeeni liimaavat trombosyyttejä toisiinsa löyhäksi trombosyyttitulpaksi. Von Willebrand -tekijä tarttuu trombosyyttireseptoriin parhaiten nopeassa ja fibrinogeeni taas hitaassa virtauksessa. Trombosyyttien autoaktivaattorit (serotoniini, tromboksaani A2 ja ADP) nopeuttavat aggregaatiota ja varmistavat von Willebrand -tekijän ja fibrinogeenin tarttumisen aiheuttamalla glykoproteiini IIb/IIIa:n muodonmuutoksen. Von Willebrand -tekijä ja fibrinogeeni pystyvät tunnistamaan vain aktivoituneita trombosyyttejä, joten normaalisti ne kiertävätkin veressä erillään trombosyyteistä. (Lassila 2007, 35.)

## 3.2 Pysyvä hemostaasi

Samanaikaisesti primaarin hemostaasin kanssa käynnistyy pysyvä hemostaasi eli sekundäärinen hemostaasi. Pysyvä hemostaasi on plasman hyytymistekijöiden aktivoitumiseen perustuva hyytymisjärjestelmä, joka stabiloi syntyneen trombosyyttitulpan muodostamalla fibriiniä. Ilman fibriiniä trombosyyttitulppa hajoaa noin vuorokauden kuluessa ja vuoto alkaa uudelleen. Hyytymisjärjestelmän tehtävänä on muodostaa entsyymaattisen ketjureaktion (hyytymiskaskadin) lopputuotteena trombiinia. Kuvassa 1 on esitetty hyytyskaskadin toiminta. Trombiini on entsyymi, joka vaikuttaa niin trombosyyttien aktivaatioon, fibriiniverkon muodostumiseen kuin hyytymisjärjestelmän tehostamiseen takaisinkytkentämekanismien. Trombiinia syntyy trombosyyttien ja muiden solujen pinnalla. Hyytymiskaskadissa yksi aktivoitunut entsyymi muuttaa ketjun seuraavan proentsyymin aktiiviseen muotoonsa pilkkomalla tästä osan pois, ja tämä taas aktivoi ketjun seuraavan proentsyymin ja niin edelleen. Tärkeitä osatekijöitä hyytymiskaskadissa ovat myös solukalvopinnat (negatiivisesti varautuneita fosfolipidipintoja) sekä metalli-ionit, lähinnä  $\text{Ca}^{2+}$ , joita tarvitaan hyytymistekijöiden kiinnittymiseen solukalvoihin ja aktivoimiseen. Hyytymisjärjestelmän toiminnalle on ominaista reaktion kiihtyminen edetessään, sillä kukin molekyyli aktivoi ison joukon seuraavan entsyymin molekyyliä. Toisaalta reaktioketjun eteneminen voi kuitenkin helposti myös keskeytyä, mikä on herkän säätelyn kannalta olennaista. (Mahlamäki 2004, 312; Lassila 2007, 37; Nienstedt, Hänninen, Arstila ja Björkqvist 2014, 180.)

Perinteisesti pysyvä hemostaasi kuvataan jakamalla hyytymistapahtumat kahteen osaan, niin sanottuun sisäiseen ja ulkoiseen aktivaatioreittiin. Tämä jako helpottaa laboratoriotutkimusten tulosten tulkintaa käytännössä. Hyytymistä voidaan kuvata myös kolmivaiheisesti: (1) hyytymisen alkaminen hyytymistekijä VII:n aktivoituessa, (2) hyytymisen voimistuminen muun muassa hyytymistekijä X:n aktivoituessa ja (3) trombiinin muodostuminen. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 278 - 279.)

### 3.2.1 Hyytymistekijät

Hyytymistekijöiksi kutsutaan hyytymisreaktioon osallistuvia entsyymejä ja muita aineita, ja ne numeroidaan roomalaisin kirjaimin I-XIII (Nienstedt ym. 2014, 181). Hyytymistekijät on kuvattu taulukossa 1. Suurin osa hyytymistekijöistä on seriiniproteaaseja, joiden aktivaatioon tarvitaan fosfolipidipintoja ja kalsiumia. Hyytymistekijöistä protrombiini sekä tekijät VII, IX ja X ovat K-vitamiinista riippuvaisia, ja niitä tuotetaan maksassa. Ne sisältävät solukalvojen fosfolipideihin sitoutuvia gamma-karboksyloituneita glutamyyliähteitä. Varfariinihoidon teho perustuu juuri gammakarboksylaation estoon, jolloin solukalvositoutuminen heikkenee ja hyytymistekijöiden toiminta häiriintyy. Hyytymistekijöihin kuuluu lisäksi kofaktoreita, jotka ovat proteiineja tai glykoproteiineja. Näitä ovat plasmaperäiset tekijät V ja VIII sekä suonon seinämän trombomoduliini ja kudostekijä. Kudostekijä nopeuttaa ja trombomoduliini puolestaan hidastaa hyytymistä. Plasman hyytymistekijät kiertävät veressä inaktiivisina ja aktivoituvat tartuttuaan solukalvopintaan. Hyytymistekijöiden sitoutuminen solukalvoille paikallistaa ja tehostaa hyytymistä, ja sitoutuminen myös suoja aktiivisia hyytymistekijöitä inhibiittoreiltaan. (Lassila 2007, 37.)

TAULUKKO 1: Hyytymistekijät (Chris 2015.)

<b>Hyytymistekijä</b>	<b>Missä tuotetaan</b>	<b>Hyytymisreitti (sisäinen/ulkoinen)</b>	<b>Aktivaattori</b>	<b>Toiminta</b>	<b>Puutos</b>
<b>I</b> fibrinogeeni	maksa	ulkoinen ja sisäinen	trombiini	trombosyyttien aggregaatio, muuttuessaan fibriniiksi stabiloi tulpan	
<b>II</b> protrombiini	maksa	ulkoinen ja sisäinen	protrombiiniaktivaattori	aktivoidaan trombiiniksi (IIa), joka puolestaan aktivoi fibrinogeenin fibriniiksi	
<b>III</b> tromboplastiini, kudostekijä	trombosyytit, vaurioituneet endoteelisolut	ulkoinen ja sisäinen	verisuonen vaurio	aktivoi tekijän FVII	
<b>IV</b> kalsium	luusto, (ravinto)	ulkoinen ja sisäinen		aktivoi muita hyytymistekijöitä	
<b>V</b> labiili tekijä, prokonvertiini	maksa, trombosyytit	ulkoinen ja sisäinen	trombiini	Tekijä FX:n kofaktori	
<b>VII</b> stabiili tekijä		ulkoinen ja sisäinen	FIII (kudostekijä)		
<b>VIII</b> antihemofiilinen tekijä (AHF), antihemofiilinen globuliini (AHG), antihemofiilinen tekijä A	verisuonen sisäpintaa verhoava endoteeli, trombosyytit (tulppa)	sisäinen	trombiini	muodostaa FIXa-FVIIIa-kompleksin (tenaasin), joka aktivoi tekijän FX	Hemofilia A
<b>IX</b> antihemofiilinen tekijä B	maksa	sisäinen	FXI ja kalsium	muodostaa FIXa-FVIIIa-kompleksin (tenaasin), joka aktivoi tekijän FX	Hemofilia B
<b>X</b> Stuart Prower tekijä, Stuart tekijä	maksa	ulkoinen ja sisäinen	FVII (ulkoinen) / FIX+FVIII+kalsium (sisäinen)	muodostaa FXa-FVa-kompleksin, joka aktivoi protrombiinia, joka muuttuu trombiiniksi	
<b>XI</b> antihemofiilinen tekijä C	maksa	sisäinen	FXII	aktivoi tekijän FIX	Hemofilia C
<b>XII</b> Hagemanin tekijä	maksa	sisäinen		aktivoi tekijän FXI	
<b>XIII</b> fibriniä stabiloiva tekijä (FSF), fibrinaasi	maksa		trombiini ja kalsium	fibrinin lujittuminen	

### 3.2.2 Ulkoinen aktivaatiotie

Ulkoinen aktivaatiotie (extrinsic pathway) on elimistön kannalta tärkeämpi osa hyytymisen aktivaatiotietä kuin sisäinen aktivaatiotie. Ulkoinen aktivaatiotie aktivoituu, kun verisuonen seinämän vaurioitua kudostekijä eli tromboplastiini (eri kudosten soluissa oleva pintaproteiini) pääsee kosketuksiin veren hyytymistekijöiden kanssa. Kudostekijää on erityisen paljon adventitiassa eli verisuonen sidekudoksissa ulkokalvossa, ja sitä syntetisoivat paitsi sileät lihassyöt myös makrofagit. Tulehdustiloissa kudostekijää on havaittu myös kiertävässä veressä. Tromboplastiini tarttuu aluksi aktivoituneeseen hyytymistekijä VII (VIIa, a=aktivoitunut) muodostaen sen kanssa kompleksin, joka aktivoi tekijän X suoraan tai epäsuorasti aktivoimalla ensin tekijä IX:n. Tekijä IXa yhdessä kofaktorinsa FVIIIa:n kanssa muodostaa kompleksin (tenaasin), joka aktivoi tekijää X. FXa yhdessä kofaktorinsa FVa:n kanssa puolestaan muodostaa kompleksin, joka aktivoi protrombiinia (protrombinaasikompleksi). Reaktion lopputuloksena syntyy aktiivista trombiinia, joka muuttaa fibrinogeenin fibriniiksi. Trombiini pilkkoo fibrinogeenista kaksi peptidiä, fibrinopeptidi A:n ja B:n, jolloin muodostuu liukoisia fibriniinimonomeereja. Fibriniinimonomeerit muodostavat edelleen fibriniipolymeerejä. Liukenematon tukos syntyy, kun fibrini haaroittuu ja trombiinin aktivoima tekijä XIII muodostaa fibriniisäikeiden välille kovalenttisia sidoksia, jotka stabiloivat fibrinihiyytymän. (Mahlamäki 2004, 312; Lassila 2007, 38.)

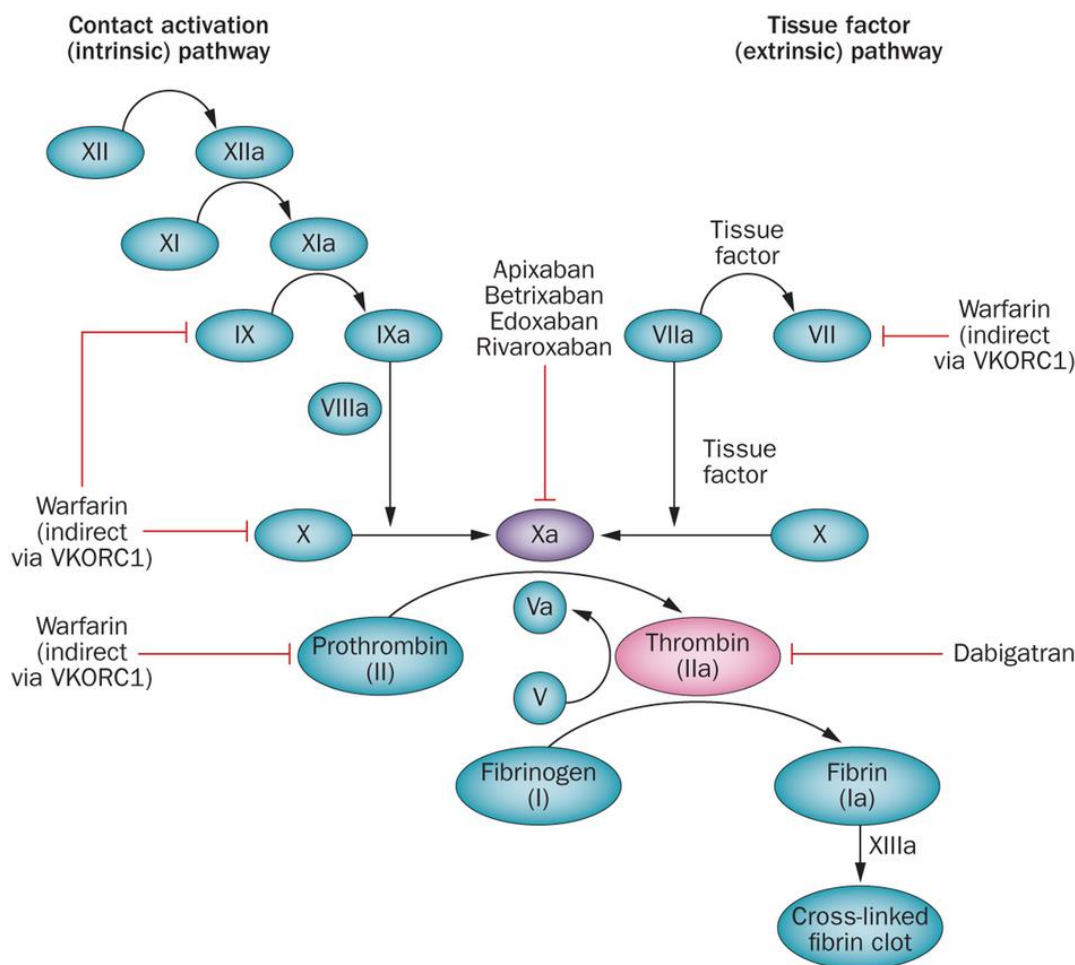
### 3.2.3 Sisäinen aktivaatiotie

Sisäinen aktivaatiotie (intrinsic pathway) aktivoituu, kun verisuonen vaurioitua paljastuu "vieraita pintoja", kuten kollageenisyytiä. Trombosyytit joutuvat kosketuksiin näiden rakenteiden kanssa ja tarttuvat toisiinsa ja ympäristöönsä. Samalla hyytymistekijä XII muuttuu aktiiviseksi muodokseen XIIa, joka edelleen entsyymaattisesti aktivoi hyytymistekijä XI:n. Aktivoitunut XI puolestaan aktivoi IX:n ja niin edelleen. Sisäisen reitin fysiologista merkitystä ei tarkalleen tunneta. (Mahlamäki 2004, 312; Nienstedt ym. 2014, 181.)

### 3.2.4 Hyytyminen kolmivaiheisesti

Hyytymistä voidaan tarkastella sisäisen ja ulkoisen aktivaatioreitin lisäksi jakamalla se kolmeen vaiheeseen, jotka ovat hyytymisen alkaminen, hyytymisen voimistuminen ja hyytymisen eteneminen. Hyytyminen alkaa kudostekijää kantavan solun pinnalla, kun kudostekijä muodostaa kompleksin aktivoituneen FVII (FVIIa) kanssa. Kudostekijä-FVIIa -kompleksi puolestaan aktivoi FX:n, joka tuottaa trombiinia (IIa). Tässä vaiheessa tuotetun trombiinin määrä on kuitenkin niin pieni, ettei se riitä muuttamaan fibrinogeeniä fibriniiksi. Hyytymisen voimistumisvaiheessa trombosyytit ja muut hyytymistekijät aktivoidaan trombiinin suuren määrän tuotantoa varten. Aloitusvaiheessa tuotettu pieni määrä trombiinia aktivoi niin aktivoituneista trombosyyteistä vapautuneen FV:n trombosyyttien pinnalla, trombosyytin pinnalle sitoutuvan FVIII:n kuin FXI:n. Hyytymisen etenemisvaiheessa tuotetaan suuri määrä trombiinia trombosyyttien pinnalla. FIX, jonka kudostekijä-VIIa -kompleksi myös aktivoi, sitoutuu trombosyytin pinnalla tekijään FVIIIa:n ja aktivoi tekijän X. Plasman inhibiittorit eivät pysty helposti hajottamaan FIXa:ta, joten se jatkaa FX:n aktivointia. Aktivoitunut FX sitoutuu trombosyytin

pinnalla FVa:han ja aktivoi protrombiinin, jolloin muodostuu tarpeeksi trombiinia muuttamaan fibrinogeeni fibriniiksi. (Nayak, Rai ja Gupta 2012, 281.)



Kuva 1. Hyytymiskaskadin toiminta ja erilaisten antikoagulaatiolääkkeiden vaikutuskohteet (Sabir, Khavandi, Brownrigg ja Camm 2014.)

### 3.3 Fibrinolyysi

Hyytymisen kanssa tasapainossa on oltava fibriniin pilkkoutuminen eli fibrinolyysi. Fibrinolyysi rajoittaa hyytymän muodostumista ja rajaa hyytymän paikalliseksi. Fibrinolyysin avulla fibriniinipat pois-tuvat paranemisvaiheessa (Nienstedt ym. 2014, 182). Fibrinolyttinen järjestelmä aktivoituu hyytymisen käynnistyttyä, ja hyytymisjärjestelmän tapaan sekin on monimuotoisesti säädelty entsyymaattinen järjestelmä. Tärkein fibrinolyttinen entsyymi on plasmiini, jota muodostuu proteolyttisesti pilkkoutumalla inaktiivisesta proentsyymistä plasminogeenista fibrinihyytymän pinnalla. Näin plasmiinia on vain sen toimintakohteessa eikä juurikaan vapaana plasmassa. Fibrinolyysin tasapainoa pitävät yllä monet plasminogeenin aktivaattorit ja inhibiittorit sekä antiplasmiini. Kun plasmiini hajottaa fibrinogeeniä ja fibriniä, syntyy hajoamistuotteita, jotka estävät hyytymistä ja joiden määrityksellä on merkitystä yleistyneen suonensisäisen hyytymishäiriön DIC:n toteamisessa. (Mahlamäki 2004, 313.)

### 3.4 Veren hyytymisen säätely

Elimistöllä on monia keinoja rajoittaa hyytymän muodostumista ja kohdentaa se juuri vauriokohtaan (Mahlamäki 2004, 313). Veren hyytymisen säätelyssä endoteelilla ja plasman proteiineilla on tärkeä rooli. Endoteelin ansiosta hyytymä muodostuu vain suonivaurion alueelle, sillä hyytymän muodostumisen aiheuttava trombiini saa endoteelisolun tuottamaan antitromboottisia ja vasodilatoivia eli verisuonia laajentavia aineita. Paitsi että endoteeli useiden eri mekanismien avulla säätelee hyytymisjärjestelmää, se tuottaa myös trombosyyttien tarttumiseen ja aktivoitumiseen vaikuttavia tekijöitä, kuten typpioksidia ja prostasykliiniä. Nämä aineet estävät trombosyyttejä aiheuttamalla vasodilataation, jolloin trombosyyttiadheesio vauriokohtaan pienenee sekä korottamalla trombosyyttien aktivaatiokynnystä. Endoteeli kontrolloi trombosyyttien aktivaatiota myös erittämällä ADP:tä pilkkovaa entsyymiä, ektoADPaasia. ADP:tä vapautuu aktivoituneista trombosyyteistä ja se lisää trombosyyttiaktivaatiota. (Lassila 2007, 39.)

Endoteelin avulla trombiini säätelee omaa muodostumistaan. Trombiinilla on tähän kolme eri mekanismia: trombomoduliini, hepariinisulfaatti ja kudostekijäperäinen hyytymisen estäjä. Trombomoduliini esiintyy endoteelisolukalvolla ja trombiinin tarttuessa siihen muodostuu kompleksi, joka aktivoi plasman proteiini C:n. Proteiini C taas inaktivoi proteiini S:n avulla tekijät Va ja VIIa, mikä inhiboi uuden trombiinin muodostumista. Tekijä V on suurimmaksi osaksi plasmassa, mutta 20 % siitä sijaitsee trombosyytin varastorakkuloissa ja ilmaantuu trombosyytin aktivaatiossa solukalvolle edistäen hyytymistä. Hyytymässä VIII irtoaa VWF:sta, aktivoituu ja osallistuu tekijä X:n aktivaatioon. Jos aktivoitunut tekijä VIII ei pääse tenaasikompleksiin, aktiivinen proteiini C inaktivoi sen. Fibrinolyysin yhteydessä muodostuva plasmiinikin pystyy inaktivoimaan tekijöitä V ja VIII, ja näin fibrinolyysi omasta puolestaan säätelee hyytymistä. (Lassila 2007, 40.)

Keskeisin hyytymisen säätelijä plasmassa on antitrombiini III, joka on fysiologisesti tärkein trombiinin estäjä. Antitrombiini III muodostaa trombiinin kanssa inaktiivisen kompleksin (Mahlamäki 2004, 314). Se estää myös hyytymistekijöitä IXa, Xa, XIa ja XIIa. Endoteelisolun tehostaa antitrombiinin vaikutusta pinnassaan olevan hepariinisulfaatin avulla. Heparinihoito perustuu juuri hepariinisulfaatin antitrombiinia tehostavaan vaikutukseen. Pienimolekyylinen hepariini estää parhaiten tekijä Xa:ta ja fraktioimaton hepariini trombiinia. Trombiini pystyy suojautumaan antitrombiinia vastaan parhaiten sitoutumalla fibriniin, jolloin se pysyy aktiivisena hepariinista huolimatta. Kolmas trombiinimuodostuksen säätelymekanismi on endoteelisolujen trombiinin stimuloimana erittämä kudostekijän käynnistämisen hyytymisen estäjä, TFP1 (tissue factor pathway inhibitor). TFP1 estää kudostekijän ja hyytymistekijä VIIa:n lisäksi hyytymistekijä Xa:ta. (Lassila 2007, 40.)

### 3.5 Hyytymisjärjestelmän häiriöt

Veren hyytyminen on monimutkainen tapahtumasarja, jossa tarvitaan verihutaleita ja monia veriplasmassa olevia hyytymistekijöitä. Hyytymisjärjestelmä voi häiriintyä monien sairauksien ja joidenkin lääkkeiden käytön seurauksena. Hyytymishäiriöitä voivat aiheuttaa joskus myös hyytymistekijöi-

den perinnölliset muutokset. Hyytymishäiriöt voivat ilmetä monin eri tavoin, kuten tavallista runsaampina vuotoina vammojen, kirurgisten toimenpiteiden tai kuukautisten yhteydessä, vuotoina ilman havaittavaa vammaa ja/tai laajojen mustelmien ilmestymisenä iholle itsestään. Iholle, erityisesti sääriin, voi ilmestyä myös punapilkkuista ”ihottumaa”, jota kutsutaan purppuraksi. Tietyt hyytymishäiriöt, etenkin hemofiliat, aiheuttavat nivelen sisäisiä vuotoja. Myös toistuvat nenäverenvuodot voivat olla merkki hyytymishäiriöstä. Kuitenkaan läheskään aina tavallista runsaampi verenvuoto ei tarkoita yleistä hyytymishäiriötä, vaan voi johtua paikallisista rakenteellisista syistä. (Salonen 2013.)

### 3.5.1 Vuototaipumus

Vuototaipumuksen aiheuttava hemostaasin häiriö voi olla hankinnainen tai perinnöllinen, ja kummasakin tapauksessa häiriö voi olla trombosyyttiperäinen tai hyytymistekijäperäinen. Vuototaipumuksen voi aiheuttaa myös poikkeava fibrinolyysi tai verisuonen seinämän tai sidekudoksen rakenteen poikkeavuus. Useimmiten lisääntynyt vuototaipumus johtuu veren hyytymistä ehkäisevistä lääkkeistä. Näitä ovat esimerkiksi asetyyliisalisyylihappo (aspiriini), varfariini (Marevan), hepariini, klopido greeli, prasugreeli, tikagrelori, apiksabaani, rivaroksabaani ja dabigatraani. Myös tulehduskipulääkkeet, jotkut masennuslääkkeet sekä omega-3-valmisteet heikentävät veren hyytymistä ja voivat siten lisätä vuotoriskiä. Vuotovaaraa lisääviä sairauksia ovat muun muassa vaikeat maksasairaudet, munuaisten vajaatoiminta, vaikeat infektiot, jotkin syöpämuodot sekä eräät veritaudit, kuten leukemiat, polysytemiat ja trombosytopeniat (trombosyyttien puutos). Verenvuotohäiriö voi syntyä myös perinnöllisen geenimuutoksen eli mutaation seurauksena. Tällaisia verenvuototauteja ovat esimerkiksi von Willebrandin tauti, hemofiliat ja Oslerin tauti. (Salonen 2013; Mäkipernaa 2013.)

Epäily verenvuototaipumuksesta varmistetaan laboratoriotutkimuksella. Laboratoriotutkimukset voidaan jakaa seulontatutkimuksiin ja spesifeihin tutkimuksiin. Seulontatutkimuksien epäherkkyyden takia poikkeavat löydökset niissä ovat yleensä kliinisesti merkitseviä. Lievissä vuototaudeissa seulontakokeiden tulokset ovat normaaleja ja häiriön syyn selvittämiseksi tarvitaan jatkotutkimuksia erikoislaboratorioissa. Seulontatutkimuksiin lukeutuu trombosyyttimäärän selvittäminen, P-APTT (tromboplastiiniaika, aktivoitu, partiaalinen), P-TT (tromboplastiiniaika) ja P-INR (tromboplastiiniajan INR-tulostus). P-APTT on sisäisen hyytymisjärjestelmän ja P-TT taas ulkoisen hyytymisjärjestelmän seulontatutkimus. Muita seulontatutkimuksia ovat fibrinogeenin pitoisuuden määrittäminen (pienentynyt pitoisuus voi aiheuttaa vuototaipumuksen) sekä trombosyyttien toimintatutkimus PFA-laitteella. Jos potilaalla on vuotoa, mutta trombosyyttimäärä, P-APTT ja P-TT/P-INR ovat normaalit, on kyseessä todennäköisesti von Willebrandin tauti tai trombosyyttien toimintahäiriö. Tällöin jatkotutkimuksina määritetään von Willebrand – tekijä sekä VIII ja mahdollisesti trombosyyttien toimintatutkimus. Jos trombosyyttien määrä ja niiden toiminta ovat normaaleja, vuototaipumuksen syy voi olla hyytymistekijävaje. Jos APTT ja TT/INR ovat myös normaaleja, potilaalla tuskin on vaikeaa hyytymistekijävajetta. Lievän hyytymistekijävajeen tai tekijän XIII puutos ei kuitenkaan ole poissuljettu. Jatkotutkimuksiin on aiheutta, jos seulontakokeen tulos ovat poikkeava, tai jos potilaalla on vuototaipumusta normaalista seulontakokeesta huolimatta. Jatkotutkimuksiin kuuluu muun muassa erikoislaboratorion (esim. SPR Veripalvelu, HUSLAB) tutkimuksia yksittäisistä hyytymistekijöistä, useiden hyytymistekijöiden pakettitutkimuksia tai trombosyyttien biokemiallisia ja toiminnallisia tutkimuksia. (Mäkipernaa 2013.) Ne



eivät kuitenkaan kuulu tämän opinnäytetyön aiheen piiriin, joten niitä ei käsitellä tässä yhteydessä enempää.

### 3.5.2 Tukostaipumus

Lisääntynyt tukosalttius altistaa veritulpan muodostumiseen verisuonessa. Tunnettu tukosalttius (trombofilia) voi olla hankittu tai perinnöllinen. Yleisimmät perinnölliset tukosalttiuksiltilat ovat hyytymistekijä V:n geenimuunnos, joka johtaa niin sanottuun aktivoituneeseen proteiini C:n resistenssiin sekä protrombiinin geenimuunnos. Harvinaisempia trombofilioita ovat elimistön luonnollisten, antitromboottisten tekijöiden (antitrombiini, proteiini C, proteiini S) vajeet. Perinnöllisissä trombofilioissa tukosriskiin vaikuttaa se, ovatko mutaatiot homotsygoottisia (peritty molemmilta vanhemmilta, suurentunut riski) vai heterotsygoottisia (peritty toiselta vanhemmalta, pienempi riski). Ei-perinnöllisiä tukosalttiuksiltiloja ovat mm. fosfolipidi-vasta-aineoireyhtymä (lupusantikoagulantti, beeta-2-glykoproteiini-vasta-aine ja/tai kardiolipinivasta-aine). Lisäksi lisääntyneen tukostaipumusta aiheuttavan hyytymistekijä VIII:n ylimäärä voi olla perinnöllinen tai tulehdusreaktion liittyvä pitkäaikainen ominaisuus. Hankinnaisia tukosalttiuksiltiloja voi syntyä myös erilaisissa sairaustiloissa, kuten vaikeissa tulehduksissa, syöpäsairauksissa tai pitkittyneessä, yli 3 vuorokauden vuodelevossa. (Armstrong, Joutsikorhonen, Laasila, Asmundela ja Lassila 2015.)

### 3.6 Antikoagulaatiohoidot ja niiden laboratorioseuranta

Antikoagulaatiohoito varfariinilla (Marevan) on terveydenhuollossa yleistä. Varfariini on antikoagulantista tällä hetkellä ainoa peroraalinen eli suun kautta otettava tablettimuotoinen, pitkäaikaiseen antikoagulaatiohoitoon hyväksytty lääkeaine. Väestön ikääntyessä ja indikaatioiden laajentuessa varfariinihoidon piiriin tulevien asiakkaiden määrä kasvaa vuosittain 5 – 10 %. Puhakan (2011) mukaan vuonna 2007 varfariinia käytti 75 – 84 -vuotiaista 15 % ja yli 85-vuotiaista 25 %. Marevan-reseptejä kirjoitettiin vuonna 2010 124 000. Varfariinihoito on haastavaa, sillä hoidon tehoon ja komplikaatioon vaikuttavat monet tekijät, kuten potilaan ikä, paino, sukupuoli, ravinto, farmakogeneettiset tekijät, muut sairaudet sekä lääkitykset. Monien yhteisvaikutuksiensa takia varfariini aiheuttaa lääkeaineista eniten ongelmia. Varfariinihoito aloitetaan vakioannoksella ja vakaa hoitotasoa saavutetaan muutaman vuorokauden kuluttua. Varfariinihoidon alussa INR-seuranta tapahtuu 1 – 2 kertaa viikossa ja myöhemmin tavallisesti noin 3 – 4 viikon välein. Annoksen muutoksen näkymiseen INR-arvossa menee noin 2 – 5 vuorokautta. Varfariinihoidon yhteydessä aloitetaan myös pienimolekyylinen hepariini (LMWH) syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoidossa, ja se lopetetaan vasta kun INR-arvo on ollut halutulla tasolla vähintään kaksi vuorokautta. (Puhakka 2011; Joutsikorhonen ja Koski 2010, 288.)

Lääkevasteen arviointi laboratoriotutkimuksella on tärkeää turvallisen ja tehokkaan antikoagulaatiohoidon toteuttamisessa. Eri antitromboottisten lääkkeiden monitorointitarve vaihtelee kuitenkin suuressi: varfariini vaatii joka potilaalla toistuvaa monitorointia hoitotasapainon saavuttamiseksi ja yllä-

pitämiseksi, kun taas joidenkin lääkeaineiden kohdalla monitorointia voidaan tarvita vain erityistilanteissa. Monitorointia käytetään paitsi hoitotasapainon löytämiseksi myös ennaltaehkäistäessä tai hoidettaessa komplikaatioita, esim. toimenpiteiden yhteydessä, hoitotehon epäonnistuessa tai verenvuodossa. (Puhakka 2011; Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 288.)

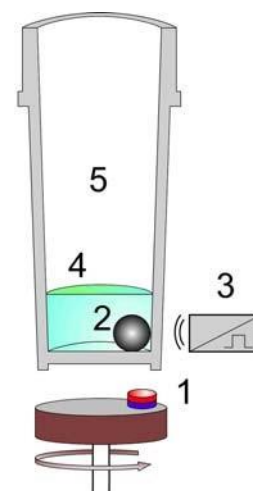
## 4 THROMBOTRACK SOLO – HYYTYMISANALYSAATTORI JA SILLÄ SUORITETTAVAT HYYTYMISTUTKIMUKSET

### 4.1 Thrombotrack Solo – hyytymisanalysointilaitteisto

Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointilaitteisto on Axis-Shieldin valmistama yksikanavainen koagulometri, jolla voidaan määrittää hyytymisaktiivisuus ja INR-arvo kokoverestä, plasmasta ja kapillaariverestä. Koagulaatio havaitaan hyytymän muodostumisen aiheuttamasta viskositeetin muutoksesta. Laittevalmistajan mukaan tämä patentoitu systeemi mahdollistaa kaikkien hyytymisen parametrien (tromboplastiiniajan, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan, fibrinogeenin ja hyytymiskijäaktiivisuuden) mittaamisen kokoverestä ja plasmasta. Laitteeseen voi liittää automaattipipetin (starttipipetin), jolloin mittaus käynnistyy pipetin painalluksesta. Laitteisto mittaa hyytymisaikaa ja laskee tuloksen myös INR-yksiköinä, sillä edellytyksellä että laitteen muistiin on syötetty normaaliaika ja reagenssin ISI-arvo. (Axis-Shield PoC AS 2009; Medinor Finland 2015.)

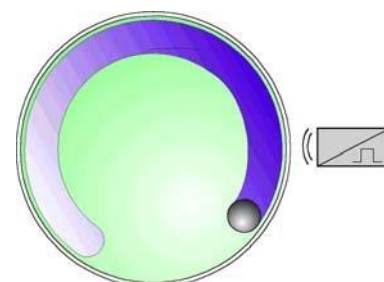
#### 4.1.1 Thrombotrack Solon mittausperiaate

Kuva 1 havainnollistaa Thrombotrack Solon mittausperiaatetta. Kyvetin (5) alapuolella on magneetti (1), joka saa metallikuulan (2) pyörimään. Näin kyvettiin pipetoitu näyte (4) homogenisoituu optimaalisesti ja hellävaraisesti. Sensori (3) monitoroi metallikuulan pyörimistä. Hyytymisen seurauksena näytteen viskositeetti muuttuu, mistä seuraa pallon pysähtyminen tai liike kohti kyvetin keskiosaa. Molemmissa tapauksissa sensori viestittää muutoksesta ja pysäyttää mittauksen. Näin hyytymän muodostuminen havaitaan luotettavasti eikä samea plasma häiritse mittauksia. (Axis-Shield 2009.)



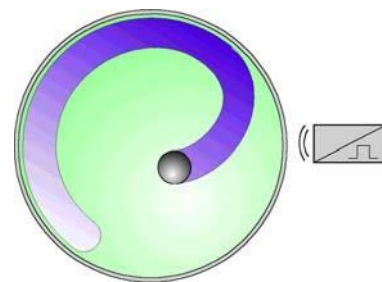
Kuva 2. Thrombotrack Solon mittausperiaate (Axis-Shield 2009.)

Kun hyytyminen alkaa, näytteen viskositeetti muuttuu, mikä vaikuttaa pallon liikkeeseen. Kun vahva hyytymä muodostuu, pallo pysähtyy kyvetin reunalle kuten kuvassa 2. Sensori havaitsee tämän ja pysäyttää mittauksen. (Axis-Shield 2009.)



Kuva 3. Vahva hyytymä saa pallon pysähtymään (Axis-Shield 2009.)

Heikko hyytymä taas suuntaa palloa kohti kyvetin keskusosaa kuvan 3 mukaisesti. Sensori havaitsee pallon suunnan muutoksen ja pysäyttää mittauksen. Näytteen sameus ei vaikuta mittaukseen kummassakaan tapauksessa. (Axis-Shield 2009.)



Kuva 4. Heikko hyytymä saa pallon kaartumaan kohti kyvetin keskiosaa (Axis-Shield 2009.)

#### 4.1.2 Analysaattorin käyttö

Thrombotrack Solo -hyytymisanalysaattori on verrattain helppokäyttöinen. Laitteeseen kytketään virta laitteen takapaneelissa olevasta virtanäppäimestä. Laitteen keskellä olevaan näyttöön ilmestyy teksti "cold", joka pysyy näytöllä niin kauan, kunnes laite on saavuttanut oikean käyttölämpötilan. Kun laitteen yläosassa olevat inkubaatiopaikat ovat lämmenneet ja mittaus voidaan aloittaa, näyttöön ilmestyy teksti "0,0". Laite on tällöin valmis hyytymismittauksia varten. Huoneilman ollessa noin 23 °C inkubaatiopaikkojen lämpeneminen kestää 10 – 15 minuuttia. (Medinor Finland 2015.)



Kuva 5. Thrombotrack Solo – hyytymisanalysaattori (Tapiola 2015.)

Laitetta käytetään kahden etupaneelin alaosassa olevan näppäimen avulla, joista vasemmanpuoleisessa lukee "Reset/Incubation" ja oikeanpuoleisessa "Start". "Start"-näppäimestä voidaan aloittaa manuaalisesti laskenta, jos starttipipettiä ei ole käytössä. Kun "Start"-näppäintä painetaan, näyttö alkaa laskea kolmesta sekunnista alaspäin ja nollan sekunnin kohdalla reaktion mittaus alkaa. Samalla hetkellä lisätään näyte (tai starttireagenssi). Savonian ammattikorkeakoululla on kuitenkin käytössä starttipipetin, joten näppäintä ei tarvitse käyttää. Kun mittaus loppuu, tulos esitetään ensin sekunteina. Painamalla "Start"-näppäintä saadaan näkyviin tuloksesta laskettu INR-arvo. Painamalla "Start"-näppäintä toistamiseen, hyytymisaika sekunteina palaa jälleen näytölle. "Reset/Incubation"-näppäin nolaa laskimen mittauksen jälkeen ja näyttöön ilmestyy "0,0". Kun ajastin näyttää lukemaa "0,0", voidaan inkuboinnin kestoa säätää sekunti kerrallaan painamalla "Reset/Incubation" – näppäintä. Desimaalipilkku vilkkuu säädön aikana inkubaatioajan erottamiseksi

koagulaatioajasta. Painamalla "Reset/Incubation" – näppäintä säädön jälkeen laite on taas valmiina seuraavaan määrittelykseen. (Medinor Finland 2015.)

Thrombotrack Solo -analysointilaitteella mitattaessa tarvitaan näytteeksi 30 ul laimentamatonta plasmaa sekä 250 ul reagenssia. Tarvittava määrä kyvettejä asetetaan inkubaatiopaikoille ja jokaiseen kyvetiin lisätään metallikuula. Reagenssia pipetoidaan 250 ul kyvetiin ja annetaan sen sitten esilämmitä 5 minuuttia. Tämän jälkeen kyveti siirretään mittauksia varten mittauspaikalle. Mittaus käynnistyy, kun starttipipetillä pipetoidaan 30 ul plasmaa mittauskyvetiin. Kyvetin alapuolella oleva magneetti pyörittää metallikuulaa. Sensori havainnoi metallikuulan pyörimistä. Hyytymän muodostumisen seurauksena viskositeetti muuttuu ja tämä aiheuttaa sen, että kuula joko pysähtyy kokonaan (vahva hyytymä) tai harhautuu kohti kyvetin keskiosaa (heikko hyytymä). Molemmissa tapauksissa sensori viestittää muutoksesta ja pysäyttää mittauksen. Laite rekisteröi hyytymisajan, joka tulee näytölle näkyviin sekunteina. Ennen seuraavaa mittauksia täytyy painaa "Reset/Incubation" -näppäintä, jolloin laite nollaa aikaisemman tuloksen ja on valmiina uuteen mittaukseen. (Axis-Shield 2009; Medinor Finland 2015.)

## 4.2 Hyytymistutkimusten preanalytiikka

### 4.2.1 Potilaan esivalmistelu

Hyytymistutkimusnäytteenottoon pätevät yleiset esivalmisteluohjeet. Huslabin toimintaohjeen "Näytteenotto hyytymistutkimuksia varten HUS-piirin ulkopuolisille laboratorioille" mukaan hyytymisnäytteet tulisi pyrkiä ottamaan aamulla ja vain kevyen aterian jälkeen, paastoa ei kuitenkaan edellytetä. Useissa laboratorioissa INR-potilaita kuitenkin ohjeistetaan saapumaan laboratorioon aamun ruuhkaisimpien tuntien jälkeen. Tupakointia, alkoholia ja ruumiillista rasitusta tulisi välttää edeltävän vuorokauden aikana. Tulokseen ja/tai sen tulkintaan vaikuttavat potilaan mahdollinen hemostaasiin vaikuttava lääkitys (antitromboottiset lääkkeet, korvaushoidot) sekä akuutit tilanteet, kuten vuoto, infektio, raskaus, maksan tai munuaisten toiminta, anemia ja trombosyyttimäärä. Tulosten tulkitsijalla tulisi olla tarkat tiedot näistä tuloksen ja/tai sen tulkintaan vaikuttavista tekijöistä. (Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013.)

### 4.2.2 Hyytymistutkimusten näytteenotto

Hyytymistutkimukset ovat alttiita monille preanalyttisille virhelähteille. Hemostaasi aktivoituu helposti verinäytteitä otettaessa (Mahlamäki 2004, 314.), ja hyvä preanalytiikka onkin edellytys luotettavien hyytymistutkimusten suorittamiselle. Näytteenotossa ja näytteen käsittelyssä pyritään estämään kudostekijän joutuminen näytteeseen, hyytymisjärjestelmän aktivoituminen ja plasman solukontaminaatio. Laadukas näyte turvataan hyvällä näytteenottotekniikalla, asianmukaisilla välineillä sekä oikeilla toimintatavoilla. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 276.)

Useimmat hyytymistutkimukset otetaan 3,2 % (109 mmol/L) natriumsitraattia ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) sisältäviin yleensä sinikorkkisiin näyteputkiin kansainvälisen sopimuksen mukaisesti. Yleisimmin käytettyjä ovat noin 3 ml:n putket. Erikoistapauksissa kuten vauvojen ja lasten tai todella hankala-suonisten potilaiden kohdalla näyte voidaan ottaa pienempään, esimerkiksi 1ml:n putkeen. Näytteenotossa tulee käyttää mahdollisimman isoa neulaa, mielellään 21 – 19 G. Pienempi neula (alle 25 G) voi aiheuttaa hemolyyysiä. Näytteet voidaan ottaa vakuumi-, siipi- tai avoneulalla. Hyytymistutkimusnäytteet suositellaan otettavaksi ilman puristussidettä eli staasia. Jos staasi on liian pitkään kiristettynä tai liian tiukalla, se aiheuttaa hemokonsentraatiota. Staasin takia hydrostaattinen paine nousee laskimoverenkierrossa, jolloin veriplasma ultrafiltroutuu ja konsentroituu eli suurimolekyylisten aineiden, kuten proteiinien, hyytymistekijöiden ja solujen osuus verenkierron lisääntyy. Lisäksi staasi aiheuttaa trombosyyttien, joidenkin hyytymistekijöiden ja fibrinolyysin aktivoitumista. (Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013; Clinical Laboratory Standard Institute 2008.)

Hyytymisnäyte otetaan yleensä ensimmäisenä näytteenä. Kuitenkin jos potilaasta on pyydetty myös veriviljelyt, järjestys on seuraava: ensin veriviljelyt, sitten hukkaputki (lisäaineeton putki tai sitraattiputki) ja näiden jälkeen hyytymistutkimusputki. Tutkimusten mukaan otettaessa P-TT/-INR-näytettä avo- tai vakuumitekniikalla hukkanäytettä ei tarvita. Sen sijaan siipineulaa käytettäessä hukkanäyte on otettava aina, jotta hyytymistutkimusputki ei jäisi vajaaksi siipineulan letkun ilmatilavuuden takia. On tärkeää, että hyytymistutkimukset otetaan atraumaattisesti: piston täytyy onnistua hyvin ja osua suoraan suoneen. Suonta ei saa etsiä neulaa siirtelemällä eikä suoni saa rikkoontua tai pullistua näytettä otettaessa. Jos ensimmäinen pisto menee pieleen, uusi pisto tehdään eri suoneen. Näyteputken tulee täytyä vaivatta ja merkkiviivaan saakka, jotta antikoagulantin ja veren suhde on oikea eli 9:1. Täyttöaste saa poiketa korkeintaan +/- 10 %. Täyttöasteen merkkäuskäytäntö vaihtelee eri valmistajien putkissa: BD Vacutainer -putkissa merkkiviiva osoittaa sallitun miniminäytemäärän (10 % alle suosituksen), kun taas Greiner Vacuette ja Terumon Venosafe -putkissa merkkiviiva osoittaa oikean täyttöasteen. Jos putki jää liian vajaaksi, se laimenee liikaa sitraatilla ja hyytymisaika pidentyy. Jos taas putki täyttyy yli merkkiviivan, hyytymisen saattaa käynnistyä in vitro ja hyytymistekijöitä kuluu, mistä aiheutuu virheellisiä tuloksia. (Mahlamäki 2004, 314; Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 276; Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013; Clinical Laboratory Standard Institute 2008.)

Putken täytyttyä verellä sitä sekoitetaan välittömästi rauhallisesti kääntelemällä 4 – 5 kertaa ylösalaisin, jotta veri ja antikoagulantti sekoittuvat. Hyytymisputkea ei saa ravistaa eikä laittaa putkisekoittajalle, sillä näytteiden liiallinen käsittely voi aiheuttaa hemolyyysiä ja/tai aktivoida trombosyyttejä ja joitakin hyytymistekijöitä. (Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013; Clinical Laboratory Standard Institute 2008.)

Hyytymistutkimusnäytteitä ei saa ottaa heparinisoidusta kanyylista. Jos hyytymistutkimusnäyte kuitenkin joudutaan ottamaan kanyylista tai katetrasta, täytyy varmistua, ettei näytteessä ole hyytymiä tai kanyylin kautta annosteltuja tai sen huuhtelemiseen käytettyjä aineita. Ennen varsinaisten hyytymisnäytteiden ottamista kanyylin kautta onkin vedettävä vähintään 5 ml (tai kuusi kertaa katetrisysteemin tilavuuden verran) hukkaverta. Näytteenotto kanyylista tai katetrasta on mainittava tutkimuslähetteessä. Jos näyte otetaan antikoaguloimattomaan näyteruiskuun, on se välittömästi (minuutin

sisällä) siirrettävä hyytymistutkimusputkeen. Ruiskua käytettäessä suositellaan tilavuudeltaan alle 20 ml ruiskua. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 276; Clinical Laboratory Standard Institute 2008.)

Näytteenottajan vastuulla on, että vain hyvin otetut näytteet tulevat analysoiduiksi. Putki ei kelpaa analysoitavaksi, jos se on otettu väärää antikoagulanttia sisältävään putkeen tai jos se on liian vajaa, täysi tai hyytynyt. Kahta vajaata hyytymisputkea ei myöskään missään tapauksessa saa yhdistää, koska veren ja antikoagulantin suhde on tällöin väärä. (Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013; Leinonen 2015.)

Vaikeaa verenvuototautia sairastavan potilaan kohdalla suurentunut verenvuotoriski tulee ottaa näytteenotossa huomioon. Trauman minimoimiseksi käytetään mieluiten neulakokoa 21 G ja siipineulaa. Staasin käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta. Verenvuototauti altistaa pitkittyneelle tai uudelleen alkavalle jälkivuodolle, joten näytteenoton jälkeen pistokohta sidotaan huolellisesti sideharsolla ja potilasta neuvotaan painamaan pistokohtaa noin 15 minuuttia sekä välttämään näytteenottokäden räsytystä vuorokauden ajan. Potilas ohjataan myös hakeutumaan lääkärin tai hoitoyksikön puoleen, jos vuoto pitkittyy, käsi turpoaa tai alkaa muodostua hematooma mahdollista hyytymistekijäkorvaushoitoa varten. Vuotokomplikaatioilla voi olla hoitamattomana vakavia seurauksia. (Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013.)

#### 4.2.3 Hyytymistutkimusnäytteiden käsittely ja lähettäminen

Hyytymistutkimusnäytteet tulisi analysoida mahdollisimman pian näytteenoton jälkeen. P-TT ja P-INR -näytteet säilyvät sentrifugoimatta tai sentrifugoituna avaamattomassa putkessa 24 tuntia huoneenlämmössä. Hyytymistutkimusnäytteet suositellaan kuitenkin sentrifugoitavan tai pakastettavan 4 tunnin sisällä näytteenotosta. Hyytymistutkimusnäytteet sentrifugoidaan laboratorikohtaisten ohjeiden mukaisesti (yleensä 10 – 15 min huoneenlämmössä, 1500 – 2500 G). Sentrifugoinnin jälkeen hemolyttiset näytteet tulee huomioida. Punasolujen hajoaminen ja sitä seuraava intrasellulaaristen tai kalvojen osasten vapautuminen plasmaan voi aiheuttaa hyytymistekijöiden aktivaatiota ja vaikuttaa siten hyytymistutkimustulokseen. Kirjallisuudessa ei kuitenkaan vallitse yhteisymmärrystä hemolyysin vaikutuksesta hyytymän muodostumiseen perustuviin mittaamenetelmiin, ja ennen kuin lisätutkimukset valottavat asiaa, hemolyttisiä näytteitä ei suositella analysoitaviksi. Hyytymisnäytteitä P-TT ja P-INR-tutkimuksia varten ei suositella säilytettäväksi jääkaappilämpötilassa, sillä se saattaa johtaa tekijän FVII aktivoitumiseen. Jos hyytymistutkimusnäytteet lähetetään analysoitavaksi, plasma tulee erotella muoviputkiin ja lähettää pakastettuna. Kiiretilanteessa näytteet voidaan lähettää erottelematta huoneenlämmössä, jos voidaan varmistua, että ne analysoidaan 8 tunnin kuluessa. Kokoverinäytteet eivät saa viilentyä liikaa eivätkä jäätyä. (Clinical Laboratory Standard Institute 2008; Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013.)

#### 4.3 Tromboplastiiniaika plasmasta (P-TT)

Plasman tromboplastiiniajan mittausta (P-TT) käytetään vuototaipumuksen selvittelyssä, maksan toiminnan selvittelyssä, K-vitamiinin aineenvaihdunnan arvioinnissa, akuutin verenvuodon selvittelyssä ja sen korvaushoidon (esim. Octaplas-plasmavalmisteen) seurannassa sekä antikoagulaatiohoidon aiheuttamien hyytymishäiriöiden toteamisessa. P-TT mittaa ulkoisen hyytymisjärjestelmän tekijöitä, tarkemmin sanottuna maksan tuottamien, K-vitamiiniriippuvien hyytymistekijöiden II (protrombiini), VII ja X yhteisvaikutusta, niin että mitattu tulos on lähes sama kuin matalimman edellä mainitun hyytymistekijän aktiivisuus. P-TT- tulos ilmoitetaan prosentteina normaalista, ja viiteväli on 70 – 130 %. P-TT seuraa melko tarkasti VII pitoisuutta, ja tämän lyhyen puoliintumisajan takia P-TT reagoi nopeasti maksan synteetikyvyn muutoksiin. P-TT -tulos laskee K-vitamiinin vajauksessa, varfariinihoidossa, yksittäisen hyytymistekijän (II, VI tai X) vajauksessa, ruokavaliolisista syistä, imeytymishäiriöissä ja joissakin tapauksissa laajakirjoisten antibioottihoitojen yhteydessä. P-TT laskee herkästi myös sepsiksen tai muun syyn aiheuttamassa yleistyneessä intravaskulaarisessa koagulaatiossa. Peroraaliset antikoagulantit (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani) saattavat alentaa P-TT-tasoa, mutta P-TT ei ole riittävän herkkä tutkimus osoittamaan niiden vaikutusta. Kuitenkin dabigatranin yhteydessä mitattava matala P-TT -tulos on merkityksellinen yhdistettynä pidentyneeseen APTT-aikaan viitaten korkeaan lääkevaikutukseen. Viitealueen ylittävien tulosten tulkinta sen sijaan on epäselvä. (Huslab 2014a; Joutsu-Korhonen & Koski 2010, 279.)

#### 4.4 Tromboplastiiniaika, INR-tulostus, plasmasta (P-INR)

P-INR -tutkimuksen indikaationa on ensisijaisesti peroraalisessa antikoagulaatiohoidossa käytetyn varfariinin (Marevan) seuranta. Varfariini on tällä hetkellä tärkein ja käytetyin antikoagulantti. Se on toistaiseksi ainoa peroraalinen tablettimuotoinen, pitkäaikaiseen antikoagulaatiohoitoon hyväksytty lääkeaine. Varfariini toimii elimistössä K-vitamiinin vastavaikuttajana muuntaen K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden (mm. II, VII, IX ja X) synteesiä, jolloin niiden toiminta estyy. (Huslab 2014b.)

Hoitotasapainon saavuttamisessa ja ylläpitämisessä käytetään tromboplastiiniaikamäärityksen INR-tulostusmuotoa, jonka käyttö yhtenäistää eri tromboplastiiniaika-menettelmien tulostason varfariinihoidon stabiilissa vaiheessa. INR on lyhenne sanoista International Normalized Ratio, ja INR-arvo saadaan laskennallisesti P-TT -tutkimuksen tuloksesta kuvion 1 mukaisesti. Kaavassa esiintyvä ISI-arvo (lyhenne sanoista International Sensitivity Index) kuvaa käytetyn tromboplastiinireagenssin vaihtelevuutta eli herkkyyttä. WHO (World Health Organization) on määrittänyt referenssitromboplastiinireagenssin, jonka ISI-arvoksi on valittu 1.0. Kaikkien käytössä olevien tromboplastiinireagenssien ISI-arvot saadaan vertaamalla niitä tähän referenssireagenssiin. Referenssireagenssin kaltaisten tromboplastiinireagenssien ISI-arvoksi saadaan 1.0, kun taas vähemmän herkkien reagenssien ISI-arvot ovat korkeampia. INR-tulostusmuoto mahdollistaa tulosten vertailun riippumatta eri laboratorioissa käytettävistä reagensseista. (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010, 288; Huslab 2014b; Brace 2001.)



$$\text{INR} = \left( \frac{\text{potilaan hyytymisaika (s)}}{\text{vertailuplasman hyytymisaika (s)}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI = reagenssin herkkyysindeksi

Kuvio 1. INR-arvon laskeminen (Fimlab, 2013.)

Terveen, antikoagulaatiohoitoa saamattoman ihmisen INR-arvo on noin 0,7 - 1,2. Laskimotromboosin profylaksiassa ja hoidossa sekä systeemisen embolisaation (esim. krooninen eteisvärinä) estossa suositeltu INR- arvo on 2,0 - 3,0. Mekaanisen tekoläpän yhteydessä suositeltu hoitotasapaino on 2,5 - 3,5. Jos INR-arvo on yli hoitoalueen potilaalla suurentunut verenvuotoriski, ja jos se on alle hoitoalueen potilaalla suurentunut tukoskomplikaatoriski. (Huslab 2014b.)

Muut peroraaliset antikoagulantit, kuten dabigatraani, rivaroksabaani ja apiksabaani, voivat nostaa INR-tasoa, mutta P-INR ei ole kuitenkaan riittävän herkkä tutkimus osoittamaan niiden vaikutusta. Kuitenkin esim. dabigatraanin yhteydessä mitattava korkea INR yhdistettynä pidentyneeseen APTT-aikaan on merkityksellinen viitaten korkeaan lääkevaikutukseen. (Huslab 2014b.)

## 5 OPINNÄYTETYÖN TOTEUTTAMINEN

### 5.1 Hyvä työohje

Hyvät työohjeet ovat perusta laitteiden turvalliselle käytölle. Ne ehkäisevät tapaturmia ja lisäävät laitteiden käyttöikä. Työohje on laadittava aina käyttäjän näkökulmasta. Ennen ohjeen laatimista tulee selvittää, minkälaiset lähtötiedot työohjeen käyttäjillä on, jotta ohjeet osataan laatia sopivan yksityiskohtaisiksi. Työohjeessa ohjeistetaan kuitenkin vain käyttäjälle tarpeelliset asiat ja tarpeettomat jätetään ohjeesta pois, etteivät ne aiheuta turhaa sekaannusta. Hyvän työohjeen laatimisen lähtökohdat ovat laitteen käyttötarkoituksen ja teknisten ominaisuuksien hyvä tuntemus. (Tukes 2015; TTY 2005.)

Työohjeessa tulee olla selkeä rakenne, looginen eteneminen ja hyvä jäsentely. Hyvä työohje on tyyliin asiatekstiä, helppolukuinen ja ymmärrettävä. Tieto tulisi esittää mahdollisimman yksinkertaisesti. Kielen ja käytettyjen termien tulisi olla mahdollisimman yksiselitteisiä ja synonyymien sekä epämääraisten ilmauksien, kuten "melko" tai "yleensä" käyttöä tulisi vältellä. Myös erikoisterminologiaa tulisi välttää ja käytetyt erikoissanat tulisi tarvittaessa selittää yleiskielellä, kun ne esiintyvät tekstissä ensimmäistä kertaa. Lauseiden tulisi olla mahdollisimman lyhyitä ja yksiselitteisiä ja yhteen lauseeseen tulisi sisällyttää vain yksi asia. Lause aloitetaan käyttäjälle tutulla asialla. Aktiivimuotoja tulisi käyttää passiivimuotojen sijaan. Puhuttelumuoto tulee valita ennen kirjoitukseen ryhtymistä, ja sen tulee säilyä johdonmukaisesti samana työohjeen alusta loppuun. Suositeltavinta on puhutella käyttäjää suoraan, sillä käyttäjän on helpompi ymmärtää suoria käskymuotoja kuin esimerkiksi passiivimuodossa kirjoitettuja ohjeita. Työohjeissa pitäisi olla myönteinen sävy: ihminen muistaa ja ymmärtää parhaiten myönteisesti esitetyt ohjeet. Kieltoja käytetään vain käyttöturvallisuuteen liittyvissä tärkeissä asioissa, esim. varoituksissa. (Tukes 2015; TTY 2005.)

Työohjeessa tulisi olla myös käyttäjää innostava ja motivoiva esitystapa. Se helpottaa oppimista ja kannustaa tutustumaan työohjeeseen tarkemmin. Visuaalinen ilme ja ulkoasu ovat tärkeitä luettavuuden, tiedon löydettävyyden ja ymmärrettävyyden kannalta. Helppolukuisuutta ja ymmärrettävyyttä lisää erilaisten värien ja kontrastien, kuvituksen, taulukoiden, selkeän asettelun sekä erilaisten kirjainkokojen ja -tyylien käyttäminen. Kuvan ja kuvatekstin tulee olla samalla sivulla ja muutenkin kuvan ja siihen viittavan tekstin mahdollisimman lähellä toisiaan. Tyhjää tilaa käytetään erottimena, uusi luku aloitetaan uudelta sivulta, avainsanoja korostetaan, esimerkiksi lihavoimalla, otsikot ja väliotsikot kertovat sisällöstä oleellisen. Käyttöohjeen otsikkohierarkian tulisi olla korkeintaan neljä otsikkotasoa. Syvempi hierarkia on lukijalle vaivalloinen. (Tukes 2015; TTY 2005.)

Työohjeita joudutaan säännöllisesti tarkastamaan ja päivittämään, joten työohjeita laadittaessa pyritään yksi asia kirjoittamaan vain yhteen paikkaan, jotta välttyään pahoilta päivitysongelmilta. Poikkeuksen tekevät varoitukset, jotka esitetään sen toiminnon yhteydessä johon ne kuuluvat sekä koostusti omana kohtanaan. (Tukes 2015; TTY 2005.)

## 5.2 Toiminnallinen opinnäytetyö

Vilka ja Airaksinen (2003) määrittelevät toiminnallisen opinnäytetyön kehittämistyöksi, jonka tavoitteena on ammatillisessa kentässä käytännön toiminnan ohjeistaminen, opastaminen, toiminnan järjestäminen tai järjeistämisen. Se voi olla esimerkiksi ammatilliseen käytäntöön tarkoitettu ohje, ohjeistus tai opas, kuten perehdyttämisoapas tai turvallisuusohjeistus. Toteutustapa voi olla esimerkiksi kirja, kansio, poster, opas tai johonkin tilaan suunniteltu näyttely tai tapahtuma. Toiminnallisessa opinnäytetyössä yhdistyvät käytännön toteutus ja sen raportointi tutkimusviestinnän keinoin. Tämä opinnäytetyö on toiminnallinen työ, joka on kaksiosainen koostuen toiminnallisesta osuudesta eli tuotoksena tehdystä kirjallisesta työohjeesta Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointilaitteen käyttöön sekä opinnäytetyöraportista. Lumpeen, Leinosen, Leinon, Faleniuksen ja Sundqvistin (2006) mukaan toiminnallisen opinnäytetyön tuotoksen tulisi aina pohjata ammattiteorialle ja sen tuntemiselle, ja siten toiminnallisen opinnäytetyöraportin tulisi aina sisältää ns. teoreettinen viitekehys. Opinnäytetyössäni tämä teoreettinen viitekehys tarkoittaa ihmisen hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmää ja hyytymistutkimuksia sekä sitä, mitä Thrombotrack Solo -hyytymisanalysointilaitteella mitataan, miten ja miksi. Raportin teoriaosuus käsittelee näitä asioita. Toiminnallisen opinnäytetyön tuotoksen toteutustapa valitaan aina kohderyhmän mukaan, niin, että tuotoksen kokonaisilmeestä käy viestinnällisin ja visuaalisin keinoin ilmi tavoitellut päämäärät. Toiminnallisen opinnäytetyöni kohderyhmänä olivat bioanalytiikan opiskelijat ja opinnäytetyön tarkoituksena oli laatia heille työohjeet, jotka tukevat heidän käytännön työskentelyään kliinisen hematologian opintojaksolla. Tuotoksen toteutustavaksi valikoitui kirjallinen työohje, joka on muodoltaan selkeä ja ymmärrettävä, helposti hahmotettava apuväline hyytymislaitteen käyttöön. (ks. Vilka ja Airaksinen 2003, 9; Lumme ym. 2006.)

## 5.3 Opinnäytetyöprosessin kuvaus

Opinnäytetyön tekeminen on opiskelijan itsenäinen, vaiheittain etenevä työprosessi, jota ohjaava opettaja tukee, ohjaa ja arvioi. Työprosessi koostuu työn suunnittelusta, toteutuksesta ja viimeistelystä. Opinnäytetyöprosessin vaiheita ovat opinnäytetyöinfoon osallistuminen, aiheen valinta, aihekuvausten tekeminen, työsuunnitelman laatiminen sekä sen esittäminen seminaarissa, opinnäytetyön työstäminen, opinnäytetyön esittäminen ja kypsyysnäyte sekä viimeisenä opinnäytetyön julkaiseminen. Opintosuunnitelman mukaiset menetelmä-opinnot tulivat olla suoritettuna hyväksytysti ennen opinnäytetyön aloittamista. (Savonia 2015a.)

Opinnäytetyöinfoon osallistuin jo ensimmäisen opiskeluvuoteni aikana 2011. Ensimmäinen ja tärkeä varsinainen vaihe opinnäytetyön tekemisessä on aiheen valinta. Opinnäytetyön aiheen tulisi olla aidosti kiinnostava sekä sellainen, että opiskelija voi opinnäytetyöprosessin aikana soveltaa ja syventää omaa ammatillista osaamistaan. Halusin opinnäytetyöaiheeni liittyvän kliiniseen hematologiaan, sillä se kiinnostaa minua kliinisen laboratoriotieteen osa-alueista eniten ja työni kautta minulla oli jo jonkinlaista kokemusta ja pohjatietoa siitä. Halusin myös tehdä työn, josta olisi käytännön hyötyä. Tutustuin valmiisiin opinnäytetyöaiheisiin opintojeni loppusuoralla, mutta niiden joukosta ei löytynyt

mieluisaa aihetta. Sain lopulta aiheeni Thrombotrack Solo-hyytymisanalysointilaitteiden laadinnasta kliinisen hematologian opettajalta maaliskuussa 2015. Savonian ammattikorkeakoululle oli edellisvuoden lopulla hankittu uusi hyytymisanalysointilaitteisto, eikä sille ollut vielä työohjeita. Opinnäytetyön aiheen valintaan vaikutti paitsi oma kiinnostukseni kliiniseen hematologiaan ja erityisesti hemostaasijärjestelmään myös käytännön tarve kyseiselle kehittämistyölle sekä haluni saada opinnäytetyöprosessi vihdoin etenemään. Toivoin myös, että opinnäytetyön tekeminen parantaisi valmiuksiani työskennellä kliinisen hematologian laboratoriossa hyytymislaitteilla. Aiheen valinnan jälkeen aloitin alustavan tiedonhaun hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmästä ja laadin aihekuvauksen, jonka tutkinto-ohjelmamme vastuopettaja hyväksyi toukokuussa 2015. Opinnäytetyöni ohjaavaksi opettajaksi nimettiin kliinisen hematologian opettaja, jolta olin aiheen saanutkin.

Aihekuvauksen hyväksymisen jälkeen aloin laatia työsuunnitelmaa, jonka esitin Savonian ammattikorkeakoululla opinnäytetyöseminaarissa syyskuussa 2015. Seminaarissa sain myös opponentit työni. Syyskuussa kirjauduin myös sähköiseen ohjaus- ja hankkeistamissopimukseen ja tutustuin laitteen käyttöön ja käytettäviin reagensseihin käytännössä Savonian ammattikorkeakoululla kliinisen hematologian luokassa. Tutustuessani laitteeseen otin siitä myös valokuvia työohjetta ja raporttia varten.

Alustavan version valmiista opinnäytetyöstä palautin joulukuussa 2015. Sain siihen ohjaajaltani korjausehdotuksia ja palautetta, joiden perusteella tein tarvittavia muutoksia ja täydennyksiä. Lähetin valmiin opinnäytetyön tarkistukseen ja äidinkielen opettajalle ja englanninkielisen tiivistelmän englannin opettajalle tarkastettaviksi maaliskuussa 2016. Valmiin opinnäytetyön esitin opinnäytetyöseminaarissa maaliskuussa 2016 ja samalla kertaa tein myös kypsyysnäytteen.

## 6 POHDINTA

### 6.1 Opinnäytetyön eettisyys ja luotettavuus

Tutkimuseettinen neuvottelukunta (TENK) on laatinut yhdessä suomalaisen tiedeyhteisön kanssa tutkimuseettiset ohjeet hyvästä tieteellisestä käytännöstä ja sen loukkausten käsittelystä. Eri tieteenaloilla on myös omat eettiset normistonsa, jotka sisältävät yksityiskohtaisempia ohjeita. Terveystieteiden huollossa tämä organisaatio on Valtakunnallinen sosiaali- ja terveysalan eettinen neuvottelukunta (ETENE). Hyvän tieteellisen käytännön noudattaminen on ensiarvoisen tärkeää kaikessa tutkimustyössä, ja tutkimusvilppi aiheuttaa vakavia seurauksia. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan mukaan hyvään tieteelliseen käytäntöön kuuluu tiedeyhteisön tunnustamien toimintatapojen noudattaminen sekä rehellisyys, yleinen huolellisuus ja tarkkuus tutkimustyössä, tulosten tallentamisessa ja esittämisessä sekä tutkimusten ja niiden tulosten arvioinnissa. Lisäksi hyvään tieteelliseen käytäntöön kuuluu tieteellisen tutkimuksen kriteerien mukaisten ja eettisesti kestävien tiedonhankinta ja tutkimusmenetelmien soveltaminen tutkimustuloksia julkaistaessa. Tutkijan tulisi myös ottaa muiden tutkijoiden työ ja saavutukset asiallisella tavalla huomioon ja suoda niille niille kuuluva arvo. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2002.)

Savonian ammattikorkeakoulun mukaan eettisyydellä opinnäytetyössä tarkoitetaan sitä tapaa, jolla opinnäytetyön tekijä suhtautuu työhönsä, sen kysymyksenasetteluun, ja niihin henkilöihin, joiden kanssa työtä tehdään. Opinnäytetyötä tehdessäni otin vastuun omasta toiminnastani ja suhtauduin työhöni vakavasti. Työlläni oli tarkoitus ja tavoitteet, jotka pyrin mahdollisimman hyvin toteuttamaan. Noudatin sopimuksia sekä sovittua tutkimusrajausta. Huomioin ja pyrin toteuttamaan ohjaajan ja opponenttien vinkit ja korjausehdotukset. Opinnäytetyössä eettiset kysymykset liittyivät Savonian mukaan muun muassa opinnäytetyön aiheen valintaan, aineiston hankintaan, aineiston analysointiin ja säilyttämiseen, käytettyjen lähteiden valintaan ja raportointiin. Eettisyys aiheen valinnassa näkyy niin, että valitsin aiheen, jolla on käyttöarvoa ja tuotoksena syntynyt työohje voidaan ottaa suoraan käyttöön Savoniassa. Hyvään tieteelliseen käytäntöön kuuluu tutkimuksen raportointi tieteelliselle tiedolle asetettujen vaatimusten mukaisesti. Opinnäytetyöni on laadittu Savonian opinnäytetyön raporttipohjalle ja se noudattaa siten Savonian opinnäytetyön raportointiohjeita. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2002; Savonia 2015b.)

Myös yksityisyyden suoja ja sen osa-alueista erityisesti tietosuojat ovat tärkeitä tutkimuseettisiä periaatteita. Yksityisyyden suoja koskevat tutkimuseettiset periaatteet jaetaan tutkimusaineiston suojaamiseen ja luottamuksellisuuteen, tutkimusaineiston säilyttämiseen ja hävittämiseen sekä tutkimusjulkaisuihin. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan mukaan tunnisteellisia aineistoja voi kerätä ja käyttää kun se on tutkimuksellisesti tarkoituksenmukaista ja tutkittavat antavat siihen suostumuksensa. Niin tärkeästä asiasta kuin onkin kyse, opinnäytetyössäni yksityisyyden suoja ei juurikaan tarvinnut ottaa huomioon, sillä käytin analyyseissä vain omaa plasmaani. (ks. Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012 – 2014.)

Eettisyys ilmenee Savonian mukaan myös kriittisenä asenteena vallitsevia käytäntöjä ja tarjolla olevia tietolähteitä kohtaan, siis lähdekritiikkinä. Opinnäytetyössäni olen pyrkinyt käyttämään mahdollisimman ajantasaista ja monipuolista lähdemateriaalia, joka on peräisin luotettaviksi arvioimistani lähteistä. Lähdeaineiston luotettavuutta olen Vilkan ja Airaksisen (2003) ohjeiden mukaan arvioinut tiedonlähteen auktoriteetin ja tunnettavuuden, lähteen iän ja laadun, lähteen uskottavuuden asteen sekä myös kirjallisen ilmaisun tyylin ja sävyn perusteella. Tiedonhaussa käytin muun muassa Medic-, Pubmed-, Science Direct ja Terveysportti – artikkelitietokantoja sekä Nelli-tiedonhakuportaalia. Oppikirjojen ja käsikirjojen käyttäminen lähteinä tulisi välttää muun muassa niiden puutteellisten lähdeviitteiden ja moneen kertaan suodatetun ja tulkitun tiedon takia (Vilka & Airaksinen 2003, 73.) Opinnäytetyössäni olen kuitenkin käyttänyt lähteinä useita hematologian oppikirjoja hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmän teoriaosuudessa. Oppikirjojen näytön aste ei ole korkein, mutta arvioin ne luotettaviksi, sillä ne ovat alansa auktoriteettien kirjoittamia, tunnettuja ja uskottavia. Perustelen oppikirjojen käyttöä lähteinä myös sillä, että niiden avulla sain parhaiten muodostettua perusymmärryksen hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmän toiminnasta kokonaisuutena. Olen pyrkinyt käyttämään alkuperäisiä eli ensisijaisia julkaisuja, sillä toissijaiset lähteet ovat ensisijaisen tiedonlähteen tulkitta, mikä lisää tiedon muuntumisen vaaraa, kuten Vilka & Airaksinen (2003) ovat todenneet. Hyvän tieteellisen käytännön loukkauksiin lukeutuu muun muassa toisen julkituoman aineiston luvaton lainaaminen eli plagiointi (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2002). Sen välttämiseksi olen pyrkinyt opinnäytetyössäni merkitsemään lähdeviittaukset ja lähdeluettelon tiedot asianmukaisesti ja täsmällisesti.

## 6.2 Tavoitteiden toteutuminen

### 6.2.1 Tuotos

Opinnäytetyön tarkoituksena oli laatia käyttökelpoinen ja selkeä Thrombotrack Solo – hyytymisanalysointilaitteen työhje Savonian ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijoille kliinisen hematologian opintojaksolle. Työhjeen tavoitteena oli helpottaa hyytymislaitteen käyttöä ja tukea opiskelijoiden käytännön harjoittelua kliinisen hematologian opintojaksolla. Lisäksi opinnäytetyön tavoitteena oli edistää Savonian bioanalytiikan opiskelijoiden oppimista hematologian opintojaksolla sekä tukea heidän ammatillista kasvuaan ja asiantuntijuuden kehittymistä. Thrombotrack Solo- laitteelle oli jo ennestään olemassa valmistajan englanninkielinen seikkaperäisempi käyttöohje sekä suomenkielinen pikaohje, mutta pyrin tekemään vielä yksinkertaisemman ja helppolukuisemman työhjeen laitteen käytön tueksi.

Mielestäni tavoitteeni toteutuivat melko hyvin ja tekemäni työhje vastaa tarkoitustaan. Hyvän työhjeen kriteereitä ovat muun muassa yksiselitteisyys, helppolukuisuus ja ymmärrettävyys (Tukes 2015). Laatumiani työhjeita on mielestäni helppo seurata työskentelyn lomassa ja sen avulla on mahdollista työskennellä laitteella myös itsenäisesti. Työhjeen laatukriteereihin kuuluu selkeä rakenne, looginen eteneminen ja hyvä jäsentely (TTY 2005). Opinnäytetyö on laadittu Savonia-ammattikorkeakoulun raportointipohjalle ja se noudattelee Itä-Suomen laboratoriokeskuksen liikelaitoskuntayhtymän hyytymistutkimustyöhjeiden rakennetta. Apuna työhjeen laadinnassa toimi myös

Labqualityn asiantuntijoiden laatimat, Moodissa 6/2009 julkaistut esimerkit vieritestin työhjeen rakenteesta. Työhjeen eri osat on eroteltu selkeästi omiksi kappaleikseen, ja työhje etenee mielestäni loogisesti laitteen yleisesittelystä, mittausperiaatteesta ja tutkimusindikaatioista käytettäviin reagensseihin ja kontrolleihin sekä tutkimuksen suorittamiseen. Varsinainen mittaaminen on esitetty vaiheittaisena tapahtumana luettelon muodossa. Mielestäni se on luontevin, helppolukuisin ja yksinkertaisin tapa esittää mittauksen suoritus.

Tyyliltään työhjeen tulee olla asiatekstiä, eikä sanavalinnat tai lauserakenteet saa jättää tulkinnanvara (TTY 2005). Tähän kiinnitin työhjetta kirjoittaessani huomiota. Laatimassani työhjeessä käytetään kliinisen laboratoriotieteen erikoissanastoa, kuten ”indikaatio”, ”peroraalinen antikoagulaatiohoito” tai ”koagulometri”, jotka olisi voinut myös korvata yleiskielisemmällä ilmauksilla. Työhjeen käyttäjäryhmä koostuu kuitenkin tulevista laboratoriotieteen ammattilaisista, joten uskon, että sanavalinnat ovat ymmärrettäviä heille. Kuva laitteesta ja sen osista tai värien käyttö olisivat mahdollisesti havainnollistaneet lisää, mutta pyrin tekemään ohjeista niin selkeät ja yksiselitteiset, että ilman niitäkin mittauksen suorittaminen ja ohjeiden käyttö olisi helppoa.

Työhje laaditaan aina jollekin käyttäjäryhmälle, ja työhjeen laadinnan lähtökohta on tämän ryhmän näkökulma (TTY 2005). Tässä tapauksessa käyttäjäryhmä koostuu Savonia-ammattikorkeakoulun bioanalytiikan opiskelijoista. Työhjeen testaus kohderyhmällään ja palautteen hankkiminen heiltä työhjeen laatimisvaiheessa olisi saattanut olla perusteltua, mutta en kuitenkaan enää ryhtynyt siihen sillä en kokenut sitä välttämättömäksi. Opinnäytetyön toiminnallinen osuus oli muutenkin melko pieni, ja sitä olisi voinut laajentaa ohjeilla laitteen mahdollisista virheilmoituksista ja niiden vaatimista korjaustoimenpiteistä. Työhjeen rinnalle olisi myös voinut tehdä jonkunlaisen laitteen huoltopäiväkirjan. Opinnäytetyötä voisi myös kehittää esimerkiksi laatimalla myös englanninkielisen vastineen työhjeesta kansainvälisiä vaihto-opiskelijoita varten.

### 6.2.2 Henkilökohtaiset tavoitteet

Hyytymistutkimukset muodostavat suuren osan kliinisessä laboratoriossa analysoitavista näytteistä ja ovat siten merkittävä osa laboratoriohitojan/bioanalytikon työtä (Leinonen 2015). Oman ammatillisen kasvun ja asiantuntijuuteni kehittymisen näkökulmasta tavoitteenani oli syventää teoriani ihmisen hyytymisjärjestelmästä, sen häiriöistä, erilaisista hyytymistutkimuksista ja niiden kliinisestä merkityksestä sekä hyytymistutkimusten laatuun vaikuttavista seikoista. Hyytyminen on monimutkainen tapahtumasarja, jossa tarvitaan niin trombosyyttejä kuin monia plasmassa olevia hyytymistekijöitä (Joutsu-Korhonen ja Koski 2010). Hyytymisen seikkaperäinen opettelu vaatii paljon perehtymistä, mutta on hyytymistutkimusten kliinisen merkityksen ymmärtämisen ja hyytymistutkimustulosten luotettavuuden arvioinnin kannalta oleellista. Hyytymisjärjestelmä voi häiriintyä monien sairauksien ja joidenkin lääkkeiden käytön seurauksena, toisaalta hyytymishäiriöitä voivat aiheuttaa joskus myös hyytymistekijöiden perinnölliset muutokset (Salonen 2013). Poikkeavia hyytymistutkimustuloksia voi aiheuttaa myös preanalyttiset tekijät, sillä hyytymistutkimukset ovat alttiita monille preanalyttisille virhelähteille (Joutsu-Korhonen & Koski 2010). Hemostaasi aktivoituu helposti verinäytteitä otettaessa (Mahlamäki, 314). Hyytymistutkimusten virhelähteitä ovat Helinin (2014)

mukaan myös se, että mittauksessa reaktio on epäfysiologinen tapahtuma ja se, että yleensä mitataan vain hyytymiskaskadia. Lisäksi seulontatutkimuksissa reaktio loppuu siihen, kun trombiinia on muodostunut noin 5 % kokonaismuodostuksesta. Haastavaa hyytymistutkimustulosten luotettavuuden arvioinnista laboratoriohoitajan näkökulmasta tekeekin se, että erilaisia virhelähteitä on paljon, eikä hän välttämättä tiedä potilaan taustaa eikä näytteenottoon liittyviä seikkoja.

Opinnäytetyön myötä teoretietämykseni elimistön hyytymisjärjestelmästä ja hyytymisanalytiikasta syveni ja ymmärrän nyt yleisimpien hyytymistutkimusten kliinisen merkityksen paremmin. Anti-koagulaatiohoitojen (erityisesti varfariinin) seuranta on yleisimpiä tutkimusindikaatioita hyytymistutkimuksille (Leinonen 2015) ja niihin tutustumisen koinkin erityisen mielenkiintoiseksi ja hyödylliseksi tulevan työni kannalta. Keskityin opinnäytetyössäni seulontaluonteisiin hyytymistutkimuksiin, joita tehdään sairaalalaboratoriossa päivystysluontoisesti (lähinnä P-TT ja P-INR) ja olisi mielenkiintoista jatkossa perehtyä paremmin myös erikoisempiin tutkimuksiin, joita tehdään muun muassa SPR Veripalvelussa.

Uskon, että opinnäytetyön myötä valmiuteni kliinisen hematologian laboratoriossa työskentelyyn ja luotettavien hyytymistutkimustulosten vastaamiseen paranivat. Hyytymistutkimukset ovat alltiita monille preanalyttisille virhelähteille ja olen nyt tietoisempi preanalytiikan merkityksestä sekä muista hyytymistutkimusten laatuun vaikuttavista seikoista kuin ennen opinnäytetyön aloittamista. Hyytymistutkimusnäytteitä ottaessani pystyn paremmin arvioimaan niiden analysointikelpoisuutta. Ymmärrän nyt paremmin, että tärkeintä ei ole vain saada hyytymistutkimusnäytettä, vaan saada se hyvin. Näytteenottajalla on suuri vastuu luotettavien hyytymistutkimusten tuottamisessa (Pohja-Nylander ja Joutsu-Korhonen 2013). Mielestäni yksi kehityskohta hyytymistutkimusten saralla olisikin erityisesti muiden hyytymisnäytteitä ottavien ammattiryhmien, kuten kotisairaanhoidajien, kouluttaminen hyytymistutkimusten näytteenottoon.

Leinosen (2015) mukaan nykyiset plasma-hyytymisanalysointilaitteet ja reagenssit ovat laadukkaita ja automaation lisääntyminen myös tällä analytiikan osa-alueella on tehostanut toimintaa ja vähentänyt virheiden määrää. Toisaalta vaikka analyttiset virhelähteet ovat harvinaisempia, niitäkin voi tapahtua ja huolellinen työskentely hyytymislaitteella ja sen asianmukainen käyttö on tärkeää. Tämän takia uskon, että selkeät työohjeet ovat tarpeelliset myös Thrombotrack Solo - hyytymislaitteella työskennellessä.

Opin opinnäytetyötä tehdessäni Thrombotrack Solon toiminta- ja mittausperiaatteista. Thrombotrack Solo on paljon pienempi laite kuin keskussairaalan hematologian laboratoriossa käytetyt ja tarkoitettu yksittäisten näytteiden tekemiseen. Laitteen käyttöön perehtyminen ei vienyt juurikaan aikaa, koska se on verraten helppokäyttöinen. Toinen opiskelija teki opinnäytetyötään saman laitteen validoinnista ja verifiointista, joten en juurikaan käsitellyt laitteen laadunhallintaa, kuten kalibrointeja ja kontrollointeja, ja keskityin laitteen varsinaiseen käyttöön hyytymisajan mittaamisessa.



Tavoitteenani oli, että kykenisin jakamaan hankkimaani asiantuntijuutta tarvittaessa työtovereilleni, muulle hoitohenkilökunnalle sekä asiakkaille/potilaille esimerkiksi hyytymistutkimuksiin valmistautumisessa työssäni laboratoriohoitajana. Olen oppinut paljon uutta ja syventänyt tietämystäni opinnäytetyöni alalta ja uskon, että pystyn hyödyntämään oppimaani työelämässä laadukkaampien hyytymistutkimusten tuottamisessa. Yksi henkilökohtaisista tavoitteistani oli oppia laatimaan hyvä, selkeä työohje, joka helpottaa ja tukee hyytymisanalysointia ja toivoin, että opinnäytetyön myötä yleisestikin valmiuteni ja taitoni hyvien työohjeiden tekemiseen paranevat. Tämäkin tavoite toteutui ainakin osittain. Olen tyytyväinen laatimaani työohjeeseen ja tiedän nyt paljon enemmän hyvän työohjeen laatukriteereistä. Uskon, että opinnäytetyö on lisännyt valmiuksiani laatia muitakin työohjeita jatkossa. Opinnäytetyöprosessi itsessään opetti tiedonhankintataitoja ja lähdekritiikkiä, joita voin hyödyntää myös työelämässä. Myös lähteitten käytön taitoni vahvistuivat.

## LÄHTEET

ARMSTRONG, E., JOUTSI-KORHONEN, L., LAASILA, K., ASMUNDELA, H. ja LASSILA, R. 2015. Taipumus saada veritulppa. Tietoa potilaalle ja hoitohenkilökunnalle. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-10-23.] Saatavissa: <http://www.hus.fi/sairaanhoito/sairaalat/meilahden-kolmiosairaala/poliklinikat/Documents/Taipumus%20saada%20veritulppa.pdf>

AXIS-SHIELD POC AS 2009. Thrombotrack Solo Instruction Manual. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-08-23.]

BONAR, R., FAVALORO, E. ja ADCOCK, D. 2010. Quality in coagulation and hemostasis testing. Biochemia Medica. [Verkkootikkeli.][Viitattu 2015-08-23.] Saatavissa: <http://www.biochemia-medica.com/content/quality-coagulation-and-haemostasis-testing>

BRACE, L. 2001. Current Status of the International Normalized Ratio. Laboratory Medicine. [Verkkootikkeli.][Viitattu 2015-10-20] Saatavissa: <http://labmed.ascpjournals.org/content/32/7/390.full.pdf>

CLINICAL AND LABORATORY STANDARD INSTITUTE 2008. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline - Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Saatavissa: <http://www.scribd.com/doc/175328469/CLSI-H21-A5-2008#scribd>

CHRIS 2015. Clotting Factors List – Names, Numbers and Actions (Functions). [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-11-28.] Saatavissa: <http://www.healthhype.com/clotting-factors-list-names-numbers-and-actions-functions.html>

FIMLAB LABORATORIOT OY 2013. Tromboplastiiniaika, INR-tulostus. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-28.] Saatavissa: [http://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu\\_id=194;se- tid=6659;id=11412](http://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;se- tid=6659;id=11412)

HELIN, T. 2014. Hyytymisjärjestelmän perustutkimukset. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-23.] Saatavissa: [http://www.labquality.fi/@Bin/2633161/Helin+Tuukka\\_Hyytymisj%C3%A4rjestelm%C3%A4\\_LQ2014.pdf](http://www.labquality.fi/@Bin/2633161/Helin+Tuukka_Hyytymisj%C3%A4rjestelm%C3%A4_LQ2014.pdf)

HUSLAB 2014a. Tromboplastiiniaika, plasmasta. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-28.] Saatavissa: <http://huslab.fi/ohjekirja/1731.html>

HUSLAB 2014b. Tromboplastiiniaika, INR-tulostus, plasmasta. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-28.] Saatavissa: <http://huslab.fi/ohjekirja/4520.html>

JOUTSI-KORHONEN, L. ja KOSKI, T. 2010. Hemostaasin tutkimukset. Teoksessa: NIEMELÄ, O. ja PULKKI, K. (toimi.) Laboratoriolääketiede: Kliininen kemia ja hematologia. 3. painos. Helsinki: Kandi-daattikustannus Oy.

LASSILA, R. 2007. Veren hyytyminen ja fibrinolyysi. Teoksessa: RUUTU, T., RAJAMÄKI, A., LASSILA, R. ja PORKKA, K. (toim.) 2007. Veritaudit. 3. painos. Duodecim. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy.

LEINONEN, J. 2015. Hyytymisanalytiikka kemistin silmin. Laboratoriolääketiede ja näyttely 2015. [Luentolyhennelmä].

LUMME, R., LEINONEN, R., LEINO, M., FALENIUS, M. ja SUNDQVIST, L. 2006. Monimuotoinen/toiminnallinen opinnäytetyö. Virtuaali ammattikorkeakoulu. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-27.] Saatavissa: <http://www2.amk.fi/digma.fi/www.amk.fi/opintojak-sot/030906/1113558655385/1154602577913/1154670359399/1154756862024.html>

MAHLAMÄKI, E. 2004. Hemostaasi. Teoksessa: PENTTILÄ, I. (toim.) Kliiniset laboratoriotutkimukset. 1. painos. Porvoo: WSOY.

MEDINOR FINLAND 2015. Pikaohje: Thrombotrack Solo Thrombotest. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-08-23.]

MÄKIPERNAA, A. 2013. Verenvuotopotilaan tutkiminen ja hoito. Lääkärin käsikirja. Terveysportti. [Verkkoartikkeli.][Viitattu 2015-05-21.] Saatavissa: [http://www.terveysportti.fi.ezproxy.savonia-amk.fi/dtk/ltk/koti?p\\_haku=hyytymish%C3%A4iri%C3%B6](http://www.terveysportti.fi.ezproxy.savonia-amk.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=hyytymish%C3%A4iri%C3%B6)

NAYAK, R., RAI, S. ja GUPTA, A. 2012. Normal Hemostasis and its components. Teoksessa: Essentials in Hematology & Clinical Pathology. 1st Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers LTD.

NIENSTEDT, W., HÄNNINEN, O., ARSTILA, A. ja BJÖRKQVIST, S-E. 2014. Ihmisen fysiologia ja anatomia. 18.-19. painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

OPETUSMINISTERIÖ 2006. Ammattikorkeakoulusta terveydenhuoltoon. Koulutuksesta valmistuvien ammatillinen osaaminen, keskeiset opinnot ja vähimmäisopintopisteet. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-26.] Saatavissa: <http://www.minedu.fi/export/sites/default/OPM/Julkaisut/2006/liitteet/tr24.pdf?lang=fi>

POHJA-NYLANDER, P. ja JOUTSI-KORHONEN, L. 2013. Näytteenotto hyytymistutkimuksia varten HUS-piirin ulkopuolisille laboratorioille. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-28.] Saatavissa: [http://huslab.fi/preanalytiikan\\_kasikirja/verinaytteenotto/naytteenotto\\_hyytymistutkimuksia\\_varten\\_husulko.pdf](http://huslab.fi/preanalytiikan_kasikirja/verinaytteenotto/naytteenotto_hyytymistutkimuksia_varten_husulko.pdf)

PUHAKKA, J. (toim.) 2011. Antikoagulaatiohoidon käsikirja. Ohjeistus varfariinihoidon toteutuksesta. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. [Verkkojulkaisu.][Viitattu 2015-05-20.] Tampere: Juvenes Print - Tampereen Yliopistopaino Oy. Saatavissa: <http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/120375/antikoagulaatiohoidon%20k%C3%A4sikirja.pdf?sequence=1>

SABIR, I., KHAVANDI, K., BROWNRIGG, J. ja CAMM, A. 2014. Figure 1: Interaction between anti-coagulant drugs and the coagulation cascade. *Nature Reviews Cardiology* 11, 290 – 303. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2016-03-20.] Saatavissa: [http://www.nature.com/nrcardio/journal/v11/n5/fig\\_tab/nrcardio.2014.22\\_F1.html](http://www.nature.com/nrcardio/journal/v11/n5/fig_tab/nrcardio.2014.22_F1.html)

SALONEN, J. 2013. Tietoa potilaalle: Verenvuotohäiriöt. Lääkärikirja Duodecim. Terveysportti. [Verkköartikkeli.][Viitattu 2015-05-21.] Saatavissa: [http://www.terveysportti.fi.ezproxy.savonia-amk.fi/dtk/ltk/koti?p\\_haku=hyytymish%C3%A4iri%C3%B6](http://www.terveysportti.fi.ezproxy.savonia-amk.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=hyytymish%C3%A4iri%C3%B6)

SAVONIA-AMMATTIKORKEAKOULU 2011. TB11S Bioanalytiikan koulutusohjelma. Koulutuksen lähtökohdat. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2015-05-26.] Saatavissa: <http://portal.savonia.fi/amk/fi/opiskelijalle/opetussuunnitelmat?yks=KS&krtid=333>

SAVONIA-AMMATTIKORKEAKOULU 2015a. Opinnäytetyön tekemisen vaiheet. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2015-12-10] Saatavissa: <https://reppu.savonia.fi/opinnaytetyo/Sivut/Eteneminen.aspx>

SAVONIA-AMMATTIKORKEAKOULU 2015b. Opinnäytetyön eettisyys ja luotettavuus. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2015-12-10] Saatavissa: <https://reppu.savonia.fi/opinnaytetyo/Sivut/eettisyys-ja-luotettavuus.aspx>

TAPIOLA, L. 2015. Thrombotrack Solo – hyytymisanalysointilaitteisto.

TTY, TAMPEREEN TEKNILLINEN YLIOPISTO 2005. Käyttöohje HYTT versio 2.1. Sovellusohje ohjelmistotuotannon projektityökurssille. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2015-11-23.]

TUKES, TURVALLISUUS- JA KEMIKAALIVIRASTO 2015. Tuotteiden käyttöohjeet ja turvallista käyttöä koskevat merkinnät. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2015-11-23.] Saatavissa: [http://www.tukes.fi/tiedostot/julkaisut/tuotteiden\\_kaytto-ohjeet\\_opas.pdf](http://www.tukes.fi/tiedostot/julkaisut/tuotteiden_kaytto-ohjeet_opas.pdf)

TUTKIMUSEETTINEN NEUVOTTELUKUNTA 2002. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausten käsitteleminen. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2016-02-22.] Saatavissa: [http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/Hyva\\_Tieteellinen\\_FIN.pdf](http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/Hyva_Tieteellinen_FIN.pdf)

TUTKIMUSEETTINEN NEUVOTTELUKUNTA 2012-2014. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan laatimat eettiset periaatteet. [Verkköjulkaisu.][Viitattu 2016-02-23.] Saatavissa: <http://www.tenk.fi/fi/eettinen-ennakkoarviointi-ihmistieteiss%C3%A4/eettiset-periaatteet#3>

VILKKA, H. ja AIRAKSINEN, T. 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

# LIITE 1: THROMBOTRACK SOLO – HYYTYMISANALYSAATTORIN KÄYTTÖOHJE: TROMBOPLASTIINIAJAN MITTAUS THROMBOTEST-REAGENSILLA

TYÖOHJE

Versio: 1.1

Laatija: Leeni Tapiola

Hyväksyjä: Sanna Kolehmainen

## THROMBOTRACK SOLO -HYYTYMISANALYSAATTORIN KÄYTTÖOHJE: TROMBOPLASTIINIAJAN (P-INR) MITTAUS THROMBOTEST-REAGENSILLA

### Yleistä

Ohjeessa kuvataan P-TT ja P-INR määrittys Thrombotrack Solo -hyttymislaitteella Thrombotest-reagenssilla.

### Periaate

Tromboplastiinimäärityksellä mitataan ulkoisen hyytymisjärjestelmän toimintaa (FII, FVII, FX). Sitraattiplasmaan lisätään tromboplastiini-reagenssia, josta puuttuvat hyytymistekijät II, VII ja X.

Hyytyminen mitataan koagulometrillä (Thrombotrack Solo). Mittaus perustuu kuulan liikkeeseen: kun näyte hyytyy, kuula muuttaa liikerataansa ja pysähtyy. Laite rekisteröi tämän. Tulostus tapahtuu hyytymisaktiivisuutena ja kansainvälisesti vakioituna hyytymisaikasuhteena (INR, international normalized ratio).

### Kirjallisuus

- Thrombotrack Solo -laitemanuaali
- Thrombotest-reagenssipakkauksen ohje
- JOUTSI-KORHONEN, L. ja KOSKI, T. 2010. Hemostaasin tutkimukset. Teoksessa: NIEMELÄ, O. ja PULKKI, K. (toimi.) Laboratoriolääketiede: Kliininen ke-mia ja hematologia. 3. painos. Helsinki: Kandi-daattikustannus Oy.

### Indikaatio

Oraalisen antikoagulanttihoidon seuranta (Marevan). Maksan toiminnan tutkiminen. Hankittujen ja perinnöllisten hyytymishäiriöiden seulonta. Malabsorptiotilojen tutkiminen. Invasiivisia tutkimus- ja hoitotoimenpiteitä edeltävä hyytymistehon selvittely.

### Laitteisto

Thrombotrack Solo (valmistaja Axis-Shield)

### Näyte, säilyvyys ja sentrifugointi

Näyte otetaan 3,2 % sitraattia (109 mM natriumsitraattia) sisältävään näyteputkeen. Näytteenotossa voidaan käyttää vakuumi-, siipi- tai avoneulaa. Näyteputken tulee täytyä vaivatta ja merkiviivaan saakka, jotta antikoagulantin ja veren suhde on oikea. Näyteputkea käännetään 4 – 5 kertaa ylösalaisin. Näyte säilyy erottelemattomana 24 tuntia huoneenlämmössä. Näyteputki sentrifugoidaan 10 min 2500 g.

### Kontrollit

Ks. erillinen ohje

### Reagenssit ja tarvikkeet

- Thrombotest-tromboplastiiniireagenssi (11 ml pullo, valmistaja Axis-Shield)
- Thrombotest kalsiumkloridi (Calcium Chloride, CaCl<sub>2</sub>) 3.2 mmol/L (11 ml pullo, valmistaja Axis-Shield)

#### Tarvikkeet

- Näytekyvetit ja kuulat.
- Laitteeseen on kiinnitetty reagenssipipetti, jonka käyttö aktivoi mittauksen alkamisen sähköisesti.
- Toinen pipetti reagenssin valmistukseen
- Pipetinkärjet

### Reagenssin valmistus

Thrombotest-reagenssin ja kalsiumkloridin tulee olla huoneenlämpöisiä ennen liuotusta. Pipetoi kalsiumkloridi Thrombotest-reagenssipulloon. Ravista pulloa heti voimakkaasti. Anna sitten seisoa 5 minuuttia, jonka jälkeen käyttövalmis.

### Suoritus

Tee P-INR-määritys Thrombotrack Solo -laitteella seuraavasti.

- Laita Thrombotrackin virta päälle takapaneelistä.
- Näyttöön tulee teksti "COLD". Odota n. 10 – 15 min.
- Kun näytölle ilmestyy teksti "0,0", voit aloittaa mittaamisen.
- Aseta kyvetti inkubaatiopaikalle (johonkin laitteen yläosan viidestä metallireiästä).
- Lisää kyvettiin kuula.
- Pipetoi 250 ul reagenssia kyvettiin. Odota 5 min.
- Siirrä kyvetti mittauspaikalle (metalliosan korkeammalla oleva keskipaikka).
- Pipetoi 30 ul plasmaa kyvettiin starttipipetillä. Hyytymisajan mittaus käynnistyy.
- Kun hyytymä on muodostunut, hyytymisaika ilmestyy näytölle sekunteina.
- Paina <START>, niin INR-yksikkö tulee näkyviin. Paina uudestaan <START>, niin hyytymisaika sekunteina palaa näkyviin.
- Paina <RESET/INCUBATION>, kun haluat nollata tuloksen ja aloittaa uuden mittauksen.
- Lopetettuasi mittaamisen sammuta laitteesta virta.

#### Laitteen huolto

Laitteen ulkopinnat puhdistetaan ja kuulat demagnetisoidaan tarvittaessa. Puhdistuksessa käytetään liuosta, jonka pH on 7.4 – 9.0. Huollot kirjataan laitepäiväkirjaan.

#### Mittausalue

3.9 – 300 s. Jos hyytymisaika on yli 300 s, näyttöön ilmestyy "E2".

#### Viitevälit

Normaalialue: INR 0.9 – 1.1.

Hoitoalue:

- Laskimotromboosin/keuhkoembolian ennaltaehkäisy ja hoito: INR 2.0 – 3.0.
- Systemisen embolisaation ennaltaehkäisy:
  - krooninen eteisvärinä, vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta: INR 2.0 – 3.0.
  - tekoläpät: INR 2.5 – 3.5.