



Kuvallinen työohje SStart Max® hyytymisanalysaattorille

Joona Kallio

OPINNÄYTETYÖ
7.9.2020

Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

KALLIO JOONA

Kuvallinen työohje STart Max® hyytymisanalysaattorille

Opinnäytetyö 31 sivua, joista liitteitä 1 sivu
Syyskuu 2020

Opinnäytetyöni tarkoitus on tehdä Tampereen ammattikorkeakoulun STart Max® hyytymisanalysaattorille kuvallinen työohje bioanalytiikan opiskelijoille ja opettajille. Keskityn pääsääntöisesti tutkimuksiin aktivoitu, partiaallinen ja tromboplastiiniajan määrittäminen plasmasta sekä sen INR-tulostusmuoto, koska koulun laitteelle on asetettu parametrit vain näihin kahteen tutkimukseen. Tuotos koostuu kahdesta osasta: Opinnäytetyön raportista ja varsinaisesta tuotoksesta eli työohjeesta. Raporttiosiossa käsittelen hemostaasi- ja hyytymisjärjestelmää, hyytymisanalysaattoria, tutkimukseen liittyvää näytteenottoa sekä hyvän työohjeen laatimista. Lopputuotos on kuvallinen työohje STart Max® analysaattorille bioanalytikko-opiskelijoille kliinisen hematologian opintojaksolle. Työohjeeseen ei sisälly kalibrointia tai kontrollien käsittelyä vaan ainoastaan laitteen käyttö.

Tampereen-ammattikorkeakoululle on hankittu uusi hyytymisanalysaattori STart Max®, jossa on modernimpi käyttöliittymä kuin aikaisemmassa analysaattorissa sekä mahdollisuus tallentaa potilastietoja laitteen omaan muistiin. Laite käyttää owrenin-menetelmää, joka perustuu hyytymisreaktion aiheuttamaan juoksevuuden eli viskositeetin muutokseen näytteessä.

Veren hyytymisjärjestelmä on jatkuvasti käynnissä oleva järjestelmä, jolla elimistö pitää veren tavallisesti juoksevana. Suonivaurion kohdalla hyytymisjärjestelmä pitää veren hyytyneenä, jotta elimistö voi parantaa vaurion ja tämän jälkeen hyytymisjärjestelmä liuottaa hyytymän. Järjestelmällä on kolme vaihetta: Primaari, sekundaari sekä fibrinolyysi. Vaiheet ovat käynnissä jatkuvasti yhtäaikaaisesti säädellen toisiaan. Hyytymistutkimuksissa virhetekijät koostuvat pääsääntöisesti preanalyttisessä vaiheessa, sillä sen näytteenoton vaatimukset ovat tarkkaan säädeltyjä.

Asiasanat: Hyytymisjärjestelmä, primaarinen hemostaasi, INR-Arvo, sisäinen ja ulkoinen hyytymisjärjestelmä, STart Max® hyytymisanalysaattori, työ-ohje

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

KALLIO, JOONA

Instruction manual for STart Max® Coagulation Analyzer for Students of the Degree programme in Biomedical Laboratory Science

Bachelor's thesis 31 pages, appendices 1 page
September 2020

The objective of this thesis was to create an illustrated manual for the Diagnostica Stago's STart Max® coagulation analyser at TAMK. The thesis is limited to focus mainly on coagulation analyses P-APTT and P-TT-INR. The structure of the working manual is based on standard SFS-EN 82079-1, Standard Operating Procedure and the manufacturers original instruction manual. The goal was to aid Biomedical Laboratory Students during a hematology course about blood coagulation and operating the STart Max® analyser during class. The thesis consists of two parts: The report section and a work instruction manual for the coagulation analyser.

The need for an instruction manual for the STart Max® coagulation analyser was due after the old coagulation analyser was updated in Tampereen Ammattikorkeakoulu. Whilst the old analyser used the same Owren-method for analysing as the newer STart Max® analyser it had an outdated operating system and storing patient results in the machines internal memory was not possible.

Blood coagulation is a broad system with three main parts all adjusting each other constantly. Understanding this system is crucial for one to comprehend quality assessment in coagulation examinations. The report section explains coagulation system and how coagulation samples are handled. The thesis also contains information about a functional study as a method and what a proper working manual consists of. The final draft was 17 pages long instruction manual with pictures about how to perform an analysis on STart Max® coagulation analyser.

Keywords: Coagulation system, primary hemostasis, INR-value, internal and external coagulation cascade, STart Max® coagulation analyzer, instruction manual

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	5
2	VEREN HYYTYMISJÄRJESTELMÄ	7
	2.1 Hyytymisjärjestelmän häiriöt.....	11
	2.2 Antikoagulanttihoito.....	11
	2.3 Varfariinin vaikutus hyytymisjärjestelmässä	12
3	HYYTYMISTUTKIMUKSET	13
	3.1 Hyytymistutkimusten preanalytiikka	13
	3.2 Tromboplastiiniaika P-TT-SPA.....	14
	3.3 Tromboplastiiniaika, INR-Tulostus	14
	3.4 Tromboplastiiniaika, aktivoitu partiaalinen (P-APTT).....	15
4	START MAX® HYYTYMISANALYSAATTORI	16
	4.1 Laite	16
	4.2 Mittausmenetelmä.....	16
5	TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ JA TYÖOHJE	18
	5.1 Toiminnallinen opinnäytetyö.....	18
	5.2 Hyvä työohje	19
	5.3 Vakioitu toimintaohje	19
6	TOIMINNALLISEN OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS	21
7	OPINNÄYTETYÖN TUOTOS	23
8	POHDINTA	25
	LÄHTEET	28
	LIITTEET	31
	Liite 1. Työohjeen käsikirjoitus	31

1 JOHDANTO

Hyytymisjärjestelmä on monivaiheinen entsyymaattinen ketjurektio, joka pyrkii tyrehtyttämään verenvuodon hyytymisreaktiolla ja sen jälkeen korjaamaan suonen vaurion. Hyytymistutkimuksilla saadaan selvitettyä potilaan veren hyytymisjärjestelmän häiriöitä ja siihen vaikuttavien osatekijöiden toimivuutta (Porkka 2015). Kliinisessä laboratoriossa analysoidaan paljon trombolastiiniaikaa, INR-tulostusmuodossa. Se on yleisin hyytymisjärjestelmää monitoroiva tutkimus ja kuuluu erityisesti sairaalalaboratoriossa työskentelevän bioanalytiikon perustehtäviin. Yleisin hyytymisjärjestelmää monitoroiva tutkimus on trombolastiiniaika (P -TT), ilmoitettuna INR-tulostusmuodossa. Vuonna 2010 Helsingin ja Uudenmaan alueen perusterveydenhuolto suoritti yhteensä 355 507 P-INR tutkimusta (Helin 2014). Pääsääntöisesti P-INR tutkimuksen indikaationa on antikoagulantti lääkehoidon seuranta, kuten esimerkiksi varfariinin. Vuonna 2007 varfariinia käytti 15% 75-84-vuotiaista ja yli 85-vuotiaista joka neljäs (Puhakka 2011). Väestön ikääntyessä ja varfariinihoidon indikaatioiden laajentuessa kasvaa tämä määrä vuosi vuodelta suuremmaksi (Leinonen 2015).

Veren hyytymistutkimuksia varten ovat eri laitevalmistajat kehittäneet niin massatuotantoon sopivia kuin pienelle näytemäärällä suunniteltuja analysaattoreita. Käsittelen opinnäytetyössäni tarkemmin Stagon valmistamaa STart Max® koagulometriä, joka on pienelle näytevolyyymille tarkoitettu veren hyytymisanalysaattori. Laitteessa on mahdollista asettaa parametrit tutkimuksille P-TT-SPA/P-INR, P-APTT, fibrinogeenille, eri hyytymistekijöille sekä proteiini C:lle ja proteiini S:lle (Stago 2019). Tampereen ammattikorkeakoulun hematologian luokan koagulometrille on asetettu ainoastaan parametrit P-TT-SPA/P-INR:lle ja P-APTT:lle, jonka vuoksi keskityn pääsääntöisesti näihin tutkimuksiin.

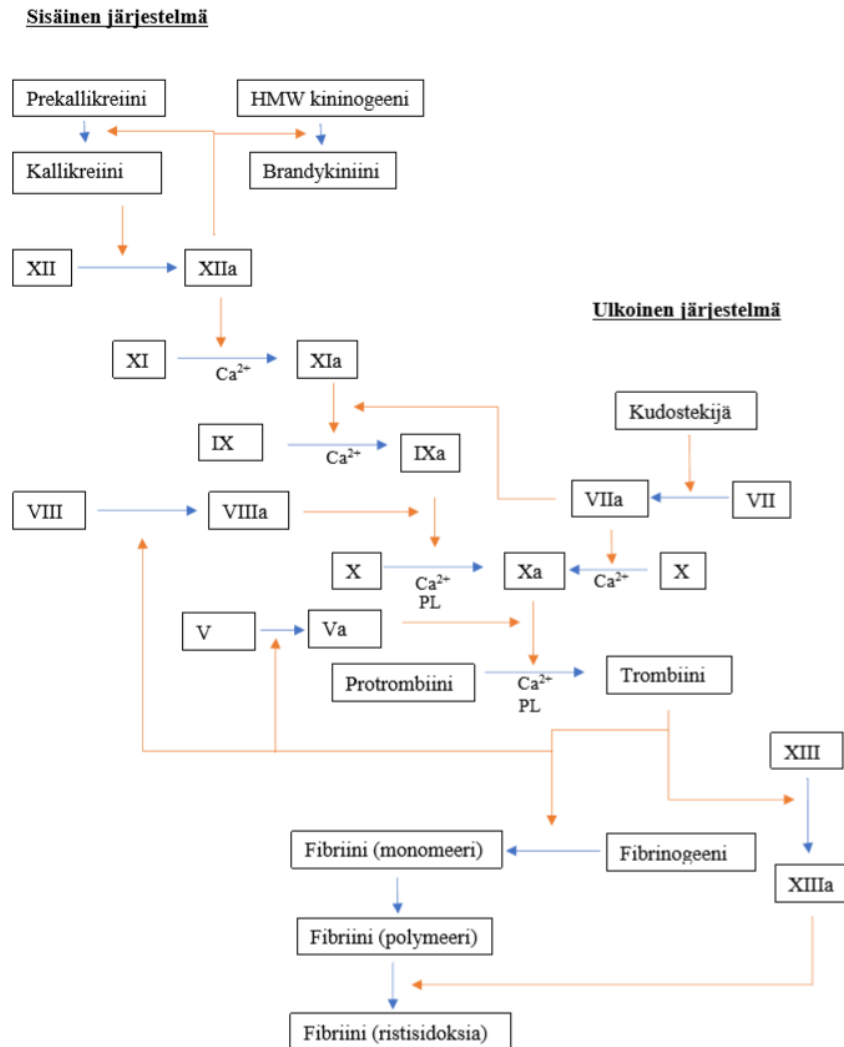
Sain opinnäytetyöni aiheen Tampereen ammattikorkeakoululta, joka on kuvallinen työohje STart Max® -hyytymisanalysaattorille bioanalytiikan opiskelijoiden ja opettajien käyttöön. On tärkeää perehtyä hyytymistekijöihin ennen itse analyysin suoritusta, jotta on helpompi ymmärtää laitteen mittausmenetelmä sekä arvioida tulosten luotettavuutta. Hyytymistutkimukset

ovat herkkiä preanalyttisen vaiheen virheille, joten sisällytän raporttiin myös näytteenotossa huomioitavia vaatimuksia. Opinnäytetyön raporttiosio käsittelee monipuolisesti veren hyytymisjärjestelmän toimintaa, hemostaasia sekä näiden häiriöitä ja STart Max® -analysaattorin toimintaperiaatetta, laitteen käyttöä sekä siinä analysoitavien näytteiden käsittelyä. Tavoitteena on helpottaa Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalyttikko opiskelijoita hematologian opintojaksolla sekä edesauttaa opettajan työtä veren hyytymistekijöiden opetuksessa ja STart Max® hyytymisanalysaattorin käytön opetuksessa.

2 VEREN HYYTYMISJÄRJESTELMÄ

Hyytymisjärjestelmä on prosessi, joka aktivoituu verisuonen tai elimistön vaurioituessa. Sen avulla elimistö pyrkii estämään verenvuodon ja sen estettyään, liuottaa haitalliseksi muodostuneet hyytymät. Hemostaasin mekanismeihin kuuluu veren hyytymistä edistäviä ja veren hyytymistä estäviä mekanismeja (Soini 2005, 255). Hemostaasi on (Sand ym,2011) kolmivaiheinen; primaarivaihe eli verisuonen supistus, sekundaarivaihe eli koagulaatiovaihe sekä viimeisenä fibrinolyttinen vaihe. Hankinnaiset tai periytyvät häiriöt voivat muuttaa aiheuttaen mekanismin epätasapainon, johtaen tukostaipumukseen tai verenvuototaipumukseen. (Vilpo 2010, 160; Bjälje ym. 2011, 32). Sekundaarinen vaihe on hyytymistekijöiden aktivoituminen ja trombiinin muodostuminen. Lisäksi voidaan sekundaarivaiheesta erottaa kaksi selkeää vaihetta. Ensin fibrinogeeni muuttuu fibriiniksi trombiinin vaikutuksesta. Samalla trombiini aktivoi myös tekijää XIII, jolloin hyytymä stabiloituu. Viimeisen eli fibrinolyttisen vaiheen tarkoituksena on estää trombiinin ylimääräinen tuotto ja hajottaa tehtävänsä tehnyt fibriini hyytymä. (Vilpo 2010, 162; Bjälje ym. 2011, 33, Dougald ym, 2014, 2.)

Tarkasteltaessa hyytymän muodostumista, hyytymisjärjestelmä voidaan jakaa sisäiseen ja ulkoiseen järjestelmään. Kumpikin tie pyrkii samaan lopputulokseen eli muuntamaan protrombiini trombiiniksi, joka muuntaa fibrinogeenin fibriiniksi (Vilpo ym, 2010, 161; Dougald ym, 2014, 2). Toinen tarkastelukulma on verisuonen ja trombosyyttien toiminta, kun kudoksen endoteelissa tai verisuonessa tapahtuu vaurio. Sitä kutsutaan myös solupohjaiseksi malliksi (Cell-Based Model of Coagulation), joka kuvastaa selkeämmin elävässä kohteessa (Hoffman 2003). Perinteinen kaskadi malli on hyvä, kun halutaan ymmärtää hyytymisjärjestelmän entsyymaattiset vaiheet. Se kuvaa erityisesti kalsiumista riippuvaista hyytymistapahtumaa, in vitro tutkittaessa plasmanäytteitä. (Smith 2009.)



KUVA 1. Hyytymisjärjestelmän sisäinen ja ulkoinen reitti sekä näiden yhteydet (Kurkela 2017, 9, muokattu)

Kuva (kuva 1) havainnollistaa hyytymisjärjestelmän sisäisen ja ulkoisen reitin yhtenäistä reaktiota. Oranssit nuolet osoittavat reaktioiden katalysointia ja siniset nuolet reaktioita. Primaarivaihe edellyttää endoteelin vaurioitumista, jolloin subendoteelirakenne paljastuu esille. Verisuonen seinämä supistuu, estääkseen verenvirtauksen. Trombosyytit ovat tärkeitä avainkomponentteja tämän vaiheen käynnistymisessä. Alueelle virtaa trombosyyttejä ja ne kiinnittyvät paljastuneelle pinnalle. Adheesio aiheuttaa trombosyyteissä pinta glykoproteiinin Ib:n erittymisen (Cauwenberghs ym. 2000). Lisäksi tarvitaan von Willebrand-tekiä, joka sitoo yhteen kollageenin, paljastuneen subendoteelin sekä trombosyyttien pinnalta lisääntyvissä määrin esille tulevan glykoproteiini b1:n.

Tämä kiinnittyminen tapahtuu trombosyyttien kollageenireseptorin glykoproteiini IV kautta. Trombosyyttien pintareseptorit muuttuvat ja ne degranuloituvat. Tällöin niistä vapautuu proteiineja, kuten osittain aktivoituneessa muodossa olevaa hyytymistekijä V:tä (Hussain ym. 2014, 5.)

Ulkoinen tie saa alkunsa kudostromboplastiinin vaikutuksesta (Vilpo ym, 2010, 161; Hussain, 2014,2). Aktivoivina tekijöinä ovat vaurioituneesta kudoksesta vapautuvat kudostekijät (TF) ja hyytymistä aktivoiva hyytymistekijä VIIa. Lisäksi vauriokohdassa paljastuva solujen rakenneosia ja fosfolipidit aktivoivat K-vitamiinista riippuvaiset proteaasientsyymit, hyytymistekijä IX:n sekä X:n (Ruskoaho, 2018). Leikkauspiste ulkoisen ja sisäisen hyytymisjärjestelmän kohdalla on hyytymistekijä X:n aktivoituminen. Tekijää kutsutaan myös Stuart-Power -tekijäksi. Hyytymistekijä X:n aktivoituminen liittyy yhteen ulkoisen ja sisäisen järjestelmän, jonka jälkeen hyytymisjärjestelmä kulkee loppuun saakka samaa reittiä. (Kurkela, 2017, 10.)

Sisäinen tie alkaa negatiivisesti varautuneiden pintojen vaikutuksesta. Hyytymisjärjestelmän seuraava vaihe eli hyytymiskaskadi saa alkunsa trombiinin aktivoitumisesta tekijä XIII:a, joka tasapainottaa fibriniä (Vilpo ym, 2010, 161; Hussain ym, 2014, 2). Kollageenin tai verisuonessa olevan plakin pintaan tarttuu fibriniä stabiloiva hyytymistekijä XIII. Kallikreinin ja kininogeenin ollessa katalyyttejä, tekijä XII aktivoituu proteaasiksi XIIa (Kurkela, 2017,10). Aktivoitunut XIIa puolestaan aktivoi tekijän XI, jolloin tämä muuttuu XIa:ksi. Seuraavassa vaiheessa XIa muuttaa tekijän IX (Antihemofiilinen tekijä B) aktiiviseksi muodoksi IXa:ksi. Tämän seriiniproteaasin tehtävä on aktivoida sama hyytymistekijä X, trombosyyttien muodostamalla fosfolipidipinnalla, kalsiumin ja tekijä VIIIa läsnäollessa Xa:ksi. (Ruskoaho, 2018; Kurkela, 2018, 11.)

Tekijän Xa tehtävä on katalysoida protrombiinin aktivoituminen trombiiniksi. Tämän reaktion syntymiseen tarvitaan trombosyytin pinnalle muodostunut protrombinaasikompleksi. Se koostuu tekijästä Xa, protrombiinista ja tekijä Va:sta sekä sen kofaktorista Ca^{2+} ionista. Muodostuneella trombiinilla on itsesäätelymekanismi. Se katalysoi fibrinogeenin muuttumiseksi fibriniiksi. (Ruskoaho 2018, Kurkela 2017, 11.)

Trombiini osallistuu edellisiin vaiheisiin nopeuttaen reaktioita. Veressä on hyytymistekijöiden inhibiittoreita, kuten proteiini C, antitrombiini III sekä F VII:n inhiboiva TPFI. Inhibiittorien tehtävänä on estää hallitsematon verenvuoto. Ne aktivoituvat yhtä aikaa, kun hyytyminen aktivoituu. Useampi hyytymistekijä tarvitsee toimiakseen kalsiumia, jonka vuoksi kalsiumia sitovat EDTA sekä sitraatti ovat tehokkaita in vitro antikoagulantteja. (Vilpo ym, 2010, 161; Hussain ym, 2014, 2.)

Fibrinolyysi on järjestelmä, jonka välitön hyytymisvaste käynnistää fibrinolyysi. Se pyrkii rajaamaan hyytymisreaktion suonivaurion alueelle ja liuottamaan hyytymä. Kudosvaurion tapahtuessa plasminogeeni aktivoituu aktivaattorien vaikutuksesta plasmiiniksi. Urokinaasiksi on esimerkiksi plasminogeenin yksi kudosaktivaattori. Fibrinolyysillä on omat inhibiittorit, sillä ilman hallintaa fibrinolyysi aiheuttaisi vuototaipumuksen. Plasmiini puolestaan hajottaa fibriniä, mikä johtaa hyytymän hajoamiseen. (Porkka, 2015, 39-40.) Alla oleva taulukko (taulukko 1) havainnollistaa hyytymistekijöiden numerointia niissä käytettävien yleisnimien kanssa. Tekijät eivät kuitenkaan noudata reaktioissa numerojärjestystä nimiensä mukaan.

TAULUKKO 1. Hyytymistekijät numerojärjestyksessä sekä näiden määritelmät (Kurkela 2017, 7, muokattu)

Tekijä (Faktori)	Yleinen nimi	Toimintatapa	Vaikutus sisäiseen /ulkoiseen järjestelmään
I	Fibrinogeeni	Verkon rakenneosa	Yhdistynyt
II	Protrombiini	Seriiniproteaasi	Yhdistynyt
III	Kudostekijä	Kofaktori	Ulkoinen
IV	Ca ²⁺ ioni	Kofaktori	Sisäinen & yhdistyvä
V	Proakkereriini	Kofaktori	Yhdistynyt
VII	Prokonvertiini	Seriiniproteaasi	Ulkoinen
VIII	Antihemofiilinen globuliini	Kofaktori	Yhdistynyt
IX	Antihemofiilinen tekijä B (Christmas faktori)	Seriiniproteaasi	Yhdistynyt
X	Stuart-Pover-tekijä	Seriiniproteaasi	Yhdistynyt
XI	Plasman tromboplastiinikorrelaatti	Seriiniproteaasi	Sisäinen
XII	Hagman tekijä	Seriiniproteaasi	Sisäinen
XIII	Fibriiniä stabiloiva tekijä	Transglutaminaasi	Yhdistynyt
	Proteiini C	Säätelijä	Yhdistynyt
	Proteiini S	Säätelijä	Yhdistynyt
	Trombomoduliini	Säätelijä	Yhdistynyt

2.1 Hyytymisjärjestelmän häiriöt

Kun veri ei hyydy kunnolla puhutaan verenvuototaipumuksesta. Tällöin voi häiriön syynä olla verihiutaleiden pieni määrä tai niiden heikentynyt toimintakyky. Verenvuototaipumus voi johtua myös hyytymisjärjestelmään liittyvistä proteiineista ja niitä tuottavien geenien häiriöistä. Veren hyytymisjärjestelmän vääränlainen aktivoituminen voi aiheuttaa myös tromboosin eli veritulpan. Tromboosilla tarkoitetaan suonien seinämässä esiintyvää hyytymää, joka ei suoranaisesti liity esimerkiksi vammaan. Suonen seinämä voi tukkiintua verihyytymän vuoksi kokonaan tai osittain. Kokonaan tukkiutuessa veren virtaus estyy täysin. Tromboosi syntyy verenhyytymisjärjestelmän tai sen osien virheellisestä toiminnasta. Häiriöt voivat liittyä endoteelisoluihin, virtaukseen tai veren hyytymisominaisuuksien muutoksiin. (Soini 2005, 257.)

2.2 Antikoagulanttihoito

Verisuoneen voi syntyä tukos, mikäli veren hyytymisjärjestelmän säätely häiriintyy. Yleisimmin laskimotukoksia syntyy keuhkoihin ja alaraajoihin. Näitä tukoksia ennaltaehkäistään verenhennus- eli antikoagulanttihoitolla, jolla pystytään pitkittämään veren hyytymisaikaa 2-3 kertaa pidemmäksi. Varfariini on tärkeä profylaksinen lääke sydämen toiminnan häiriöissä esimerkiksi flimmeripotilailla. Flimmerin voi johtua esimerkiksi kilpirauhasen liikatoiminnan aiheuttamana, jonkin sairauden aiheuttamana, kuten diabeteksen tai infarktin vaurion jälkitila (Heidbuchel, 2015). Varfariinin kaupp nimi on Marevan®, joka on tällä hetkellä markkinoiden käytetyin varfariini antikoagulanttihoitossa. Varfariinihoidossa säädetään potilaalle yksilöllisesti lääkeannos, jonka tavoitteena on saada aikaan vakaa annostus (Lassila 2013; Koski 2014, 285-288; Mustajoki ym, 2017). INR on ensisijainen tutkimus varfariinihoidon seurannassa, mutta tulee kuitenkin muistaa, ettei INR rajat ole jokaiselle potilaalle yhtä sopivat. (Lassila 2015, 31–41; Bennet 2007, 167.)

2.3 Varfariinin vaikutus hyytymisjärjestelmässä

Hyytymistekijöiden: II, VII, IX sekä X:n synteesi estyy varfariinin vaikutuksesta. Nämä ovat K-vitamiinista riippuvaisia veren hyytymistekijöitä (Lassila 2013, 288; Bennet 2007, 167). Varfariinin toimintamekanismi perustuu sen K-vitamiinin pelkistymisen estoon. Tätä vitamiinia tarvitaan aikaisemmin kuvattujen hyytymistekijöiden rakenteessa olevan glutamaatin gammakarboksylaation inhibointiin (Lassila 2012, 665). Gammakarboksylaation puuttuessa maksa tuottaa biologisesti epäaktiivisia hyytymistekijöitä, jotka eivät kykene sitomaan fosfolipidejä tai kalsiumia, minkä vuoksi veren hyytymisaika pitkittyy (Krusius 2000, 519; Lassila 2012, 665). Luonnolliset antikoagulantit proteiini C sekä proteiini S inhiboivat varfariinin vaikutuksesta aiheuttaen veren hyytymisjärjestelmän antikoagulanttien sekä koagulanttien välisessä tasapainossa muutoksia. (Lassila 2012, 665.)

Varfariinin määrän muutos on havaittavissa vasta 2-5 vuorokauden kuluttua tromboplastiiniajan muutoksessa. (Lassila 2013, 288). Muutoksen näkyminen vasta näin pitkän ajan jälkeen johtuu hyytymistekijöiden pitkästä puoliintumisajasta. (Lassila 2012, 665). Hyytymistekijä VII puoliintuu nopeiten, 6-7:ssä tunnissa. INR-arvon muutos varfariinista johtuen voidaan havaita vuorokauden kuluttua lääkityksen aloituksesta. Tehokas antikoagulaatiovaikutus on saavutettavissa aikaisintaan kolmen vuorokauden kuluttua, koska hyytymistekijöillä II ja X on pitkä puoliintumisaika. (Lassila ym. 2011, 276.)

3 HYYTYMISTUTKIMUKSET

3.1 Hyytymistutkimusten preanalytiikka

Preanalytiikkaan vaikuttaa eniten näytteenotto. Siinä tulee varmistaa, ettei näytteen hyytymistekijät, eikä trombosyytit aktivoidu tai hyytymistekijät kulu in vitro. Näytteenotossa huomioidaan oikeanlainen tekniikka; kudosvaurioita aiheuttamaton pistos eli suoraan onnistunut pistos, josta veri valuu vaivatta näyteputkeen. Antikoagulantin oikea suhde näytteen kanssa ja näyteputken riittävä sekoitus. Oikeanlaiset välineet ja tekniikat näytteenotossa estävät virhetekijöitä, kuten kudostekijän aiheuttama kontaminaatio, hyytyminen tai trombosyyttien aktivaatio sekä hepariini kontaminaatio. Näytteenottoon käytetään 19-22 G:n koon neulaa, näyteputkena 3.2% Natrium-sitraatti koeputkea, sillä se sitoo plasman Ca^{2+} ioneja. Näyteputkessa tulee veren ja antikoagulantin suhteen olla 9:1 ja täyttöaste + 10% (Broniç, 2018). Mikäli näyte on otettu kanyylistä, näytteenotto tapa tulee ilmoittaa, sillä se voi aiheuttaa virhetekijänä hemolyysiä, hyytymistä, näytteen laimentumista sekä hepariini kontaminaatiota. Verenvuototauti, epäily taudista ja hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet tulisi olla kirjattuna potilaan läheteeseen, jotta laboratorio osaa tulkita tuloksia oikein (Broniç, 2018.)

Hyytymisnäytteet tulee toimittaa analysoitavaksi mahdollisimman nopeasti näytteenotosta. Eri tutkimuksille on määritelty tarkat, omat säilyvyysohjeet, joita tulee noudattaa. Hyytymisnäytteitä ei saa ravistaa ja koeputki tulee olla täytetty merkkiviivaan asti maksimissaan, poikkeustilanteissa voi 10% heitto olla merkkiviivasta. Hyytymisnäytettä ei saa laittaa kylmään. Erikoishyytymistutkimuksissa voidaan näyte sentrifugoida ja erottaa, plasma muoviputkeen ja pakastaa $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, jos preanalyttiset ohjeet sen sallivat. Tromboplastiiniaikaa mittaavat hyytymistutkimukset säilyvät erottelemattomana vuorokauden ja plasma eroteltuna 3 vuorokautta huoneenlämpöisessä säilytyksessä. (Broniç, 2018.)

3.2 Tromboplastiiniaika P-TT-SPA

P-TT-SPA:lla mitataan tekijöiden FII, FVII sekä FX yhteisvaikutusta. Menetelmänä käytetään Owrenin menetelmää. Tromboplastiiniaikatutkimusta, jossa tulos annetaan prosentteina käytetään potilailla kenellä ei ole antikoagulanttihoitoa käytössä. (Bennet, 2007, 208-210.)

Fimlabin Viitearvot P –Tromboplastiiniaika, SPA

Aikuisilla 70 – 130%

Alle 7 vrk 20 – 70%

8 vrk – 5 kk 40 – 100%

SPA-arvo luetaan hyytymiseen kulumien sekuntien mukaan vakiokuvaajalta, joka on reagenssieräkohtainen. Pidentynyt P-TT-SPA-arvo voi viitata vitamiinien puutostilaan, maksan vaurioon, tai hyytymistekijöiden II, VII ja X puutostiloihin. Alentuneella P-TT-SPA-arvolla puolestaan syy voi viitata K-vitamiinin puutukseen, maksan vaurioon, alentuneeseen fibrinogeenipitoisuuteen tai oraaliseen anti-koagulanttihoitoon. (Horsti 2002, 30.)

3.3 Tromboplastiiniaika, INR-Tulostus

Termi INR on lyhenne englanninkielisistä termeistä international normalized ratio. Pääsääntöisesti INR-tutkimus on käytössä antikoagulanttihoidossa varfariinilääkkeen tehon seuraamisessa. P-TT-INR mittaa K-vitamiinista riippuvaisia hyytymistekijöitä FII, FVII ja FX. Varsinainen INR-luku saadaan yhtälöstä.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{mitattu tromboplastiiniaika (s)}}{\text{normaali tromboplastiiniaika (s)}} \right)^{\text{ISI}}$$

Kaava 1. International Normalized Ration laskennallinen kaava (Oyslab 2015, viitattu 1.5.2020)

ISI = Herkkyysindeksi, jonka valmistaja ilmoittaa jokaiselle reagenssierälle erikseen. ISI-indeksi ottaa huomioon reagenssien herkkyudet ja yhdenmukaistaa suun kautta otettujen antikoagulanttihoitojen tulokset. (Favaloro ym, 2016; Kitchen, 2008, 22.)

Viitearvot INR-Tulostuksella on terveelle ihmiselle, jolla ei ole antikoagulaatiohoitoja on 0,7-1,2. Veritulppien ehkäisyssä tavoitetaso on 2,0-3,0 ja mekaanisen tekoläpän saaneilla potilailla hoitotaso 2,5-3,5. (Raatikainen, 2018.)

3.4 Tromboplastiiniaika, aktivoitu partiaallinen (P-APTT)

APTT mittaa kudostekijäpitoisuudella sekä kaoliinilla aloitettua veren hyytymisaikaa, joka kertoo tekijöiden V, VIII, IX, X, XI sekä XII pitoisuudesta. Tekijöiden VIII, IX ja XI:n pitoisuuksien madaltuessa APTT pitenee ja tämä viittaa hyytymishäiriöön. APTT arvon pidentymisen syy tulee aina selvittää, sillä kyseessä voi olla vaikea hyytymistekijävaje, hepariini- tai muu antikoagulanttivaikutus tai jopa lupusantikoagulantti (Porkka, 2014, 41). Tromboplastiiniaika, aktivoitu partiaallinen tulos pyritään saamaan tasolle, joka on 2 – 3 kertaa hyytymisaika ennen hepariinihoidon aloitusta. Pienimolekyylisellä hepariinilla hoito ei vaikuta merkittävästi APTT-aikaan. Pidentyneitä aikoja esiintyy myös hemofiliassa, VW-taudissa sekä tekijä XII:n vajaatilassa. (Nils ym, 2014, 30.)

4 START MAX® HYYTYMISANALYSAATTORI

4.1 Laite

STart Max® on Diagnostica Stagon puoliautomaattinen veren hyytymisanalyysaattori, joka soveltuu hyytymisajan mittaukseen perustuviin määrityksiin, kuten esimerkiksi PT/INR, APTT sekä fibrinogeeni. Laitteessa on 16 näytteelle inkubaatiopaikat ja kaksi reagenssille. STart Max® -laitteen mittausmenetelmä on Stagon patentoima näytteen viskositeetin muutosta tarkasteleva menetelmä.

Hemolyysi, ikteerisyys ja lipemia, jotka ovat yleisimmät preanalyttiset häiriötekijät analytiikassa, eivät häiritse viskositeetin muutokseen perustuvaa mittausmenetelmää (Brulé, 2018; Horsti, 2009). Laite on liitettävissä eri potilastietojärjestelmiin yksisuuntaisesti. Stagon (2020) laitteessa käytettävät, valmistajan valmistamat reagenssit sisältävät puhdistettua naudan plasmaa, hyytymisen käynnistää kudostromboplastiinia sekä hyytymistekijöitä, II, VII ja X. (Kumar, 2007.)

4.2 Mittausmenetelmä

STart Max® analysaattori mittaa näyteplasman viskositeetin kasvua. Mittauskyvetiin lisätään ennen mittausta metallinen kuula, joka liikkuu magneettisessa kentässä vakiodulla nopeudella. Kyvetin molemmilla puolilla on sähkömagneettiset kelat, jotka aiheuttavat kuulan liikkeen mitattavana olevassa kyvetissä. Näyte pipetoidaan kyvetiin ja inkuboidaan laitteen lämpömittausyksikössä. Seuraavaksi mittauskyvetiin lisätään reagenssi, joka reagoi näyteplasman kanssa. Reagenssin lisäyksen jälkeen kuulan liike näytteessä hidastuu, pysähtyen lopulta. (Stago, 2019.)

Analysaattori detektoi reagenssin lisäyksestä kuulan liikkeen pysähtymiseen kuluneen ajan, Ajan alkuhetki on reagenssin lisäyshetki ja loppupiste. Aika pysähtyy, kun kuulan liikkeen muutoksesta johtuen mittausyksikössä tapahtuu

heilahdusamplitudin muutos. Sen kautta voidaan laskea plasmanäytteen hyytymiseen kulunut aika. (Stago, 2019.)

5 TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ JA TYÖOHJE

5.1 Toiminnallinen opinnäytetyö

Ammattikorkeakoulututkinnon yksi keskeinen ja olennainen osa on opinnäytteen kirjoitusprosessi. Se on yliopistosta lainattu tutkimusmalli, joka on sovellettu ammattikorkeakoulun opinnäytetyön tekemiseen. Mallin ongelmallisuus kumpuaa aloilla, joissa käytännön taidot ovat keskeisiä. Tämän vuoksi ammattikorkeakoulussa tehtävää opinnäytetyötä on tarkasteltava vastaamaan ammattikorkeakoulun vaatimuksia sekä samalla palvelee myös opiskelijoiden ammatillisen asiantuntijuuden kehittymistä. (Hakala 1998, 18; Frilander-Paavilainen 2005, 36-38.)

Tärkeä ero tutkimuksellisen opinnäytetyön ja toiminnallisen opinnäytetyön välillä on opiskelijan tekemä tuotos. Toiminnallisen opinnäytetyön tuotos on yleensä prosessinkuvaus, työohje, perehdytyskansio tai esite, kun taas tutkimuksellisessa opinnäytetyössä luodaan uutta tietoa esimerkiksi tutkimusraportin muodossa. Toiminnallisessa opinnäytetyössä toteutuu yhtäaikaaisesti toiminnallisuus sekä tutkimuksellisuus. Pyrkimyksenä on aikaansaada käytännön hyötyä ja muutoksen toteutumista. Toiminnallisen opinnäytetyön tunnusomainen piirre on työn kaksiosainen kooste raportista sekä tuotoksesta. (Salonen 2013, 12). Vaikkakin tutkimuksellinen työskentely sisältyy erottamattomasti opinnäytetyön tekemiseen, useimmiten pelkästään aihevalinta edellyttää kirjallisen työskentelyn lisäksi myös toiminnallista osuutta, kuten portfolioa tai muuta näyttöä, tai työhön saattaa olennaisena osana kuulua ei-kirjallinen tuotos (Hakala 1998, 20-22, Vilka & Airaksinen 2003, 9-10). Tällöin raportti eli työn kirjallinen osio ei itsessään ole riittävä pohjustus opinnäytetyön arvioinnille, vaan tuotos tai näyttö yhdessä raportin kanssa muodostavat arvioitavan kokonaisuuden. Vilkan ym. (2003, 9) mukaan tällaisia "gradumallista" poikkeavia opinnäytetöitä kutsutaan toiminnallisiksi opinnäytetöiksi.

5.2 Hyvä työhohje

Tiedon kuvailutaso sekä yksityiskohtaisuus on suhteutettava työhohjeen kohderyhmän tietämykseen työhohjeen asian sisällöstä. Käyttöohjeessa tulee sisältyä tyhjentävä ja riittävän yksityiskohtainen sekä asiaankuuluva informaatio, joka vastaa kohderyhmän vahvistettuja tarpeita. (SFS-EN 82079-1 2012, 25). Standardin mukaan käyttöohjeesta pyritään luomaan tiivis, yksinkertainen, selkeä sekä johdonmukainen. Virkkeiden tulee olla lyhyitä ja ytimekkäitä sekä sisältää vain yhden käskyn virkettä kohden. Korpela (2002) painottaa järjestyksen tärkeyttä ohjeissa, sillä hänen mukaansa usein rikotaan ohjeessa ajallista järjestystä eli ohje ei etene käyttäjän toimintojen mukaisesti.

Standardissa (SFS-EN 82079-1) kerrotaan, että tiiviin työhohjeen tulee sisältää vain perustieto. Mikäli koetaan ohjeen kohteelle olevan tarpeen yksityiskohtainen manuaali olisi syytä tehdä tämän lisäksi myös pikaopas, jossa on ainoastaan laitteen operointiin tarvittava välttämätön tieto.

5.3 Vakioitu toimintaohje

Vakioitu toimintaohje eli Standard operating procedure (SOP) on kokoelma kirjallisia ohjeita, jotka suunnattu rutiinisti toistettaville työtehtäville. SOP:n käyttö on olennainen osa onnistuneeseen laatu järjestelmään, sillä se sisältää kattavan informaation yksilölle työn oikeaoppiseen suoritukseen. SOP:n tarkoituksena tuottaa yksityiskohtainen tapa dokumentoida työn suorituksen kulku, jotta työn tekninen suoritus, laatu sekä ylläpito säilyvät yhdenmukaisina. Etenkin laboratorio analytiikassa kontrollit sekä kalibraatio edellyttävät yhdenmukaista työskentelyä. SOP:n ensisijainen hyöty on vaihtelevuuden minimointi ja työprosessin laadun säilyminen niin väliaikaisissa kuin pysyvissä henkilöstö muutoksissa (EPA, 2007, 1.)

SOP:n yleismalli on kolmiosainen; kansisivu, sisällysluettelo ja itse varsinainen teksti. Kannessa tulee olla selkeästi tunnistettava mistä ohjeesta on kyse, päivämäärä versiosta sekä organisaation tunnus ja mahdolliset pakolliset allekirjoitukset. Sisällysluettelon mitä oleellisempi mitä laajempi kokonaisuus on

kyseessä. Hyvin kirjoitettu teksti noudattaa SOP:n mukaan lyhykäisyyttä, mutta sen tulee sisältää lain ja standardien mukaiset vaatimukset. Ammatti- tai erityissanasto tulee olla selitettynä erillisessä osiossa tai kunkin sanan yhteydessä. Mikäli työn suoritus vaatii erillisiä työkaluja, vaatimuksia tai turvallisuus huomioita työntekijältä tulee ne eritellä omiin osioihinsa selkeyden vuoksi. (EPA, 2007, 5-6.)

6 TOIMINNALLISEN OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS

Opinnäytetyö prosessi alkoi 2019 keväällä aiheen valinnalla, joka oli kuvallinen työhje STart Max® hyytymisanalysointilaitteelle Tampereen ammattikorkeakoulun käyttöön. Aiheen valinta pohjautui kiinnostukseen laitteita kohtaan ja syventää osaamista kliinisessä hematologiassa. Vaikka aiheena oli opiskelijoille suunnattu työhje edellä kuvatulle hyytymisanalysointilaitteelle, käsittelen myös laaja-alaisesti veren hyytymisjärjestelmää ja tavallisimpia tutkimuksia, jotta laitetta käyttävä opiskelija osaa arvioida tulosten luotettavuutta ja ymmärtää laitteen mittausmenetelmän ja toimintaperiaatteen.

Aiheeseen saatuani aloitin ideapaperin laatimisen, jonka hyväksymisen jälkeen laadin opinnäytetyön suunnitelman. Keväällä 2019 sain luvan opinnäytetyön tekoon ja aloitin kesällä keräämään kirjallisuutta raporttiosiota varten. Teoriaosuuden haastavuus ilmeni lähes välittömästi epäyhtenäisen kirjallisuuden vuoksi. Olin tehnyt kirjallista osiota e-kirjoista ja muista verkkolähteistä ja jätin kirjaston lainakirjojen lainaamisen kevään 2020 puolelle. Päätös osoittautui melkoiseksi viivästykseksi covid-19 pandemian takia. Tampereen yliopiston kirjastot suljettiin, joten toiminnallista opinnäytetyötä koskeva kirjallisuus, jota ei ollut e-kirjoina, ei voitu lainata. Kirjastoa ja sen kokoelmia ei myöskään päästy selailemaan.

Opinnäytesuunnitelman mukaisesti, ohjetta oli tarkoitus testata bioanalytiikka-opiskelijoilla. Tavoitteena oli kerätä heiltä ja opettajalta kommentteja työhjeestä ja sen toimivuudesta, työn laadun ja luotettavuuden varmistamiseksi. Kuvallinen työhje valmistui elokuun itsenäisen opiskeluvuoron aikana. Kuvausta varten ei tarvinnut tilata uusia reagensseja. Kuvauksessa voitiin hyödyntää edellisen lukuvuoden hyytymistutkimuksia käsittelevälle kurssille jo hankittuja reagensseja. Käytetyille reagenssieräille oli laitteelle jo asetettu vakiokuvaajat. Tämän vuoksi kalibraatietietojen tallennus sekä testaus jätettiin pois työhjeestä. Valokuvia kuvasin useamman kappaleen ja valitsin näistä selkeimmät kuvat lopulliseen tuotokseen.

Työohjeen ensimmäisen version valmistumisen jälkeen pyysin kommentteja opettajilta ja tein pyydetyt korjaukset. Lopullinen versio valmistui näiden palautteiden jälkeen. Raporttiosion runko valmistui keväällä 2020. Teoriaosuutta työstin hiljalleen kesään asti, työ oli lähes kokonaan tauolla kesätöiden vuoksi. Elokuussa 2020 raporttiosio haki vielä lopullista muotoaan. Se valmistui annetun aikataulun mukaan, syyskuussa 2020.

7 OPINNÄYTETYÖN TUOTOS

Opinnäytetyön lopputuotos on kuvallinen työohje Tampereen korkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoille STArt Max®-hyytymisanalysaattorin käyttöä varten.

Tuotoksen ulkoasulle ei asetettu erityisvaatimuksia, joten sen visuaalinen suunniteltu ja sommittelu oli tekijän omaa näkemystä. Tuotoksen teksti on muokattu laitevalmistajan, Diagnostica Stagon, englanninkielisistä käyttöohjeista suomenkieliseksi ohjeeksi. Käännöksessä huomioitiin, että käyttäjäkunta on bioanalyttikko-opiskelijat. Työohjeen kuvat on otettu Nikon d5100 järjestelmäkameralla. Työohjeen luomiseen käytettiin Microsoft Powerpoint ohjelmaa. Ohjeen fonttina on käytössä Calibri. Kansikuvaan on sisällytetty tuotoksen nimi, Tampereen ammattikorkeakoulun uusi logo sekä kuva hyytymisanalysaattorista. Kirjallinen ohje on laajuudeltaan 17 sivua, joka luovutetaan Tamkin käyttöön Microsoft Powerpoint -tiedostona.

Kuvauksessa en kokenut tarpeen keskittyä kuvakulmaan, valaistuksen huomioimista lukuunottamatta, koska Microsoft Powerpoint -ohjelman oletustoiminnan avulla kuvia pystyi muokkaamaan, ja tarvittaessa kääntämään. Ohjelmalla pystyi lisäämään kuviin ohjaavia nuolia, selkeyttämään kuvaa ja ohjetekstiä. Päätarkoitus kuvien tarkkuudessa ja valaistuksessa on selkeys ja riittävä valaistus, jotta työohjeen kuvat ovat tarpeeksi kirkkaita myös mahdollisena paperisena versiona.



KUVA 2. Kuva laitteesta, himmeällä näytöllä (Kallio 2020)

Ylempi kuva (kuva 2) on esimerkki kuvasta, jossa laiteosat ovat riittävän selkeät, mutta ohjauspaneelin eli näyttöruutu on liian himmeä. Kuva sopii laitteen esittelyyn, ei kuitenkaan ohjauspaneelin käytön opastukseen. Alempi kuva (kuva 3) on esimerkki, jossa kirkkaus on säädetty korkeammalle, jotta ohjauspaneelin kuvakkeet ovat selkeämmin erotettavissa.



KUVA 3. Kuvan kirkkaus korkea, ohjauspaneeli selkeä ja luettavissa (Kallio 2020)

8 POHDINTA

Opinnäytesuunnitelmaan kirjattua testausta työhjeen testausta käytännön harjoitustöissä ei ollut mahdollista suorittaa suunnitelman mukaisesti. Keväällä 2020 covid-19 tuomat rajoitukset myötä, oppilastestauksesta jäi vajaaksi. Syksyllä oma, syventävä harjoittelu oli samassa ajankohdassa, kun kolmannen vuoden opiskelijat harjoittelivat laiteen käyttöä hematologian kurssillaan.

Syventävän harjoittelun päällekkäisyyden vaikutti niin, että mahdollista kattavaa kyselypohjaa työhjettä testaaville ei ollut mahdollista laatia. Tästä syystä suunniteltiin, että opiskelijat arvioivat työhjeen ja antavat avointa palautetta ohjeesta. Tämä mahdollisuus kuitenkin peruuntui poikkeustilanteen aiheuttaman aikataulumuutoksen vuoksi. Karanteenirajoitukset estivät myös testauksen oman opiskelijaryhmän jäsenillä. Työn luotettavuutta sekä toimivuutta voidaan testata tulevaisuudessa tätä ohjetta käyttävien opiskelijoiden sekä opettajien toimesta tulevaisuudessa.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää STart Max®-hyytymisanalysaattorin perustoiminnot, laitteessa käytävä mittausmenetelmä ja näiden pohjalta laatia Tampereen ammattikorkeakoulun bioanalyttikko-opiskelijoiden ja opettajien käyttöön suomenkielinen, kuvallinen työhje analysaattorin peruskäytöstä.

Koulun käytössä olevalle analysaattorille on asetettu parametrit P-APTT ja P-TT/INR mittauksille, joten tuotos, työhje käsittää vain näille analyyseille oleelliset asiat. Tällä pyrittiin siihen, että ohje säilyy selkeänä sekä ytimekkäänä. Työhjeen ulkonäölle, sommittelulle ei ollut tarkkoja vaatimuksia, Tampereen Ammattikorkeakoulun logoa lukuun ottamatta, jonka vuoksi sommittelun suunnitteluun ei tarvinnut käyttää erityisemmin aikaa. Mielestäni tuotos oli selkeä ja tavanomaisen laboratoriotyöhjeen kaltainen. Tuotoksen kuvat ovat otettu opetuslaboratoriossa, joten kuvien osalta ei rikota tekijänoikeuksia. Opinnäytetyön tavoitteena oli edesauttaa bioanalyttikko-opiskelijoita oppimaan ja opettajia opettamaan kliinisen hematologian jaksolla laitteen käytössä sekä veren hyytymistekijöissä.

Henkilökohtaisena tavoitteenani minulla oli oppia ymmärtämään paremmin monimutkainen veren hyytymisjärjestelmän prosessi, sekä syventää työelämästä saatua tietoa lisää hyytymisnäytteenoton ja niiden analyysien osalta. Teoriaosuuden haastavuus johtui siitä, että hyytymisjärjestelmän teoriapohjan jaotus vaihtelee eri lähteissä. Yhtä yhtenäistä, kansainvälistä tapaa kertoa tätä asiaa ei ole. Vaikka hyytymisjärjestelmä lasketaan meillä kuuluvan hematologian erikoisalan alle, järjestelmän ymmärtäminen vaatii myös ymmärrystä kliinisen kemian alueelta, niin hyytymisjärjestelmän osalta kuin myös mittausmenetelmän osalta.

Opinnäytetyön edetessä huomasin tiedonhaun haastavuuden karanteenirajoitusten takia. Ajankäyttö ja nimenomaan etukäteen suunnittelu työn etenemisestä mahdollistivat opinnäytetyön valmistumisen aikataulussa. Lopuksi kuitenkin pääsin tavoitteeseen. Tuotos on hyytymisanalysaattorin käyttöä helpottava ohje, jotta opiskelijoille on sujuvampaa käyttää laitetta ensikertaa. Lisäksi raporttiosiossa on käsitelty hyytymisjärjestelmää riittävän hyvin, että sitä voi hyödyntää kliinisen hematologian kurssilla opiskeltaessa hyytymistutkimuksia.

Vaikka työohjeen kirjoitukseen oli apuna käytössä Standard Operating Proceduren SOP-menetelmä sekä standardi SFS-EN 82079-1 oli silti haasteellista tehdä yksiselitteinen ohje kohteelle, joka käyttää laitetta ensimmäistä kertaa. Haasteita myös laiteohjeelle tuo kohdeyleisön kokemattomuus yleisesti veren hyytymisestä, sillä kliinisen hematologian osaaminen sekä tämän erikoisalueen laitteiden käyttö on saattaa olla vähäistä riippuen missä kohtaa opintojaan laitetta käyttävä on.

Työohje on tehty pääpainotteisesti APTT ja TT/INR tutkimuksille, laitteen käyttö on samankaltaista kaikille tutkimuksille, joita laitteella voidaan määrittää. Eri analyysit eroavat reagenssien sekä näytemäärä osalta, ja niillä on omat ohjelmat laiteessa. Työohjetta voi siis soveltaa muillekin STart Max® analysaattorin tutkimuksille, jos tulevaisuudessa halutaan laajentaa tutkimusvalikkoa esimerkiksi yksittäisille hyytymistekijöille tai fibrinogeenille. Tuotosta voi myös hyödyntää myöhemmin, jos halutaan lisätä ohjeeseen vakiokuvaajat, kontrollikäytänteet ja niiden kirjaaminen omaksi työohjeeksi. Jatkossa voi myös

tehdä opetusvideon työn suorittamisesta, sisältäen kalibraatietietojen tallentamisen laiteelle, kontrolloinnin ja näytteiden analysoinnin.

LÄHTEET

Anttila, P., Porkka, K., Lassila, R., Remes, K., Savolainen, E. & Rusanen, S. 2015. Veritaudit. 4. uud. p. Helsinki: Duodecim.

Bennett, Sterling T., Christopher M. Lehman, and George M. Rodgers. 2007. Practical Handbook of Laboratory Hemostasis for Pathologists : A Practical Guide for Pathologists . Norwell: Springer Science+Business Media, LLC, 167-210.

Bjålie, J. G., Haug, E., Sjaastad, Ø. V. & Sand, O., Toverud, K. 2011. Ihminen – anatomia ja fysiologia. Helsinki: WSOYpro Oy, 32-33.

Bronić, A., Coen Herak, D., Margetić, S., & Milić, M. 2019. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: National recommendations for blood collection, processing, performance and reporting of results for coagulation screening assays prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen and D-dimer. *Biochemia medica*, 29(2), 020503. 2-8. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.020503>

Ebeling, F. 2000. Antitromboottiset hoidot ja trombolyyssihoito. Teoksessa Ruutu, T., Rajamäki, A. & Krusius, T. (toim.) Veritaudit. 2. painos. Duodecim. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy, 561-568.

Frilander-Paavilainen, E. 2005. Opinnäytetyö asiantuntijuuden kehittäjänä ammattikorkeakoulussa. Väitöskirja. Luettu 3.6.2020. <https://hamk.finna.fi/Record/vanaicat.76727/Details>

Favaloro E, McVicker, W., M Lay, M Ahuja, MSc, Y Zhang, S Hamdam, N Hocker. 2016. Harmonizing the International Normalized Ratio (INR) Standardization of Methods and Use of Novel Strategies to Reduce Interlaboratory Variation and Bias, *American Journal of Clinical Pathology*. Volume 145, Issue 2, P 191–202. Luettu 11.4.2020. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqv022>

Hakala, J. 1998. Opinnäytetyö luovasti. Kehitys- ja tutkimustyön opas. Helsinki: Gaudeamus.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H.C, Hacke, W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm J, Kirchhof P. 2015. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist, 1-4. Luettu 1.2.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324838/>.

Helin, T. 2014. INR-seurannan toteutuminen HUS-alueen perusterveyden-huollossa. Luettu 1.8.2020. <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/alkuperaistutkimukset/inr-seurannan-toteutuminen-hus-alueen-perusterveyden-huollossa/>

Hyvärinen, R. 2005. Millainen on toimiva potilasohje? Hyvä kieliasu varmistaa sanoman perillemenon. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. Luettu 30.5.2020. <https://www.ebm-guidelines.com/xmedia/duo/duo95167.pdf>

Horsti J. 2009. A sensitivity comparison of the Quick and Owren prothrombin time methods in oral anticoagulant therapy, 1-30. Luettu 11.12.2019. https://www.researchgate.net/publication/49588490_A_sensitivity_comparison_of_the_Quick_and_Owren_prothrombin_time_methods_in_oral_anticoagulant_t_herapy

Hussain I. Saba, Harold R. Roberts. 2014. Vascular Endothelium, Influence on Hemostasis: Past and Present. Teoksessa Hussain I. Saba & Harold R. Roberts. (ed.) Hemostasis and Thrombosis: Practical Guidelines in Clinical Management. Wiley Blackwell. 1-6. e-kirja. Luettu 6.12.2020. 2-5. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/tampere/reader.action?docID=1629280>

J Brulé, T Sinégre, B Pereira, M G. Berger, A.F Serre-Sapin, A Lebreton. 2018. Évaluation des performances de l'automate STA R Max® (Stago) pour les paramètres d'hémostase de routine. Luettu 3.2.2020. http://www.stago.fr/le-mag/actualites-instrumentation/sta-r-max/?eID=tx_rtgfiles_download&tx_rtgfiles_pi1%5Buid%5D=231

Kitchen, Steve, John David Olson, and F. E. Preston. 2013. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. 2nd edition, 19-30. Luettu 26.6.2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781444303575>

Korpela, J. 2002. Ohjeen kirjoittaminen. Luettu 11.4.2020. <http://jkorpele.fi/kirj/7.7.html>.

Kumar V, Chapman JR. 2007. Whole blood thrombin: development of a process for intra-operative production of human thrombin, 18-22. Luettu 3.3.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17486869/>

Lassila, R. 2013. Laskimotukoksen ehkäisy. Lääkärin Käsikirja. Luettu 7.9.2020. <https://docplayer.fi/68385780-Laskimotukoksen-ehkaisy.html>

Leinonen, J. 2015. Hyytymisanalytiikka kemistin silmin. Laboratoriolääketiede ja näyttely. Luettu 4.6.2020. <https://docplayer.fi/3497621-Laboratoriolaaeketiede-ja-nayttely-8-9-10-2015.html>

Margareta Kurkela. Veren hyytyminen, K-vitamiiniepoksireduktaasi ja varfariini. Kandidaatin tutkielma 2017. Luettu 30.5.2020 <http://jultika.oulu.fi/files/nbnfioulu-201705252171.pdf>

Mustajoki, P. & Ellonen, M. 2017. Verenhennuslääkkeet (antikoagulanttihoito). Duodecim Terveyskirjasto. Luettu 26.5.2020. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00007

N Cauwenberghs, M Meiring, S Vauterin, S Lamprecht, J P. Roodt, L Novák, J Harsfalvi, H Deckmyn, H F. Kotzé. 2000. Antithrombotic Effect of Platelet Glycoprotein Ib–Blocking Monoclonal Antibody Fab Fragments in Nonhuman Primates. Luettu 30.5.2020. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.20.5.1347>

Palva, I., Vilpo, J. & Koski, T. 2005. Ilmari Palvan Veritaudit. 2. uud. p. Helsinki: Medivil.

Puhakka, J. 2011. Antikoagulaatiohoidon käsikirja. Luettu 3.4.2020. <https://www.julkari.fi/handle/10024/120375>

Raatikainen, P. 2019. Antikoagulaatiohoidon aiheet ja toteutus eteisvärinässä. Lääkäriin käsikirja. Luettu 30.5.2020 https://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=ykt00115&p_haku=Eteisv%C3%A4rin%C3%A4%3A%20Tukosvaaran%20arviointi%20ja%20tukosten%20esto

Ruskoaho, H. 2018. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Sydän- ja verisuonisairauksien hoitoon käytettävät lääkeaineet. Antitromboottiset lääkkeet. Kustannus Oy Duodecim. Oppiportti. Luettu 10.08.2020. https://www.oppiportti.fi/op/lft00681/do?p_haku=varfariini#q=varfariini

Salonen K. 2013. Näkökulmia tutkimukselliseen ja toiminnalliseen opinnäytetyöhön – opas opiskelijoille, opettajille ja TKI-henkilöstölle. Turku: Turun ammattikorkeakoulu.

Stephanie A. Smith. 2009. The cell-based model of coagulation. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 3-10. Luettu 30.4.2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x>

Soini Y. 2005a. Verenkierron Häiriöt. Teoksessa Karttunen T, Soini Y, Vuopala K. (toim.). Tautioppi. Helsinki: Edita.

Suomen standardisoimisliitto SFS. 2012. SFS-EN 82079-1. Käyttöohjeiden laatiminen. Jäsentäminen, sisältö ja esittäminen. Viitattu 15.08.2020, <https://online.sfs.fi/fi/index/tuotteet/SFSsahko/CENELEC/ID2/8/199978.html.stx>

Triolab Oy. 2020 STart Max®. Luettu 3.2.2020. <https://www.triolab.fi/tuotteet/start-max/>

Triolab Oy. 2020. Start Max® reference manual.

Vilka, Hanna., and Tiina. Airaksinen. Toiminnallinen opinnäytetyö. Helsinki: Tammi, 2003.

LIITTEET

Liite 1. Työohjeen käsikirjoitus

1. Alkusivu

2. Sisällysluettelo

3. Laite ja sijainti

4. Mittausmenetelmä eli laitteen toimintaperiaate

5. Lyhyt tiivistelmä INR ja APTT

6. Näyte (Näytteenotto, näyteastia ja säilytys)

7. Reagenssit

8. Kontrollit ja niiden ajo

9. INR työ ohje ensin

10. Toiseksi APTT ajo

11. Tulosten tulkinta ja viitearvot

12. Virhelähteet