

Veren hyytyminen ja fibrinolyysi

Riitta Lassila

Veren hyytyminen – verihiutaleiden, hyytymisjärjestelmän ja fibrinolyysin yhteistoiminta **31**
 Verihiutaleet **32** Hyytymisjärjestelmä **36** Fibrinolyysi ja sen säätely **39** Veren hyytyminen
 ja syöpä **40** Veren hyytymisen ja fibrinolyysin mittaaminen **40**

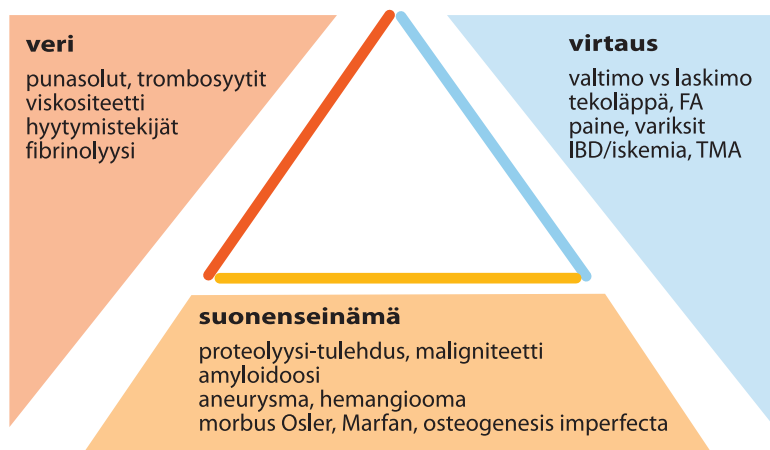
Veren hyytyminen – verihiutaleiden, hyytymisjärjestelmän ja fibrinolyysin yhteistoiminta

Veren hyytymisjärjestelmä käynnistää paikallisen, tarkoin säädellyn reaktion, jonka seurauksena verenvuoto tyrehtyy ja suonivaurio parantuu. Vuototaudit aiheutuvat hyytymistekijöiden puutoksista tai verihiutaleiden eli trombosyyttien toimintahäiriöistä. Tromboottisiin ja tromboembolisiin sairauksiin liittyy usein muuntunut verenvirtaus vaurioituneessa suonessa tai tulehdustila, jolloin hyytyminen voimistuu puutteellisten säätelymekanismien vuoksi.

Jo 1800-luvun puolivälissä kuvattiin veren (tarkemmin verihiutaleiden, punasolujen ja hyytymistekijöiden), suonon seinämän ja virtausvoimien osuus fysiologisen hyytymän ja patologisen tukoksen synnyssä (Virchowin triadi) (kuva 2.1). Jotta verenvuoto kudokseen estyisi tehokkaasti, endoteelin alta paljastuu sitä voimakkaampia hyytymistä käynnistäviä tekijöitä, mitä syvempi vaurio on (taulukko 2.1). Suonivaurion syntyessä hemostaasi käynnistyy verihiutaleiden tarttuessa erityisillä reseptoreillaan endoteelin alaisiin rakenteisiin (kuva 2.2. A). Von Willebrand -tekijä saa ohikiitävästä verivirrasta verihiutaleet pyörimään suonivaurio-

alueelle (vrt. tulehdussolut ja selektiinit). Kollageeni puolestaan liimaa ja aktivoi tarttuneita verihiutaleita, ja kollageenilla on myös ainutlaatuinen kyky muuttaa verihiutaleen solukalvo hyytymistä kiihdyttäväksi. Kun suonivaurio etenee adventitiaan asti, veri kohtaa kollageenin lisäksi kudostekijän. Se on voimakas hyytymisen ulkoisen (veren ulkopuolisen eli kudospärisen) reitin nopeuttaja, joka tyrehtyttää vuodon veren joutuessa suoniston ulkopuolelle. Kudostekijän tehosta kertoo arvio siitä, että jos kaikki ihmisen kudostekijä eristetään ja koko verivolyyymi altistetaan sille, kestää vain 20 sekuntia, kunnes veri hyytyy. Patologisissa tiloissa kudostekijää on verenkierrossa sitoutuneena pieniin, mm. makrofagi- ja trombosyyttiperäisiin solukalvopartikkeleihin (mikropartikkelit), jolloin hyytyminen menettää paikallisen luonteensa ja säätelynsä (esimerkiksi DIC ja trombogeeniset syövät).

Hyytymisen ketjureaktioon osallistuvat solupintoihin, etenkin verihiutaleisiin sitoutuvat proteaasientsyymit, hyytymistekijät ja niiden kofaktorit, jotka aktivoituvat tuottamaan hyytymisen keskeisintä entsyymiä, trombiinia (kuva 2.2. B). Trombiini synnyttää hyytymän muuntamalla liukaisen fibrinogeenin liukenemattomaksi fibriniverkoksi. Se aktivoi voimakkaasti myös verihiutaleita ja säätelee liuottavaa järjestelmää. Trombiini onkin uusimpien antikoagulanttien (argatrobaani, bivalirudiini, dabigatraani) suora kohde (ks. luku 38).



Kuva 2.1. Virchowin triadi. Hyytymisen säätely riippuu veren, suonin seinämän ja virtauksen ominaisuuksista. Tärkeimpiä kliinisiä merkityksiä esitetään kunkin triadin osatekijän yhteydessä. FA = eteisvärinä, IBD = iskeeminen suolistosairaus, TMA = tromboottinen mikroangiopatia.

Taulukko 2.1. Veren hyytymistä kiihdyttävät tekijät suonin seinämässä.

Endoteelin alainen kerros, intima	von Willebrand -tekijä
	Fibrinogeeni (fibriini)
	Fibronectiini
	Trombospondiini
	Laminiini
	Vitronectiini
	Kudostekijä (pienet pitoisuudet)
Media	Kollageeni, tyypit I ja III
	Adventitia
Kudostekijä (suuret pitoisuudet)	

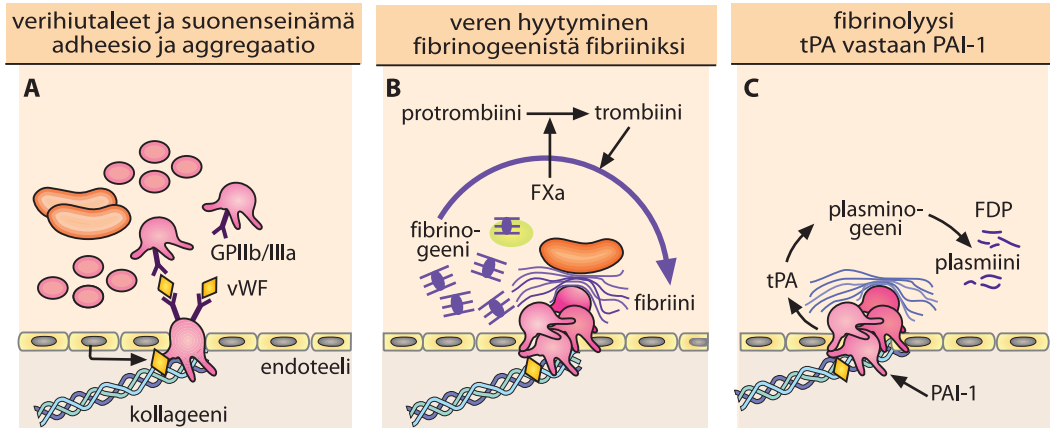
Veren hyytymisen säätely perustuu hyytymistekijöihin sitoutuviin inaktivaattoreihin, jotka keskeyttävät trombiinin muodostuksen tai inaktivoivat jo muodostuneen vapaan trombiinin. Trombiini säätelee omaa tuotantoaan paitsi muita hyytymistekijöitä aktivoimalla myös endoteelin avulla. Säätelyn tarkoituksena on rajata hyytymi-

nen suonivaurion alueelle. Trombiinin vaikutuksesta endoteelisolut erittävät lisäksi välittäjäaineita, jotka jarruttavat verihituleiden toimintaa ja aiheuttavat vasodilataation. Vasteena hyytymiseen käynnistyy myös fibrinolyysi, joka liuottaa hyytymän ja edistää haavan soluvälitteistä paranemista (kuva 2.2. C).

Verihituleet

Adheesio ja aktivaatio

Verihituleiden päätehtävä on kuljettaa hyytymisjärjestelmä suonivaurion alueelle. Adheesioresseptorit välittävät verihituleiden tarttumista suonin seinämään ja osallistuvat niiden aktivaatioon (kuva 2.2 A). Verihituleiden tarttumis- eli adheesioresseptoreista tärkeimmät ovat glykoproteiini (GP) Ib/IX/V -kompleksi ja GP Ia/IIa, joista edellinen tunnistaa von Willebrand -tekijää ja jälkimmäinen kollageenia (kuva 2.2. A). Plasman von Willebrand -tekijä tarttuu nopeasti suonesta paljastuneeseen kollageeniin ja myös endoteelisolut erittävät von Willebrand -tekijää reagoidessaan trombiiniin, fibriiniin, histamiiniin ja adrenaliiniin. Verihitule



Kuva 2.2. Verihytaleiden, veren hyytymisen ja fibrinolyysin vuorovaikutukset valtimon seinämän vauriossa. A) GPIIb/IIIa, glykoproteiini IIb/IIIa eli integriini $\alpha 2b/\beta 3$. B) Xa, aktiivinen hyytymistekijä X. C) tPA, plasminogeenin kudosaktivaattori, PAI-1, plasminogeeniaktivaattorin estäjä, FDP, fibrinogeenin ja fibriniin hajoamistuotteet.

tunnistaa von Willebrand -tekijän oman spesifisen GPIIb:n lisäksi myös GPIIb/IIIa:n, verihytale-verihytaleinteraktiota eli aggregaatiota välittävän reseptorin avulla. Von Willebrand -tekijän vuorovaikutus sekä GPIIb:n että GPIIb/IIIa:n kanssa pysäyttää tehokkaasti verihytaleita kontaktiin suonipinnan kanssa nopeissakin virtausolosuhteissa (pienet valtimot ja mikrosirkulaatio). Sekä verihytaleiden reseptoreiden että niitä tunnistavien vastinmolekyylien puutoksiin tai rakennevikoihin liittyy vuotohäiriöitä. Sen sijaan von Willebrand -tekijän ylisuuret multimeerit aiheuttavat tromboottisen mikroangiopatian eli tromboottisen trombosytopenisen purppuran (TTP, ks. luku 37). Tauti aiheutuu von Willebrand -tekijää hajottavan proteaasin (ADAMTS13) puutuksesta, joka voi olla perinnöllinen tai immunologisella mekanismilla syntyvä tila. TTP:ssä trombosyytit tarttuvat helminauhan tavoin pienten suonten pinnassa von Willebrand -tekijän multimeereihin aiheuttaen trombosytopenian ja tromboosin. Tämä mekanismi osallistuu muihinkin tromboottisiin tiloihin.

Verihytaleiden adheesio eli tarttuminen suonien seinämään aiheuttaa niiden aktivaation, jolloin varastorakkuloista vapautuu monia veritulpan syntyä ja haavan paranemista edistäviä välittäjäaineita (taulukko 2.2). Näistä välittäjäaineista serotoniini ja tromboksaani paitsi aktivoivat verihytaleita myös supistavat verisuonia.

Taulukko 2.2. Verihytaleen sisältämiä tai tuottamia veren hyytymistä ja haavan paranemista edistäviä tekijöitä.

Verihytaleen autoaktivaattorit	Adenosinidifosfaatti, ADP
	Tromboksaani A_2 , arakidonihapon entsyymaattinen tuote
	Serotoniini
Adheesiomolekyylit	von Willebrand -tekijä
	Fibrinogeeni
	Trombospondiini
	Fibronectiini
	Vitronectiini
Hyytymistekijät	FV ja FXIII
	Proteiini S
	Polyfosfaatti (FV- ja FXII-aktivaattori)
Angiogeneettiset kasvutekijät	Verihytaleperäinen kasvutekijä, PDGF
	Soluväliaineen kasvutekijä, TGF-beeta
	Endoteelin kasvutekijä, VEGF
	Fibroblastien kasvutekijä, FGF

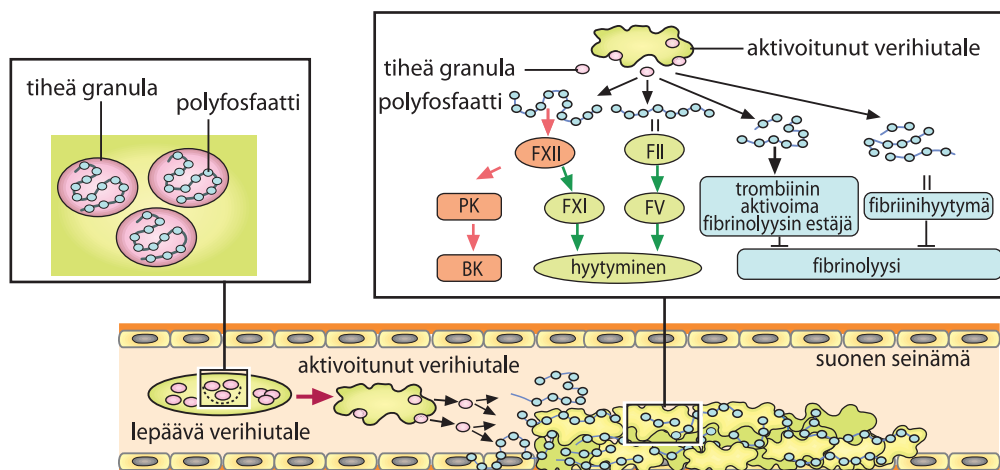
Valtimoissa tai mikrosirkulaatiossa virtausvoimat kasvavat, jolloin verihiutaleiden tarttuminen ja veren hyytyminen niiden pinnassa tehostuvat. Verihiutaleissa on tulehdukseen ja immuunipuolustukseen osallistuvia tekijöitä, mm. P-selektiini ja CD40-ligandi. Verihiutaleista vapautuu myös polyfosfaatteja, jotka aktivoivat hyytymistekijät V, XI ja XII sekä estävät fibrinolyyysiä (kuva 2.3). Vastaavanlaisia pitempiketjuisia polyfosfaatteja on kuvattu myös bakteeriperäisinä, mikä yhdistää infektioiden ja hyytymisen mekanismeja.

Aktivaation tärkein tavoite on käynnistää verihiutaleen pinnalla hyytymistä edistäviä solukalvomuutoksia. Heikot verihiutaleaktivaattorit eivät tähän pysty; tarvitaan kollageenia ja trombiinia yhdessä tai vasta-ainepohjainen aktivaatio. Myös komplementtijärjestelmän lopputuote, C5b-9-kompleksi voi aiheuttaa hyytymistä edistävien mikropartikkelien vapautumisen verenkiertoon. Kun komplementtiaktivaatiolta suojaava CD59 (protektiini) puuttuu solukalvolta, seuraa kontrolloimatonta hyytymisaktiiviteettia, joka kliinisesti ilmenee kohtauksittaisena yöllisenä hemoglobiini-virtsaisuutena (PNH, ks. luku 14). Happamat fosfolipidit (fosfatidylseriini ja -etanolamiini), jotka normaalisti ovat vereltä suojassa solukalvon sisäosassa, kääntyvät prokoagulaatiivisessa aktivaatiossa solukalvon ulkopintaan tartuttaen hyytymistekijöitä ja kiihdyttäen niiden ketjureaktioita.

Tähän ilmiöön voi myös liittyä mikrovaskulaatio, jolloin veren hyytymistä edistäviä ja kudostekijää sitovia (verihiutale-, endoteeli- tai makrofagiperäisiä) mikropartikkeleita pääsee verenkiertoon. Mikrovaskulaatiota on kuvattu esimerkiksi PNH:ssa, DIC:ssa, eräissä syövässä ja hepariinin indusoimassa trombosytopeniassa (HIT), joissa kaikissa esiintyy paradoksaalista kiihtynyttä hyytymisaktiiviteettiä trombosytopeniasta huolimatta. Myös punasolut, tulehdus- ja endoteelisolut voivat vesikuloitua ja siten lisätä hyytymistä. Normaalista makrofagit poistavat nämä vesikuloituneet tai eksosomaaliset solupartikkelit.

Aggregaatio

Verihiutaleaggregaatio eli verihiutaleiden tarttuminen toisiinsa välittyy spesifisen GPIIb/IIIa-reseptorin kautta. Yhdessä lepäävässä verihiutaleessa on yli 50 000 reseptoria, joiden määrä lähes kaksinkertaistuu aktivaatiossa. Sekä plasman että verihiutaleiden oma von Willebrand -tekijä ja fibrinogeeni sitovat GPIIb/IIIa:n välittämänä verihiutaleita toisiinsa. Von Willebrand -tekijä tarttuu GPIIb/IIIa:han nopeassa ja fibrinogeeni hitaassa virtauksessa, joten liimamolekyylit täydentävät toinen toistaan. Fibrinogeenin tehtävänä on stabiloida tukos, kun verihiutalepinnoissa syntyvä trombiini muuntaa sen fibriiniksi.



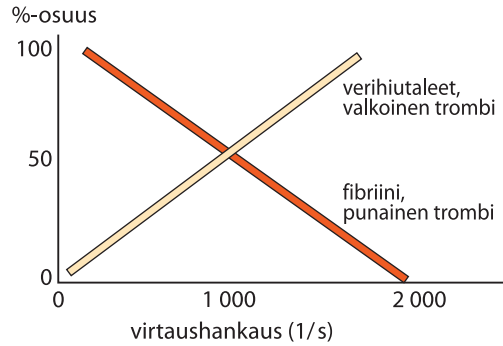
Kuva 2.3. Aktivoituneet trombosyytit erittävät polyfosfaatteja, jotka puolestaan aktivoivat hyytymistekijän V ja sisäisen reitin hyytymistekijöitä XII ja XI. Polyfosfaatit jarruttavat myös fibrinolyyysiä. (Tiheä granula = dense granule). (Caen ja Wu, 2010).

Trombosyytit ja liimamolekyylit (von Willebrand -tekijä ja fibrinogeeni) kiertävät veressä erillisinä, kunnes seuraa verihiutaleaktivaatio. Paikalliset verihiutaleperäiset adenosiinidifosfaatti (ADP), tromboksaani ja serotoniini (taulukko 2.2) kiihdyttävät aggregaatiota ja varmistavat liimamolekyylien tarttumisen aiheuttamalla GPIIb/IIIa:n muodonmuutoksen. Verihiutaleet sisältävät runsaasti myös plasminogeeniaktivaattorin estäjää eli PAI-1:ta, jonka avulla fibrinolyysi estyy eli hyytymän liukeneminen hidastuu. Verihiutale vapauttaa aktivaatiossa trombogeenisten tekijöiden, autoaktivaattoreidensa, adheesioligandiensa ja eräiden hyytymistekijöiden lisäksi myös useita haavan paranemisen aloittavia kasvutekijöitä käynnistäen sileälihassolujen ja uuden endoteelin kasvun sekä uudissuonimuodostuksen eli angiogeneesin (taulukko 2.2).

Verihiutaleiden merkitys vuotohäiriöiden ja valtimotukoksen muodostumisessa

Verihiutaleen tarttumisreseptorien, sen liimamolekyylin von Willebrand -tekijän ja plasman tärkeimpien hyytymistekijöiden puutoksiin liittyy eriasteisia verenvuotohäiriöitä. Verihiutaleen GPIIb:n (von Willebrand -tekijän tarttumisreseptorin) puute johtaa Bernard–Soulierin tautiin ja GPIIb/IIIa:n (fibrinogeenin ja von Willebrand -tekijän reseptorin) puute Glanzmanin trombasteniaan. Myös kollageenireseptorien puute ja vajavaiset verihiutaleen sisältämät granuluotteet sekä solukalvomuutosten häiriöt selittävät vuotohäiriöitä. Verihiutaleiden tarttumisreseptorit voivat tuhoutua esimerkiksi syövän, tulehdusproteasien tai fibrinolyyttisen hoidon aktivoiman plasmiiin vaikutuksesta.

Valtimotukosta edeltää suonien seinämän vaurio, haavauma tai repeämä, jolloin samanaikaisesti paljastuu sekä verihiutaleita kiinnittäviä rakenteita että hyytymistä aktivoivaa kudostekijää. Valtimon voimakkaissa virtausolosuhteissa tukos muodostuu verihiutaleiden tarttuessa suonien seinämään ja toisiinsa, joten verihiutaleet kasvattavat ja stabiloivat trombin (kuvat 2.3 ja 2.4). Valkoinen trombi -nimitys viittaa vaaleisiin verihiutaleisiin, ja se voidaan nähdä esim. verisuonikirurgiassa tai



Kuva 2.4. Verivirtauksen ja sen mekaanisten voimien (shear forces, virtaushankaus) vaikutus muodostuvan hyytymän morfologiaan. Hitaat tai staattiset virtausolosuhteet, kuten vasemmassa eteiskorvakkeessa eteisvärinässä tai alaraajojen laskimoiden läppätaskuissa, johtavat punaisen trombin eli fibriniipitoisen hyytymän syntyyn. Punainen väri tulee punasoluista, jotka jäävät fibriniinverkkoon kiinni. Kovat virtausolosuhteet johtavat valkoisen trombin eli runsaasti verihiutaleita sisältävän hyytymän syntyyn.

patologis-anatomisissa näytteissä. Verihiutaleista vapautuva serotoniini ja tromboksaani aiheuttavat vasokonstriktiota eli supistavat suonta ja edistävät uusien verihiutaleiden tarttumista. Vasokonstriktio kasvattaa virtausvoimia, jotka tehokkaasti painavat verihiutaleita suonien seinämää vasten ja lisäävät adheesiota. Virtausvoimat riippuvat myös hematokriitista, jossa 30 % on kriittinen primaarihemostaasia tukeva taso. Punasolukalvoilla on suoraan myös trombiinin muodostusta edistävää vaikutusta ja punasolut vapauttavat adenosiinidifosfaattia ja muodostavat tromboksaania. Näin ollen pelkkä anemian korjaus voi pysäyttää verenvuodon, jos toimivia verihiutaleita ja hyytymistekijöitä on tarpeeksi. Toisaalta suuret erytrosyyttimäärät polysytemiassa altistavat valtimotukoksille kiihdyttäessään verihiutaleiden tarttumista ja aktivaatiota. Verihiutaleiden GPIIb/IIIa:n ja ADP-reseptorin estäjät ovatkin olleet tehokkaita uhkaavien valtimotukosten hoidossa, erityisesti sepelvaltimotaudissa.