

# Veren monet tehtävät

Riitta Lassila

Hyytymissairauksien professori

Studia generalia

16.10.2024

Jyväskylän yliopisto



# LUENNON SISÄLTÖ

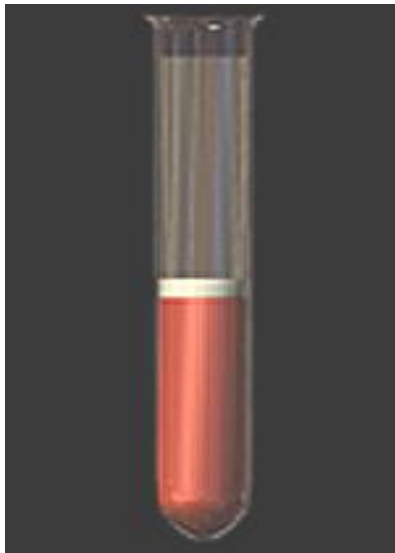
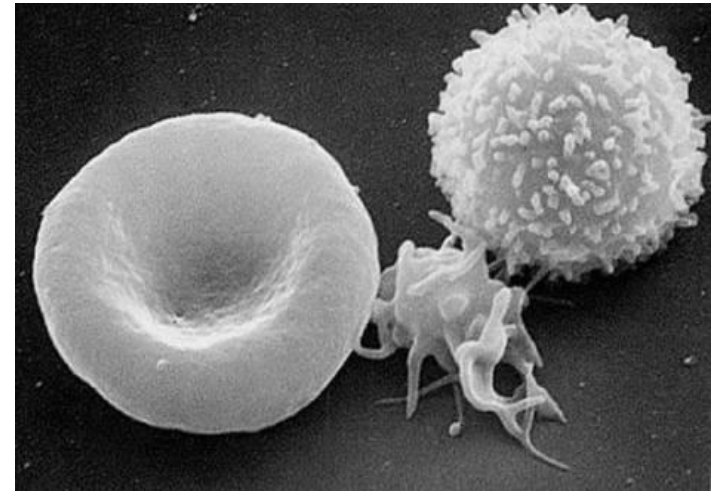
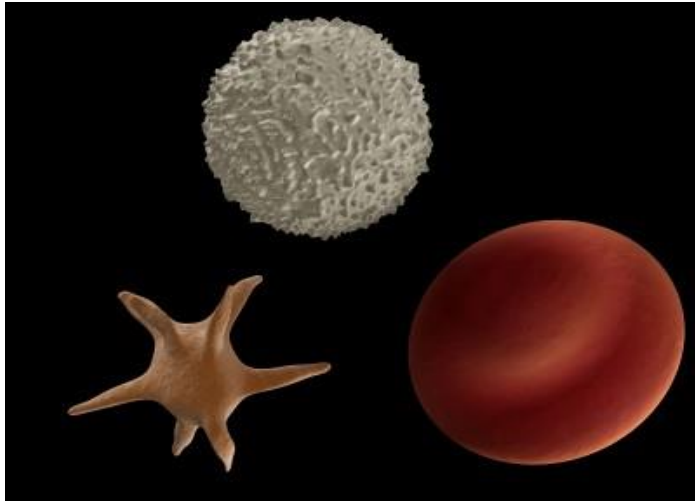
- **Verisolut**

- Verenkierto, happi ja punasolut
- Puolustus, immunologia ja leukosyytit
- Hyytyminen, verenvuoto/verisuonitukos ja trombosyytit eli verihiutaleet
- Verenluovutuksen merkitys

- Muutama esim. sairauksista

- **Hyytymishäiriöt** ja tulevaisuus

# Veri on elintärkeä neste



**Punasolut, valkosolut ja verihiutaleet**

3900-5700 x 10<sup>6</sup>/ml, 3.4-8.3 x 10<sup>6</sup>/ml, 150-360 x 10<sup>6</sup>/ml

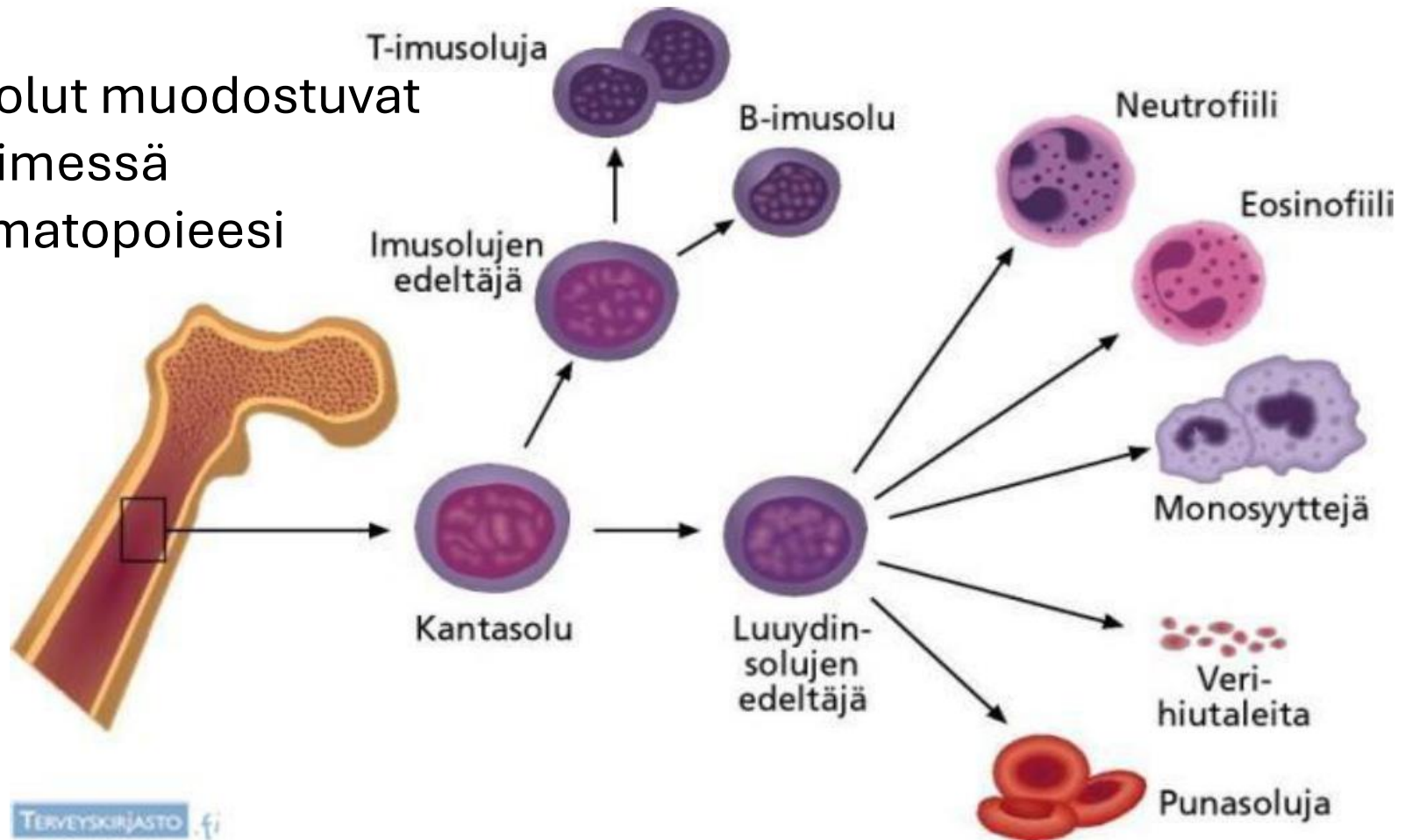
**Plasma**

- Albumiini
- Lipidit, hormonit
- **Hyytymisjärjestelmä**
- Komplementtijärjestelmä...

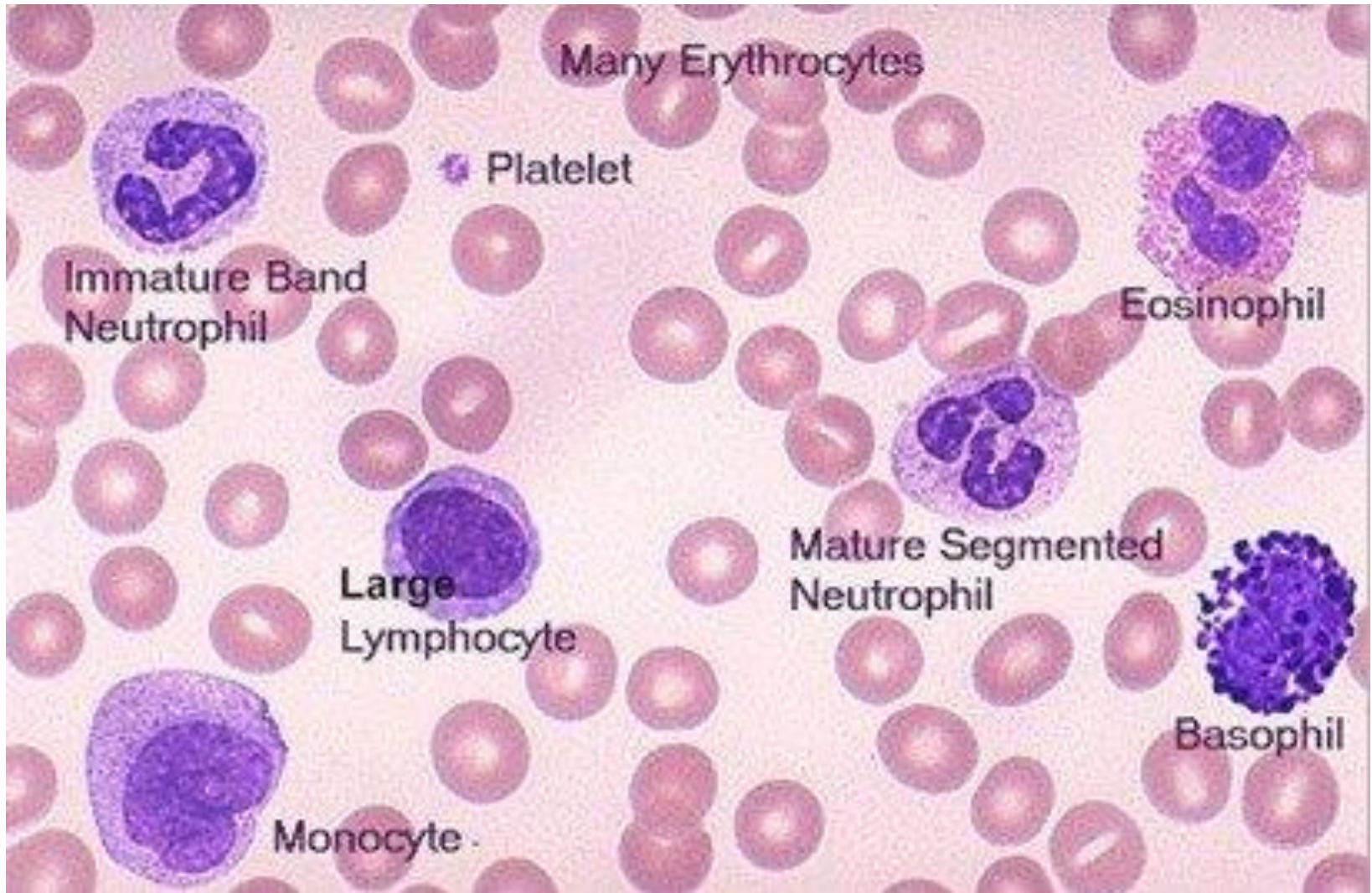
# Verisolujen muodostus luuytimessä

## Hematopoieesi

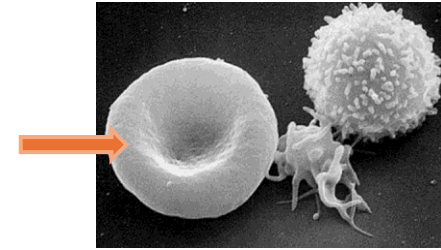
Verisolut muodostuvat  
luuytimessä  
= Hematopoieesi



# Veren sivelyvalmiste mikroskoopissa



# Punasolut



Hapen kuljetus kaikkialle elimistöön  
keuhkokapillaarien kautta

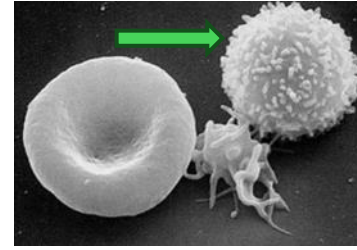
Osallistuvat veren reologiaan =  
“veri on vettä sakeampaa”

Tukevat veren hyytymistä

# Anemiat

- Punasolujen tuotantovika, laadullinen ongelma tai liiallinen eliminaatio
- Raudanpuuteanemia yleisin
- Naisilla kuukautisiin, raskauteen ja synnytyksiin liittyen pulmallinen
- Iän myötä munuaistoiminta heikkenee ja erytropoietiini eli EPOhormoni voi alentua
- Taustalla jatkuva pieni verenvuoto mahdollinen
- Syy on selvitettävä, anemia on haitallinen hyytymisen estohoitojen yhteydessä

# Leukosyytit eli valkosolut



Ovat elimistön puolustussoluja ja siivoojasoluja

Huolehtivat tulehdusreaktioista, eristäen bakteereja ja vääranlaisia soluja

Huolehtivat immuunijärjestelmän muistista



# Vialliset leukosyytit eli valkosolut

- Luuydinsolujen perimässä poikkeavuus (mutaatio) tai lukuisia eri poikkeavuuksia
- Valkosolut eivät kypsy normaalisti, tuloksena keskentekoisia ja viallisia soluja
- Valkosolumäärien säätely ei toimi, usein suuria solumääriä
- Useimmiten leukemian aiheuttajaa ei tiedetä
- Edeltävä muun taudin solunsalpaajahoito voi aiheuttaa leukemian

# Leukemiat

- **Akuutit leukemiat:** leukemiasolut hyvin epäkypsiä

myeloinen (viallinen solulinja: granulocytyt  
eli jyväisvalkosolut)

lymfaattinen (viallinen solulinja: lymfosyytit  
eli immuunijärjestelmän valkosolut)

- **Krooniset leukemiat:** leukemiasolut kypsempiä, muistuttavat normaaleja soluja

myeloinen

lymfaattinen

# Leukemiasolut

- toimivat huonosti
- häiritsevät normaalien verisolujen tuotantoa
- kertyvät väärin paikkoihin
- aiheuttavat aineenvaihdunnan, puolustuksen ja hyytymisen häiriöitä

tyypillisimpiä ovat:

- infektiot
- verenvuodot

# Leukemian taudinkuva

- **Akuuteissa** leukemioissa ärhäkkä, yleensä tauti diagnosoidaan epätyypillisten oireiden selvittelyssä  
väsymys, luustokivut, verenvuodot erityisesti limakalvoilta, yleisvoimien huononeminen ja tulehdustaipumus
- Yleinen hoitoon hakeutumisen syy on kuumeinen tulehdustauti
- **Kroonisissa** leukemioissa tyypillisesti taudinkuva on rauhallisempi, toisinaan leukemia todetaan sattumalöydöksenä

# Leukemian hoito

- Akuuttia leukemiaa ja kroonista myelooista leukemiaa on hoidettava, kun tauti todetaan
- Krooninen lymfaattinen leukemia voi olla hyvin rauhallinen tauti, ja sitä voidaan usein vain seurata ja hoitaa vasta jos ongelmia kehittyy

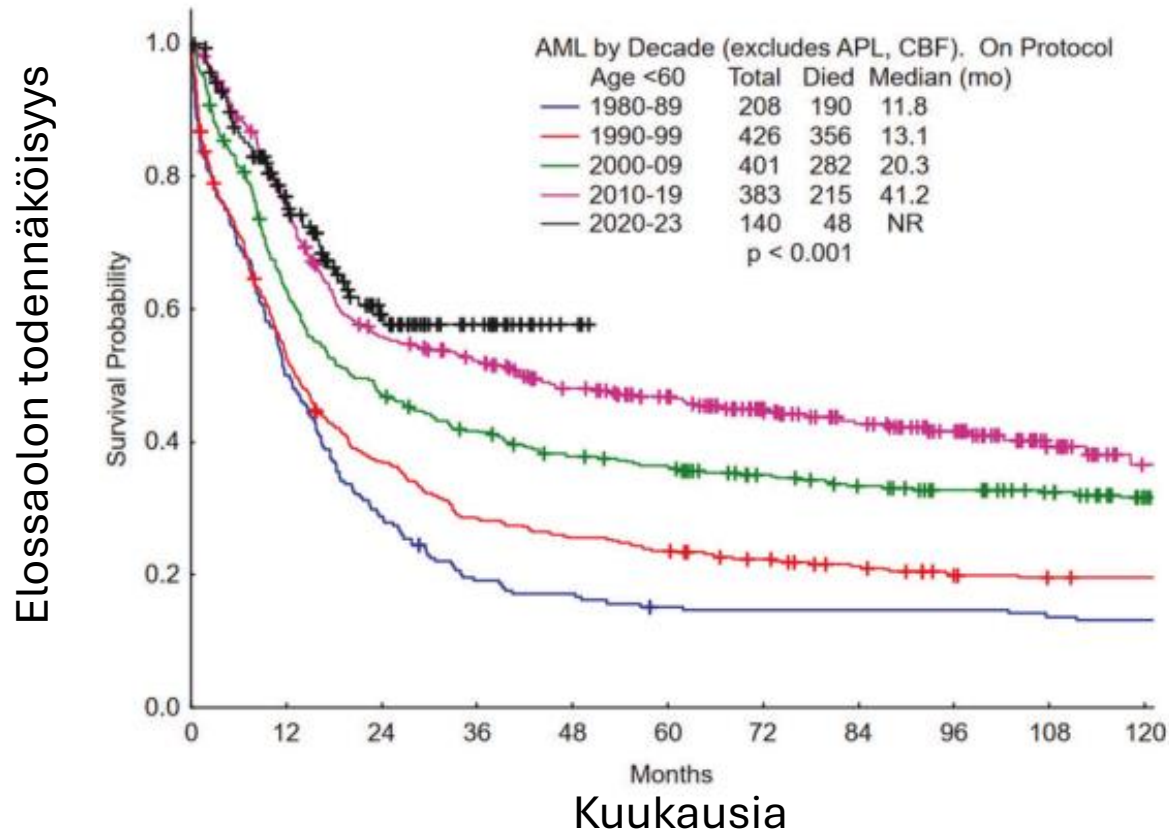
# Leukemian hoito

- Perustuu useimmiten yksilöityyn solunsalpaajiin (sytostaatteihin, kemoterapiaan)
- Tukihoitoina tarvitaan punasolu- ja trombosyyttisiirtoja
- Tutkimuksen avulla on saatu kehitetyksi yksilöllisiä, kunkin potilaan leukemiasolun spesifiseen geeni- tai muuhun poikkeavuuteen kohdentuvia täsmähoitoja
- Joissakin tapauksissa hoitotuloksia voidaan parantaa kantasolusiirrolla

# Leukemian hoitotuloksia

- Lasten akuuteista leukemioista paranee valtaosa
- Työikäisten akuuteista leukemioista paranee yli puolet, ikäihmisten akuutin leukemian hoitotulokset ovat huonommat
- Krooniset leukemiat saadaan harvoin täysin parannetuiksi, mutta niiden kanssa voi hyvällä hoidolla elää normaalin ja hyvänlaatuisen elämän

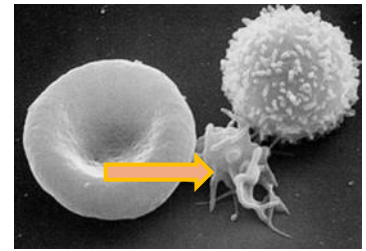
# Akuutin myeloisen leukemian (AML) hoitotulosten kehitys



Kantarjian H ym. Current status and research directions in AML.  
Blood Cancer Journal, 2024;14:163



# Trombosyytit



Vastaavat veren  
hyytymisen  
paikantamisesta

Huolehtivat  
verisuonten  
hyvinvoinnista

Osallistuvat  
haavan  
paranemiseen

# Verenluovutus ja verensiirto pelastavat elämää



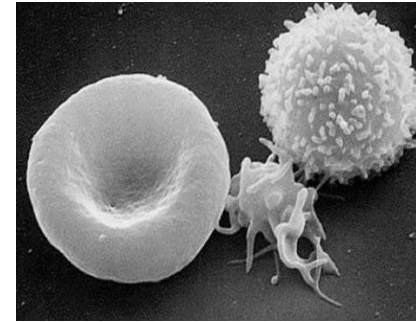
# Veri, verisuoni ja verenvirtaus

Suonen supistuvuus

Eteisvärinä

**Virtausolosuhteet**

**Veri**



Punasolut

Trombosyytit

Leukosyytit

**Suonen seinämä**

Plasma - hyytymistekijät

Tulehdus, syöpäsolut Fibrinolyysin säätely

Verisuonikirurgia

Toimenpideradiologia



*Virchowin triadi v. 1856*



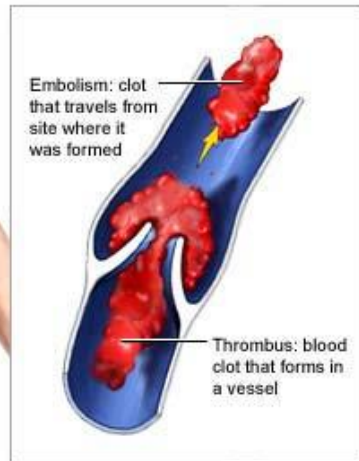
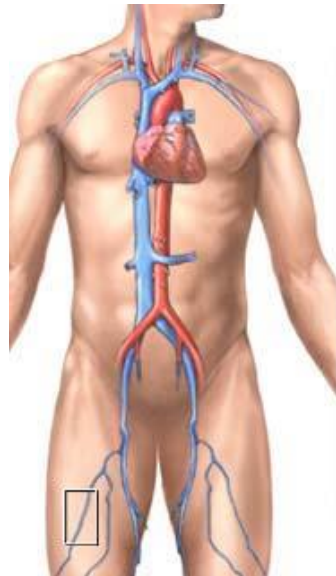
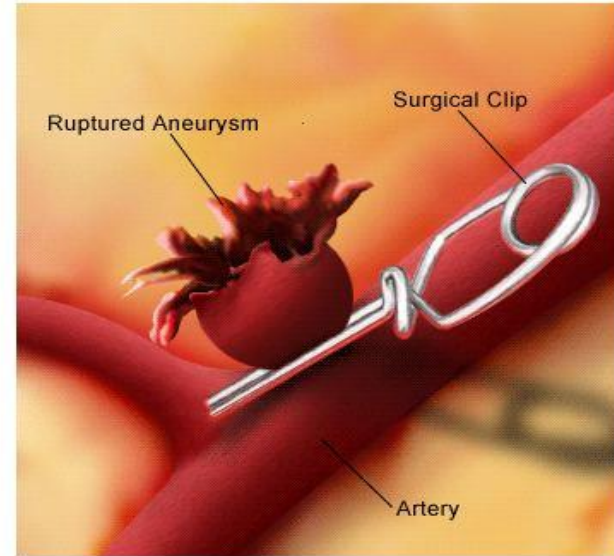
Vein sceleton of hydrangea ies, hortensia, Wikipedia

# Verenkierto



Verenkierto

vuoto



tukos

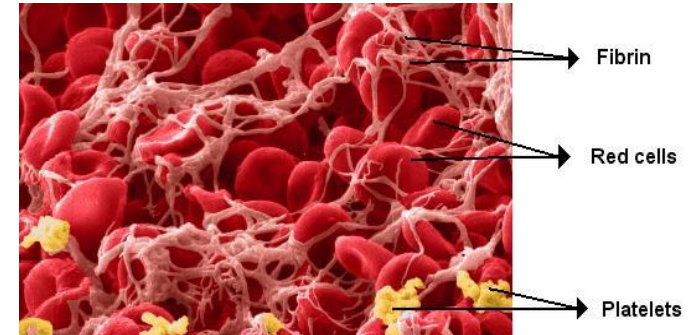
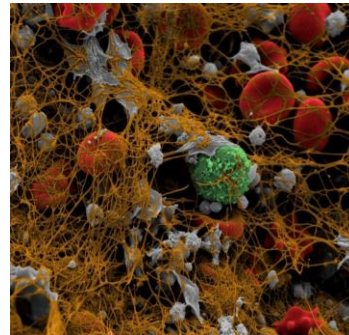
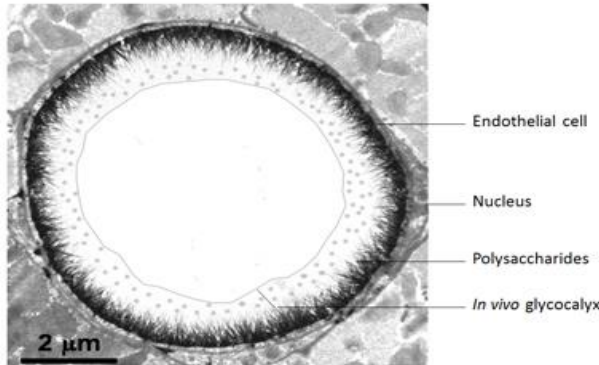


# Milloin ja miksi veri hyytyy?

- Oikealla hetkellä oikeassa paikassa
- Kun verisuoni tai kudος vaurioituu, veren hyytyminen pysäyttää verenvuodon ja käynnistää paranemisen haava-alueella
- Hyytyminen on osa elimistön puolustusreaktioita ja edistää tulehdussolujen fysiologista toimintaa

# Veren hyytyminen

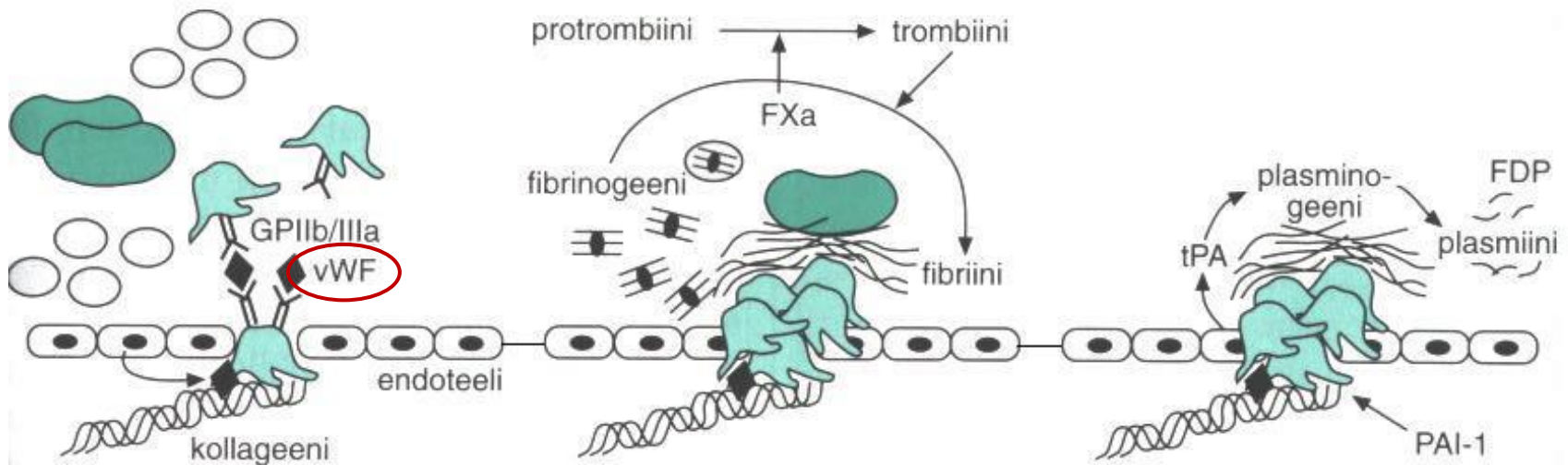
## – verisolujen ja plasman yhteispeliä



verihytaleet ja suonenseinämä  
adheesio ja aggregaatio

veren hyytyminen  
fibrinogeenistä fibriiniksi

fibrinolyysi  
tPA vastaan PAI-1



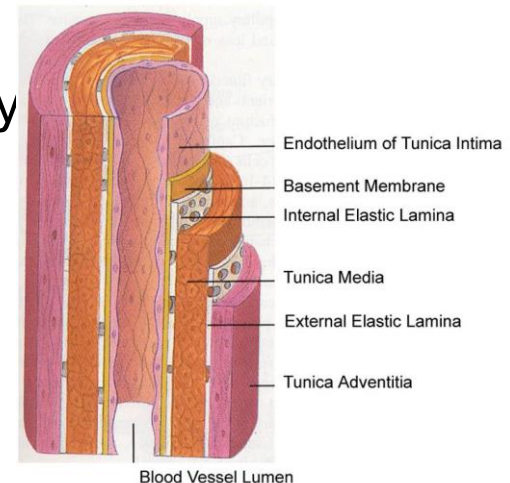


# Hyytymisen voima



Prof. Yale Nemerson (1931-2009), "Dr Clot", The New York Times 7/1987

- “The body is armed with a system that could clot you head to toe in 1½ minutes. Maximally stimulated, you could clot entirely in 20 seconds.
- Yet that does not happen. You must be able to form a clot but then to quickly shut down the system so as not to solidify the whole body.”
- Kaikki elimistön kudostekijä (TF) - > kaikki 4-5 l hy
  - Verisuoniston keskikerros - sileät lihassolut
  - Verisuoniston ulkokerros - adventitia
  - Aivokudos





# Hyytymisjärjestelmän hyväksikäyttöä



Vihreä mamba – Verihiutale-estäjä - GPIIb/IIIa



Puutiainen – Tick anticoagulant peptide – FXai



lilimato, *Hirudo medicinalis* – antikoagulantti hirudiini



Vampyyrilepakko, *Desmodus rotundus* - fibrinolyytti desmoteplaasi

# Verenvuoto



- Yleisimpiä aiheuttajia ovat
  - Perussairaudet: verenpainetauti, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, anemia ja verihiutaleiden toimintavaiat...
  - Lääkkeet: veren hyytymisen estäjät, tulehduskipulääkkeet, masennuslääkkeet...
  - Suuret vammat -> massiivit verensiirrot...



# Perinnöllinen vuototaipumus



- Yleisin von Willebrandin tauti (VWD): vaikeusaste 1 < 2 < 3
  - Suomessa n. 2500 potilasta, vaikeita n. 100 (2) ja 30 (3)
  - Vuoto-ongelmia erityisesti naisilla, ja GI-alueella
  - Vaikea tauti ja akuutti tila vaativat VWF korvaushoitoa
- Hemofilia: HA FVIII vaje 1:10 000 ja HB FIX vaje 1:50 000
  - Suomessa n. 400 potilasta, vaikeusasteet lievä, keskivaikea, vaikea
  - Vaikeassa taudissa FVIII/IX korvaushoito tai HA:ssa uusi bispesifi vasta-aine emisitsumabi
  - Hemofilian kantajanaisilla 5-kertainen ICH insidenssi

# Von Willebrandin tekijä

Erik A. von Willebrand, synt. Vaasa

1899 Väitös: Veren muutokset verenkaskun jälkeen

1900 fysiatrian ja sisätautien erikoislääkäri

1908 Diakonissalaitoksen ylilääkäri sairaala ja laboratorio, Helsinki

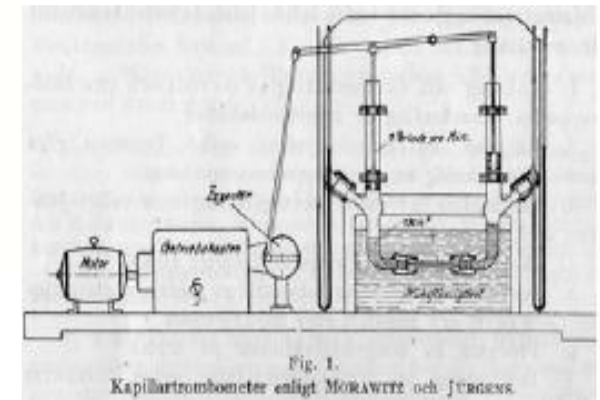
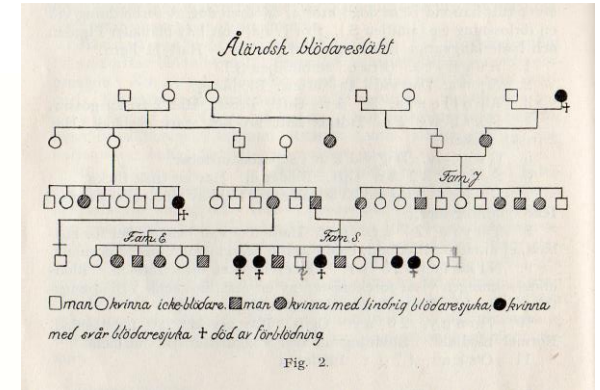
Kuvasi tappavan vuoto-taudin Föglön saarella Ahvenmaalla. 5-v Hjördis indeksitapaus, hän kuoli kuukautisvuotoon 14-v, monta varhaista kuolemaa suvussa

Tarkka vuototaudin syyn kuvaus!

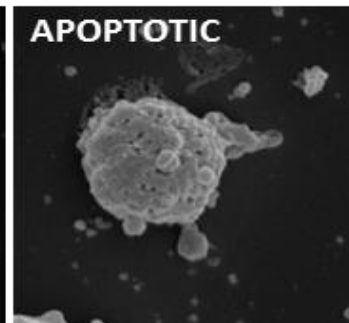
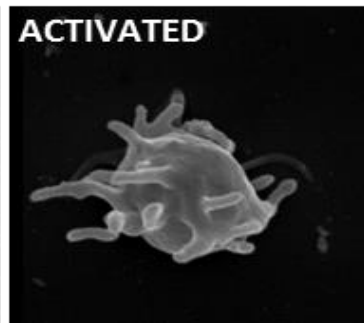
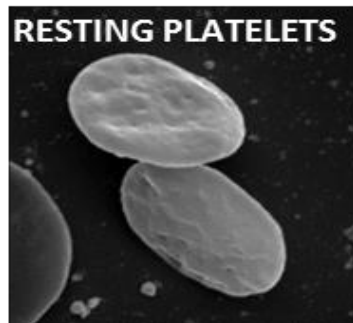
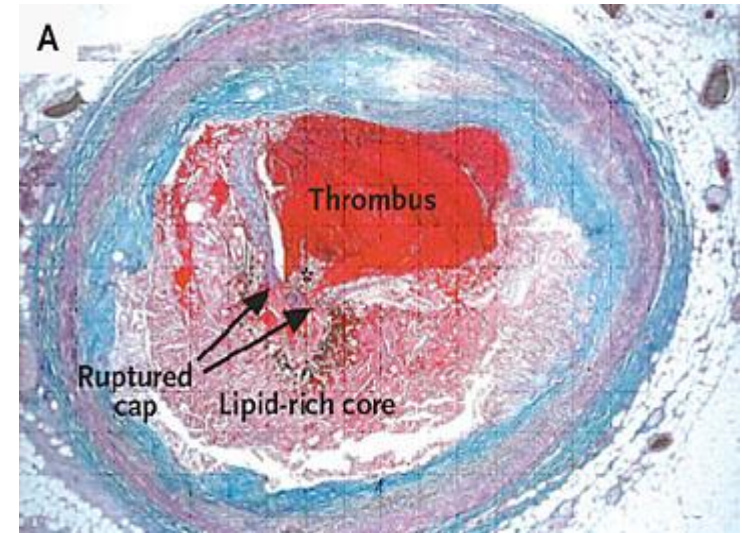
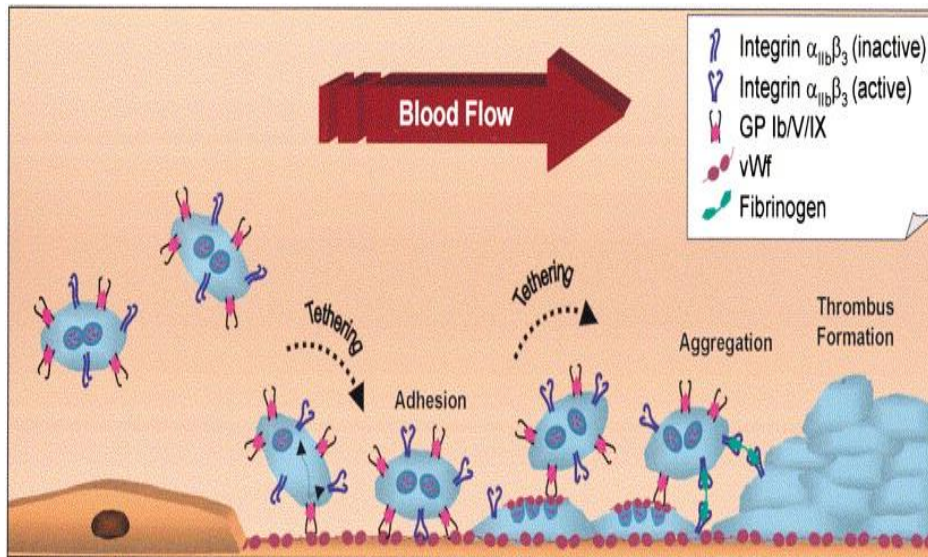
Prof. I-M Nilsson ja M Blombäck nimesivät VW-tekijän 1950-luvulla



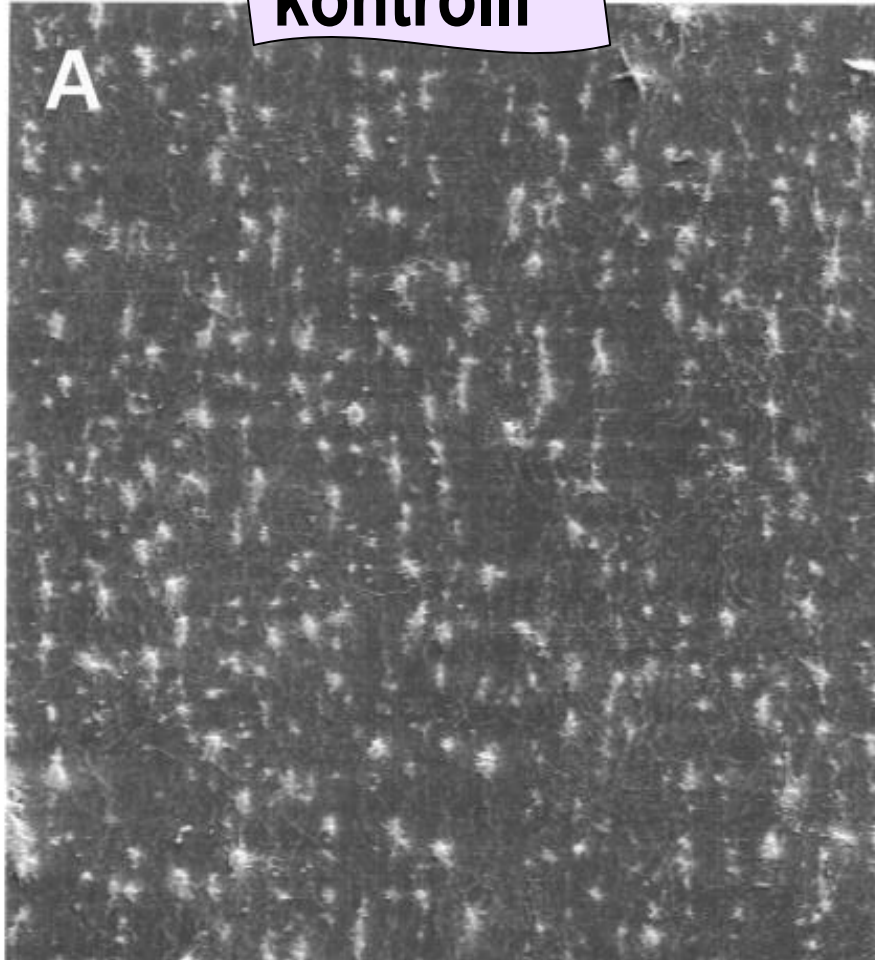
Erik A. von Willebrand (1870-1949)



# Verisuonitukos johtuu tromboosista



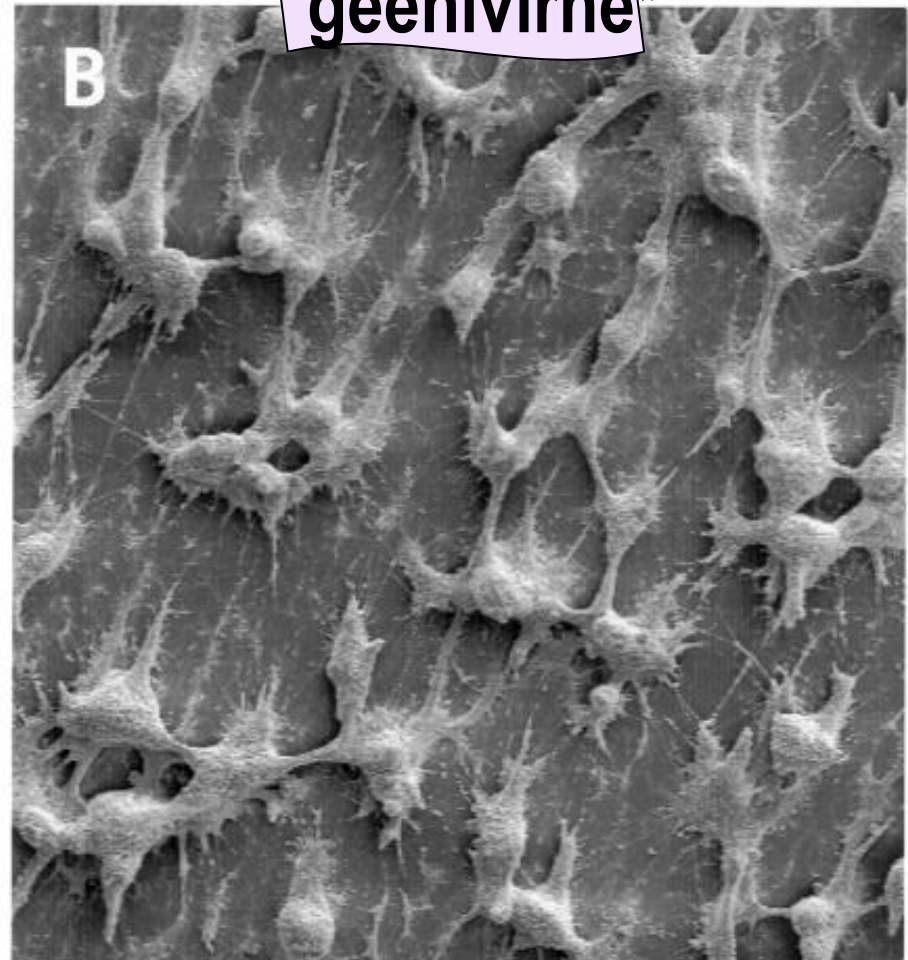
kontrolli



$7.2 \cdot 10^6$   $^3\text{H}$ -5HT positive plt/cm<sup>2</sup>

200  $\mu\text{m}$

geenivirhe\*



$11.0 \cdot 10^6$   $^3\text{H}$ -5HT positive plt/cm<sup>2</sup>

200  $\mu\text{m}$

**Pyyhkäiselektronimikroskopiaa vaikeassa perinnöllisessä tukostaipumuksessa**



WORLD THROMBOSIS DAY  
13 OCTOBER

1 in 4

**PEOPLE WORLDWIDE**

---

are dying from conditions  
caused by thrombosis.

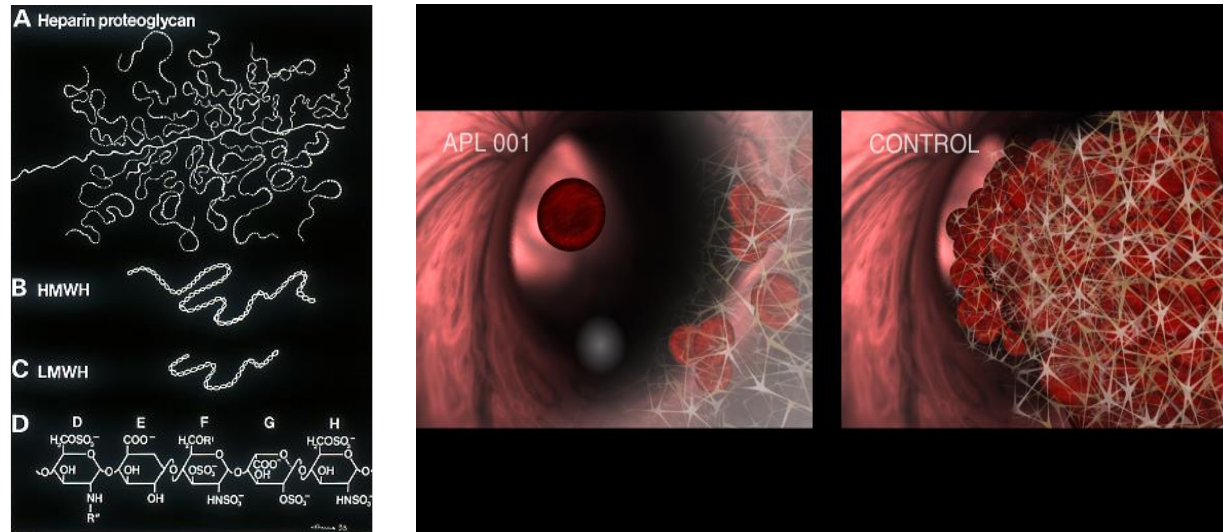
[worldthrombosisday.org](http://worldthrombosisday.org)

# Paikallinen hyytymisen estäjä tavoitteena

- Nykyiset hyytymistä estävät lääkkeet ovat systeemisiä, ja aiheuttavat haittanaan verenvuotoja
- **Teho**: toimii vain siellä missä hyytymishäiriö sijaitsee, joten oikea pitoisuus voidaan kohdentaa tarkoituksenmukaisesti
- **Turvallisuus**: mahdollisuus välttää tarpeetonta hyytymisen estoa muualla elimistössä



# Paikallisen hyytymisestääjän kehitystyö



Syöttösoluhepariinia jäljittelevät molekyylit

- toimivat paikallisesti
- estävät, verihiutaleita, hyytymistä ja tulehdusta
- sallivat kuitenkin hemostaasin ja haavan paranemisen
- lääkekehitystyö on edennyt kliinisiin tutkimuksiin

[www.aplagon.com](http://www.aplagon.com)

# Veren hyytyminen ja syöpä

- Syöpä voi ilmetä spontaanin verenvuodon tai verisuonitukoksen kautta
- Syöpäkudos aktivoi hyytymistä ja syövän leviäminen liittyy hyytymismekanismiin
- Veren hyytymisen esto voi hidastaa syöpätaudin etenemistä – aspiriini ja hepariinit
- Tutkimustyö on aktiivista: julkaisumäärät
  - cancer and thrombosis
    - 1.10.2023: 17713
    - 1.10.2024: 32545

# Hyytymishäiriöiden tulevaisuus

- Veren hyytyminen osallistuu monien sairauksien syntyyn ja komplikaatioihin (esim. koronainfektio)
- Hyytymishäiriöt koskettavat monia lääketieteen erikoisaloja ja vaativat saumatonta yhteistyötä
- Hyytymismekanismien tutkimus, metodien ja hoidon kehittäminen ovat tärkeitä
- Hyytymishäiriöiden tutkimus tulehduksen ja syöpätautien yhteydessä johtaa uusiin diagnostisiin ja hoidollisiin ratkaisuihin

# KORONAVIRUKSEN ENSIAALLOT V. 2020-21

VARHAINEN KORONADIAGNOOSI  
JA PIENIMOLEKYYLINEN HEPARIINI –  
TAUDIN ENNUSTE PARANI

# Taustaa

- COVID-19 ja verisuonitukokset:
  - Suomessa 2 ensijaksoa ja koronavirusmuunnosta huhti-elokuussa 2020 ja joulukuussa 2020-21
  - Koronavirus tulehdutti verisuonen ja suonessa veri hyytyi -> elimistössä happivajetta ja elinvaurioita
  - **Koronataudin ja tukosalttiuden riskit ovat samanlaisia, sopien samoihin tautimekanismeihin**
- Hepariinihoito estää hyytymistä ja hillitsee tulehdusta ja sillä on myös virusten estovaikutuksia
- HUS aloitti avohoidossa LMWH tukosestohoidon suuren tukosriskin potilailla, annostelu painon mukainen

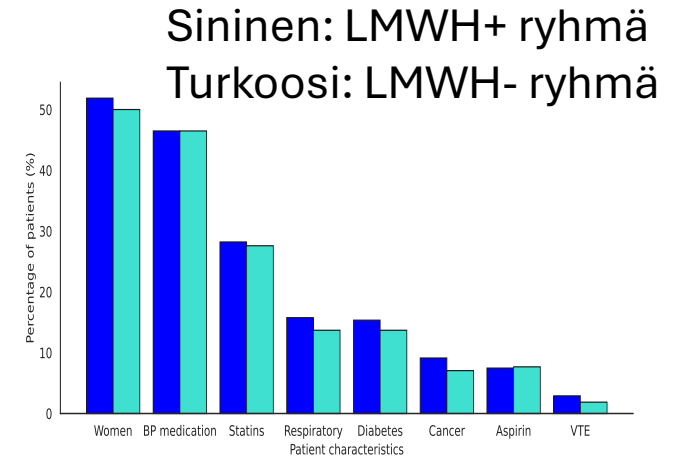
LMWH = low molecular weight heparin,  
Pienimolekyylinen hepariini

# Tavoitteet

- Avohoidossa aloitettiin LMWH tukosestolääkitys suuren riskin potilailla toiveena koronakompliaatioiden hallinta
- Hypoteesina oli, mitä varhaisempi hoidon aloitus oli sitä vähemmän koronatulehdus eteni
- Tämä hoitomuoto jouduttiin aloittamaan vailla näyttöjä, paitsi aiemmin hyvin tunnetut edut esim. keuhkokuume- ja muilla vuodepotilailla

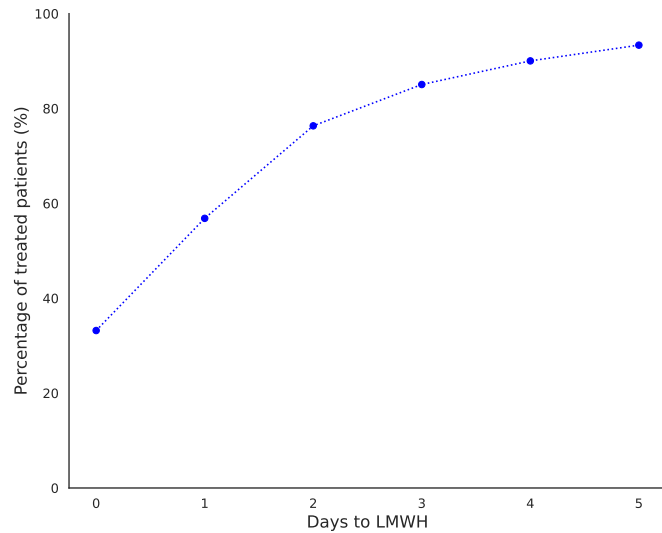
# Sairaalahoitoon joutuneiden 1198 potilaan tutkimusasetelma perustui riskitekijöihin

- LMWH + ryhmälle 1:2 yksilöitiin kontrolliryhmä LMWH -, jossa verisuonitukosten riskitekijät samat
- Ryhmät vertailukelpoisia:
  - sukupuolen
  - iän
  - lääkehoidon
  - perussairauden suhteen (aiempi tukos, diabetes, syöpä tai veritauti, vaikea tulehdustauti suolistossa, keuhkoissa ja sydän/verisuonisairaus)



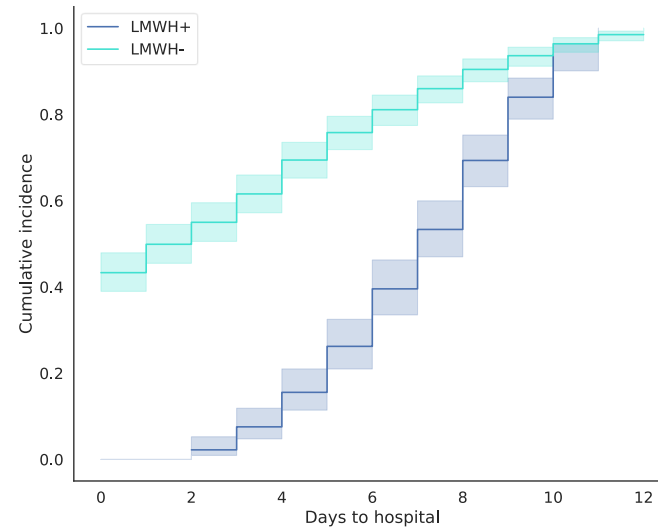
Ryhmien kesken muuttujissa ei eroja

Koronadiagnoosin ja LMWH hoidon välinen aika, 1.9 ( $\pm 3.0$ ) päivää



~80% (n = 241) potilaista sai tukoksen estohoitoa  $\leq 2$  päivää diagnoosista

Sairaalahoitoon joutuminen koronadiagnoosista, päiviä

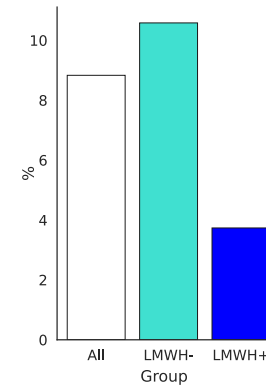
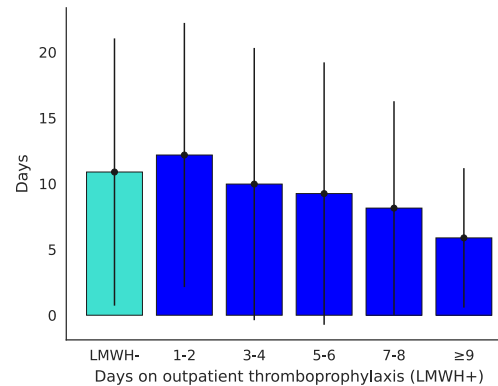
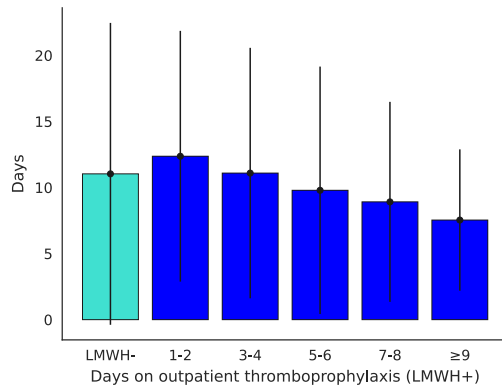


LMWH = low molecular weight heparin  
LMWH + jo avohoidossa  
LMWH - vasta sairaalassa



# Tilastollisesti merkittävät tulokset

(A) Sairaalahoitopäivät (B) Hengitystuen tarve päivinä (C) 30-päivän kuolleisuus



LMWH hoidon pitempi kesto -> lyhyempi sairaalahoitajakso

-> hengitystuen lyhyempi kesto

Kuolleisuus väheni 70%

- vähemmän tehohoidon tarvetta (22% LMWH+) (30% LMWH)
- laskimotukoksia kaikilla 5.2%, 4.6% LMWH +, 5.6% LMWH -
- Vuotokomplikaatioita ei esiintynyt

# Yhteenveto

- Osoitimme LMWH hoidon varhaisen aloituksen edut:
  - Mitä aiemmin koronataudin diagnoosista hoito aloitettiin sitä paremmin potilaat selvisivät
  - Kuolleisuus väheni 70%
- Tukosriskien tunnistaminen ja varhainen hoito (2 pv diagnoosista) olivat tutkimuksemme erityispiirteitä
- Nykyhoitosuosituksot perustuvat aiempiin tutkimusasetelmiin eivätkä erityisesti suosita tätä hoitoa,
  - ehdotamme hoitosuositusten uutta arviota
  - merkittäviä verenvuotohaittoja ei kummassakaan tutkimuskohortissa ilmennyt
- *Kokemusta mahdollisia tulevia pandemioita varten*

# Kiitokset

## HUS ydintiimi

- Markku Mäkijärvi
- Eeva Ruotsalainen
- Mia Wallin
- Hilikka Kivelä
- Kerstin Carlsson
- Jari Petäjä
- Eero Hirvensalo
- Riitta Lassila

## HUS-piirin kuntien terveydenhuolto

- Timo Carpen
- Nora Grotenfelt
- Kirsi Valtonen
- Topi Turunen
- Aydin Tekay
- Jarja Ijäs
- Laura Juvonen
- Pia Kurimo
- Markku Kuisma
- Kirsi Laasila



## VERITAUTIEN TUTKIMUSSÄÄTIÖ

Veritautien Tutkimussäätiön missio on tukea hematologista tutkimusta mm. myöntämällä henkilökohtaisia apurahoja ja tukemalla osallistumista kansainvälisiin kokouksiin tutkimustuloste esittämiseksi sekä järjestää korkealuokkaisia koulutustilaisuuksia.