

**Mari Pohjola**

LT, erikoislääkäri  
OYS, OpTa, Anestesiologia ja tehohoito  
mari.pohjola@ppshp.fi



# Tromboelastografia leikkauspotilaan hyperkoagulaation diagnostiikassa

**Mari Pohjola**

Väitös Oulun Yliopisto 2.10.2020

**Vastaväittäjä**

Dosentti Raili Suojaranta, Helsingin yliopisto

**Väitöskirjatyön esitarkastajat**

Professori Riitta Lassila, Helsingin yliopisto  
Dosentti Päivi Annala, Tampereen yliopisto

**Kustos**

Professori Tero Ala-Kokko, Oulun yliopisto

**Tausta**

► Tromboemboliset komplikaatiot, laskimotukokset ja keuhkoveritulppa leikkauspotilailla pitkittävät toipumista, lisäävät leikkaushoidon kustannuksia ja joissain tapauksissa johtavat kuolemaan sinällään onnistuneen leikkauksen jälkeen. Laskimotukoksen riskiä leikkauksen yhteydessä voidaan arvioida erilaisilla riskipisteytysmenetelmillä (esimerkiksi VTE risk assessment tool, Nice guidelines,

Caprini RAM prediction score)(1), jotka huomioivat sekä potilas- että tautikohtaiset tromboosiriskit suhteessa leikkauksen vuotoriskiin. Myös fibrinogeenin ja fibriniin D-dimeerin määrää (FiDD) on käytetty tukosriskin arviointiin (2). Käytettyjen menetelmien osuvuudessa on kuitenkin toivomisen varaa.

Tromboelastografiaa (TEG) on perinteisesti käytetty hyytymishäiriöiden diagnostiikassa leikkaussaleissa.

Globaalina hyytymisen mittarina sillä voidaan havaita myös veren liiallinen hyytyminen eli hyperkoagulaatio. TEG -arvoista lyhyt R-aika (4–8 min), lyhyt K-aika (1–3 min), laaja -kulma (55–78°), korkea hyytymän vahvuus (G, 4,6–10,9k dyn/sc) ja maksimiampplitudi (MA, 51–69 mm) viittaavat hyperkoagulaatioon (3,4).

TEG ei kuitenkaan ole vakiinnuttanut asemaansa perinteisten hyytymistutkimusten tavoin, sillä se

**Väitöskirja**

Thromboelastography for coagulation monitoring in obesity and cytoreductive surgery

**Osatyöt**

- I Tuovila M, Erkinaro T, Savolainen ER, Laurila P, Ohtonen P, Ala-Kokko T. The impact of sample site and storage on thromboelastography values. *Am J Hematol*. 2017 Aug;92(8): E160–E162
- II Tuovila M, Erkinaro T, Koivukangas V, Savolainen ER, Laurila P, Ohtonen P, Ala-Kokko T. Thromboelastography Values Remain Hypercoagulable 6 Months After Obesity Surgery: a Pilot Study. *Obes Surg*. 2018 Dec;28(12):3943–3949
- III Tuovila M, Erkinaro T, Takala H, Savolainen ER, Laurila P, Ohtonen P, Ala-Kokko T. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy enhances blood coagulation perioperatively evaluated by thromboelastography - a pilot study. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):293–300.
- IV Tuovila M, Erkinaro T, Takala H, Savolainen ER, Laurila P, Ohtonen P, Ala-Kokko T. Patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy are in a hypercoagulable state at hospital discharge. Submitted.

>>



Kuvassa vasemmalla vastaväittäjä dosentti Raili Suojaranta, keskellä väittelijä Mari Pohjola ja oikealla kustos professori Tero Ala-Kokko. Kuva Laura Ylikauma, 2020.

ei ole läpikäynyt samanlaisia standardointi- ja validointiprosesseja. Eri tutkimuksissa on käytetty eri näytteenottoaikoja ja tekniikoita, sitraattipitoista tai sitraatitonta verta ja vaihtelevia initiaattoreita riippuen menetelmän käyttötarkoituksesta.

#### Kysymyksen asettelu ja tavoitteet

Väitöskirjatyössäni perehdyin tromboelastografiaan menetelmänä sekä sen hyödyntämiseen hyperkoagulaation diagnostiikassa kahdessa potilasryhmässä: lihavuusleikkauspotilailla ja syöpäpotilailla, joille tehdään sytoreduktiivinen leikkaus ja HIPEK-hoito (hyperterminen intraperitoneaalinen kemoterapia).

**Lihavuusleikkauksen vaikutukset veren hyytymiseen näyttävät nykytutkimusten valossa suotuisilta.**

Tutkimuksen tavoitteena oli vastata seuraaviin kysymyksiin:

1. Vastaavatko valtimosta ja laskimosta otetut TEG-näytteet toisiaan? Ja edelleen, onko 120 min sitraattisäilytyksellä vaikutusta TEG-tuloksiin? Tämä oli oleellista selvittää myöhempiä osatöitä varten.
2. Vaikuttavatko lihavuuskirurgia ja sitä seuraava painonlasku veren hyytymiseen?
3. Miten sytoreduktiivinen kirurgia ja HIPEK-hoito vaikuttavat veren hyytymiseen?
4. Kuinka kauan HIPEKin indusoima hyperkoagulaatiota kestää?

#### Aineisto ja menetelmät

Ensimmäinen osatyö oli menetelmän validointityö. 51 elektiiiviseen leikkaukseen tulevalta potilaalta otettiin leikkaussaliin tullessa TEG-näytteet samanaikaisesti valtimosta ja laskimosta. Näytteitä verrattiin toisiinsa ja sitraattisäilytyksen vaikutusta selvitettiin analysoimalla näytteet 30 min, 60 min ja 120 min kuluttua näytteenotosta.

Toiseen osatyöhön rekrytoitiin 20 lihavuusleikkaukseen tulevaa potilasta, joilta tutkittiin TEG-näyte ja perinteisiä hyytymiskokeita (verihii-

taleiden määrä, TT-INR, fibrinogeeni ja FiDD) sekä inflammaation merkkiaineena hsCRP leikkaukseen tullessa, 1. leikkauksen jälkeisenä päivänä ja 6 kk leikkauksen jälkeen.

Kolmas ja neljäs osatyö koostuivat samoista 15 sytoreduktiiviseen leikkaukseen ja HIPEK-hoitoon tulleesta potilaasta. TEG-näyte ja perinteisiä hyytymiskokeita (verihii-taleiden määrä, APTT, INR, fibrinogeeni ja FiDD) otettiin leikkausta edeltävästi, sytoreduktiivisen kirurgian loppuessa, 40 min ja 80 min kuluttua HIPEK-hoidon aloittamisesta, leikkauksen lopuksi (kolmas osatyö), 1. leikkauksen jälkeisenä päivänä, kotiinnähtövaiheessa 2–3 viikon kohdalla leikkauksesta ja 3 kk leikkauksen jälkeen (neljäs osatyö).

#### Tulokset

Ensimmäisen osatyön tulosten perusteella voitiin todeta, että laskimo- ja valtimonäytteiden välinen ero oli vähäinen; R-ajan suhteen -0,4 min ja MA:n suhteen 0,3 mm. Säilytyksellä 120 min saakka ei ollut vaikutusta TEG-tuloksiin. Kaikissa näytepareissa oli enemmän prosentuaalista vaihtelua R-ajan kuin MA:n suhteen. Vaihtelua oli eniten niiden potilaiden

näytteissä, joilla hyytymistapahtuma käynnistyi nopeasti (lyhyt R-aika).

Toisessa osatyössä voitiin todeta, että lihavuusleikkaukseen tullessa mediaani MA (71,3 mm), G (12403 d/sc) ja hsCRP (3,5 mg/l) olivat yli viitevälin. Puoli vuotta leikkauksen jälkeen TEG-arvot säilyivät oleellisesti ennallaan viitaten edelleen hyperkoagulaatioon. Myös fibrinogeeni- ja FiDD-tasot pysyivät leikkausta edeltävällä tasolla viitevälin ylärajan tuntumassa, hsCRP sen sijaan normaalistui ( $p < 0,001$ ). Tutkimusjakson aikana potilaiden paino putosi lähes 20 kg ja BMI noin  $7 \text{ kg/m}^2$ .

Kolmannessa ja neljännessä osatyössä veren hyytymistä tutkittiin sytoreduktiivisen leikkauksen ja HIPEKin aikana ja jälkeen. Ennen leikkausta MA (mediaani 69,6 mm) oli koholla, muut TEG-arvot viiteväleissä. HIPEK-hoidon aikana R-aika lyheni 1,04 min ( $p < 0,005$ ) ja  $\alpha$ -kulma nousi  $2,48^\circ$  ( $p = 0,005$ ). Nämä muutokset korjaantuivat 1. leikkauksen jälkeiseen aamuun mennessä. Kotiutusvaiheessa MA ( $p < 0,001$ ),  $\alpha$ -kulma ( $p = 0,002$ ) ja perinteisistä hyytymiskokeista verihituleiden määrä ( $p < 0,001$ ), fibrinogeeni ( $p < 0,001$ ) ja FiDD ( $p < 0,001$ ) olivat koholla verrattuna leikkausta edeltäviin arvoihin. Sekä TEG-arvot että perinteiset hyytymistutkimukset normalisoituivat kolmen kuukauden sisällä suurimmalla osalla potilaista. Yhdelle potilaalle kehittyi keuhkoveritulppa.

### Johtopäätökset

Väitöskirjatyön tulosten perusteella voidaan todeta, että TEG menetelmänä soveltuu myös hyperkoagulaation ja sitä myötä tromboosiriskin selvittelyyn. Näytteenottotapa tai säilytysaika, mikäli tämä on alle 120 min, ei vaikuta TEG-tuloksiin. TEG on riippuvainen manuaalisista prosesseista ja näytteen käsittely on avainasemassa ajatellen tulosten luotettavuutta. Hyytymistapahtuman alkuvaihe, jota kuvaa R-aika, on herkempi erilaisille preanalyttisille häiriötekijöille kuin muut TEG-parametrit.

Lihavuusleikkauksen vaikutukset veren hyytymiseen näyttävät nykytutkimusten valossa suotuisilta. (5) Tutkimuksessani lihavuuteen liittyvät

TEG-muutokset eivät kuitenkaan korjaantuneet 6 kk sisään mahalaukun ohitusleikkauksesta. Huolimatta reilusta painon laskusta suurin osa potilaista oli ylipainoisia/lihavia tutkimusjakson päättyessä. Osa lihavuuteen liittyvistä hyytymisjärjestelmän muutoksista korjaantuu vasta vuoden kuluessa BMI:n edelleen laskiessa. Näin ollen puolen vuoden seuranta-aika lihavuusleikkauksen jälkeen voi olla liian lyhyt ajatellen TEG-muutosten korjaantumista. Konservatiivisen painonpudotuksen vaikutusta TEG-arvoihin ei ole tutkittu.

Sytoreduktiivisen leikkauksen ja HIPEK-hoidon jälkeen potilaat ovat hyperkoagulaatiivisia ehkä pidempään kuin on osattu odottaa. Lähes neljäsosalla hyperkoagulaatiiviset muutokset ovat nähtävillä vielä tutkimusjakson päättyessä 3 kk leikkauksen jälkeen. Osa HIPEK-hoidetuista potilaista todennäköisesti hyötyisi yli 4 viikkoa jatkuvasta antikoagulaatiohoidosta. Näiden potilaiden löytämiseen TEG-tutkimus voisi olla yksi keino, joskaan tutkimusnäyttöä tästä ei ole. Samoin kuin riskipisteytysmenetelmien ja helposti saatavilla olevan ja houkuttelevan FiDDin, valitettavasti myös TEGin kyky ennustaa päätetapahtumia (laskimotukoksia ja keuhkoveritulppia) on rajallinen. ■

### Viitteet

1. Zhou H, Hu Y, Li X, et al. Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk Assessment Model. *J Atheroscler Thromb* 2018 Nov 1;25(11):1091–1104.
2. Samuelson Bannow BT, Konkle BA. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: A review. *Thromb Res* 2018 Mar; 163:138–145.
3. Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M, et al. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9(3):304–309.
4. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2009;67(2):266–275.
5. Lupoli R, Milone M, Di Minno A, et al. Hemostatic and fibrinolytic changes in obese subjects undergoing bariatric surgery: the effect of different surgical procedures. *Blood Transfus* 2015 Jul;13(3):442–447.

**Osa HIPEK-potilaista todennäköisesti hyötyisi pidempään jatkuvasta antikoagulaatiohoidosta.**