



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Användning och nytta med analys av tromboelastografi hos sjuka hundar

Klara Huitfeldt

*Uppsala
2018*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2018:41*

Användning och nytta med analys av tromboelastografi (TEG) hos sjuka hundar

Use and benefits of thromboelastography (TEG) in diseased dogs

Klara Huitfeldt

Handledare: Inger Lilliehöök, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Jeanette Hanson, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX08030

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Delnummer i serie: Examensarbete 2018:41

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Tromboelastografi, TEG, hemostas, koagulation, hyperkoagulabilitet, hypokoagulabilitet

Key words: Thromboelastography, TEG, hemostasis, coagulation, hypercoagulability, hypocoagulability

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Bakgrund: Hemostasen är ett komplext system där så väl celler som lösliga faktorer i plasma är involverat. Rubbning i detta system kan leda till antingen en ökad blödningsrisk eller en ökad risk för trombbildning. De traditionella hemostastesten är fokuserade på att analysera en specifik del, så som exempelvis koagulationsfaktorer. Det gör att bedömning av den totala hemostasen, enbart utifrån de traditionella testerna kan bli missvisande då de inte ger någon information om hur blodets olika delar samspelar för att upprätthålla hemostas. Tromboelastografi (TEG) är en analysmetod som baseras på helblod där alla komponenter viktiga för hemostasen ingår. Instrumentet ger en graf som visar hur hemostasen ser ut i sin helhet.

Syfte: Syftet med den här studien var att undersöka vid vilka situationer som hundar på Universitetsdjursjukhuset (UDS) provtas för TEG och vad detta tillför. Utöver detta jämfördes också hur TEG-resultat korrelerar med de mer traditionella hemostas-analyserna som trombocytantal, aktiverad partiell tromboplastintid, protrombintid och D-dimer.

Material och metod: Som underlag till studien har journaldata från 176st hundar provtagna för TEG på UDS mellan år 2015-2016 används. Utifrån journalerna har patienterna delats in i huvudgrupper baserat på varför klinikveterinären valt att beställa en TEG och hur resultatet användes. Materialet har även studerats utifrån koagulationsprofil.

Resultat: Den vanligaste indikation för provtagning var för bedömning av kritiskt sjuka patienter bland annat för att undersöka om behandling med blod eller plasma var indicerat. Andra anledningar var inför kirurgiska ingrepp eller som diagnostisk vägledning av hundar med ökad blödnings tendens. Hyperkoagulabilitet var den vanligaste koagulationsprofilen hos hundarna.

Slutsats: Tromboelastografi kan ge värdefull information om en sjuk hund behöver behandling med plasma eller huruvida olika ingrepp vågar utföras. I studien var den vanligaste koagulationsprofilen hyperkoagulabilitet vilket delvis skulle kunna bero på att en stor andel av de hundar som ingick i studien också var inflammatoriskt påverkade.

SUMMARY

Background: Hemostasis is a complex system involving both cells and soluble factors in plasma. Disruption of this system may lead to either an increased risk of bleeding or an increased risk of thrombosis. The traditional hemostasis test is focused on analyzing a specific part of this system, such as coagulation factors. Assessment of the global hemostasis, based solely on traditional tests can be misleading, as they provide no information about the interaction between the blood components to maintain hemostasis together. Thromboelastography (TEG) is a method performed on whole blood that analyses the interaction of blood components important to hemostasis. The output is a graph that illustrates the hemostatic dynamics over time.

Objectives: The objective of this study was to investigate for which indications dogs at the small animal clinic, Swedish University of Agricultural Sciences are sampled for TEG and the results and practical consequences of the analyses. An additional objective was to correlate the TEG with more traditional hemostasis analyzes, for example as platelet count, aPTT/PT and D-dimers when these was available.

Methods: For this study, data from 176 dogs tested for TEG at the Swedish University of Agricultural Sciences between 2015-2016 have been used. Based on the records, patients were divided into main groups based on why the veterinarian chose to order a TEG and how the results were used. The material has also been evaluated based on the dogs respectively coagulation profiles.

Results: The most common indication for TEG analysis in dogs was the assessment of critically ill patients, and the need for treatment with blood or plasma products. Other indications included assessment prior to surgical procedures, and diagnostic guidance of dogs with increased bleeding. Hypercoagulability was the most common coagulation profile in the dogs.

Conclusions: Thromboelastography can provide valuable information of the hemostatic status in dogs that are critical ill, prior surgical treatment or evaluation of hemostatic disorders. The most common coagulation profile in the patient group was hypercoagulability, which may be due to a high proportion of inflammatory-affected dogs tested and included in the study.

INNEHÅLL

Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	2
Hemostas.....	2
Primära hemostasen	2
Sekundära hemostasen och blodkoagulation.....	2
Initiering.....	3
Amplifiering.....	3
Propagering.....	3
Antikoagulation och fibrinolys.....	4
Rubbning i hemostasen	5
Tillstånd som påverkar hemostasen.....	5
Inflammation och koagulation	5
Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA)	6
Hjärtsjukdom	6
Hyperkortisolism.....	7
Protein-Losing Nephropathy	7
Trombocytopeni	7
Von Willebrands sjukdom.....	8
Hemofili A och B.....	8
Vitamin K-brist/Warfarinförgiftning.....	8
Leverskada.....	8
Disseminerad intravaskulär koagulopati (DIC).....	9
Hemostasanalyser	10
Tester för den primära hemostasen.....	10
Tester för den sekundära hemostasen.....	10
Protrombintid (PT).....	10
Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)	11
D-dimer	11
Tromboelastografi (TEG)	11
Fördelar och användningsområde av TEG inom veterinärmedicin	12
Terminologi	13
Provtagning	14
Saker som påverkar TEG-resultatet + begränsningar.....	15
Material och metoder.....	16
TEG-analys.....	17
Resultat.....	18
Indikationer.....	18
Kritiskt sjuk patient.....	18
TEG inför ingrepp.....	19

Diagnostiskt syfte	19
Övrigt.....	20
Koagulationsprofiler.....	20
Inflammation.....	21
Övriga koagulationstester.....	21
Trombocyter.....	21
Diskussion	22
Konklusion.....	24
Referenser	24

INLEDNING

Hemostasen är en av kroppens grundläggande försvarsmekanism som byggs upp av ett komplext samspel mellan blodkärlens endotelceller, celler utanför kärلبädden, trombocyter och flertalet olika proteiner, däribland enzymer, kofaktorer och inhibitorer. Dessa har tillsammans i uppgift att förhindra dels blödning men också trombbildning (Zachary & McGavin, 2013). Mekanismen i sig består av flera kompletterande processer däribland den primära hemostasen, koagulationen, även kallat den sekundära hemostasen, och fibrinolysen, dvs. upplösande av blodkoagel (Gentry, 2004; Zachary & McGavin, 2013). Utöver detta finns även olika antikoagulerande mekanismer som ser till så att koagulationen sker på en lagom nivå och håller sig till den skadade platsen (Dahlbäck, 2000). Balansen mellan dessa olika system är mycket viktig då en nedsatt koagulationsförmåga kan leda till massiva blödningar även efter små, eller till och med inga alls, yttre skador. Å andra sidan får hemostasen inte vara överaktiv då det ökar risken för att oönskat koagel (tromber) uppstår (Sjaastad *et al.*, 2010). Rubbningar i hemostasen kan orsakas av olika tillstånd hos hund. En ökad blödningstendens har exempelvis setts hos hundar med långt gående disseminerad intravaskulär koagulopati (DIC), leversjukdom, trombocytopeni/trombocytopeni, förgiftningar som minskar vitamin K (ex. warfarin) och hos hundar som står på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. En ökad trombosrisk å andra sidan har setts hos hundar med inflammatoriska tillstånd så som immunmedierad hemolytisk anemi och sepsis, hemodynamiska förändringar som vid hjärtsvikt, eller tillstånd med förluster av blodproteiner såsom protein losing enteropathy/nephropathy och hos hundar som befinner sig i ett tidigt stadiet av DIC. Traditionella koagulationstest så som trombocytantal (TPK), aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), protrombintid (PT), antitrombinaktivitet, fibrinbrytning (D-dimer) och fibrinogen påvisar rubbningar i specifika delar av hemostasen men kan inte alltid förutse om en patient verkligen har en ökad risk för blödning eller trombbildning. Detta eftersom analyserna inte mäter hur hemostasens olika delar fungerar och samspelar tillsammans (Wagg *et al.*, 2009)

Tromboelastografi (TEG) är en analysmetod som ger en mer sammanfattande bild av koagulationen i stort genom att integrera de cellulära och lösliga faktorernas effekter. Analysen bygger på en kontinuerlig detektion av blodets viskoelastiska egenskaper från det att koagulationen påbörjas till dess att fibrinolysen avslutas (Kol & Borjesson, 2010). På grund av detta kan TEG i vissa fall vara bättre på att förutse effekter av eventuella koagulationsrubbningar jämfört med de mer traditionella analysmetoderna.

Syftet med mitt arbete var att ta reda på i vilka situationer hundar på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala provtas för TEG och hur inflammationen från TEG används kliniskt. Bidrar till exempel TEG:en till en mer specifik diagnos eller ändrar det något i den behandlingsmässiga planen? Syftet var också att undersöka fördelningen av hypo-, normo- och hyperkoagulabla TEG-resultat, samt förekomst av inflammation i dessa grupper. Slutligen jämfördes TEG-resultaten med resultat från analyser av enskilda hemostatiska parameterar som PT, aPTT och TPK i de fall de var tillgängliga.

LITTERATURÖVERSIKT

Hemostas

Blodkoagulationen och den trombocytmedierade primära hemostasen är två grundläggande försvarsmekanismer som tillsammans skyddar mot blödning i samband med att ett blodkärl- eller vävnad skadas (Gentry, 2004). Som motpol till dessa två processer finns det olika mekanismer som verkar antikoagulerande (Dahlbäck, 2000) och ser till så att koaglet håller sig till den skadade platsen (Hoffman, 2003).

Primära hemostasen

Den primära hemostasen triggas igång när endotelet på ett blodkärl skadas och blod därmed kommer i kontakt med extracellulär vävnad. När kärlet skadas kommer det omedelbart att dra ihop sig och trombocyter fästa till den skadade platsen och varandra. Denna inbindning sker via olika proteiner, däribland von Willenbrands faktor och fibrinogen. Dessa utgör tillsammans en primär trombocytplugg. Denna plugg är dock inte tillräckligt stabil för att på lång sikt förhindra blödningar men fungerar som ett nätverk varpå den sekundära hemostasen kan äga rum (Nelson & Couto, 2014).

Sekundära hemostasen och blodkoagulation

Blodkoagulationen består av en reaktionskedja där flera enzymatiska reaktioner följer varandra. De flesta av de enzym som är aktiva i kaskaden finns cirkulerande i blodet i sin inaktiva form, s.k. zymogener (Smith, 2009). Dessa zymogener kan i samband med att koagulation initieras katalyseras till sina respektive aktiva former. (Weiss *et al.*, 2010). För att enzymen ska kunna uppnå sin fulla kapacitet behöver de bilda ett komplex tillsammans med ett aktivt cellmembran och ofta (men inte alltid) också med kalcium och sina respektive ko-faktorer. Membranbindning gäller samtliga enzym i koagulationskaskaden med undantag av trombin, även kallad faktor II (Smith, 2009).

Trombin är ett enzym som spelar en central roll i den sekundära hemostasen genom sina många biologiskt viktiga funktioner (Dahlbäck, 2000). Enzymet omvandlar bland annat lösligt fibrinogen till olösligt fibrin, vilket utgör själva matrix i hela blodkoaglet. Utöver detta har trombin en positiv feedbackeffekt som gynnar ytterligare trombinformation och därmed en snabbare trombbildning (Gentry, 2004). Regleringen och bildandet av trombin vid det läckande kärlet sker genom den ovan nämnda koagulationskaskaden (Smith, 2009).

Den klassiska modellen av den sekundära blodkoagulation består av två stycken relaterade reaktionskaskader, den inre- och yttre delen som båda mynnar ut i en gemensam del med aktivering av trombin och därmed också fibrinbildning (Gentry, 2004), se figur 1 nedan. Trots att dessa två reaktionskedjor ofta används för att beskriva och analysera koagulationen så motsvarar den verkliga koagulationen, som sker *in vivo*, inte dessa processer in i minsta detalj (Smith, 2009). På senare tid har de tidigare beskrivna modellerna modulerats till en cell-baserad modell involverande ett komplext samspel mellan olika delar av koagulationssystemet (Tanaka *et al.*, 2009). I denna cellbaserade modell beskrivs koagulationen som tre överlappande processer (initiering, amplifiering och propagering) beroende av två olika celltyper, nämligen trombocyter och tissue factor - bärande celler (Smith, 2009).

Initiering

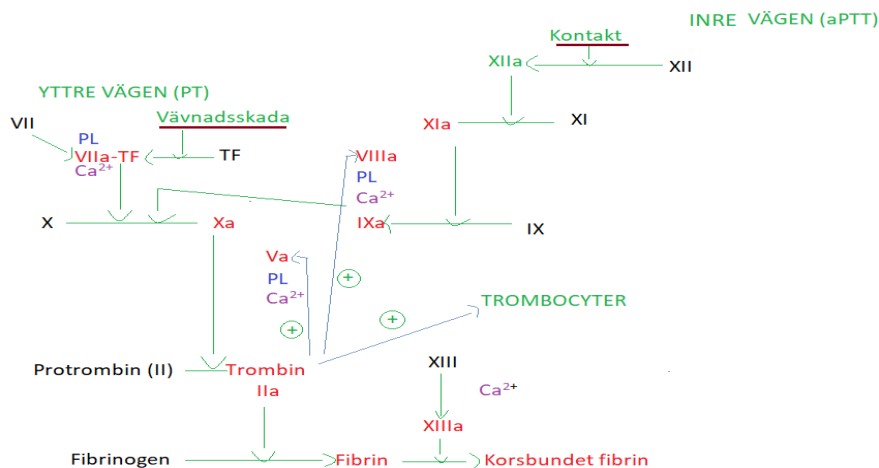
Koagulationssystemet aktiveras på ytan av exteravaskulära celler i samband med att tissue factor (TF) kommer i kontakt med blod. Tissue factor är ett membranprotein som finns i stora mängder på de celler som omger kärlbädden (Dahlbäck, 2000). När detta protein stöter på blod binder de till faktor VIIa, en koagulationsfaktor som i små mängder finns cirkulerande i sin aktiva form, och dessa omvandlar sedan tillsammans små mängder av faktor X (Tanaka *et al.*, 2009) och faktor IX till sina aktiva former (Xa respektive IXa). Faktor Xa kan sedan tillsammans med kofaktor Va och kalcium aktivera protrombin till trombin. Allt detta sker lokalt på den cell som bär på TF. I de fall faktor X skulle diffundera iväg från den TF-bärande cellen skulle faktorn inaktiveras och koagulationen därmed avstanna (Hoffman, 2003).

Amplifiering

Amplifieringen är nästa fas i koagulationen. Under denna fas kommer det trombin som bildats under initieringen att aktivera trombocyter (Hoffman, 2003) som har läckt ut från kärlet vid den skadade platsen. Denna aktivering kommer medföra stora förändringar hos trombocyterna. Cellerna kommer bland annat att ändra form (Smith, 2009) och få ett negativt laddat membran vilken har stor potential att binda till koagulationsfaktorer och ko-faktorer. Denna funktion är mycket viktigt för att koagulationskaskaden effektivt ska kunna fortskrida (Dahlbäck, 2000). Utöver detta kommer det bildade trombinet leda till aktivering av koagulationsfaktorerna XI, V och VIII vilka alla är bundna till trombocyternas yta samt också frisätta vWF, tidigare bundet till faktor VIII. Det frisatta vWF i sin tur fungerar som adhesionsmolekyl så att ytterligare trombocyter kan binda till den skadade vävnaden och bidrar även till aggregeringen sin sinsemellan trombocyter (Hoffman, 2003).

Propagering

Under de första två stegen har stora mängder trombocyter rekryterats till det skadade blodkärlet och på dess yta sker sedan det tredje steget, propageringen (Hoffman, 2003). Faktor XI som finns bundet till trombocyterna aktiverar ytterligare faktor IX (Hoffman, 2003; Tanaka *et al.*, 2009) som tillsammans med det under initieringsfasen aktiverade faktor IXa binder till faktor VIIIa. Dessa bildar ett komplex som i sin tur är mycket viktig för koagulationen. Den mängd faktor Xa som aktiverats tidigare kan, som redan nämnts, nämligen inte disassociera från TF-cellen, vilket gör att nytt faktor X behöver aktiveras vid trombocyttaggregatet. Denna aktivering sker av IXa/VIIIa komplexet (Hoffman, 2003). Aktiverad faktor X kommer sedan i sin tur tillsammans med trombocytbundet faktor Va konvertera mer protrombin till trombin (Hoffman, 2003; Tanaka *et al.*, 2009). Detta trombin är mycket viktig i koagulationskaskaden genom att det kan konvertera fibrinogen till fibrin vilket i sin tur utgör själva matrix för blodkoaglet. (Gentry, 2004) Det bildade fibrinet korslänkas sedan av trombinaktiverat faktor XIII till olösliga fibrinpolymerer som stabiliserar koaglet ytterligare (Dahlbäck, 2000).



Figur 1. Illustrerar den klassiska koagulationskaskaden där den inre och yttre vägen går ihop vid aktivering av faktor X. (Figur: Klara Huitfeldt)

Antikoagulation och fibrinolys

När ett koagel bildats är det viktigt att koagulationen håller sig till det skadade området och inte sprider sig till närliggande intakta delar av kärlsystemet med risk att blockera blodflödet på fel ställe (Hoffman, 2003). Det finns därför olika system, s.k. antikoagulantia, som reglerar och kontrollerar koagulationskaskaden (Dahlbäck, 2000). Ett av de bäst beskrivna proteinerna som verkar antikoagulerande är antitrombin. Detta protein bildas av hepatocyter och kan inhibera faktor XI, X och trombin (Nelson & Couto, 2014). Antitrombin i sig själv är relativt ineffektiv som antikoagulantia men tillsammans med heparin, och heparinliknande molekyler, vilka finns bundet på endotelcellers yta, kan det få en förstärkt hämmande effekt (Dahlbäck, 2000). Två andra naturliga antikoagulantia är protein C (Nelson & Couto, 2014) och dess kofaktor protein S (Smith, 2009).

Koagulation förhindrar blödning men så småningom kommer koaglet behöva lösas upp för att återställa blodflödet. Denna upplösning av koaglet och dess fibrinätverk kallas för fibrinolys (Weiss *et al.*, 2010). Fibrinolysen stimuleras av samma stimuli som aktiverar blodkoagulationen (Nelson & Couto, 2014). Fibrinolysen är precis som koagulationskaskaden en komplex process av flera enzymatiska reaktioner. I slutet av denna reaktionskedja aktiveras enzymet plasminogen till plasmin vilket har till uppgift att bryta ner fibrinogen och fibrin (Sjaastad *et al.*, 2010; Nelson & Couto, 2014). När plasminet bryter ner fibrinogen och fibrin bildas produkter som motverkas adhesion och aggregering av ytterligare trombocyter vid den skadade platsen. När plasminet bryter ner blodkoaglets korslänkade fibrinätverk, bildat av trombin-aktiverat faktor XIII bildas istället nedbrytningsprodukter som ex. D-dimerer (Nelson & Couto, 2014). D-dimer skiljer sig från andra nedbrytningsprodukter i de att det är specifikt för aktiv koagulation och fibrinolys. Detta då fibrin och fibrinogen (och där med också dess nedbrytningsprodukter) kan finnas i cirkulationen av andra orsaker än just aktiv hemostas och fibrinolys medan D-dimerer enbart bildas när plasmin verkar på ett stabiliserat korslänkat koagel (Lip & Lowe).

Rubbning i hemostasen

Hemostasens uppgift är främst att förhindra blödning i samband med skada av ett blodkärl. Om denna mekanism av någon anledning är nedsatt finns risk att massiva blodförluster uppstår, även efter småskador och det kan till och med vara så att blödningar uppstår helt utan någon form av yttre trauma (Sjaastad *et al.*, 2010). Beroende på vad som är grundorsaken till den ökade blödningsbenägenheten kan olika sjukdomstecken uppstå. Vid rubbning i den primära hemostasen, så som ex. minskat antal trombocyter eller nedsatt trombocytfunktion, kan en första trombocytplugg inte bildas vilket gör att patienten kommer få flera små ytliga blödningar. Dessa blödningar är dock relativt kortvariga eftersom de snart kommer avstanna pga. att den sekundära hemostasen startar igång och reparerar det läckande kärlet med fibrin. En rubbning i den primära hemostasen kommer således kunna leda till ex. petechier, echymoser, hematuri, epitaxis, melena, onormal blödning i samband med venpunktur mm (Nelson & Couto, 2014).

I motsats till en defekt i den primära hemostasen kommer en rubbning i den sekundära hemostasen innebära att en första trombocytplugg kan bildas men att denna sedan inte kan ersättas av mer långlivat fibrin. Detta kommer leda till en fördröjd men ihållande större blödning vilket rent kliniskt kan ses som hematom, ledblödningar eller blödning till de stora kroppshålorna (Nelson & Couto, 2014).

Om hemostasen tvärtom har en ökad, överdriven aktivitet finns istället en benägenhet till trombbildning vilka i sin tur kan obstruera blodkärl (kallas tromboembolism) och därmed leda till vävnadshypoxi- och död (Sjaastad *et al.*, 2010). Vilka kliniska sjukdomstecken som ses i samband med tromboembolism varierar stort beroende på hur stor del av kärlet och vilket kärl det är som obstrueras samt också vad det finns för kompensatoriska mekanismer och kollateralförsörjning till det organ som påverkas av tromben. I vissa fall behöver det inte ge några kliniska sjukdomstecken alls men den kan också, i värsta fall, leda till organsvikt med död som följd (Weiss *et al.*, 2010).

Tillstånd som påverkar hemostasen

Hyperkoagulabilitet är ett tillstånd som innebär att koagulationen är överreaktiv och fungerar därmed som en predisponerande faktor för trombbildning. Tromboembolism är ett tillstånd som mer och mer sätts i samband med morbiditet och mortalitet på veterinärsidan. Detta tillstånd har förknippats med flera olika sjukdomar hos hund, däribland IMHA, PLN, neoplasi, hjärtsjukdom, hyperkortisolism, sepsis och DIC.

Det finns flera olika tillstånd som hos hund kan leda till en otillräcklig förmåga att koagulera blodet och därmed orsaka en ökad blödningsbenägenhet ett s.k. hypokoagulabelt stadie (Wiinberg *et al.*, 2008) underliggande mekanismen kan vara nedsatt trombocytantal eller funktion, brist på koagulationsfaktorer eller vitamin K brist/antagonism. Även en ökad mängd antikoagulantia i blodet kan leda till ett hypokoagulabelt stadie (Donahue & Otto, 2005).

Nedan beskrivs den underliggande mekanismen till hyper- och hypokoagulabilitet i samband med olika sjukdomar/tillstånd (Kitrell & Berkwitz, 2012).

Inflammation och koagulation

Inflammation kan uppstå som svar på infektiösa/inflammatoriska sjukdomar, så som ex. akut pankreatit, och/eller som svar på olika vävnadsskador ex. efter trauma (Levi *et al.*, 2003) och det leder nästan alltid till en skiftning i koagulationen till fördel för ett aktiverat koagulationssystem (Esmon, 2005). Vad det får för följd kan variera kraftigt. Allt ifrån subkliniska förändringar till i de allvarligaste fallen disseminerad intravaskulär koagulation och

multipel organ dysfunktion (MODS) kan ses (Levi *et al.*, 2003). De huvudsakliga mediatorerna bakom detta är olika pro-inflammatoriska cytokiner. Dessa påverkar koagulationen genom flera mekanismer så som ökat trombocytantal och reaktivitet, nedreglering av fysiologiska antikoagulerande mekanismer, initiering av koagulationen, ökad amplifieringen och påverkad fibrinolys (Levi *et al.*, 2003; Esmon, 2005). De bakomliggande mekanismerna till detta är komplexa (Weiss *et al.*, 2010) där en av de mest kända är induktion av ökat TF uttryck på monocytter och andra leukocyter. Utöver det leder inflammation även till en ökad fibrinogenkoncentration i blodet (på grund av att fibrinogen är ett akutfasprotein), och nybildning av trombocyter från benmärgen vilka är extra reaktiva (Esmon, 2005). Några av de andra kända mekanismerna är indirekt inhibition av fibrinolys (Levi *et al.*, 2003) och frisättning av så kallade mikropartiklar från monocytter. Dessa partiklar bildas genom avknoppning från cellernas membran i samband med inflammation. Partiklarna innehåller TF och har en negativt laddad yta vilket båda är egenskaper som gynnar koagulation (Esmon, 2005).

På samma vis som inflammation påverkar koagulation så kan koagulationsaktivering också öka på det inflammatoriska svaret. Detta bland annat genom aktivering av olika celler och frisättning av diverse mediatorer från aktiverade trombocyter vilka i sin tur ökar frisättningen av olika pro-inflammatoriska cytokiner (Esmon, 2005).

Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA)

Immunmedierad hemolytisk anemi är en sjukdom där en stor andel av dödsfallen till följd av tillståndet hos hund beror på tromboembolism (Scott-Moncrieff *et al.*, 2001; Carr *et al.*, 2002). Sjukdomen karaktäriseras av en immunmedierad destruktion av de röda blodkropparna vilket leder till anemi (Nelson & Couto, 2014). En inflammatorisk medierad komponent, med DIC som följd bidrar troligen stort (Goggs *et al.*, 2012) till tromboembolism vid IMHA. I en studie av Scott-Moncrieff *et al.*, (2001) diagnosticerades DIC hos 45% av alla hundar med IMHA. Utöver detta finns det även några ytterligare mekanismer som har föreslagits bidra till hyperkoagulabiliteten (Carr *et al.*, 2002). En av dessa tros vara närvaro av antifosfolipid antikroppar (Pullarkat *et al.*, 2002) och en överdriven trombocytaktivitet (Weiss & Brazzell, 2006). Antifosfolipider tros gynna trombosformation genom flera olika mekanismer där påverkad trombocytaktivitet, och påverkad pro- och antitrombotiska funktion är några. Ytterligare en orsak som kan gynna trombbildning i samband med IMHA är själva erythrocytdestruktionen. Det är föreslagit att skada och förlust av erythrocyternas cellmembran leder till exponering av ytor liknande det som ses hos aktiverade trombocyter. Dessa ytor finns normalt på insidan av membranerna hos flera olika celler men kan under specifika omständigheter eller stimuli förflyttas till den yttre delen av cellmembranet på den påverkade cellen. Det är just detta som sker hos trombocyter i och med att de aktiveras i samband med koagulationsstimulans och som gör att de får en ökad benägenhet att binda komplex av koagulationsfaktorer. (Pullarkat *et al.*, 2002).

Hjärtsjukdom

De vanligaste hjärtsjukdomarna hos hund som globalt sätt (dock inte i Sverige) associeras med tromboembolism är hjärtmask och infektiös endokardit. Båda dessa sjukdomar skadar endotelet i hjärtat vilket ger ett mer turbulent blodflöde, något som i sin tur gynnar trombosformation (Weiss *et al.*, 2010). I en studie gjord på hundar med infektiös endokardit förekom tromboembolism som komplikation i 44% av fallen, något som också visade sig vara en prognostisk negativ markör (Sykes *et al.*, 2006).

Hyperkortisolism

Hyperadrenokortisolism är en endokrin sjukdom som orsakar en onormalt hög nivå av kortisol i blodet (Nelson & Couto, 2014) och anses vara en risk för tromboembolism hos hund. I studier har en ökad förekomst av koagulationsfaktorer (Nichols, 1997; Jacoby, 2001) och fibrinogen med en samtida förlust av antitrombin från blodbanan till urinen ansetts bidra till det hyperkoagulabla stadiet vid hyperkortisolism (Jacoby, 2001). Enligt Weiss *et al.* 2010 kan också en överdriven fibrinolys och högt kolesterol i blodet spela en roll. Något som även bör nämnas är att studier talar för att en prokoagulerande faktor ensam inte är tillräcklig för att ensamt leda till hyperkoagulabilitet vid hyperkortisolism (Jacoby, 2001). Något som ytterligare understryks av en studie där det visats att graden av hyperkoaguabilitet inte korrelerar med blodkoncentrationer av antitrombin (Lennon *et al.*, 2013).

Protein-Losing Nephropathy

Protein-Losing Nephropathy är ett tillstånd som ofta associeras med tromboembolism (Johnson *et al.*, 1999; Gonçalves *et al.*, 2008; Cook & Cowgill, 2014) och hyperkoagulabilitet hos hund (Nelson & Couto, 2014). Tillståndet förekommer ofta i samband med en glomerulär sjukdom som gjort att den normala filtrationsbarriären i njuren skadats (Cook & Cowgill, 2014). Detta får som följd att små lättviktiga plasmaproteiner, så som antitrombin och albumin filtreras ut i urinen (Brunker, 2005). En av de huvudsakliga mekanismerna anses vara förlust av antitrombin men också hyperkolesterolemi, ökad faktor VIII och en nedsatt fibrinolys tros vara inblandat (Weiss *et al.*, 2010). Ytterligare en bidragande faktor är hypoalbuminemi vilket anses leda till en ökad reaktivitet hos trombocyterna (Lennon *et al.*, 2013). Detta genom att ett minskat albumin i blodbanan leder till mer fritt arachidosyra (som normalt är proteinbundet). Fritt arachidonsyra kan sedan binda till trombocyter och därmed öka tromboxan produktion vilket gynnar trombocyt aggregering (Nelson & Couto, 2014). Anmärkningsvärt är dock att vare sig albuminkoncentration eller antitrombin aktivitet i plasma enligt en studie verkade fungera som markör för ifall hundar fick tromboemboliska komplikationer (Cook & Cowgill, 1996).

I en studie gjord på hundar med protein losing nefropathy var 27 av 28 hundar hyperkoagulabla när de analyserades med TEG. Av dessa var det enbart 14% som hade tecken på följande tromboembolism (Lennon *et al.*, 2013). I en annan mindre studie på protein losing nefropathy hundar var det 27% av hundarna som visade sig ha tromboembolism (Donahue *et al.*, 2011).

Trombocytopeni

Trombocytopeni är oftast ett förvärvat tillstånd hos hund som uppstår på grund av en annan underliggande sjukdom. En okomplicerad trombocytopeni där antalet trombocyter bara är lindrigt-måttligt nedsatta ger ofta inga kliniska hemostas-relaterade sjukdomstecken hos djuret (Weiss *et al.*, 2010). För att spontana blödningar ska uppstå vid okomplicerade trombocytopenier krävs det att antalet trombocyter sjunker under $20 \times 10^9/L$ (Abrams-Ogg, 2003). Med okomplicerad trombocytopeni menas det en trombocytopeni hos ett djur som inte har andra påverkade hemostasparametrar. Värt att notera är dock att patienter med minskat antal trombocyter, men som ej har spontana blödningar, har en ökad blödningsbenägenhet (Weiss *et al.*, 2010).

Trombocytopeni är en av de vanligaste orsakerna till hemostasrubbnings hos hund (Grindem *et al.*, 1991). Det kan bero på ökad destruktions, ökad konsumtion, minskad produktion eller på grund av att onormalt många trombocyter ansamlas i vävnader utanför blodbanan (Abrams-Ogg, 2003). Vanligast av detta är en ökad destruktions som kan vara immunmedierad (Abrams-Ogg, 2003), läkemedels eller infektiöst inducerad (Weiss *et al.*, 2010). Ökad konsumtion av trombocyter orsakas ofta av DIC (Nelson & Couto, 2014) och en minskad produktion av trombocyter beror vanligen på någon form av benmärgspåverkan, ex. från vissa läkemedel,

kemikalier eller tumörsjukdomar. Precis som andra hematopoetiska celler så bildas trombocyter framförallt i benmärgen. Om benmärgen av någon anledning påverkas kommer därmed trombocytproduktionen kunna minska. När detta inträffar ses ofta en samtida brist av leukocyter och erythrocyter då även dessas produktion avtar (Weiss *et al.*, 2010).

Von Willebrands sjukdom

Von Willebrands sjukdom är den vanligaste ärftliga blödningsjukdomen hos hund och människa. Sjukdomen innebär att det finns en kvantitativ eller funktionell brist av det protein (vWF) som har till uppgift att binda trombocyter till ett skadat kärl (Barr & McMichael, 2012). Sjukdomstecken som kan uppstå är lindriga spontana blödningar vilket manifesterar sig som ex. epitaxis, hematuri, gastrointestinala- och slemhinneblödningar. Större blödningar ses dock sällan i andra fall än efter kirurgi eller allvarliga trauman (Thomas, 1996).

Hemofili A och B

Två andra medfödda sjukdomar som påverkar hemostasen är hemofili A och B, där A är den vanligaste. Sjukdomarna innebär att det finns en defekt i de gener som behövs för syntes eller aktivering av koagulationsfaktorerna VIII (vid hemofili A) respektive faktor IX (vid hemofili B). Defekterna är X länkade och recessiva vilket alltså gör att det främst är hanhundar som drabbas av kliniska sjukdomstecken (Zachary & McGavin, 2013). Sjukdom kan yttra sig som ex. intramuskulära och subkutana blödningar, häлта associerat med ledblödningar och förlängd blödningstid i samband med kirurgi. I allvarligare fall kan hemofili orsaka spontana fatala blödningar vilket i så fall oftast ses redan under den sjuka hundens första levnadsmånader (Weiss *et al.*, 2010).

Vitamin K-brist/Warfarinförgiftning

En annan orsak till koagulopati hos hund är brist på vitamin K vilket bland annat kan uppstå beroende på vissa tarmlidanden, leverskada och råttgiftsförgiftning (ex. med warfarin) där den senare är det vanligaste. Vitamin K behövs för att en fullständig funktion hos faktor II, VII och X ska kunna skapas i levern samt också för produktion av protein C och S (Nelson & Couto, 2014). För att minska behovet av externt intag av vitamin K har kroppen löst det genom att använt vitamin K hela tiden återvinns med hjälp av ett enzym. På så vis skapas ett kretslopp där vitamin K hela tiden återanvändas och därmed kan hjälpa till med en kontinuerlig syntes av koagulationsfaktorer (Mount, 1988). Det råttgift som ex. warfarin gör är att det inhiberar de enzym som återvinner vitamin K. Detta kommer efter några dagar leda till att kroppens vitamin K sjunker och att en faktorbrist uppstår. Faktorbristen kommer i sin tur resultera i att en ökad blödningstendens utvecklas och sjukdomstecken som kan uppträda är ex. pleurala- och/eller abdominella utgjutningar och det är inte ovanligt att djurägare uppsöker veterinär på grund av att djuret akut kollapsat (Weiss *et al.*, 2010).

Leverskada

Levern är ett viktigt organ för en funktionell hemostas. Organet står för syntes av flera pro-anti- och fibrinolytiska proteiner (Badylak, 1988; Prins *et al.*, 2010) och tar också bort koagulationsfaktorer från cirkulationen (Prins *et al.*, 2010). Hundar med allvarliga lever-och gallsjukdomar kan ha en stor variation av tecken på koagulopati (Kavanagh *et al.*, 2011) och onormala koagulationstest är mycket vanligt (Prins *et al.*, 2010). Detta trots att direkta hemostasrelaterade kliniska sjukdomstecken sällan uppträder så länge biopsi och kirurgi av levern inte utförs (Weiss *et al.*, 2010). I de fall spontana blödningar förekommer till följd av koagulopati är leverskadan ofta allvarlig.

Vilka exakta förändringar som ses i de olika hemostasparametrarna i samband med leverskada beror på vilken typ av leverskada det rör sig om (Prins *et al.*, 2010). Eftersom leverskador

påverkar både de pro- och antikoagulantiska är netto effekten på koagulationen inte alltid helt självklar. På människa är det till och med visat att den genomsnittliga leverpatienten har en nettoeffekt på en hemostas som är i balans. Det ska dock nämnas att denna balans är mycket skör och lätt kan tippa över åt antingen det hyper- eller hypokoagulabla hållet (Lisman *et al.*, 2010).

Disseminerad intravaskulär koagulopati (DIC)

Disseminerad intravaskulär koagulopati är ett komplext och dynamiskt syndrom där hemostasen sätts i obalans (Bick, 2003). Tillståndet uppstår alltid sekundärt till en underliggande sjukdom (Levi, 2007; Weiss *et al.*, 2010) där systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS) och neoplasi är två vanliga triggers (Zachary & McGavin, 2013). Vid DIC sker en olämplig och oproportionellt kraftig aktivering av koagulationskaskaden vilket till en början hålls under kontroll av olika inhibitorer. När dessa senare inte räcker till kommer en generell trombosformation uppstå i cirkulationen och en organsvikt utvecklas (Weiss *et al.*, 2010). Om detta får fortgå kan en konsumtion av trombocyter (ofta det tidigaste tecknet på DIC) och koagulationsfaktorer utvecklas, vilket sedan kan leda till ökad blödningsbenägenhet (Nelson & Couto, 2014).

Eftersom DIC är ett dynamiskt tillstånd som ändrar sig över tid finns stor variation i koagulationsprofilen hos drabbade hundar (Vilar-Saavedra & Hosoya, 2011; Nelson & Couto, 2014). Något som också gör det svårt att ställa diagnos och sätta in rätt behandling (Weiss *et al.*, 2010). Med detta i åtanke kan det sägas att det rent prognostiskt är väldigt viktigt att så tidigt som möjligt upptäcka en DIC. Detta då prognosen i det tidiga stadiet är betydligt bättre än då tillståndet upptäcks först då kliniska tecken på blödning börjat uppstå. (Vilar-Saavedra & Hosoya, 2011)

Disseminerad intravaskulär koagulopati aktiveras av precis samma saker som den normala hemostasen, dvs. uttryck av TF. Skillnad är att TF-uttrycket i samband med DIC inte är proportionellt till dess initiala aktivator. Istället kommer stora mängder TF uttryckas generellt i kärlsystemet, antingen beroende på en massiv vävnadsskada som blottar extravaskulärt TF eller beroende på ett cytokininducerat uttryck av TF på intravaskulära celler (Weiss *et al.*, 2010). Det kan också vara en kombination av ovanstående (Slappendel, 1988). Utöver TF så finns det även vissa faktorer som direkt kan aktivera koagulationen. Exempelvis så kan vissa ormgift direkt aktivera protrombin och faktor X (Slappendel, 1988).

Förutom en kraftig och generell stimulans för TF uttryck och koagulation så påverkas DIC även av vilken förmåga kroppens naturliga antikoagulantia har att motverka koagulationsreaktionen (Nelson & Couto, 2014). Dessa mekanismer kan dock vara nedreglerade i samband med DIC vilket ytterligare späder på de pro-koagulerande krafterna (Franchini *et al.*, 2006; Levi, 2007).

När naturligt antikoagulantia inte längre klarar av att bromsa koagulationen kommer en massiv trombinformation uppstå vilket resulterar i fibrindeposition och tromber generellt i hela kärlsystemet. Om det sedan får fortgå kommer ischemi utvecklas och stora mängder trombocyter konsumeras och lyseras vilket leder till trombocytopeni (Nelson & Couto, 2014). Ischemin som uppstår kan i sin tur tillsammans (eller ensamt) med den bakomliggande sjukdomen skada endotelceller längs blodkärlen som gör att dessa förlorar sin normala funktion. Istället för att reglera hemostasen kan dysfunktionella endotelceller komma att frisätta proinflammatoriska cytokiner och öka på trombocyternas reaktivitet vilket ytterligare bidrar till ett prokoagulabelt stadie (Weiss *et al.*, 2010).

Precis som vid vanlig hemostas kommer även det fibrinolytiska systemet att aktiveras till följd av trombosformation vilket leder till att tromber och koagulationsfaktorer löses upp. Även

antikoagulerande mekanismer som protein C, S och antitrombin kommer försöka motverka koagulationen men både dessa och fibrinolytiskt aktiva substanser kommer allteftersom förbrukas. (Nelson & Couto, 2014). Utöver konsumtionsfaktorn är det också visat att den normala fibrinolysen, precis som antitrombin och protein C, ofta är nedsatt vid DIC. Detta beroende på fibrinolysinhiberande faktorer (PAI) frisatta från endotelceller (Levi, 2007).

Samtidigt som mikrotromber bildas generellt i kärlsystemet kommer nedbrytningsprodukter bildade från det korslänkade fibrinet att binda till sig fibrinogenmonomerer och därmed göra dem otillgängliga för fibrininformation. Detta tillsammans med den konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter som sker kommer således leda till den ökade blödningsbenägenhet som ses vid DIC (Bick, 2003).

Med tanke på det nära samband och de interaktioner som finns mellan inflammation och koagulation kommer DIC snabbt bli självförsörjande. Koagulation gynnar inflammation som i sin tur initierar koagulation via vävnadsskada, cellaktivering, inducerat TF-uttryck och bildning av mikropartiklar. Koagulationen kommer sedan ytterligare öka på inflammationen osv. (Weiss *et al.*, 2010).

Andra faktorer som spelar roll i samband med DIC beror på den nedsatta vävnadsperfusionen som uppstår. Nedsatt vävnadsperfusion med hypoxi som följd kan leda till såväl organsvikt som ökad laktatproduktion och därmed acidosis vilket ytterligare påverkar hemostasen. Ischemi och nekrotiserade celler gynnar koagulationen medan acidosen hämmar både trombocyter och koagulationsfaktorer. Detta leder i sin tur till en ökad blödningsbenägenhet (Weiss *et al.*, 2010).

Hemostasanalyser

Det finns flera analysmetoder som är specialiserade i sin utformning genom att de tittar på specifika delar av hemostasen (Hyatt & Brainard, 2016). Dessa metoder är de mer traditionella analysmetoderna och inkluderar bland annat trombocytantal, trombocyt funktion, aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), protrombintid (PT) och fibrinogen koncentration (Weiss *et al.*, 2010). Utöver det finns även analysmetoder som ger en mer helhetsbild av hemostasen, från dess att den startar med den primära hemostasen och hela vägen genom fibrinolysen. Det är s.k. viskoelastiska analysmetoder som t.ex. tromboelastografi (se nedan) (Hyatt & Brainard, 2016).

Tester för den primära hemostasen

För att utvärdera den primära hemostasen ska i första hand trombocytantal analyseras. Helst bör även kontroll av trombocytfunktion med trombocyttaggregometer eller buccal mucosal bleeding time (BMBT) göras (Donahue & Otto, 2005).

Tester för den sekundära hemostasen

För att förstå hur de tester som används för att undersöka den sekundära hemostasen är uppbyggda är det lättast att tänka sig att blodkoagulationen består av de klassiska yttre-, inre – och gemensamma vägen (Smith, 2009). Se figur 1.

Protrombintid (PT)

Protrombintid är en analysmetod som används för att titta på den klassiska koagulationskaskadens yttre (extrinsic) och gemensamma (common) gren (Smith, 2009; Hyatt & Brainard, 2016). Testet är således känsligt för att upptäcka brist av någon av faktorerna VII, X och V samt också till mindre grad brist på trombin och fibrinogen (Weiss *et al.*, 2010). Det testet gör är att de mäter den tid i sekunder det tar från dess att koagulation initieras till dess att

det första fibrinet bildats (Weiss *et al.*, 2010) vilket alltså innebär att en minskad koagulationsförmåga kommer ge en förlängd PT-tid.

Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)

Aktiverad partiell tromboplastintid är ett test som används för att upptäcka defekter i de klassiska inre (intrinsic)- och gemensamma delen av koagulationskaskaden (Smith, 2009). Den inre grenen kallas ibland också för "the contact pathway". Detta pga. att koagulation initieras genom att blod, *in vitro*, kommer i kontakt med en negativ laddad yta (Hyatt & Brainard, 2016). Det här medför att enbart den inre grenen i koagulationskaskaden startas vid aPTT analyser. Själva testet fungerar på samma vis som PT. Det mäter alltså den tid i sekunder det tar från dess att koagulation initieras till dess att det första fibrinet bildats. Onormal aPTT tid kan indikera defekt i samtliga koagulationsfaktorer med undantag av faktor XIII och VII (Weiss *et al.*, 2010). Vad gäller både aPTT och PT så kan testerna enbart användas för att upptäcka hypokoagulabilitet. De är alltså inte känsliga för att detektera hyperkoagulabla stadier (Donahue & Otto, 2005).

D-dimer

D-dimer är en nedbrytningsprodukt från korslänkat fibrin som kommer ut i cirkulationen då plasmin är aktivt under fibrinolysen (Weiss *et al.*, 2010). Jämfört med andra nedbrytningsprodukter som bildas när under fibrinolysen är D-dimer den enda som är specifik för aktiv koagulation och fibrinolys (Nelson & Andreasen, 2003).

Tromboelastografi (TEG)

Själva TEG- apparaten (figur 2) består av en sprint, fäst i en rörlig vajer och en behållare som håller en temperatur på 37°C. I samband med analys placeras det insamlade blodprovet i behållaren och sprinten sänks ner i blodet. Behållaren börjar sedan vibrera (Donahue & Otto, 2005) och allteftersom blodet koagulerar kommer en spänning utövas på sprinten. Denna spänning överförs sedan genom vajern till en elektrisk signal som ger en graf (Kol & Börjesson, 2010), kallat tromboelastogram.



Figur 2. Tromboelastografi instrumentet på klinisk kemiska laboratoriet, SLU (Foto: Klara Huitfeldt).

Fördelar och användningsområde av TEG inom veterinärmedicin

En av de största fördelarna med TEG jämfört med andra analysmetoder är att den analyserar koagulationen i sin helhet inklusive de cellulära komponenterna. Med tanke på att hemostasen är mycket komplex *in vivo* så kan den generera i en mer klinisk relevant bild jämfört med plasmabaserade analyser som enbart tittar på enskilda delar av koagulationen (Wiinberg *et al.*, 2008; Kol & Borjesson, 2010; McMichael & Smith, 2011). Vill man å andra sidan utvärdera enskilda delar av koagulationen är det bättre att undersöka trombocytantal och de plasmabaserade analyserna som ex. aPTT eller PT (McMichael & Smith, 2011). En annan styrka med TEG är att det ger information om flera av koagulationens egenskaper. Så väl koaglets styrka, den tid det tar för ett koagel att bildas samt hastighet och grad av upplösning (fibrinolys) kan genereras med en TEG (Donahue & Otto, 2005; McMichael & Smith, 2011). Det här kan jämföras med ex. aPTT och PT som slutar vid den tidpunkt som det första fibrinet bildats under koagulationen, dvs. den tidpunkt då TEG:en börjar sin datainsamling (McMichael & Smith, 2011).

Ett av de användningsområden som finns för TEG är detektion av hypokoagulabla stadier, och därmed ökad blödningsbenägenhet, inför diagnostiska eller operativa ingrepp, så som ex. leverbiopsi. (Kol & Borjesson, 2010). I studier gjorda på både människor och djur är det visat att avvikande plasmabaserade koagulationstest (ex. aPTT och PT) ofta korrelerar dåligt med blödning efter invasiva ingrepp respektive efter finnåls aspirationsbiopsi (FNAB) och vävnadsbiopsier (Bigge *et al.*, 2001; Segal *et al.*, 2005; Vaden *et al.*, 2005). Att istället köra en TEG skulle därför vara ett bättre val inför dessa ingrepp då instrumentet har bättre förmåga att ge information ifall transfusion och hemostasterapi ska utföras eller inte (Kol & Borjesson, 2010). Utöver användningsområde i samband med olika ingrepp kan TEG också vara bra på att förutse vilka patienter som kan komma att spontanblöda. Något som är till stor klinisk nytta då det är betydligt enklare att korrigera hemostasen hos en patient med ökad blödningsbenägenhet innan blödningskomplikationerna väl uppstår, istället för efter. I en retrospektiv studie där just detta undersöktes visade det sig att G-värdet var mycket bra på att fånga upp de patienter som senare skulle få blödningskomplikationer. I samma studie visade det sig också att TEG:en var betydligt mycket bättre på att förutspå blödningskomplikationer jämfört med aPTT, PT och trombocytantal tillsammans (Wiinberg *et al.*, 2009).

En stor fördel med TEG är förmågan att diagnosticera hyperkoagulabla stadier (Donahue & Otto, 2005), vilket andra analysmetoder inte kan påvisa (Kol & Borjesson, 2010). I en undersökning på en intensivvårdsavdelning där hundar utvärderades med TEG var 11 av totalt 27 hundar hyperkoagulabla. Något som även stöds av att samma hundar hade lågt antitrombin och ökade D-dimer koncentrationer (Wagg *et al.*, 2009). TEG har även körts på hundar med IMHA, vilket är en sjukdom som ofta sätts i samband med tromboser. Av dessa var majoriteten hyperkoagulabla och enbart 6 av de 32 hundarna som undersöktes var normokoagulabla. I studien ansågs det också att normokoagulabilitet var en prognostiskt negativ markör (Sinnott & Otto, 2009). Det gäller även för hundar med DIC där det i en studie visade sig att normokoagulabilitet var sämre rent prognostiskt än hyperkoagulabilitet, vilken var den vanligaste förekommande TEG-profilen hos hundarna. Än sämre än normokoagulabel var det dock i samma studie att vara hypokoagulabel. De hundar som var hypokoagulabla visade sig ha 2,4 gånger högre risk att dö inom 28 dagar jämfört med de hundar som var hyperkoagulabla. Disseminerad intravaskulär koagulopati är en av de sjukdomar där TEG kan komma till stor användning rent kliniskt. Som redan nämnts är tillståndet dynamiskt där drabbade hundar går från att vara hyperkoagulabla till att bli hypokoagulabla. Förhoppningen är att det med TEG ska gå att fånga upp kritiskt sjuka hundar med misstänkt DIC redan i det hyperkoagulabla stadiet vilket i så fall kan underlätta behandling och förbättra prognosen (Wiinberg *et al.*, 2008).

Något som trots detta kan göra behandling av DIC svårt är att hyper- och hypokoagulabilitet kan förekomma samtidigt (Donahue & Otto, 2005).

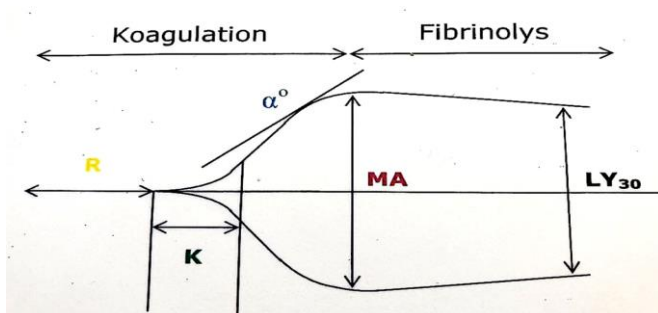
Idag är det inte helt klarlagt huruvida hyperkoagulabilitet är en tillräcklig riskfaktor och därmed kan användas som markör för att förutspå trombosor. För det behöver longitudinella studier göras på djur. De studier som gjorts inom humanmedicin har kommit fram till motsägande resultat.

Ett annat möjligt användningsområde för TEG är monitorering av olika behandlingar med antikoagulantia, ex heparin, som behandling. Heparin används ibland som terapi mot DIC och tromboemboliska stadier men dess effekt är ofta svår att utvärdera. En svårighet som främst beror på att olika individer svarar olika på samma dos av heparin (Donahue & Otto, 2005). Något som behövs hållas i åtanke om heparinbehandling analyseras med TEG är att tromboelastogrammet utseende kommer påverkas av vilka aktivatorer som används för att starta igång TEG:en.

En av de svagheter som finns med TEG är att det generellt inte är så bra på att påvisa nedsatt trombocytfunktion (McMichael & Smith, 2011). Till exempel har det gjorts flera studier av en känd trombocythämmare, aspirin, och dess effekter på TEG variabler. Även om det där inte kunde detekteras några avvikelser så hade patienterna sjukdomstecken på signifikant ökad blödningsbenägenhet (Trentalange & Walts, 1991; Orlikowski *et al.*, 1992). Om det är önskvärt att utvärdera defekter i trombocytfunktionen, så som ex. aspirins eller clopidogrels effekt så kan istället för den vanliga TEG:en en s.k. Platelet Mapping köras (McMichael & Smith, 2011). Platelet Mapping är en ny metod som än så länge huvudsakligen är tänkt att användas för att detektera trombocytinhiberande läkemedelseffekter och naturliga trombocytopatier. Apparaten mäter hur många % av trombocytornas funktion som är inhiberade jämfört med den maximala trombocytfunktionen. Värdet fås genom att jämföra hur mycket fibrin som bildas då både trombocyt och trombin är inhiberat med de fibrin som bildas då trombocytsubstitut tillsätts i provet (Scharbert *et al.*, 2009).

Terminologi

Tromboelastogrammet ger flera olika värden som i sig motsvarar olika delar av koagulationen (Figur 3 och 4).



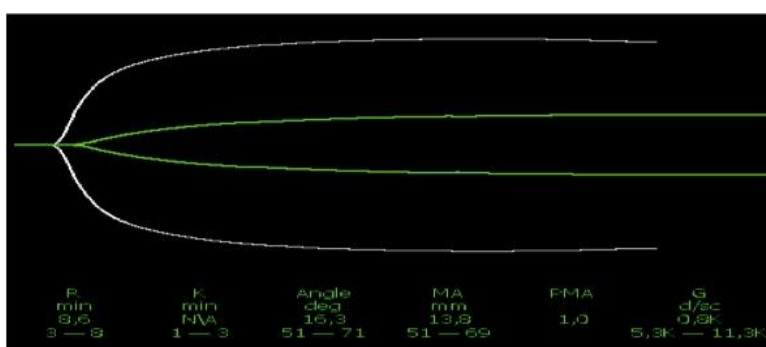
Figur 3. Bilden ger en överblick över de värden som en TEG-kurva genererar. R= reaktionstid, K=koagulationens hastighet, alfa = accelerationen på koagulationen, MA =koaglets styrka/stabilitet och LY30= hur stor andel av koaglet som lyserat 30 minuter efter MA. Bild (Klinisk kemiska laboratoriet, UDS)

R-tiden är tiden i minuter från dess att koagulationen startar fram till dess att det första fibrinet bildats och dess amplitud når 2mm. Värdet talar om hur snabbt det går för koagulationen att komma igång (Kol & Borjesson, 2010). R-tiden påverkas av antalet koagulationsfaktorer och ger alltså snarlik information som PT och aPTT. En förlängning i R innebär att det finns brist på koagulationsfaktorer (McMichael & Smith, 2011). Det finns några studier som även undersökt närmare hur R-tiden mer specifikt korrelerar med aPTT och PTT. En av dessa studier visade ett positivt samband mellan TEG och båda dessa variabler, något som inte kunnat reproduceras i andra studier (Kang *et al.*, 1985; Epstein *et al.*, 2009; Wagg *et al.*, 2009; Alexander *et al.*, 2010).

Nästa värden som fås i tromboelastogrammet är K och alfa. K är tiden från dess att R-avslutas fram till dess att ett koagel på 20mm bildats och anges i sekunder. Alfa är vinkeln i grader hos en tangent dragen mot kurvan vid K och motsvarar själva accelerationen på koagulationen (Kol & Borjesson, 2010). Båda dessa värden ger information om hastigheten på koagulationen och tros påverkas av aktiviteten hos faktor II, VIII, trombocytantal och funktion, trombin- och fibrinogenkoncentration och hematokriten (Donahue & Otto, 2005; McMichael & Smith, 2011).

MA-värdet är det maximala avståndet i mm mellan tromboelastogrammets två linjer och indikerar koaglets styrka/stabilitet. Värdet översätts till fysiska enheter och kallas då för G (Kol & Borjesson, 2010). MA/G påverkas precis som K och alfa av fibrinogen, hematokrit och trombocytantal men istället för faktor II och VIII så påverkas MA/G istället av faktor XIII (Donahue & Otto, 2005; McMichael & Smith, 2011). Det finns studier som visar att MA/G har ett betydande samband med trombocytantal då trombocytantalet låg inom eller under referensvärdet. När trombocytantalet istället var ökat, över referensvärdet, så kunde ingen korrelation göras (Wiinberg *et al.*, 2008). Kanske kan det ha och göra med att trombocytopeni visats bidra till ökad blödningsbenägenhet medan trombocytos inte genererar i hyperkoagulabilitet (Vannucchi & Barbui, 2007; Kol & Borjesson, 2010).

De två sista värdena som fås är LY30 och LY60 vilka representerar fibrinolysen. Värdena anges i procent och talar om hur stor del av koaglet som har lyserats efter 30 respektive 60 minuter från dess att MA nåtts (Kol & Borjesson, 2010).



Figur 4. Bilden visar en TEG-kurva. Den gröna kurvan motsvarar en hypokoagulabel TEG och den vita kurvan en normokoagulabel TEG. (Bild: Inger Lilliehöök)

Provtagning

Blodprov till TEG ska tas så atraumatiskt som möjligt. Detta för att förhindra aktivering av trombocyter och/eller kontaminering av tissue factor vilka båda kan påverka provresultatet (Song *et al.*, 2016). Provet kan antingen vara helblod alternativt citratblod. Fördelen med citratblod är att analysen inte måste köras direkt utan kan köras efter ca 30 minuter, eller efter ännu längre tid om det dessutom hålls kylt (Bowbrick *et al.*, 2000). Om provet är citratblod

måste, innan analysen kan börja, kalcium tillsätts provet (rekalificeras), för att ersätta det kalcium som bundits till citratet (Song et al., 2016). Kalcium samt andra aktivatorer sätts till provet då det överförs till analysapparaten och ser till att koagulationen kommer igång som den ska (Kol & Börjesson, 2010). Några vanligt använda aktivatorer är kaolin och r-TEG där den senare består av en blandning av kaolin och tissue factor (Donahue & Otto, 2005).

Saker som påverkar TEG-resultatet + begränsningar

Det finns flera saker som kan påverka vilket TEG-resultat som fås och som därmed kan ge falska värden. En av de saker som påverkar är som redan nämnts hur provtagningen gått till. Det är viktigt att detta sker så atraumatiskt som möjligt (Song et al., 2016).

Temperaturen är en viktig faktor i alla koagulationstest. Analyserna bör köras på ett 37°C prov i en apparat där både behållare och sprint håller en temperatur på 37°C. Om provet och/eller apparaten skulle vara för kall så skulle reaktionstiden kunna försämrats vilket därmed ger falskt långa värden (McMichael & Smith, 2011). Vad gäller aktivatorer så kan olika TEG instrument använda lite olika faktorer vilket i sin tur kommer påverka tromboelastogrammet och de värden som fås. Detta gör att de referensvärden som används för respektive TEG instrument måste anpassas efter de aktivatorer som används (Kol & Borjesson, 2010). Tiden mellan provtagning och analys påverkar TEG-resultatet så att blodprov som lagras längre än 120 minuter kommer få en lindrig men signifikant påverkan till att bli mer hyperkoagulabel (Wiinberg *et al.*, 2005, 2007). Något annat som påverkar tromboelastogrammet är hematokriten (Kol & Borjesson, 2010). Studier har visat att anemi, dvs. en minskning i hematokrit, tenderar att påverka TEG:en till det hyperkoagulabla hållet (Iselin *et al.*, 2001) medan en ökad hematokrit istället tenderar att ge en mer hypokoagulabel TEG. Om detta bara är en artefakt som ses *in vitro* eller ifall det är en företeelse som även ses *in vivo* är inte helt klarlagt (Iselin *et al.*, 2001; Shibata *et al.*, 2003).

MATERIAL OCH METODER

Tromboelastografiprover från hundar som provtogs vid smådjurskliniken vid Universitetsdjursjukhuset, SLU analyserades vid klinisk kemiska laboratoriet, UDS. Via laboratoriets datasystem (Software Point AB, Danderyd, Sverige) erhöles resultat från alla TEG som hade analyserats sedan instrumentet började användas i juli 2010 till och med sista december 2016. Utifrån hundarnas journalnummer kunde hundarnas journaler studeras i UDS patientdatasystem (Trofast AB, Västerås, Sverige).

I studien ingick 200 TEG-analyser tagna från totalt 176 st hundar vilkas patienthistorik och journaldata sammanställts. För att en hund skulle inkluderas krävdes att den provtagits för TEG mellan år 2015 och 2016 och var inlagd vid smådjurskliniken UDS. Från respektive journal har flera olika parametrar registrerats så som signalement, primärt problem, indikation för TEG, TEG-resultat, eventuell följd av TEG-resultat och slutgiltig diagnos. Informationen skrevs in i ett excel dokument för att sedan bearbetas vidare. De kriterier som i studien använts för hyper- respektive hypokoagulabilitet har baserats på MA och/eller G-värdena i TEGresultaten. För att en hund skulle grupperas i den hyperkoagulabla gruppen krävdes att MA och/eller G-värdet översteg 66 respektive 10. På motsvarande vis ansågs hundar med ett MA och/eller G-värdet var mindre än 49 respektive fyra vara hypokoagulabla. Allt där i mellan räknades som normokoagulabilitet.

Den vidare bearbetningen inleddes med att patienterna delades in i fyra olika grupper baserat på varför en TEG kördes.

Grupp 1. Grupp ett inkluderade de hundar som var kritiskt sjuka. För att inkluderas i gruppen krävdes att den behandlande veterinären hade körde en TEG med frågeställning om plasma/blodtransfusion var indicerat och/eller att veterinären med TEG:en ville få en bättre möjlighet att bedöma djurets status och prognos. Inom gruppen kontrollerades sedan vilka av hundarna som fick behandling med plasma/blod och vilka som inte fick det. Av de hundar som fick plasma/blod kontrollerades det vidare om alla dessa hundar var hypokoagulabla och som sista steg noterades det om det fanns hypokoagulabla hundar som inte fick plasma/blodtransfusion. Vad hände med dessa hundar? I denna grupp undersöktes även vilka de tre vanligaste diagnoserna var.

Grupp 2. I grupp två placerades hundar där en TEG analyserades inför ett ingrepp så som exempelvis FNAB, vävnadsbiopsi eller annat kirurgiskt ingrepp. Inklusionskriterier för gruppen var att klinikern ville kontrollera att hunden inte var hypokoagulabel, något som i så fall skulle kunna indikera en ökad blödningsrisk vid ingrepp. Patienterna i grupp två studerades sedan vidare för huruvida ingreppet utfördes eller inte. Vidare noterades det om det fanns fall där ingrepp utfördes trots att hunden var hypokoagulabel. Vad hände med dessa hundar?

Grupp 3. Grupp tre inkluderade hundar med blödningar. Kriterier för att hamna i denna grupp var att TEG använts i ett diagnostiskt syfte för att undersöka om blödningarna berodde på en koagulationsrubbing, det vill säga om hundarna i denna grupp var hypokoagulabla eller inte.

Grupp 4. I den fjärde och sista gruppen inkluderade de hundar som inte passade in i någon av ovanstående grupper.

Dessutom delades alla TEG-resultat in utifrån TEG-profil. Hundarna grupperades först efter koagulationsprofil som hyper- normo- eller hypokoagulabla.

Vidare undersöktes patienterna i respektive grupp (hyper-normo- och hypokoagulabla) för i fall de hade tecken på inflammation (CRP >20mg/L).

Ytterligare en sak som undersöktes var vilka övriga koagulationsparametrar som körts på respektive patient och vad dessa gav för resultat. Detta för att sedan se hur många procent av de med förlängd aPTT och/eller PT som var hyper- normo- respektive hypokoagulabla. Samma sak undersöktes även hos patienter med förhöjt d-dimer. Även patienternas respektive trombocytantal undersöktes. Patienter med låga trombocyter graderades vidare in i kraftig ($<50 \times 10^9/L$) eller måttlig-mild trombocytopeni ($>50 \times 10^9/L$ och $<150 \times 10^9/L$) samt också koagulationsprofil.

Vissa av de patienter som provtagits för TEG förekom fler än en gång i materialet och totalt påträffades 24 st omprov varav 22 st var körda med samma indikation som den tidigare TEG:en. De patienter som påträffades flera gånger i journaldata räknades som enskilda TEG-resultat vad gäller koagulationsprofiler och indikationer. En och samma patient kunde alltså bidra med två TEG-resultat som räknades individuellt. När det däremot kommer till övriga hemostastester, CRP och diagnos så fick varje patient förekomma enbart en gång. I de fall värden tagits upprepade gånger på samma patient användes det första resultatet till datainsamlingen. Det här innebär således att studiepopulationen bestod av 176 enskilda hundar som totalt hade 200 TEG-analyser.

TEG-analys

De provsvar som undersökts i studien är från prover tagna av personal på UDS, varje prov hanterades efter de rutiner som sjukhuset har. Detta innebär i första hand insamling av blod från distala delen av *v.cefalica* med hjälp av ett vacutainersystem till citratrör. Analysen på citratblodet är sedan utförd 30 minuter (± 5 min) efter provtagning på UDS klinisk kemisk laboratorium där TEG® 5000 Thrombelastograph® Hemostasis Analyzer system (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, USA) används.

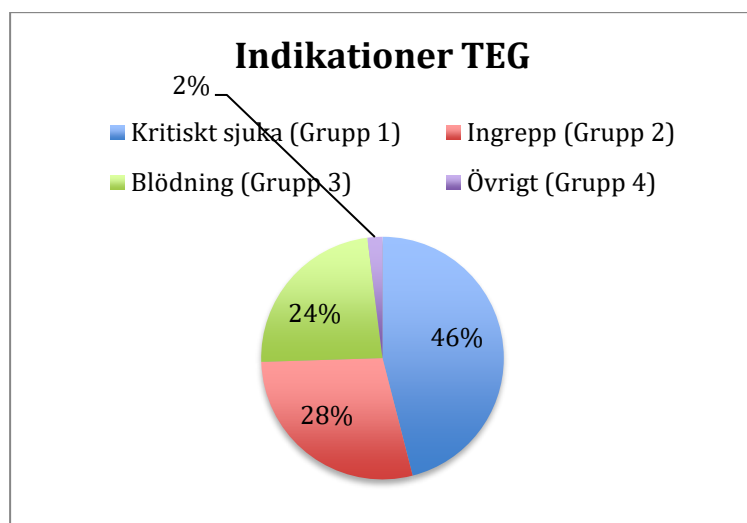
RESULTAT

Indikationer

I tabell 1 och figur 5 ses hur patienterna fördelats baserat på varför en TEG kördes. Vidare beskrivning av de olika grupperna kommer nedan.

Tabell 1. Fördelning av patienter baserat på bakomliggande anledning till varför en TEG körts.

Indikation TEG	Antal	Procent
Sjuka patienter som eventuellt är i behov av plasma/blod (Grupp 1)	92	46,0
Patienter provtagna inför ingrepp som ex. FNAB/vävnadsbiopsi/operation (Grupp 2).	57	28,5
Patienter med tecken på blödning ⁴⁷ undersökta med TEG som diagnostiskt hjälpmedel (Grupp 3)		23,5
Övrigt (Grupp 4)	4	2
	<i>N= 200</i>	<i>100 %</i>



Figur 5. Fördelningen av patienter baserat på bakomliggande anledning till varför en TEG körts.

Grupp 1. Kritiskt sjuk patient

Av de kritiskt dåliga patienterna där TEG togs för att se om ex. plasma eller blodgiva var indicerat fick sex hundar (50%) av totalt 12 hundar med hypokoagulabla TEG-profiler någon sådan behandling. Av dessa togs uppföljande TEG:ar efter plasma/blodgiva i tre fall. Två av dessa hundar gick från att vara hypokoagulabla till att bli normokoagulabla och den tredje från att vara hypokoagulabel till att bli hyperkoagulabel. Av de sex hypokoagulabla hundarna som inte fick plasma/blod så avlivades fyra stycken istället för vidare behandling, en svarade bra på

övrig insatt terapi och ett av proverna var taget med stas och tolkades som inte tillförlitligt av ansvarig veterinär.

I den normokoagulabla gruppen var det sju stycken av totalt 31 st (23%) som fick plasma och/eller blod. I tre av fallen hade patienten tecken på ökad blödningsbenägenhet och/eller var precis på gränsen till hypokoagulabilitet och fick därför behandling. I tre andra fall hade hundarna mycket dålig status och ett normokoagulabelt resultat var inte det förväntade, klinikern bedömde troligen att de var på väg in i DIC. Den sista patienten hade utvecklat ödem och fick därför plasma vilket tänktes användas som en kolloidosmotisk faktor.

Tre (19%) av de patienter som fick plasma var hyperkoagulabla och hade alltså ingen nedsatt hemostasfunktion baserat på TEG-svar. Två av dessa hade dock förlängda aPTT:tider vilket skulle kunna innebära en faktorbrist. Den tredje av dessa patienter hade hemorragisk gastroenterit men det framgår inte av journalen varför plasma/blod gavs.

I hela patientgruppen med kritiskt sjuka patienter förekom totalt 78 unika patienter och dessa delades in i grupper (mag-tarmlidande, neoplasi, förgiftning, pyometra, leversjukdom och övrigt) baserat på diagnos. De tre vanligaste diagnoserna hos denna patientgrupp var mag-tarmlidande inklusive pankreatit (17st, 22%) pyometra (15st, 19%) och förgiftning (14st, 18%). I den senare gruppen var råttgiftsförgiftning och ormbett var de vanligaste orsakerna till förgiftning. Nitton patienter hade diagnoser som hamnade i gruppen ”övrigt” och hade diagnoser som ex. anaplasma, njurinsufficiens, mjält- eller lungpatologi, prostatit och olika typer av trauman.

Grupp 2. TEG inför ingrepp

Av de patienter som analyserades med TEG med frågeställningen om ett ingrepp vågade utföras eller ej så avstods ingrepp i 16 fall (28%). Av dessa var 10 stycken hypokoagulabla och patienterna bedömdes ha en ökad risk för blödning i samband med ingrepp.

Av de patienter där ingrepp utfördes efter TEG-analysen var det tre stycken (5%) som var hypokoagulabla och där alltså en risk för ökad blödning under ingrepp fanns. Ingen av de tre hundarna fick heller någon profylaktiskt behandling i form av plasma eller blodtransfusion inför sina respektive vävnadsbiopsier eller FNAB:n. Två av de tre hypokoagulabla patienterna avlivades efter ingrepp. En på grund av dålig prognos av grundlidandet och en på grund av aspiration och misstänkt blödningskomplikation i samband med ingrepp. Den tredje patienten var enligt TEG måttligt hypokoagulabel och klarade ingreppet utan komplikationer eller tecken på ökad blödningstendens.

Sex stycken av patienterna där ingrepp avstods hade en normo- eller hyperkoagulabel TEG-profil och alltså ingen direkt ökad blödningsbenägenhet. Av dessa sex så var det en patient som var kliniskt bättre och en som fick sjunkande hjärtfrekvens under sövning vilket i båda fallen gjorde att man avstod från ingrepp. Två andra patienter avlivades då de blev kliniskt sämre och i de två sista fallen avstod man från tänkt ingrepp av andra anledningar som inte framgår i journalerna.

Grupp 3. Diagnostiskt syfte

I 47 fall hade hundar ökade blödningstendenser och TEG togs som vägledning för vidare diagnos och/eller förklaring till kliniska sjukdomstecken. Frågeställningen var alltså om hundarna var hypokoagulabla. I de 47 fall där en TEG kördes var det enbart i fyra fall (9%) som patienten var hypokoagulabel och där en koagulationsrubbnings alltså skulle kunna förklara de ökade blödningstendensen som patienten i fråga hade.

Grupp 4. Övrigt

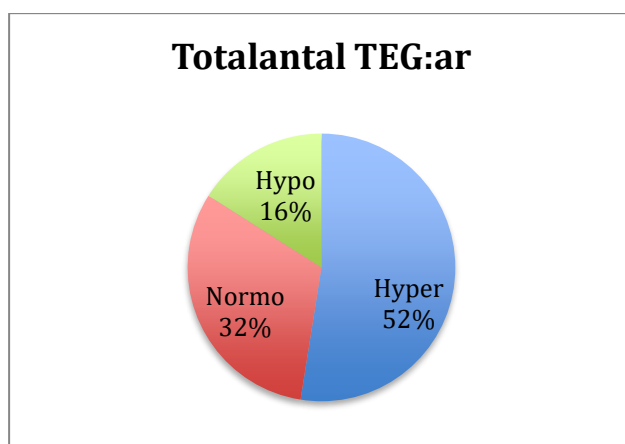
Fyra patienter passade inte in i någon av övriga grupper. Hos två patienter fanns misstanke om tromboembolism och klinikern ville med hjälp av TEG:en utesluta hyperkoagulabilitet, vilket förelåg hos en av de två hundarna. En annan patient provtogs för att se om TEG-profilen normaliserats efter att patienten varit hypokoagulabel och om det därför var lämpligt att sätta ut behandling med fibrinolyshämmare. Indikationen att göra en TEG på den sista patienten i denna grupp var oklar. Analysen utfördes inför ultraljudsundersökning av buken, men inget ingrepp var planerat i förhand och utfördes inte heller.

Koagulationsprofiler

I tabell 2 och figur 6 visas de olika koagulationsprofiler som respektive TEG-analys genererade med tillhörande fakta om övriga hemostastest. I de fall samma patient hade flera TEG-resultat som genererat olika koagulationsprofiler har patienten kategoriserats beroende på det första resultatet. Observera att detta enbart gäller fältet ”totalantal patienter i gruppen”. Vad gäller kolumnen TEG-resultat kan samma patient ligga till grund för flera olika koagulationsprofiler.

Tabell 2. *Fördelning av antal prov respektive patienter baserat koagulationsprofil, samt antal med trombocytopeni eller förlängda aPTT och/eller PT.*

Koagulationsprofil	Antal resultat (%)	TEG-Totalantal Patienter gruppen	Kraftig iT-peni antal	Lindr-måttl T-peni antal	Förlängda aPTT/PT antal
Hyperkoagulabel	105 (52,5)	99	4	12	12
Normokoagulabel	63 (31,5)	51	3	19	14
Hypokoagulabel	32 (16,0)	26	7	4	9
	<i>N= 200</i>	176	14	35	35



Figur 6. *Här illustreras fördelningen av de olika koagulationsprofilerna bland de 200 TEG-resultaten.*

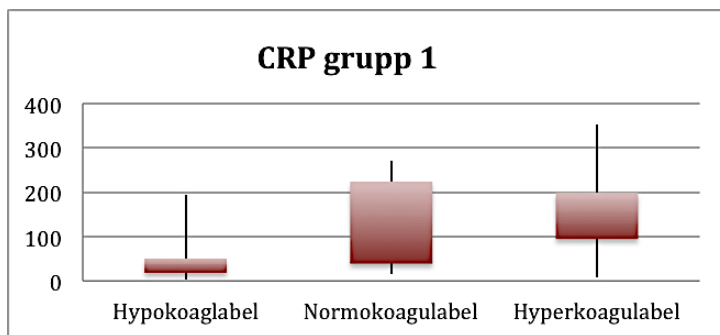
Inflammation

I den hypokoagulabla gruppen hade inflammationsmarkören CRP körts i 19 av totalt 32 fall. Hos dessa patienter hade 12 st (63%) ett förhöjt CRP (> 20 mg/L), vilket i studien ansågs som tecken på en inflammatorisk respons. Resterande sju hade ett CRP som låg under 20.

I den normokoagulabla gruppen var CRP analyserat i 38 av de totalt 63 fallen. Av dessa hade 32 st (84%) ett förhöjt CRP (> 20 mg/L) och enbart sex hundar hade ett CRP under 20.

I den hyperkoagulabla gruppen hade CRP analyserats hos 80 hundar. Av dessa 80 hade den dominerande gruppen (68 st, 85%) ett förhöjt CRP (> 20 mg/L). Enbart 12 av de hyperkoagulabla hundarna hade ett CRP som var under 20.

I figur 7 ses CRP-koncentrationerna hos hundarna i grupp 1 fördelade utifrån om de hade hypo-, normo- eller hyperkoagulabel TEG.



Figur 7. Nedan ses en boxplot över fördelningen av CRP i grupp 1 (kritiskt sjuka). I de fall där CRP legat <7 mg/L har det skrivits in som 3,5mg/L.

Övriga koagulationstester

I 45 fall hade aPTT och PT analyserats i anslutning till en TEG-analys. Av dessa hade 35 hundar (78%) åtminstone ett förlängt värde. Av patienterna med förlängd aPTT och/eller PT-tid var 34% (12 st) hyperkoagulabla, 40% (14st) normokoagulabla och 26% (9st) hypokoagulabla.

D-dimer, hade analyserats på åtta patienter. Av dessa hade sex patienter (75%) ett ökat D-dimer och övriga två ett D-dimer som var normalt. De tre patienterna som hade tydligast ökat D-dimer var alla hypokoagulabla. Av övriga tre var det två patienter som var normokoagulabla och en som var hyperkoagulabel.

Trombocyter

Trombocytantal hade analyserats hos 147 av de 176 hundarna. Av de fall där trombocytantal analyserats var det 85 st (58%) som var klart inom eller över referensvärdena och 49 fall (34%) där det fanns en trombocytopeni. Av dessa fall var 14 st kraftiga trombocytopenier (<50 x 10⁹/L) och 35 st måttliga-milda trombocytopenier. I 13 fall (9%) låg trombocyterna under referensnivå men hade bildat aggregat vilket gjorde dem svårtolkade. Minst tre av dessa bedömdes av ansvarig laboratorieveterinär, trots detta, vara trombocytopenier. Eftersom det exakta TPK värden är svåra att veta finns dessa patienter inte med i ovanstående trombocytresultat.

Av de 14 kraftiga trombocytopenierna var det sju stycken (50%) som hade en hypokoagulabel profil och tre (21%) respektive fyra (29%) som hade en normo- eller hyperkoagulabel TEG-profil.

I gruppen med måttlig-mild trombocytopeni hade fyra (11%) av patienterna en hypokoagulabel TEG, 19st (54%) normokoagulabel TEG och 12st (34%) hyperkoagulabel TEG.

DISKUSSION

Huvudsyftet med denna studie var att ta reda på vid vilka situationer som det provtas för TEG på universitetsdjursjukhuset UDS och vad detta tillför i respektive situation. Resultaten talar för att den absolut vanligaste anledningen till att en TEG körs på UDS är för bedömning av en kritiskt dålig patient och/eller om behandling med blod eller plasma är indicerat på dessa patienter. Enligt studien verkar det som om veterinären ofta använder ett hypokoagulabelt TEG-resultat som underlag för insättande av blodtransfusion/plasma eller som en negativ prognostisk markör vilket ibland istället leder till avlivning. I denna studie fick 23% av de kritiskt dåliga normokoagulabla patienterna plasma och/eller blodtransfusion, trots att TEG-resultatet inte talade för någon obalans i koagulationssystemet. Anledningen kan vara att patienterna av klinikern bedömts ha DIC och vara i ett slags ”övergångsläge” mellan hyper- och hypokoagulabilitet. Det är ett stadie som kräver aggressiv behandling så att inte hypokoagulabilitet utvecklas. Detta normokoagulabla ”övergångsläge” är något som också föreslagits i en studie som undersökt hundar med just DIC. I studien grundades teorin om ett ”övergångsläge” med att normokoagulabilitet vid dessa sjukdomstillstånd var sämre rent prognostiskt än hyperkoagulabilitet. Detta skulle då alltså kunna förklaras av att hundarna var på väg in i det rent prognostiskt sämre hypokoagulabla läget av DIC (Wiinberg *et al.*, 2008). Något som också bör nämnas är att behandling med plasma för korrigering av DIC-associerade koagulopatier är kontroversiellt och studier som visar på tydlig effekt saknas (Logan *et al.*, 2001). En hund i gruppen fick plasma med förhoppningen att plasma skulle öka det kolloidosmotiska trycket vilket därmed skulle minska patientens ödem. Detta är något som kan tyckas märkligt då plasma har en mycket liten påverkan på det kolloidosmotiska trycket i sig självt (Logan *et al.*, 2001).

I den här studien var det även tre stycken hyperkoagulabla hundar som fick behandling med plasma. I två av fallen motiverades det med att patienterna hade förlängda koagulationstider och därför eventuellt var i behov av plasma vilket innehåller koagulationsfaktorer. Anledningen till att dessa patienter, trots förlängda koagulationstider, var hyperkoagulabla kan vara flera. Med tanke på hur komplex koagulationssystemet är *in vivo* så är det kanske troligt att faktorbristen t.ex. kompenseras av ett kraftigt inflammatoriskt påslag, ökad reaktivitet hos trombocytorna mm.

I de fall TEG användes i diagnostiskt syfte hade de flesta hundarna med blödningar normalt TEG-resultat. Enbart 9% av patienterna med misstänkt ökad blödningstendens var hypokoagulabla. Övriga 91% var alltså normo- eller hyperkoagulabla och hade tecken på blödning av annan bakomliggande orsak än bristande hemostas. I fallen som inte var hypokoagulabla kunde en hemostasrubbnings uteslutas från differentialdiagnoslistan och på så vis ta utredningen framåt närmare diagnos.

Den vanligaste koagulationsprofilen i hela patientgruppen som ingått i studien var hyperkoagulabilitet. Något som kanske inte är så förvånande då många av patienterna, oberoende av grundlidande, ofta hade en inflammatorisk komponent – en känd orsak till hyperkoagulabilitet (Esmon, 2005). Detta understryks ytterligare av att den hyperkoagulabla

gruppen var den där flest patienter hade en ökning av akutfasproteinet CRP. Även i den hypokoagulabla gruppen var det relativt vanligt med en inflammatorisk påverkan baserat på en CRP höjning. Något som skulle kunna förklaras med att patienter med kraftig inflammation riskerar att hamna i en DIC vilket, som redan nämnts, är ett dynamiskt stadie som kan sluta i en hypokoagulabilitet.

Hypokoagulabilitet var den ovanligaste koagulationsprofilen i patientgruppen, något som också visades i en studie gjord på hundar inlagt på en intensivvårdsavdelning där 11% av hundarna hade hypokoagulabla TEG-profiler (Wagg *et al.*, 2009). Att den hypokoagulabla gruppen är den minsta är kanske inte så konstigt. Det här då hypokoagulabilitet ofta hör ihop med dålig prognos och mycket sjuka patienter (Wiinberg *et al.*, 2008; Sinnott & Otto, 2009). Det är därför möjligt att många patienter i studien avlivades innan de gick in i ett hypokoagulabelt stadium.

Vad gäller patienter med förlängda koagulationstider så sågs inget tydligt samband mellan en viss koagulationsprofil och förlängt aPTT och/eller PT. Hypokoagulabilitet var den mest sällsynt förekommande koagulationsprofilen hos hundar med förlängda PT/aPTT-tider. Hur TEG korrelerar med de plasmabaserade koagulationstesterna hos sjuka hundar är något som även undersökts i en dansk studie av Wiinberg *et al.* (2009). I motsats till denna studie så hade samtliga av deras hypokoagulabla hundar förändring av minst en plasmabaserad analys (förlängd aPTT/PT, ökat D-dimer eller minskat fibrinogen). En skillnad som delvis skulle kunna förklaras med att det i denna studie inte körts aPTT/PT eller D-dimer i samma utsträckning som i Danmark där ett komplett hemostaspaket var ett inklusionskriterie för studiepopulationen. I likhet med den här studiens resultat noterade även Wiinberg *et al.* (2009) att det fanns flera (70 respektive 81%) hyper- och normokoagulabla patienter som hade förändringar av de traditionella koagulationsanalyserna. Hundar som ingick i den danska studien var sådana som uppsökt djursjukhus på grund av olika sjukdomar. Att en så stor andel patienter med faktorbrister trots detta kan ha en normal TEG-profil visar ytterligare på hur komplex koagulationssystemet är och belyser de begränsningar som finns hos de mer traditionella koagulationstesten som inte tittar på hemostasen i sin helhet. Precis som Wiinberg *et al.* (2009) skriver så förbises faktorer viktiga för koagulationen när analyserna baseras på hur hemostasen ser ut i ett plasmarör (som ex. inte innehåller celler och TF) istället för i helblod. Något som dock bör kommas ihåg är att en TEG inte talar om vilken del av hemostasen som ligger bakom en onormal TEG-kurva. För detta är de traditionella hemostasanalyserna bättre. Kanske är det därför lämpligt att använda TEG som en screening av hemostasen för att sedan gå vidare med t.ex. aPTT/PT och/eller trombocytantal för att undersöka vilken del av hemostasen det är som inte fungerar optimalt hos dessa patienter.

Enligt studien så verkar kraftiga trombocytopenier ofta, men inte alltid, generera en hypokoagulabel profil men det verkar inte som att samma tydliga samband finns vid måttliga-lindriga trombocytopenier. Det kan kanske förklaras med att det krävs ett mycket lågt trombocytantal för att spontana blödningar ska uppstå.

Som alltid finns det flera brister och faktorer som kan ha påverkat resultatet i studien. Det är viktigt att understryka att studien är gjord på en och samma veterinärklinik. Så väl patientgrupp under tidsperioden som klinikkens respektive veterinärer påverkar resultaten. Exempelvis så kanske veterinärer på UDS i stort har större, eller mindre benägenhet till att köra en TEG i olika situationer jämfört med veterinärer på andra ställen. Även tiden som veterinären haft och lagt ner på att skriva journal har påverkat genom att de lämnat mer eller mindre utrymme för fri tolkning hos läsaren och därmed också själva resultatgenomgången. Ytterligare saker som självklart också spelat in i studiens resultat är tillvägagångssätt vid provtagning, analysrutiner och referensvärden.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis kan det sägas att TEG-analys på UDS framförallt körs på de patienter som är riktigt sjuka och där bedömning av prognos och/eller insättning av behandling vill utvärderas. Den vanligaste koagulationsprofilen verkar enligt studien vara hyperkoagulabilitet beroende på bland annat hög andel inflammatoriskt påverkade patienter. Hundar med förlängda PT/aPTT kunde vara hyper-, normo- eller hypokoagulabla enligt TEG-resultaten. Det är därför lämpligt att använda TEG som redskap att utvärdera hemostasen i helhet medan aPTT/PT och trombocytantal tas för att undersöka vilken del av hemostasen som inte fungerar optimalt hos dessa patienter.

REFERENSER

- Abrams-Ogg, A. C. (2003). Triggers for prophylactic use of platelet transfusions and optimal platelet dosing in thrombocytopenic dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, 33(6):1401–1418.
- Alexander, D. C., Butt, W. W., Best, J. D., Donath, S. M., Monagle, P. T. & Shekerdemian, L. S. (2010). Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. *Thrombosis Research*, 125(5):387–392.
- Badylak, S. F. (1988). Coagulation Disorders and Liver Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18(1):87–93.
- Barr, J. W. & McMichael, M. (2012). Inherited Disorders of Hemostasis in Dogs and Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2):53–58.
- Bick, R. L. (2003). Disseminated intravascular coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematology/oncology clinics of North America*, 17(1):149–176.
- Bigge, L., Brown, D. & Penninck, D. (2001). Correlation between coagulation profile findings and bleeding complications after ultrasound-guided biopsies: 434 cases (1993-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(3):28–233.
- Brunker, J. (2005). Protein-losing nephropathy. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 27(3).
- Carr, A. P., Panciera, D. L. & Kidd, L. (2002). Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 16(5):504–509.
- Cook, A. K. & Cowgill, L. D. (1996). Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985-1992). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(4):313–322.
- Dahlbäck, B. (2000). Blood coagulation. *The Lancet*, 355(9215):1627–1632.
- Donahue, S. M., Brooks, M. & Otto, C. M. (2011). Examination of hemostatic parameters to detect hypercoagulability in dogs with severe protein-losing nephropathy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(4):346–355.
- Donahue, S. M. & Otto, C. M. (2005). Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(1):9–16.
- Epstein, K. L., Brainard, B. M., Lopes, M. A. F., Barton, M. H. & Moore, J. N. (2009). Thrombelastography in 26 healthy horses with and without activation by recombinant human tissue factor. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(1):96–101.
- Esmon, C. T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, 131(4):417–430.
- Franchini, M., Lippi, G. & Manzato, F. (2006). Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis journal*, 4(1):4.
- Gentry, P. A. (2004). Comparative aspects of blood coagulation. *The Veterinary Journal*, 168(3):238–251.

- Goggs, R., Wiinberg, B., Kjelgaard-Hansen, M. & Chan, D. L. (2012). Serial assessment of the coagulation status of dogs with immune-mediated haemolytic anaemia using thromboelastography. *The Veterinary Journal*, 191(3):347–353.
- Gonçalves, R., Penderis, J., Chang, Y. P., Zoia, A., Mosley, J. & Anderson, T. J. (2008). Clinical and neurological characteristics of aortic thromboembolism in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 49(4):178–184.
- Grindem, C. B., Breitschwerdt, E. B., Corbett, W. T. & Jans, H. E. (1991). Epidemiologic Survey of Thrombocytopenia in Dogs: A Report on 987 Cases. *Veterinary Clinical Pathology*, 20(2):38–43.
- Hoffman, M. (2003). Remodeling the blood coagulation cascade. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 16(1):17–20.
- Hyatt, C. E. & Brainard, B. M. (2016). Point of Care Assessment of Coagulation. *Topics in Companion Animal Medicine*, 31(1):11–17.
- Iselin, B. M., Willmann, P. F. X., Seifert, B., Casutt, M., Bombeli, T., Zalunardo, M. P., Pasch, T. & Spahn, D. R. (2001). Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 87(2):246–249.
- Jacoby, R. C. (2001). Biochemical Basis for the Hypercoagulable State Seen in Cushing Syndrome. *Archives of Surgery*, 136(9):1003.
- Johnson, L. R., Lappin, M. R. & Baker, D. C. (1999). Pulmonary Thromboembolism in 29 Dogs: 1985–1995. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(4):338–345.
- Kang, Y. G., Martin, D. J., Marquez, J., Lewis, J. H., Bontempo, F. A., Shaw, B. W., Starzl, T. E. & Winter, P. M. (1985). Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia*, 64(9):888–896.
- Kavanagh, C., Shaw, S. & Cynthia R.L. Webster (2011). Coagulation in hepatobiliary disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(6):589–604.
- Kittrell, D., Berkwitt, L. (2012). Hypercoagulability in Dogs: Pathophysiology. *Compendium (Yardley, PA)*, 34(4):1-5.
- Kol, A. & Borjesson, D. L. (2010). Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. *Veterinary Clinical Pathology*, 39(4):405–416.
- Lennon, E. M., Hanel, R. M., Walker, J. M. & Vaden, S. L. (2013). Hypercoagulability in Dogs with Protein- Losing Nephropathy as Assessed by Thromboelastography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(3):462–468.
- Levi, M. (2007). Disseminated intravascular coagulation: *Critical Care Medicine*, 35(9):2191–2195.
- Levi, M., Keller, T. T., van Gorp, E. & ten Cate, H. (2003). Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovascular Research*, 60(1):26–39.
- Lip, G.Y.H, Lowe ,G.D.O. (1995). Fibrin D-dimer: A useful clinical marker of thrombogenesis? *Clinical Science*, 89 (205-214)
- Lisman, T., Caldwell, S. H., Burroughs, A. K., Northup, P. G., Senzolo, M., Stravitz, R. T., Tripodi, A., Trotter, J. F., Valla, D.-C. & Porte, R. J. (2010). Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *Journal of Hepatology*, 53(2):362–371.
- Logan, J. C., Callan, M. B., Drew, K., Marryott, K., Oakley, D. A., Jefferies, L. & Giger, U. (2001) Clinical indications for use of fresh frozen plasma in dogs: 74 dogs (October through December 1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 218(9):1449-1455.

- McMichael, M. A. & Smith, S. A. (2011). Viscoelastic coagulation testing: technology, applications, and limitations: Viscoelastic coagulation testing. *Veterinary Clinical Pathology*, 40(2):140–153.
- Mount, M. E. (1988). Diagnosis and Therapy of Anticoagulant Rodenticide Intoxications. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18(1):115–130.
- Nelson, O. L. & Andreasen, C. (2003). The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(6):830–834.
- Nelson, R. W. & Couto, C. G. (2014). *Small Animal Internal Medicine*. 5. ed. St. Louis: Elsevier.
- Nichols, R. (1997). Complications and Concurrent Disease Associated With Canine Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(2):309–320.
- Orlikowski, C. E. P., Payne, A. J., Moodley, J. & Rocke, D. A. (1992). Thrombelastography after aspirin ingestion in pregnant and non-pregnant subjects. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 69(2):159–161.
- Prins, M., Schellens, C. J. M. M., van Leeuwen, M. W., Rothuizen, J. & Teske, E. (2010). Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *The Veterinary Journal*, 185(2):163–168.
- Pullarkat, V., Ngo, M., Iqbal, S., Espina, B. & Liebman, H. A. (2002). Detection of lupus anticoagulant identifies patients with autoimmune haemolytic anaemia at increased risk for venous thromboembolism. *British Journal of Haematology*, 118(4):1166–1169.
- Scharbert, G., Auer, A. & Kozek-Langenecker, P. S. (2009). Evaluation of the Platelet Mapping™ Assay on rotational thromboelastometry ROTEM®. *Platelets*, 20(2):125–130.
- Scott-Moncrieff, J. C., Treadwell, N. G., McCullough, S. M. & Brooks, M. B. (2001). Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(3):220–227.
- Segal, J. B., Dzik, W. H. & Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network (2005). Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*, 45(9):1413–1425.
- Shibata, J., Hasegawa, J., Siemens, H.-J., Wolber, E., Dibbelt, L., Li, D., Katschinski, D. M., Fandrey, J., Jelkmann, W., Gassmann, M., Wenger, R. H. & Wagner, K. F. (2003). Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of 0.85: functional consequences of erythrocytosis. *Blood*, 101(11):4416–4422.
- Sinnott, V. B. & Otto, C. M. (2009). Use of thromboelastography in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 39 cases (2000–2008). *Journal of veterinary emergency and critical care*, 19(5):484–488.
- Sjaastad, O. V., Hove, K. & Sand, O. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2nd ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Slappendel, R. J. (1988). Disseminated Intravascular Coagulation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18(1):169–184.
- Smith, S. A. (2009). The cell-based model of coagulation. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 19(1):3–10.

- Sykes, J. E., Kittleson, M. D., Chomel, B. B., MacDonald, K. A. & Pesavento, P. A. (2006). Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis: 71 cases (1992–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(11):1735–1747.
- Tanaka, K. A., Key, N. S. & Levy, J. H. (2009). Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesthesia & Analgesia*, 108(5):1433–1446.
- Thomas, J. S. (1996). von Willebrand's disease in the dog and cat. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 26(5):1089–1110.
- Trentalange, M. J. & Walts, L. F. (1991). A comparison of thromboelastogram and template bleeding time in the evaluation of platelet function after aspirin ingestion. *Journal of Clinical Anesthesia*, 3(5):377–381.
- Vaden, S. L., Levine, J. F., Lees, G. E., Groman, R. P., Grauer, G. F. & Forrester, S. D. (2005). Renal biopsy: a retrospective study of methods and complications in 283 dogs and 65 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(6):794–801.
- Vannucchi, A. M. & Barbui, T. (2007). Thrombocytosis and Thrombosis. *Henatikogy*, 2007(1):363–370.
- Vilar-Saavedra, P. & Hosoya, K. (2011). Thromboelastographic profile for a dog with hypocoagulable and hyperfibrinolytic phase of disseminated intravascular coagulopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 52(12):656–659.
- Wagg, C. R., Boysen, S. R. & Bédard, C. (2009). Thrombelastography in dogs admitted to an intensive care unit. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(4):453–461.
- Weiss, D. J. & Brazzell, J. L. (2006). Detection of Activated Platelets in Dogs with Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3):682–686.
- Weiss, D. J., Wardrop, K. J. & Schalm, O. W. (Eds) (2010). *Schalm's veterinary hematology*. 6th ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Wiinberg, B., Jensen, A. L., Johansson, P. I., Rozanski, E., Tranholm, M. & Kristensen, A. T. (2008). Thromboelastographic Evaluation of Hemostatic Function in Dogs with Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2):357–365.
- Wiinberg, B., Jensen, A. L., Kjelgaard-Hansen, M., Rojkjaer, R., Johansson, P. I., Gade, L. P., Gram, D. X. & Kristensen, A. T. (2007). Study on biological variation of haemostatic parameters in clinically healthy dogs. *The Veterinary Journal*, 174(1):62–68.
- Wiinberg, B., Jensen, A. L., Rojkjaer, R., Johansson, P., Kjelgaard-Hansen, M. & Kristensen, A. T. (2005). Validation of human recombinant tissue factor-activated thromboelastography on citrated whole blood from clinically healthy dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(4):389–393.
- Wiinberg, B., Jensen, A. L., Rozanski, E., Johansson, P. I., Kjelgaard-Hansen, M., Tranholm, M. & Kristensen, A. T. (2009). Tissue factor activated thromboelastography correlates to clinical signs of bleeding in dogs. *The Veterinary Journal*, 179(1):121–129.
- Zachary, J. F. & McGavin, M. D. (2013). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th ed. St.Louis: Elsevier.