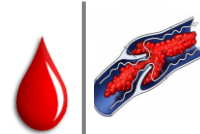




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΥΧΟΓΕΝΗ
ΑΝΟΡΕΞΙΑ »

ΟΝΟΜΑ : ΤΣΑΛΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

Αριθμός Μητρώου: 2014817

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΚΟΚΟΡΗ ΣΤΥΛΙΑΝΗ

Ευχαριστίες

Για την πραγματοποίηση αυτής της διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Τραυλού Ωραιάνθη, ομότιμη καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α και υπεύθυνη του Π.Μ.Σ "Θρόμβωση - Αιμορραγία - Ιατρική των μεταγγίσεων" για την εισαγωγή στον κόσμο της αιματολογίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Κοκόρη Στυλιανή, επίκουρη καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α του Αιματολογικού Εργαστηρίου Π.Γ.Ν "ΑΤΤΙΚΟΝ" για το ενδιαφέρον, τις γνώσεις και κυρίως την υπομονή που έδειξε στο διάστημα της διεκπεραίωσης της εργασίας αυτής παρέχοντας μου την βέλτιστη πληροφόρηση και καθοδήγηση.

Επιπλέον, να ευχαριστήσω την κυρία Γιαλεράκη Αργυρή αναπληρώτρια καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α. και του Αιματολογικού τμήματος του Π.Γ.Ν "ΑΤΤΙΚΟΝ" για την βοήθεια στην οργάνωση, την διαμόρφωση και τις συμβουλές σε όλη τη διάρκεια της εργασίας αυτής, στοιχεία χωρίς τα οποία η παρούσα εργασία δεν θα είχε αποπερατωθεί.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες πρέπει να δωθούν στην Ψυχιατρική κλινική του Π.Γ.Ν "ΑΤΤΙΚΟΝ" και τον καθηγητή Ι. Μιχόπουλο, τους ειδικευόμενους και το νοσηλευτικό προσωπικό για τη συνδρομή τους και την αμέριστη συνεργασία τους. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη και εύχομαι υγεία και επιστροφή στην κανονικότητα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ	6
1.1 - Πρωτογενής Αιμόσταση	11
1.2 - Δευτερογενής Αιμόσταση	14
1.3 - Ανασταλτές της Πήξης	25
1.4 - Ινωδόλυση	28
1.5 - Συνολική εικόνα της αιμόστασης	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Εργαστηριακή Διερεύνηση της Αιμόστασης	35
2.1 - Εργαστηριακοί Έλεγχοι	35
2.1.1 - Αιμοπετάλια	35
2.1.2 - Έλεγχος οδών πήξης	36
2.1.3 - Έλεγχος της ινωδόλυσης	38
2.2 - Θρομβοελαστογραφία	39
2.2.1 - PFA 100	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	51
3.1 - Ψυχογενής Βουλιμία	52
3.2 - Ψυχογενής Ανορεξία	54
3.2.1 - Ταξινόμηση & Επιδημιολογία	54
3.2.2 - Εργαστηριακές Εξετάσεις	56
3.2.3 - Κλινική Εικόνα	57
3.2.4 - Θεραπεία	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Ειδικό Μέρος	61
4.1 - Σκοπός	66
4.2 - Μέθοδος	67
4.3 - Υλικό	68
4.4 - Αποτελέσματα	69
4.5 - Συζήτηση	79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	81

Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη πιθανής επίδρασης της ψυχογενούς ανορεξίας (ΨΑ) στον αιμοστατικό μηχανισμό των πασχόντων και η βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαθέσιμων μελετών που έχουν διεξαχθεί.

Οι ολιγάριθμες διαθέσιμες έρευνες από το 1942, αλλά κυρίως από το 2010 και έκτοτε, στις οποίες έγινε ανασκόπηση, είχαν παρεμφερή μεταξύ τους αποτελέσματα. Οι διαταραχές που εμφανίζονταν στις εργαστηριακές δοκιμασίες αίρονται με την ολοκλήρωση της επανασίτισης. Στις περιπτώσεις που διεπιστώθη ήπια υποπηκτική εικόνα στον εργαστηριακό έλεγχο, αυτή δεν συνοδευόταν από αντίστοιχη κλινική εικόνα, αλλά από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου εξαιτίας της παρατεταμένης κατάκλισης λόγω αδυναμίας και αφυδάτωσης που προκαλούσε η ΨΑ στους ασθενείς. Σε όλες τις μελέτες, σημαντικό ρόλο στην έκβαση της υγείας του εκάστοτε ασθενή και στην βαρύτητα των συμπτωμάτων του κατά την έξαρση και αποδρομή της νόσου, φαίνεται να είχε η τιμή του δείκτη μάζας σώματος (BMI).

Το δείγμα ασθενών που κατέστη δυνατόν να συγκεντρωθεί στην παρούσα μελέτη ήταν τέσσερις γυναίκες ασθενείς με ηλικία που κυμαινόταν μεταξύ 17 και 34 ετών.

Οι εργαστηριακές δοκιμασίες που έγιναν περιελάμβαναν: γενική αίματος, εργαστηριακό έλεγχο του μηχανισμού πήξης, γενικό βιοχημικό έλεγχο και διεξαγωγή θρομβοελαστομετρίας. Από τα εργαστηριακά αποτελέσματα παρατηρήθηκε μείωση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης σε όλες τις ασθενείς. Επίσης, σε δυο ασθενείς παρατηρήθηκε οριακή λευκοπενία, αύξηση του μέσου όγκου αιμοπεταλίων, ενώ ο συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογικός. Πιθανολογείται υποκείμενη βλάβη στον μυελό των οστών (ζελατινοποίηση μυελού: gelatinous transformation of bone marrow) λόγω της παρατεταμένης αστίας. Παρά την αναιμία, βρέθηκε αυξημένη βιταμίνη B12, ενώ και τα επίπεδα φερριτίνης και φυλλικού οξέος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων σε δυο ασθενείς, χωρίς περαιτέρω κλινικά συμπτώματα. Οι παθολογικές εργαστηριακές τιμές δεν είχαν ιδιαίτερη κλινική αντιστοιχία και αντιμετωπίστηκαν με την προγραμματισμένη επανασίτιση. Δεν παρατηρήθηκαν παθολογικές τιμές στην βασική μελέτη του αιμοστατικού μηχανισμού, καθώς επίσης και τα επίπεδα των φυσιολογικών ανασταλτών ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Οι τιμές της θρομβοελαστομετρίας ήταν εντός φυσιολογικών ορίων για όλες τις ασθενείς και δεν υπήρξε παθολογική εικόνα στα γραφήματα των δοκιμασιών που διεξήχθησαν. Συνεπώς δεν εμφανίστηκε διαταραχή της λειτουργίας του πηκτικού μηχανισμού και τα εργαστηριακά αποτελέσματα συμφωνούσαν με την κλινική παρατήρηση της απουσίας εκδήλωσης αιμορραγικών ή θρομβωτικών συμβαμάτων.

Συμπέρασμα: Η ΨΑ δεν φαίνεται να προκαλεί σοβαρές διαταραχές στον αιμοστατικό μηχανισμό αυτών των ασθενών. Περαιτέρω μελέτες όμως πρέπει να διεξαχθούν, πριν αποσαφηνιστεί πλήρως η επίδραση της νόσου στην αιμόσταση. Επίσης, δοκιμασίες όπως η θρομβοελαστομετρία, ίσως χρειάζεται να εισαχθούν στην εργαστηριακή ρουτίνα κατά την εισαγωγή και νοσηλεία των ασθενών με ΨΑ, ώστε να εξαχθούν πιο ολοκληρωμένα συμπεράσματα σχετικά με τις πιθανές υποκείμενες μεταβολές του αιμοστατικού μηχανισμού.

Abstract

The aim of this study was to investigate the possible effect of anorexia nervosa (AN) on the hemostatic mechanism of patients affected by AN, along with bibliographic review of previous research papers.

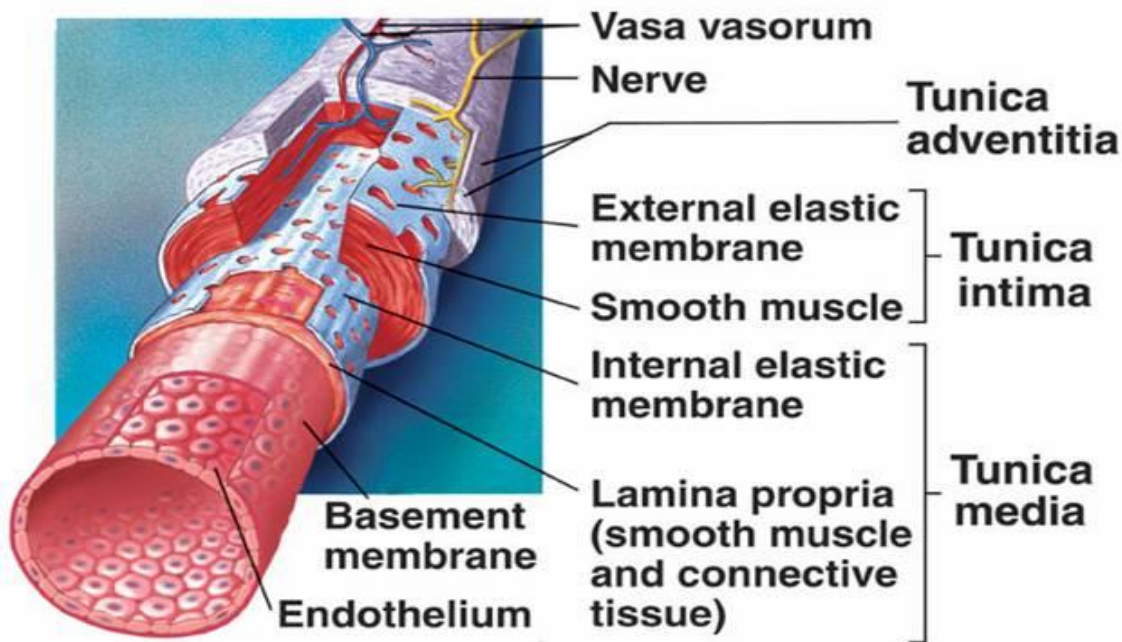
Conclusion: The results of the study are in accordance with already published data and suggest that in a small group of patients anorexia nervosa does not seem to cause serious disorders of the hemostatic mechanism. However, more data should be collected in order to elucidate fully the disease's effect. The usefulness of thromboelastometry as a routine test during hospitalization for patients suffering from anorexia nervosa is to be further studied.

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή στην Αιμόσταση

Η Αιματολογία είναι κλάδος της ιατρικής επιστήμης. Ένα από τα αντικείμενά της, αποτελεί η μελέτη παθολογικών καταστάσεων όπως της αιμορραγίας, της θρόμβωσης, και η μελέτη του αιματολογικού προφίλ του εκάστοτε. Το αίμα αποτελεί υγρό ιστό που κυκλοφορεί στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η κυκλοφορία του επιτελεί πολυάριθμες λειτουργίες. Οι βασικότερες είναι η μεταφορά ουσιών και οξυγόνου στους ιστούς, η απομάκρυνση άχρηστων παραπροϊόντων του μεταβολισμού και η θερμορύθμιση. Συνεισφέρει επίσης στην άμυνα του οργανισμού. Αποτελείται από το πλάσμα (άμορφο συστατικό) και τα έμμορφα συστατικά, δηλαδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια (ερυθροκύτταρα), τα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα) και τα αιμοπετάλια. Το αίμα μεταφέρει παράγοντες πήξης οι οποίοι σε συνδυασμό με τα έμμορφα στοιχεία του αίματος συνεισφέρουν σημαντικά στην αιμόσταση. Επιπλέον, περιέχει οξυγόνο, διοξείδιο του άνθρακα και άζωτο και μεταφέρει σε μικρές ποσότητες μια μεγάλη ποικιλία διαλυμένων χημικών ουσιών, στις οποίες περιλαμβάνονται σηματοδότες, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, ορμόνες και λίπη.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Εικόνα 1: Ο αγγειακός αυλός. (http://www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/AnatPhys/Blood_Vessels).

Έμμορφα συστατικά του αίματος

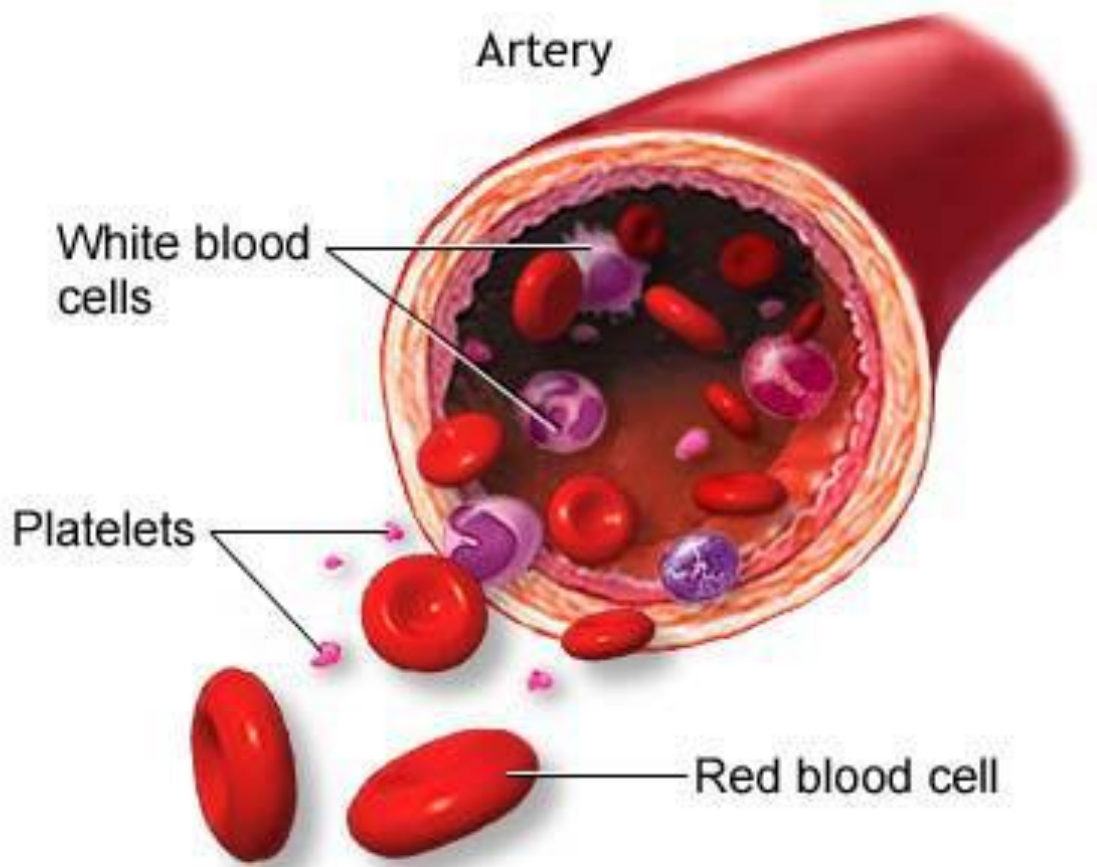
Τα αιμοπετάλια (ΑΜΠ) είναι μικρά απύρρηνα δισκοειδή σωματίδια με διάμετρο 2-4 μm . Προέρχονται από τον κατακερματισμό του κυτταροπλάσματος ενός γιγαντιαίου πολυπλοειδικού κυττάρου που ονομάζεται μεγακαρυοκύτταρο και παράγεται στο μυελό των οστών. Οι φυσιολογικές τιμές τους κυμαίνονται μεταξύ 150.000 και 400.000/ mm^3 . Τα αιμοπετάλια αποτελούν τμήμα του μηχανισμού της πρωτογενούς αιμόστασης και ο ρόλος τους είναι, όταν επέρχεται ρήξη του αγγειακού βλεννογόνου και η ακόλουθη αγγειοσύσπαση να προσκολλώνται και κατόπιν να συσσωρεύονται στο σημείο της βλάβης σχηματίζοντας θρόμβο.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι απύρρηνα κύτταρα του αίματος με σχήμα αμφίκοιλου δίσκου, τα οποία διεκπεραιώνουν την ανταλλαγή αερίων μεταφέροντας προς τους ιστούς εισπνεόμενο οξυγόνο και από τους ιστούς διοξείδιο του άνθρακα προς αποβολή μέσω της εκπνοής. Το επιτυγχάνουν διότι στο κυτταρόπλασμά τους περιέχεται αιμοσφαιρίνη, μια μεταλλοπρωτεΐνη που περιέχει δακτυλίους αίμης των οποίων τα άτομα σιδήρου δεσμεύουν αντιστρεπτά οξυγόνο και προσδίδουν στο αίμα το ερυθρό του χρώμα. Παράγονται στο μυελό των οστών από τα πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα, επιβιώνουν στην κυκλοφορία του αίματος 100-120 μέρες και μετά το πέρας του χρόνου επιβίωσής τους φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα. Κατά την αιμόσταση τα ερυθροκύτταρα συμμετέχουν στο σχηματισμό του σταθερού θρόμβου ινικής προσκολλώμενα σε αυτόν κατόπιν των αιμοπεταλίων [3].

Τα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα) είναι διαφοροποιημένα κύτταρα του αίματος επιφορτισμένα με τον ρόλο της άμυνας του οργανισμού. Παράγονται από το μυελό των οστών (κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα) και από τον λεμφικό ιστό (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα). Είναι εμπύρρηνα, σφαιρικά κύτταρα και ο χρόνος ζωής τους είναι 4-8 ώρες στο αίμα και 4-5 μέρες στους ιστούς, με εξαίρεση τα λεμφοκύτταρα που έχουν μεγαλύτερο χρόνο ζωής. Ο αριθμός τους κυμαίνεται μεταξύ 6000 και 8000 ανά μL . Στις παιδικές ηλικίες συναντώνται αυξημένες τιμές σε σχέση με τους ενήλικες. Κατά την λευκοκυττάρωση ο αριθμός τους ξεπερνά τα 10.000, ενώ κατά την λευκοπενία ελαττώνονται σε αριθμούς κάτω του 4000 ανά μL . Μορφολογικά ταξινομούνται σε έξι διαφορετικούς τύπους. Τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, τα πολυμορφοπύρρηνα ηωσινόφιλα, τα πολυμορφοπύρρηνα βασεόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα. Η κύρια λειτουργία τους είναι η προστασία του οργανισμού από εισβάλλοντες μικροοργανισμούς κυρίως μέσω του μηχανισμού της φαγοκυττάρωσης [3].

Το ενδοθήλιο είναι ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας του οργανισμού μας. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ρυθμίζουν τον τόνο του αγγειακού τοιχώματος με έκκριση αγγειοσυσπαστικών (π.χ. αγγειοτενσίνη, ενδοθηλίνη) και αγγειοδιασταλτικών (NO, προστακυκλίνη) ουσιών. Διαθέτουν πηκτικές και αντιπηκτικές ιδιότητες και συμβάλλουν

στη δημιουργία θρόμβου αλλά και ελέγχου του, με παράγοντες όπως η θρομβομοντουλίνη, τα ADPs, ο TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) και τα ηπαρινοειδή. Συμμετέχουν επίσης στην επιδιόρθωση του αγγειακού τοιχώματος. Στην ηρεμία ευνοείται η αγγειοδιαστολή, ενώ σε περίπτωση αγγειακού τραύματος γίνεται άμεσα αγγειοσύσπαση, η οποία αποτελεί μέρος της πρωτογενούς αιμόστασης. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το αγγείο παρεμποδίζει τη θρόμβωση και αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ συμβάλλει και στην αποτροπή επέκτασης του θρόμβου πέρα από την περιοχή που έχει υποστεί βλάβη. Η θρομβομοντουλίνη και η θειική ηπαράνη εξουδετερώνουν τους ενεργοποιημένους παράγοντες της πήξης, η προστακυκλίνη και το NO αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και άλλες ουσίες ενεργοποιούν την ινωδόλυση και αυξάνουν την τοπική ροή του αίματος [2].



Εικόνα 2: Τα έμμορφα συστατικά του αίματος. (<http://medicalpicturesinfo.com/blood-vessel/>).

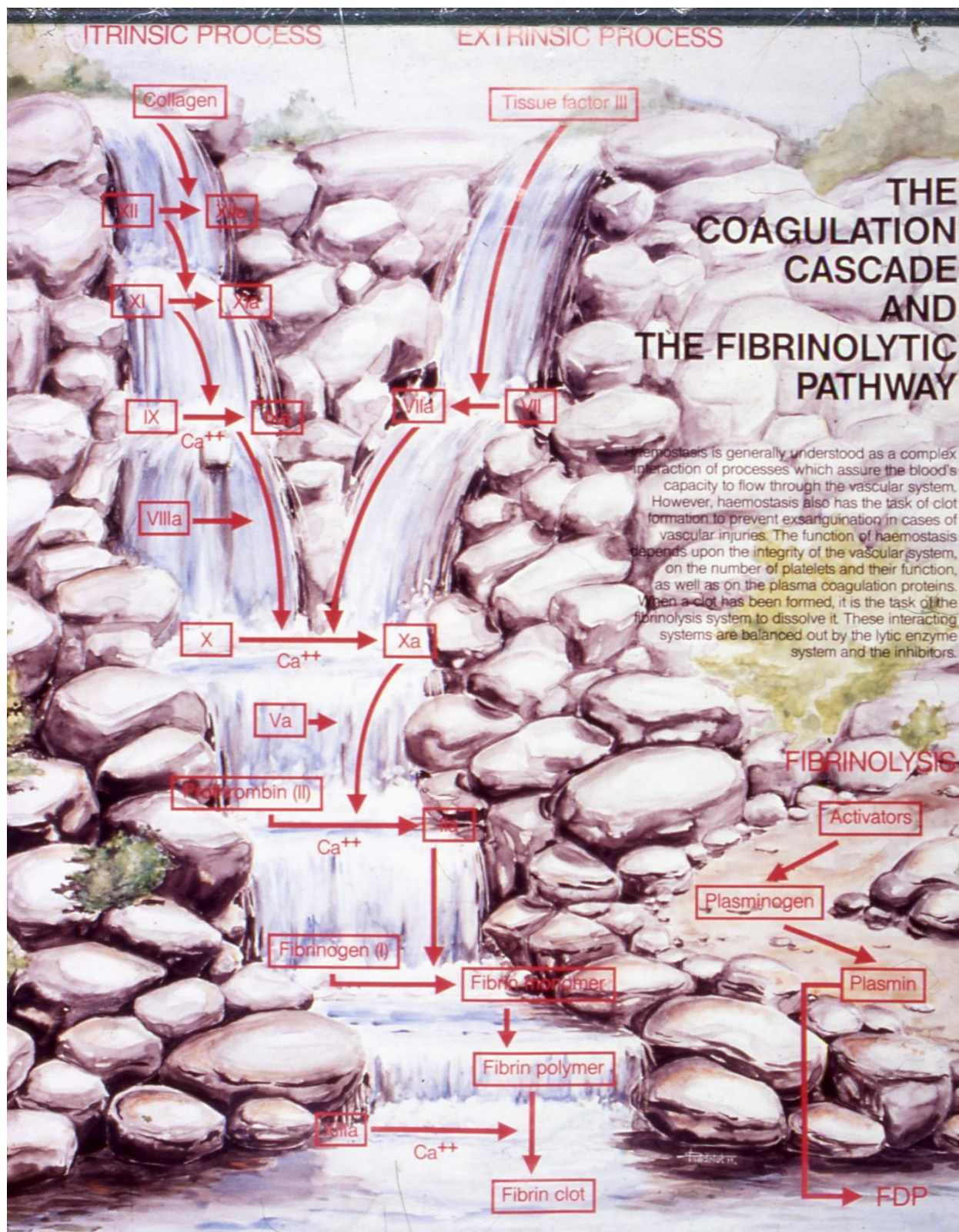
Μηχανισμός αιμόστασης

Η αιμόσταση αποτελεί σύστημα διεργασιών εξαιρετικά πολύπλοκων με συμμετοχή τόσο παραγόντων του αίματος όσο και του ενδοθηλίου. Αποτελεί τοπικό φαινόμενο, το οποίο ξεκινάει μέσα σε 30 δευτερόλεπτα με στόχο την διακοπή της αιμορραγίας και ολοκληρώνεται μέσα σε πέντε λεπτά.

Ο όρος αιμόσταση αναφέρεται στο σύνολο των φυσιολογικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα στην περιοχή λύσης του αγγειακού βλεννογόνου εντοπισμένα είτε λόγω τραυματισμού, είτε λόγω αιμορραγικού νοσήματος (βλ. εικόνα 3). Είναι ένας πολύπλοκος μηχανισμός που προστατεύει από την αιμορραγία μέσω του σχηματισμού του αιμοστατικού θρόμβου, και ταυτόχρονα συμβάλλει στη διατήρηση της ροής του αίματος μέσα στα αγγεία, ώστε να εμποδίζεται η θρόμβωση και να διασφαλίζεται η σωστή αιμάτωση. Επιπλέον συμμετέχει στην αποκατάσταση της αγγειακής βλάβης και στην διατήρηση της στεγανότητας των αγγείων[2]. Στην αιμόσταση συμμετέχουν το ενδοθήλιο του αγγείου, τα αιμοπετάλια και οι παράγοντες πήξης σε συνδυασμό με άλλα συστατικά που περιέχονται στο αίμα. Η αρμονική τους συνεργασία εξασφαλίζεται από μια αλληλουχία ρυθμιστικών μηχανισμών. Οι δυο παθολογικές καταστάσεις της αιμόστασης, η θρόμβωση και η αιμορραγία, οφείλονται στην διαταραχή των μηχανισμών αυτών.

Όλα τα στάδια της διαδικασίας της αιμόστασης ενεργοποιούνται σχεδόν ταυτόχρονα, για περιγραφικούς όμως λόγους συνοψίζονται σε τέσσερα στάδια τα οποία είναι:

- 1) Η πρωτογενής αιμόσταση, κατά την οποία συμβαίνει η σύσπαση του αγγείου που έχει υποστεί τρώση και η δημιουργία ενός λευκού θρόμβου (αιμοπεταλιακός θρόμβος). Ο θρόμβος αυτός είναι ικανός να διακόψει τριχοειδικές αιμορραγίες αλλά είναι ανεπαρκής σε μεγάλα αγγεία.
- 2) Η δευτερογενής αιμόσταση, κατά την οποία γίνεται τοπική ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης με συμμετοχή παραγόντων πήξης, αναστολέων και κυττάρων με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πλέγματος ινώδους που σταθεροποιεί το θρόμβο.
- 3) Η ινωδολύση, διαδικασία που διακόπτει την άμετρη αύξηση του θρόμβου και συμβάλλει στη διάλυσή του ξεκινώντας 2 έως 3 ώρες μετά την επίσχεση της αιμορραγίας.
- 4) Η επιδιόρθωση και επαναδιαμόρφωση του τραυματισμένου αγγείου στο σημείο που έλαβε χώρα ο μηχανισμός της αιμόστασης, σε συνδυασμό με το σύστημα των μεταλλοπρωτεϊνών και του ινωδολυτικού συστήματος, με ολοκλήρωση μέσα σε 2 έως 3 μέρες [1].



Εικόνα 3: Ο καταρράκτης της πήξης και η ινωδόλυση (Τραυλού Ω. Μάθημα Μεταπτυχιακού «Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των Μεταγγίσεων», Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών).

1.1 Πρωτογενής Αιμόσταση

Η αιμόσταση ως ένας εξαιρετικά καλά διατηρημένος μηχανισμός είναι το στάδιο όπου το μείζονα ρόλο έχουν τα αιμοπετάλια και το αγγείο (ενδοθήλιο, υπενδοθήλιο). Υπό φυσιολογικές αγγειακές συνθήκες, η επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Όταν είναι άθικτο αναστέλλει την άτοπη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων, προλαμβάνει τη θρόμβωση και ευοδώνει την αγγειοδιαστολή.

Κατά τον τραυματισμό ενός αγγείου διακόπτεται η συνοχή των ενδοθηλιακών κυττάρων που επενδύουν το εσωτερικό του αυλού και αποκαλύπτονται η υποενδοθηλιακή στοιβάδα με το κολλαγόνο και ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor/TF) του υπενδοθηλίου. Προκαλείται άμεσα συστολή (αγγειοσυσπασση), η οποία συμβάλει στον περιορισμό της απώλειας αίματος. Το επιτυγχάνει σε πολύ μικρά αγγεία, ενώ δεν επαρκεί σε εκτεταμένους τραυματισμούς ή σε μεγάλα αγγεία. Αποτελεί το πρώτο βήμα για την διακοπή της αιμορραγίας. Ο αγγειακός αυτός μηχανισμός ενεργοποιείται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, με τη διαμεσολάβηση νευροδιαβιβαστών με αγγειοσυσπαστική δράση όπως η σεροτονίνη, η ενδοθηλίνη -1, η αγγειοτασίνη -II, το ινωδοπεπτιδίο B και ο PAF (Platelet-activating factor) στο μυϊκό ιστό των αγγείων [2]. Καθίσταται λοιπόν σαφής η αναγκαιότητα των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης ώστε να επιτευχθεί ο έλεγχος της αιμορραγίας.

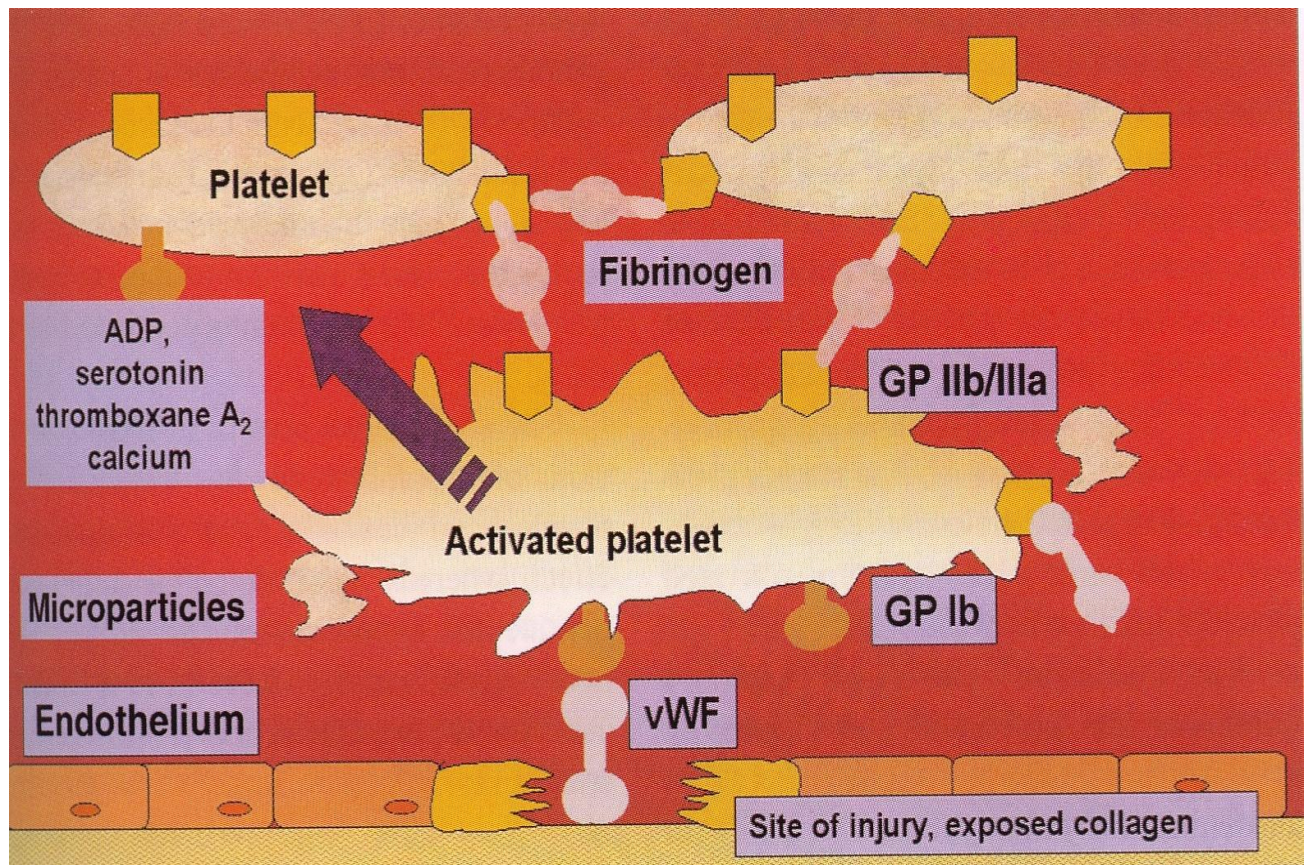
Ο μηχανισμός δημιουργίας του θρόμβου ξεκινά με την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο. Κατόπιν, ακολουθεί η αντίδραση απελευθέρωσης κοκκίων από το αιμοπετάλιο και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων ώστε να δημιουργηθεί ο θρόμβος στον οποίο συνολικά συμμετέχουν το ενδοθήλιο/υπενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα[1]. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο, στα όρια τις αγγειακής βλάβης, διαδικασία που επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα Von Willebrand (vWF). Ο vWF με τη βοήθεια του ινωδογόνου του αίματος συνδέεται με το κολλαγόνο του αποκαλυφθέντος υπενδοθηλίου και τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb) που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων παρουσία ιόντων ασβεστίου, και λειτουργεί ως "άγκυρα"[1]. Άνευ της άγκυρας αυτής η προσκόλληση μπορεί να γίνει μέσω των υποδοχέων GP Ia/IIa στην επιφάνεια των ΑΜΠ και της ιντεγκρίνης. Ταυτόχρονα, ο παράγοντας του αίματος VII συνδέεται με τον εκτεθειμένο ιστικό παράγοντα και σχηματίζει ένα δραστικό σύμπλεγμα το οποίο οδηγεί στην ενεργοποίηση προ ενζύμων και τελικά στην παραγωγή μικρής ποσότητας θρομβίνης, η οποία όμως δεν επαρκεί για να μετατραπεί το ινωδογόνο σε ινώδες.

Κατόπιν της προσκόλλησης τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται με τη βοήθεια της μικρής ποσότητας θρομβίνης που παρήχθη. Χάρη στην ενεργοποίησή τους, το σχήμα των αιμοπεταλίων αλλάζει από δισκοειδές σε σχεδόν σφαιρικό, τα κοκκία που φέρουν στο εσωτερικό τους απελευθερώνονται και αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια εκτίθενται στην μεμβράνη τους. Στα φωσφολιπίδια αυτά προσκολλώνται παράγοντες πήξης προκαλώντας επιπλέον παραγωγή θρομβίνης. Τα κοκκία φέρουν στον εσωτερικό τους τους ενεργοποιητές της συσώρευσης των αιμοπεταλίων και χωρίζονται στα α και δ κοκκία. Από τα α-κοκκία απελευθερώνονται οι παράγοντες vW, V, VIII, το ινωδογόνο και ο αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI/Plasminogen activator inhibitor-1). Από τα δ-κοκκία απελευθερώνονται ADP, σεροτονίνη και ιόντα ασβεστίου. Ταυτόχρονα στο κυτταρόπλασμα του αιμοπεταλίου η μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε A2 θρομβοξάνη ενισχύεται, με αποτέλεσμα να επιτείνεται η αγγειοσυστολή [5]. Η απελευθέρωση του ADP και της θρομβοξάνης A2 προκαλεί την ενεργοποίηση περισσότερων αιμοπεταλίων και ενισχύει την περαιτέρω συσώρευσή τους. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συνδέονται μεταξύ τους μέσω μορίων όπως είναι το ινωδογόνο, η φιβρονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη. Τέλος, στη δημιουργία ενός πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου συμμετέχουν η γλυκοπρωτεΐνη GPIIb/IIIa και η γλυκοπρωτεΐνη GPIb της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων που δρουν ως "γέφυρες" στη σύνδεση των αιμοπεταλίων.

Ο αιμοστατικός μηχανισμός λαμβάνει χώρα στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα φωσφολιπίδια της λιπιδικής κυτταρικής μεμβράνης κατανέμονται ασύμμετρα στη διπλοστιβάδα. Εξωτερικά η μεμβράνη απαρτίζεται από φωσφατιδυλοχολίνη και σφιγγομυελίνη, οι οποίες έχουν ουδέτερο ηλεκτρικό φορτίο και εσωτερικά, από φωσφατιδυλοσερίνη και φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη που έχουν αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο. Η ενεργοποίηση (αιμοπετάλια) και ο τραυματισμός (ενδοθήλιο) των κυττάρων οδηγούν στην αντιστροφή των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης (flip-flop) και στην έκφραση της φωσφατιδυλοσερίνης και φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης στην εξωτερική επιφάνεια των κυττάρων. Η έκφρασή τους λειτουργεί ως περιοχή σύνδεσης για διάφορους παράγοντες ή ενζυμικά συμπλέγματα της πήξης του αίματος [1].

Κατά την ολοκλήρωση της πρωτογενούς αιμόστασης, η οποία διαρκεί λίγα λεπτά από την στιγμή του τραυματισμού, δημιουργείται ο αιμοπεταλιακός θρόμβος. Ο θρόμβος αυτός δεν επαρκεί για την οριστικό έλεγχο της αιμορραγίας καθώς είναι διαλυτός αλλά αναχαιτίζει προσωρινά την απώλεια αίματος. Το μέγεθος του θρόμβου ελέγχεται μέσω του αγγειακού ενδοθηλίου της περιοχής και της παραγωγής NO (μονοξειδίου του αζώτου) και προστακυκλίνης, ο συνδυασμός των οποίων αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοδιαστολή έτσι ώστε να αποτρέπεται η ανεπιθύμητη αύξηση του μεγέθους του θρόμβου.

Στο εσωτερικό του θρόμβου αυτού δεν παγιδεύονται ερυθρά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα να ονομάζεται λευκός θρόμβος. Στην συνέχεια το τρωθέν αγγείο εισέρχεται στη φάση της δευτερογενούς αιμόστασης όπου ξεκινά να σχηματίζεται και το δίκτυο ινικής.



Εικόνα 4: Το αιμοπετάλιο και η διαδικασία ενεργοποίησης και προσκόλλησής του. (<http://docplayer.gr/docs-images/62/47089946/images/7-0.jpg>).

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
ΦΙΜΠΡΟΝΕΚΤΙΝΗ	Προσκόλληση αιμοπεταλίων
ΒΙΤΡΟΝΕΚΤΙΝΗ	Προσκόλληση αιμοπεταλίων
P-ΣΕΛΕΚΤΙΝΗ	Προσκόλληση αιμοπεταλίων Δείκτης ενεργοποίησης
ΠΑΡΑΓΩΝ VON WILLEBRAND	Προσκόλληση αιμοπεταλίων Συσσώρευση αιμοπεταλίων Πήξη του αίματος
ΘΡΟΜΒΟΣΠΟΝΔΙΝΗ	Συσσώρευση αιμοπεταλίων
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	Συσσώρευση αιμοπεταλίων Πήξη του αίματος
PF4	Συσσώρευση αιμοπεταλίων Εξουδετέρωση ηπαρινοειδών
ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΗ	Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων αγγειοσύσπαση

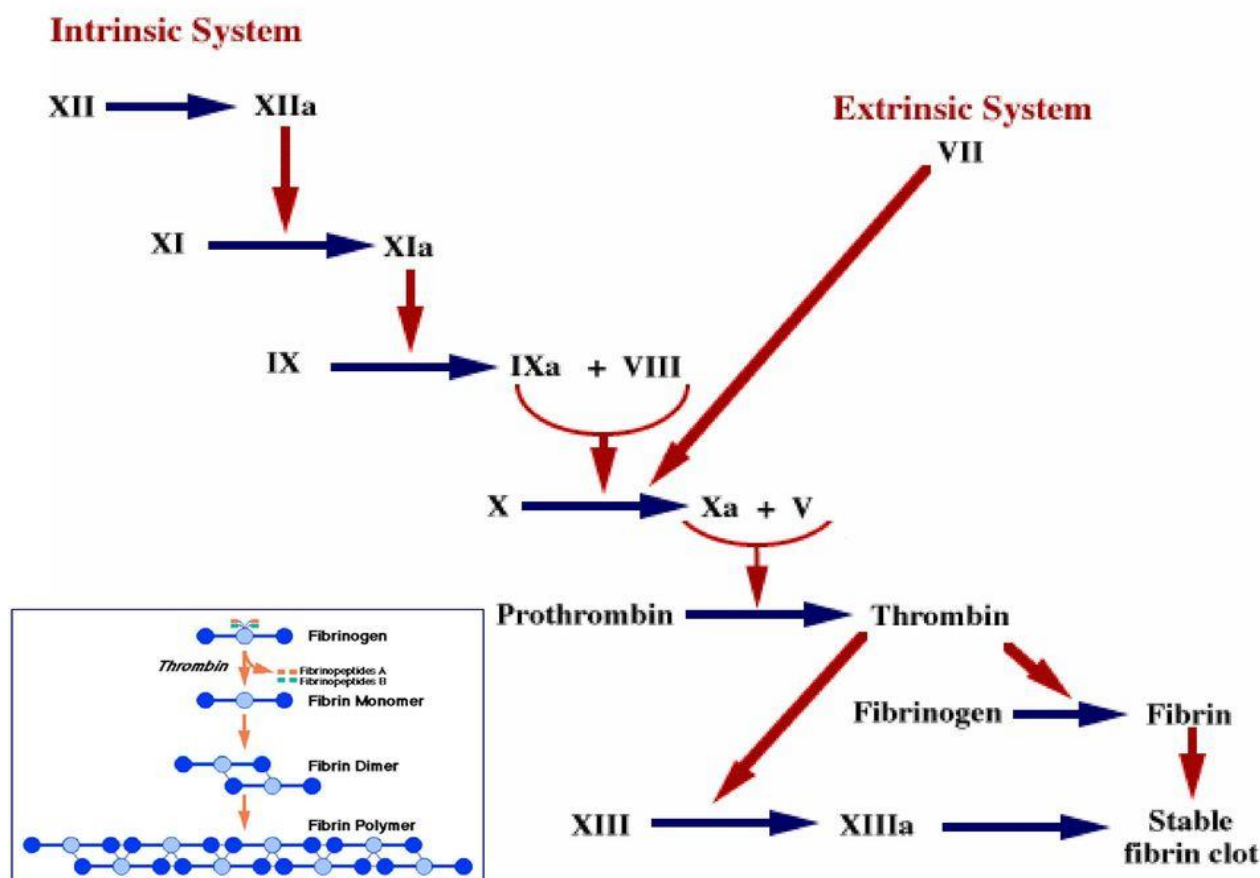
Πίνακας 1: Αιμοπεταλιακές ουσίες που απελευθερώνονται από τα κοκκία. (Τραυλού Ω. Μάθημα Μεταπτυχιακού «Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των Μεταγγίσεων», Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών).

1.2 Δευτερογενής Αιμόσταση

Η πήξη του αίματος έχει ως στόχο την άμεση, μόνιμη και αποτελεσματική επίσχεση της αιμορραγίας. Η ενεργοποίηση και η δράση του μηχανισμού πήξης περιγράφεται ως ένας "καταρράκτης" αποτελούμενος από διαδοχικές αντιδράσεις, οι οποίες ενεργοποιούνται με καταλυτικό μηχανισμό και ρυθμίζονται με μηχανισμούς θετικής ή αρνητικής ανάδρασης. Η μετατροπή του αίματος από μια ομαλά κινούμενη ρευστή μάζα στην κατάσταση του θρόμβου συντελείται με το σχηματισμό ενζυμικών συμπλεγμάτων, τα οποία μέσω υδρολύσεων διαλυτών πρωτεϊνών του πλάσματος (παράγοντες πήξης) παράγουν θρομβίνη και παρέχουν τους απαιτούμενους παράγοντες για την δημιουργία θρόμβου [5]. Η θρομβίνη υδρολύει το ινωδογόνο προς τη δημιουργία ινώδους, τα μόρια του οποίου πολυμερίζονται κατασκευάζοντας το πλέγμα της ινικής στις κοιλότητες του οποίου εγκλωβίζονται τα έμμορφα μόρια που συμμετέχουν στον αιμοστατικό θρόμβο που δημιουργείται δηλαδή του πύργου. Η θρομβίνη υδρολύει το ινωδογόνο προς τη

δημιουργία ινώδους, τα μόρια του οποίου πολυμερίζονται κατασκευάζοντας το πλέγμα της ινικής στα κοιλώματα του οποίου εγκλωβίζονται τα έμμορφα μόρια που συμμετέχουν στον αιμοστατικό θρόμβο που δημιουργείται. Οι αντιδράσεις αυτές συνδέονται και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ταυτόχρονα και πολυεπίπεδα αλλά για περιγραφικούς και διδακτικούς λόγους η ενεργοποίηση του μηχανισμού περιγράφεται μέσω δυο διαφορετικών οδών, της ενδογενούς και της εξωγενούς (βλ. εικόνα 5). Η ενδογενής οδός ενεργοποιείται μέσω του συστήματος επαφής, ενώ η εξωγενής οδός μέσω του ιστικού παράγοντα (TF). Η διαδικασία μπορεί να διαχωριστεί στις εξής φάσεις:

- 1) Ενεργοποίηση του μηχανισμού - Φάση έναρξης
- 2) Ενδογενής - Εξωγενής οδός (δεκάση)
- 3) Κοινή οδός - Σχηματισμός θρομβίνης
- 4) Παραγωγή ινώδους
- 5) Σταθεροποίηση θρόμβου [4]



Εικόνα 5: Η δευτερογενής αιμόσταση. (<http://docplayer.gr/6552961-Aimorrhagikes-diatarahes-kai-thromvofilikes-diatheseis-uocrete.html>).

Παράγοντες Πήξης

Οι παράγοντες πήξης είναι βιολογικά αδρανείς πρωτεΐνες, οι οποίες ενεργοποιούνται όταν παραστεί ανάγκη μέσω πρωτεόλυσης. Το αίμα δεν πήζει υπό φυσιολογικές συνθήκες γιατί οι παράγοντες κυκλοφορούν στην ανενεργό/προπηκτική μορφή τους σε συνδυασμό με την ύπαρξη ανασταλτών. Η ονοματολογία τους στηρίζεται στην λατινική αρίθμηση I έως XIII, με τον παράγοντα VI να μην υπάρχει. Κάποιοι εκ των παραγόντων αυτών αποκαλούνται με το όνομά τους. Πιο συγκεκριμένα, το ινωδογόνο (I), η προθρομβίνη (II), ο ιστικός παράγοντας (TF/III), τα ιόντα Ca (IV) κα. Οι περισσότεροι παράγοντες πήξης παράγονται στο ήπαρ. Εξαιρούνται ο παράγοντας IV που είναι ιόντα ασβεστίου, ο ιστικός παράγοντας και ο παράγοντας von Willebrand, οι οποίοι παράγονται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Οι παράγοντες πήξης (βλ. πίνακα 2) διαχωρίζονται σε αυτούς που ενισχύουν την πήξη και σε αυτούς που την αναστέλλουν. Σε αυτούς που την ενισχύουν περιλαμβάνονται οι βιταμίνο-Κ εξαρτώμενοι παράγοντες (II, VII, IX, X), οι παράγοντες του συστήματος επαφής (XII, XI, PK, HMWK) και οι παράγοντες που αποτελούν υπόστρωμα για τη δράση της θρομβίνης (I, V, VIII, XIII). Επίσης, περιλαμβάνονται ο ιστικός παράγοντας και η θρομβομοντουλίνη, που είναι αέριες πρωτεΐνες οι οποίες ενεργοποιούνται αμέσως μόλις αποκαλυφθούν. Οι παράγοντες που αναστέλλουν την πήξη είναι οι πρωτεΐνες C & S, ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) και η σερπίνη αντιθρομβίνη III (AT-III) [1,2].

Οι II, VII, IX και X, η πρωτεΐνη C και S αποτελούν βιταμίνο-Κ εξαρτώμενους παράγοντες, δηλαδή παράγοντες που η σύνθεση και λειτουργικότητα της δραστικής μορφής τους εξαρτάται από την ύπαρξη βιταμίνης K. Οι παράγοντες αυτοί έχουν μια κοινή περιοχή, η οποία περιέχει υπολείμματα γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέως, τα επονομαζόμενα «Gla». Η καρβοξυλίωση των υπολειμμάτων του γλουταμινικού οξέος επιτυγχάνεται μέσω της γ-γλουταμινικής καρβοξυλάσης και της βιταμίνης K ως απαραίτητου συμπαραγόντα. Η περιοχή αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση του εκάστοτε παράγοντα με ιόντα ασβεστίου και είναι καθοριστική στην αλληλεπίδραση του με την διπλοστοιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης.

Παράγοντες Πήξης στο Αίμα					
Όνομα	Χρωμόσωμα	Χρόνος Ζωής (h)	Αιμορροφιλία	Θρόμβωση	Βιταμινο-Κ εξαρτώμενοι
Ιστικός Παράγοντας	1				
Θρομβομο-ντουλίνη	-			+/-	
Ινωδογόνο	4	72-125	+	+	όχι
Προθρομβίνη	11	67-106	+	+	ναι
FV	1	12-36	+	+	όχι
FVII	13	4-6	+	+	ναι
FVIII	X	10-12	+	+	όχι
FIX	X	18-40	+		ναι
FX	13	24-60	+		ναι
FXI	4	48-84	+/-		όχι
FXII	5	48-60		+	όχι
FXIII	1/6	3-7 μέρες	+		όχι
Αντι/μβίνη III	1	2,5-4 μ		+	όχι
Πρωτεΐνη C	2	3-10		+	ναι
Πρωτεΐνη S	3	30		+	ναι
TFPI	2	1,4			

Πίνακας 2: Ονομασία και χαρακτηριστικά παραγόντων πήξης [1].

Έναρξη - Σύστημα επαφής

Ο παράγοντας XII (παράγοντας Hageman), ο παράγοντας XI, η προκαλλικρεΐνη (παράγοντας Fletcher/PK) και τα κινινογόνα υψηλού μοριακού βάρους (HMWK/παράγοντας Fitzgerald), ανήκουν στο καλούμενο σύστημα επαφής. Παλαιότερα, το σύστημα επαφής θεωρείτο ότι αποτελούσε την επιφάνεια πάνω στην οποία λάμβανε χώρα η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού [1]. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το σύστημα

επαφής δεν συμμετέχει ουσιαστικά στο έναυσμα της πήξης του αίματος καθώς δεν έχουν βρεθεί *in vivo* επιφάνειες που να δρουν καταλυτικά στους παράγοντες του συστήματος επαφής, παρά μόνο *in vitro* όπως η καολίνη κ.α. Ο καθοριστικός παράγοντας στην έναρξη της πήξης του αίματος είναι η έκθεση του ιστικού παράγοντα (TF) στο κυκλοφορούν αίμα, στο σημείο της βλάβης του ενδοθηλίου [2].

Ο παράγοντας XII ενεργοποιείται από τρεις διεγέρτες όπως δείχνουν τα μέχρι τώρα δεδομένα 1) το κολλαγόνο 2) φωσφορικά πολυμερή και 3) NETs (neutrophil extracellular traps) τα οποία είναι εξωκυττάρια πλέγματα που αποτελούνται από αποσυμπυκνωμένη χρωματίνη και κοκκιώδεις πρωτεΐνες (ιστόνες, ελασάση, μυελοϋπεροξειδάση), και έχουν αντιμικροβιακή δράση. Παγιδεύουν και σκοτώνουν παθογόνα αποτρέποντας έτσι την εξαπλώσή τους.

Η προκαλλικρεΐνη, ένα προένζυμο, αποτελεί μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα που ενεργοποιείται από τον ενεργό παράγοντα XII (FXIIa). Κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη ως σύμπλεγμα με κινινογόνα, γεγονός που διευκολύνει την ενεργοποίησή της από προκαλλικρεΐνη σε καλλικρεΐνη, όταν το σύμπλεγμα έρθει σε επαφή με τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια στο σημείο βλάβης του ενδοθηλίου [4].

Η καλλικρεΐνη -αποτελείται από μια διπλή πολυπεπτιδική αλυσίδα- συμμετέχει στην ενεργοποίηση του FXII και του FXI, αλλά και έμμεσα στην ενεργοποίηση του συστήματος κινινών και στη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη.

Ο παράγων XI αφού ενεργοποιηθεί συμμετέχει στην ενεργοποίηση του παράγοντα IX στην ενδογενή οδό και ως εκ τούτου στην παραγωγή θρομβίνης. Ο IX ενεργοποιείται εν μέρει και από την θρομβίνη και δρα ανασταλτικά στην ενεργοποίηση του πλασμινογόνου.

Τα κινινογόνα αποτελούν αγγειοδραστικούς παράγοντες που εκκρίνονται από το ήπαρ και κυκλοφορούν στο πλάσμα ως χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους ενώσεις. Συμμετέχουν επικουρικά στην μετατροπή της προκαλλικρεΐνης σε καλλικρεΐνη και κατόπιν στην παραγωγή κινινών όπως βραδυκινίνης και καλλιδίνης [21].

Εν κατακλείδι το σύστημα επαφής συμμετέχει έμμεσα στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού μέσω της ενδογενούς οδού και στην ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού μέσω της ουροκινάσης. Η ανεπάρκεια των παραγόντων επαφής συνοδεύεται από αύξηση του APTT (Activated partial thromboplastin time) χωρίς την εκδήλωση αιμορραγικής διάθεσης. Εξηγείται με τον τρόπο αυτό ότι τα άτομα με κληρονομική έλλειψη παραγόντων επαφής δεν παρουσιάζουν κλινικά προβλήματα. Παρόλο που το σύστημα επαφής δεν έχει ουσιαστικό ρόλο στην φυσιολογική αιμόσταση, υπό παθολογικές συνθήκες (σήψη, αναφυλαξία, αρθρίτιδα) ενεργοποιεί την ενδογενή δέκαση και συμμετέχει γενικότερα στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος και στις διαδικασίες της φλεγμονής [1,2].

Ενδογενής Οδός - Ενδογενής Δεκάση

Ο όρος δεκάση προέρχεται από τον κοινό στόχο που έχουν τα ενζυμικά συμπλέγματα των οδών, ο οποίος είναι η ενεργοποίηση του παράγοντα X. Κατόπιν της ενεργοποίησης των παραγόντων IX σε IXa και VIII σε VIIIa δημιουργείται το σύμπλεγμα IXa/VIIIa το οποίο αποτελεί την ενδογενή δεκάση.

Η ενδογενής οδός πυροδοτείται με την ενεργοποίηση του παράγοντα FXI από τον ενεργοποιημένο FXIIa του συστήματος επαφής. Ο XIa δρώντας ενζυμικά καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα IX, με αναγκαία προϋπόθεση την παρουσία ιόντων ασβεστίου. Ο FIXa συνδέεται με τον παράγοντα VIII (αντιαιμορροφιλικός παράγοντας), σε συνδυασμό με ιόντα ασβεστίου και φωσφολιπίδια. Το σύμπλεγμα αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X σε Xa, διαδικασία που συμβαίνει στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων ή/και στο αγγειακό ενδοθήλιο.

Ο παράγοντας XII είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Ενεργοποιείται από την καλλικρεΐνη και αναστέλλεται πρωτίστως από τον αναστολέα C1 του συμπληρώματος και σε μικρότερο βαθμό από την αντιθρομβίνη. Η κληρονομική του ανεπάρκεια δεν αποτελεί σπάνια κατάσταση και η πιο συνηθισμένη αιτία μεμονωμένης επιμήκυνσης του APTT χωρίς αιμορραγία είναι η ανεπάρκεια του εν λόγω παράγοντα.

Ο παράγοντας XI (αντί-αιμορροφιλικός παράγοντας C) αποτελείται από δυο πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Ενεργοποιείται από τον παράγοντα XIIa και σε περίπτωση κατεστραμμένου ενδοθηλίου από μικροποσότητες θρομβίνης.

Ο παράγοντας IX (B αντιαιμορροφιλικός παράγοντας/παράγοντας Christmas) είναι μια βιταμινο-K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται στα ηπατοκύτταρα και υφίσταται ως μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα. Ενεργοποιείται κυρίως από το σύμπλεγμα TF/VIIa (εξωγενής δεκάση). Μαζί με το σύμπλεγμα της ενδογενούς δεκάσης ενεργοποιούν τον παράγοντα X, συμμετέχοντας κατά αυτόν τον τρόπο στην δημιουργία θρομβίνης. Ο FXI έχει μεγάλη κλινική σημασία καθώς έλλειψή του οδηγεί σε αιμορροφιλία B, μια εξαιρετικά σοβαρή αιμορραγική νόσο.

Ο παράγοντας VIII (αντιαιμορροφιλικός παράγοντας A) αποτελεί μια μεγαλομοριακή πρωτεΐνη αποτελούμενη από μια βαριά και μια διπλή ελαφριά πολυπεπτιδική αλυσίδα. Η ενεργοποίηση του παράγοντα αυτού αρχικά γίνεται μέσω μικροποσοτήτων θρομβίνης, ενώ η αδρανοποίησή του από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Παράγεται από διαφορετικές κυτταρικές ομάδες συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών. Ο παράγοντας αυτός είναι ιδιαίτερα σημαντικός για το σύμπλεγμα της ενδογενούς δεκάσης και φέρει δυο ιδιότητες, την λειτουργική στο μηχανισμό της πήξης και την αντιγονική κατά την ανάπτυξη ανοσολογικής απάντησης. Η ανεπάρκεια του FVIII εκδηλώνεται κλινικά ως αιμορροφιλία A, μια σοβαρή αιμορραγική νόσο, με ιστορική σημασία [1,3].

Εξωγενής Οδός - Εξωγενής Δεκάση

Η εξωγενής οδός ξεκινά με την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα (TF) στην κυκλοφορία του αίματος. Κατόπιν αγγειακών βλαβών ή διέγερσης από φλεγμονή, ο εκτεθειμένος στην επιφάνεια των κυττάρων ιστικός παράγοντας έρχεται σε επαφή με τον παράγοντα VII, με τον οποίο εμφανίζει υψηλή συγγένεια. Η εξωγενής δεκάση αποτελείται από τους παράγοντες VIIa και TF, φωσφολιπίδια και ιόντα ασβεστίου. Πάνω στην επιφάνεια του κυττάρου σχηματίζεται ισχυρό σύμπλεγμα του TF με τον ενεργοποιημένο FVIIa, που οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X σε Xa, ο οποίος με τη σειρά του ενισχύει περαιτέρω τον ρυθμό ενεργοποίησης του παράγοντα VII. Το σύμπλεγμα TF/VIIa ενεργοποιεί επιπλέον έμμεσα την ενδογενή δεκάση μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα IX. Ο μηχανισμός αυτός ονομάζεται οδός Jossso και ερμηνεύει στους αιμορροφιλικούς ασθενείς A ή B το κλινικό σύμπτωμα της αιμορραγίας στις αρθρώσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς η οδός ανεπαρκεί, λόγω έλλειψης του παράγοντα VIII ή IX και σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα TF που έχουν οι αιμορροφιλικοί στις αρθρώσεις, διευκολύνεται η ενδοαρθρική αιμορραγία [1].

Ο ιστικός παράγοντας (FIII), γνωστός και ως ιστική θρομβοπλασίνη είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα. Διαχωρίζεται στην εξωκυτταρική, τη διαμεμβρανική και την ενδοκυτταρική περιοχή. Η παραγωγή του γίνεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα κ.α. Αποτελεί ειδικό υποδοχέα του παράγοντα VII με τον οποίο έχει σχέση συμπαράγοντα, επομένως επαρκεί μόνο η σύνδεση τους για την εκατέρωθεν ενεργοποίηση.

Επιπλέον, ο TF περιέχεται στην ινώδη κάψα και τον πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας όπου είναι λειτουργικά ενεργός και ικανός για το σχηματισμό θρόμβου στην περίπτωση ρήξης της πλάκας [2,4]. Και αξίζει να σημειωθεί ότι, υπογραμμίζοντας την μοναδική του σπουδαιότητα για την αιμόσταση και τη ζωή, δεν έχει αναφερθεί ανεπάρκεια ιστικού παράγοντα.

Ο παράγοντας VII γνωστός και ως προκομβερτίνη, είναι βιταμίνο-K εξαρτώμενος παράγοντας που παράγεται αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα και αποτελείται από μια απλή γλυκοπρωτεϊνική αλυσίδα. Ενεργοποιείται κατόπιν σύνδεσης με τον TF με την βοήθεια ιόντων Ca και φωσφολιπιδίων. Η ανεπάρκεια του παράγοντα είναι εξαιρετικά σπάνια.

Παραγωγή και δράση της Θρομβίνης

Οι οδοί της πήξης, η ενδογενής και εξωγενής, συγκλίνουν στην κοινή οδό. Το προϊόν της κοινής οδού είναι η μετατροπή σημαντικών ποσοτήτων προθρομβίνης σε θρομβίνη μέσω της ενεργοποίησης του συμπλέγματος της προθρομβινάσης, που αποτελείται από τον παράγοντα Va, Xa, ιόντα ασβεστίου και φωσφολιπίδια.

Η προθρομβίνη (FII) είναι ένας εκ των βιταμίνο-Κ εξαρτώμενων παραγόντων της πήξης που παράγεται αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα. Είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη του πλάσματος, αποτελούμενη από μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα, που ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης. Το σύμπλεγμα αυτό αποτελείται από ιόντα ασβεστίου, φωσφολιπίδια, τον ενεργοποιημένο παράγοντα X και τον παράγοντα Va και μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη.

Ο παράγοντας V είναι μια γλυκοπρωτεϊνική πολυπεπτιδική αλυσίδα που παράγεται στο ήπαρ και στα μεγακαρυοκύτταρα. Ως παράγοντας ενεργοποιείται από την θρομβίνη και από τον Xa και αδρανοποιείται από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και την πλασμίνη.

Ο παράγοντας X γνωστός και ως παράγοντας Stuart, είναι ένας βιταμίνο-Κ εξαρτώμενος παράγοντας που αποτελείται από μια διπλή πολυπεπτιδική αλυσίδα και παράγεται αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα. In vivo, ο παράγοντας ενεργοποιείται στο τέλος των οδών της εξωγενούς και ενδογενούς δέκασης (in vitro μέσω συγκεκριμένων δηλητηρίων) πάνω σε μια φωσφολιπιδική επιφάνεια παρουσία του συμπλέγματος της προθρομβινάσης. Αναστέλλεται από τον TFPI μέσω της αρχικής δημιουργίας του συμπλέγματος TFPI/Xa και στην συνέχεια της δημιουργίας του συμπλέγματος TFPI/Xa/TF/VIIa.

Η θρομβίνη (IIa) αποτελεί ένα ισχυρό πρωτεολυτικό ένζυμο, μια σερινική πρωτεάση, με ομοιότητες θρυψίνης και χυμοθρυψίνης. Η λειτουργία της συνίσταται στο να υδρολύει τους δεσμούς Arg-Gly του ινωδογόνου, με αποτέλεσμα να απελευθερώνονται δυο μόρια ινωδοπεπτιδίου A και B και να προσδίδεται στο ινωδογόνο η ικανότητα του αυτο-πολυμερισμού και του σχηματισμού ινώδους. Η θρομβίνη έχει ενεργό ρόλο στην αιμόσταση, αρχικά με την αντίδραση έκρηξης και κατασταλτικά με την αντίδραση καταστολής, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τον έλεγχο της δράσης της περιορίζοντας την έκταση της έκρηξης. Επιπλέον εξαναγκάζει τα κύτταρα σε αντίδραση έχοντας δράση όμοια με αυτή των ορμονών χάρη στην διέγερση υποδοχέων γνωστών ως PAR (Protease-activated receptors), που μετατρέπουν την εξωκυτταρική πρωτεολυτική ρήξη σε διαμεμβρανικό ενδοκυττάριο μήνυμα [1,4]. Οι υποδοχείς PAR είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες και συνδέονται με διάφορες πρωτεΐνες G. Μέσω αυτών μετατρέπουν το ερέθισμα των εξωκυττάρων βλαβών σε ενδοκυττάριο μήνυμα. Από τις 4 κατηγορίες PAR που υπάρχουν οι PAR 1,3,4 ενεργοποιούνται από τη θρομβίνη, ενώ ο PAR 2 από τη θρυψίνη και τους παράγοντες VIIa και Xa [2].

Η αντίδραση έκρηξης συμμετέχει στο φαινόμενο της συσσώρευσης αιμοπεταλίων επιτείνοντας την ενεργοποίησή τους. Επιπλέον, συμμετέχει στην πήξη του αίματος ενεργοποιώντας τους παράγοντες V, VIII, XIII. Και τέλος, συμμετέχει στο σχηματισμό ινώδους, υδρολύοντας το ινωδογόνο.

The diagram illustrates the Thrombin feedback loop, a critical regulatory mechanism in the coagulation cascade. At the center is a purple oval labeled **Thrombin**. Arrows point from various components to this central node, and arrows point from the node to various components, forming a feedback loop.

Components and Interactions:

- Factor VII** → **Factor VIIa + Tissue factor** → **Factor X** → **Factor Xa + Factor Va** → **Thrombin**
- Factor IX** → **Factor IXa + Factor VIIIa** → **Thrombin**
- Factor VIII** → **Factor IXa + Factor VIIIa** → **Thrombin**
- Factor V** → **Factor Xa + Factor Va** → **Thrombin**
- Prothrombin** → **Thrombin**
- Thrombin activatable fibrinolytic inhibitor (TAFI) activation** → **Thrombin**
- Protein C activation** → **Thrombin**
- Platelet aggregation** → **Thrombin**
- Endothelial cell effects** → **Thrombin**
- Fibrinogen** → **Fibrin monomer** → **Fibrin polymer** → **Cross-linked clot**
- Factor XIII** → **Factor XIIIa** → **Cross-linked clot**
- Thrombin** → **Factor XI** → **Factor XIa** → **Factor IXa + Factor VIIIa** → **Thrombin**

The diagram shows how Thrombin activates Factor XI to Factor XIa, which then activates Factor IX to Factor IXa. Factor IXa, along with Factor VIIIa, activates Factor X to Factor Xa. Factor Xa, along with Factor Va, activates Prothrombin to Thrombin, completing the feedback loop. Thrombin also activates Factor V to Factor Va, Factor VIII to Factor VIIIa, and Factor XIII to Factor XIIIa. Additionally, Thrombin activates TAFI and has effects on platelets and endothelial cells.

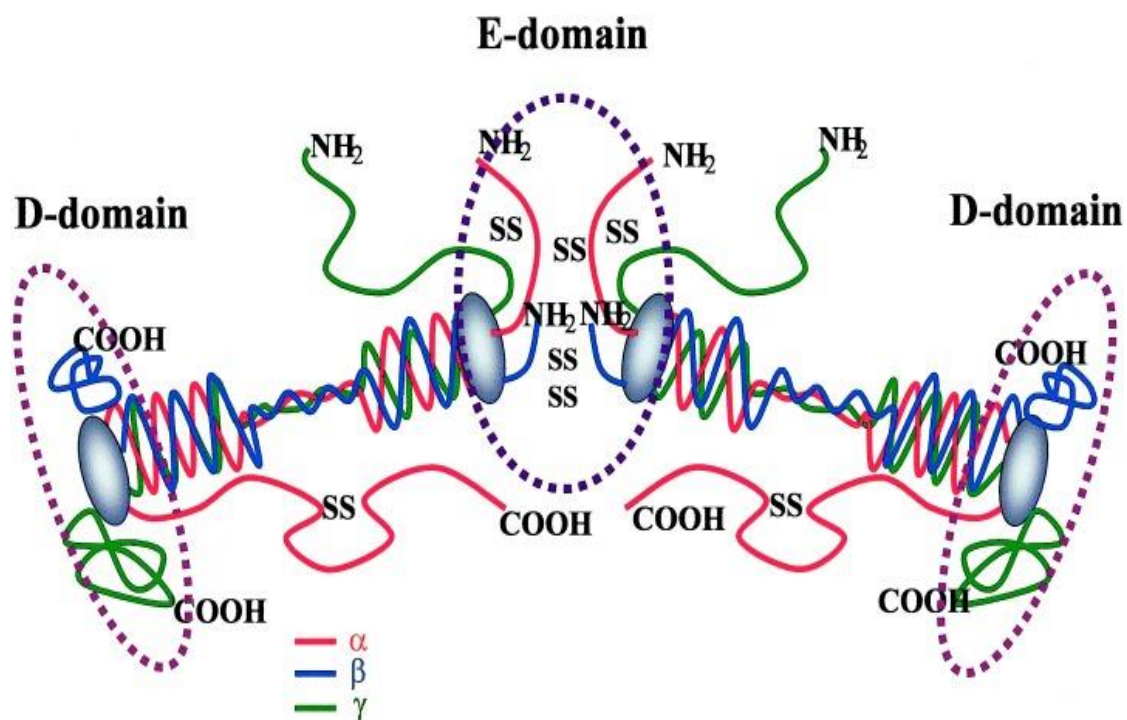
(22)

Ινωδογόνο και Ινώδες

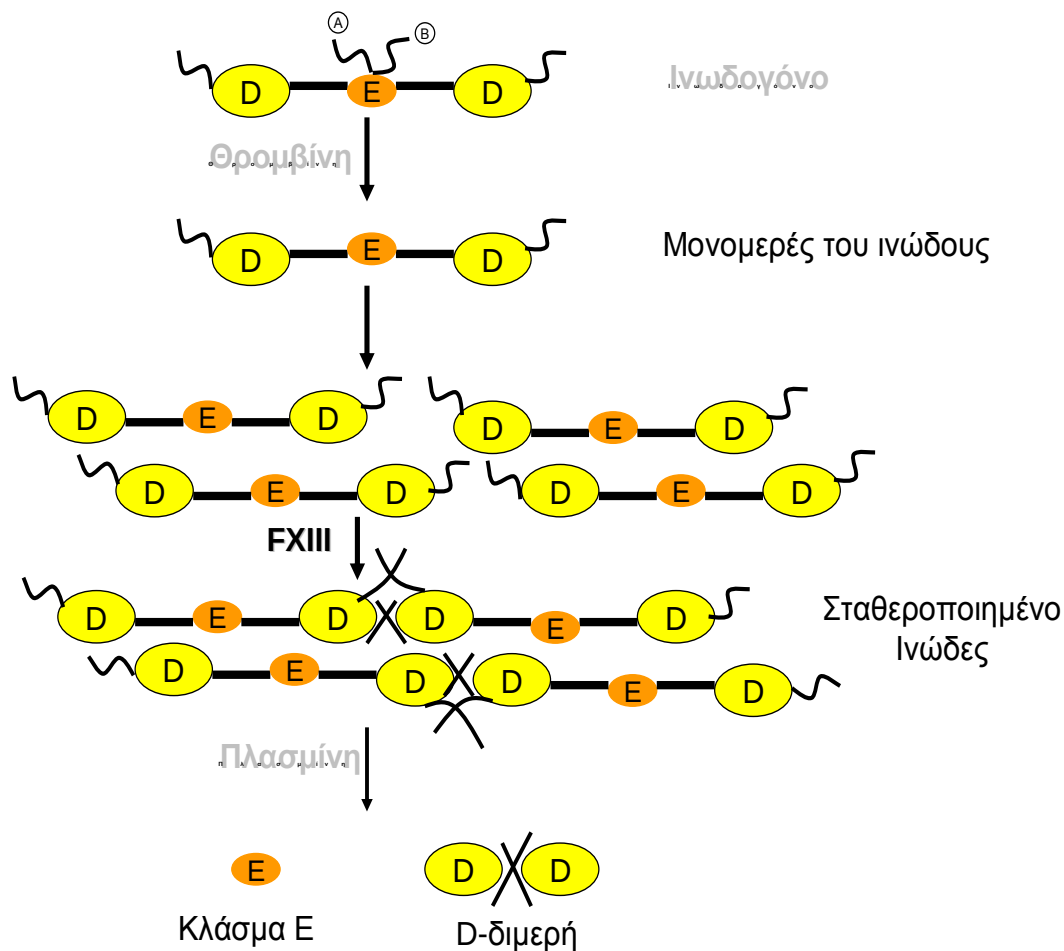
Το ινωδογόνο (παράγοντας Ι) είναι μια διμερής μεγαλομοριακή πρωτεΐνη και κάθε μονομερές αποτελείται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες Αα, Ββ και γ που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Το μόριο έχει τρισδιάστατη δομή, με δυο περιφερικές περιοχές που ονομάζονται D και μια κεντρική περιοχή E, η οποία σχηματίζεται από τις έξι πεπτιδικές αλυσίδες των μονομερών (βλ. εικόνα 7). Η σύνθεση του μορίου γίνεται στο ήπαρ και στα μεγακαρυοκύτταρα, όπου κάθε αλυσίδα συντίθεται ξεχωριστά. Το ινωδογόνο ανευρίσκεται στο πλάσμα και στα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίησή του προς ινώδες γίνεται μέσω υδρόλυσης από την θρομβίνη, η οποία αποσπά τα Α (έναρξη πολυμερισμού) και Β ινωδοπεπτίδια (ενίσχυση της επαφής των μονομερών του ινώδους) με σειρά, δίνοντας στο ινωδογόνο τη δυνατότητα να πολυμερίζεται και εν τέλει να μετατρέπεται σε διαλυτά μονομερή ινώδους (γνωστό ως ασταθές ινώδες). Η μετατροπή γίνεται σε τρεις φάσεις (βλ. εικόνα 8): Την ενζυματική, την φάση πολυμερισμού και την φάση σταθεροποίησης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή σταθερού και μη διαλυτού ινώδους, παρουσία ιόντων Ca.

Το σταθερό ινώδες είναι πιο ανθεκτικό στην δράση της πλασμίνης από το ασταθές και χάρη στην ενεργοποίηση του παράγοντα XIII από την θρομβίνη γίνεται εφικτό να σχηματιστούν σταθεροί διασταυρούμενοι δεσμοί μεταξύ των μονομερών. Συνεπώς, τα μονομερή του ινώδους πολυμερίζονται και σχηματίζουν δίκλινα πολυμερή τα οποία στη συνέχεια συνδέονται περαιτέρω (ομοιοπολικοί δεσμοί) και σχηματίζουν ένα ισχυρά συνδεδεμένο πλέγμα παχιών ταινιών ινώδους το οποίο ονομάζεται πλέγμα ινικής, δηλαδή αποτελεί έναν αδιάλυτο θρόμβο του ινώδους [2,5].

Ο παράγοντας XIII έχει την ιδιότητα να σταθεροποιεί το ινώδες. Είναι ένα ένζυμο (μια τρανσγλουταμινάση- η μόνη που βρίσκεται και ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια) του οποίου η παραγωγή γίνεται στο ήπαρ και βρίσκεται στο πλάσμα και τα αιμοπετάλια. Για την ενεργοποίησή του απαιτούνται ιόντα Ca και θρομβίνη. Ο κύριος ρόλος του παράγοντα είναι να μετατρέπει τα πολυμερή ινώδους σε σταθερές και οργανωμένες δομές ανθεκτικές στην ινωδόλυση, καταλύοντας με τον τρόπο αυτό το σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ της γλουταμίνης και της λυσίνης στις γ-αλυσίδες των μονομερών. Τα σταθερά αυτά πολυμερή είναι στενά συνδεδεμένα με το ενδοθήλιο που έχει υποστεί βλάβες. Συνολικό αποτέλεσμα αυτού, η σταθεροποίηση του θρόμβου.



Εικόνα 7: Το μόριο του ινωδογόνου. (www.researchgate.net/figure/A-schematic-representation-of-the-fibrinogen-molecule-NH2-and-COOH-denote-the-amino-and_fig3_11815970).



Εικόνα 8: Η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. (https://www.researchgate.net/figure/Fibrinogen-to-fibrin-polymer-formation-A-Activation-of-fibrinogen-molecule-by-thrombin_fig24_37413675).

1.3 Ανασταλτές του Πηκτικού Μηχανισμού

Η γενίκευση της πήξης και η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη θρόμβου πέρα από την θέση της έναρξής του, είναι αναγκαίο να αποφεύγεται, καθώς θα ήταν καταστρεπτική για τον οργανισμό, με παθολογικές συνέπειες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν ακόμη και σε θανατηφόρες επιπλοκές. Συνεπώς, είναι αναγκαίος ο έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού και του περιορισμού του θρόμβου σε τοπικό επίπεδο, καθώς και της λύσης του όταν αυτό απαιτείται. Ο ρυθμιστικός μηχανισμός δρα μέσω της απομάκρυνσης των παραγόντων πήξης προς λύση τους στο ήπαρ και της δράσης αναστολέων της πήξης. Όταν επέλθει επούλωση, δρα μέσω της ενεργοποίησης του ινωδολυτικού συστήματος ώστε να διαλυθεί αποτελεσματικά ο θρόμβος.

Οι κύριοι μηχανισμοί που διέπουν την ρύθμιση του πηκτικού μηχανισμού είναι: 1) το άμεσο σύστημα αναστολέων των πρωτεασών της σερίνης που περιλαμβάνει την αντιθρομβίνη (AT) και τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) και 2) το έμμεσο σύστημα που περιλαμβάνει την πρωτεΐνη C και την πρωτεΐνη S.

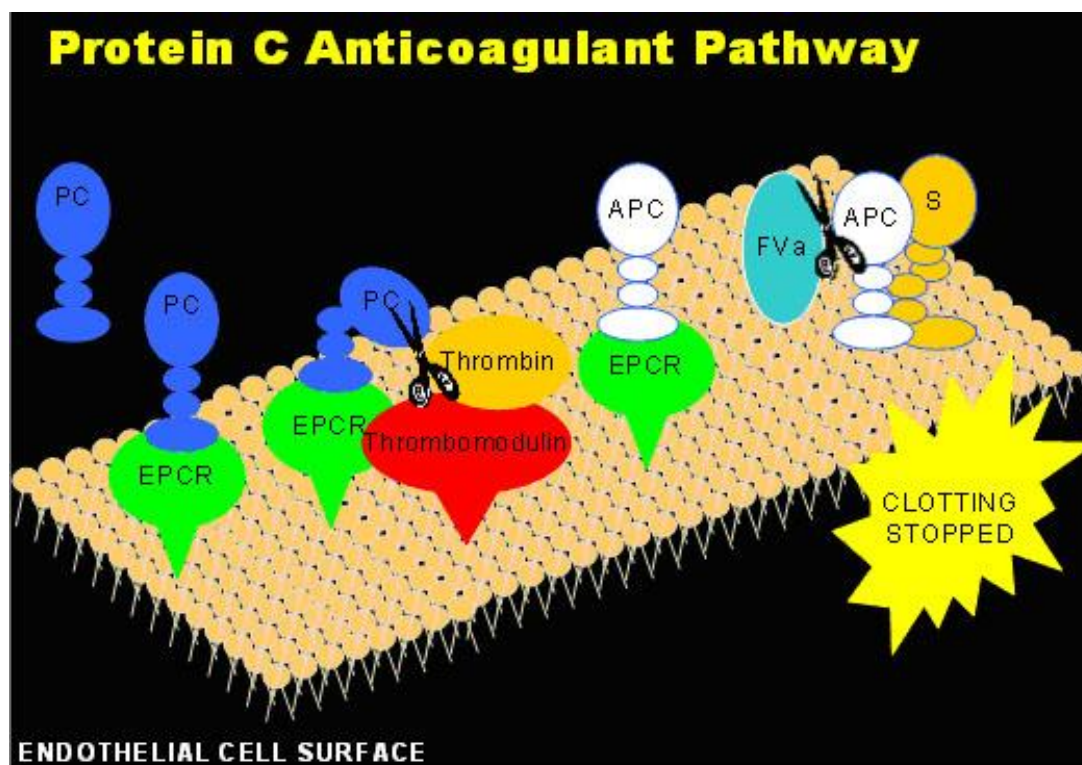
Η αντιθρομβίνη III (AT III) είναι μια σερπίνη, της οποίας ο ρόλος είναι να απενεργοποιεί την θρομβίνη, τον παράγοντα Xa και άλλες πρωτεάσες σερίνης, διασπώντας το δεσμό Arg-Ser από το ενεργό τμήμα του μορίου. Η θρομβίνη ονομάζεται και συμπαράγοντας I της ηπαρίνης λόγω της αύξησης κατά 1000 φορές της αντίδρασης AT- θρομβίνης.

Ο TFPI ή αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα ο οποίος παράγεται στο ενδοθήλιο και τα μεγακαρυοκύτταρα είναι μια πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται αποθηκευμένη στο πλάσμα και στα κύτταρα του ενδοθηλίου. Έχει μεγάλη ειδικότητα με το σύμπλεγμα TF/VIIa και προσδενόμενο μαζί του το αδρανοποιεί ταχύτατα. Η αδρανοποίηση γίνεται μέσω της σύνδεσης του TFPI με τον FXa και στη συνέχεια πραγματοποιείται η σύνδεση των δυο συμπλεγμάτων σε TFPI/Xa/TF/VIIa.

Η πρωτεΐνη C (βλ. εικόνα 9) είναι μια βιταμίνο-K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Η αδρανής πρωτεΐνη που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης, θρομβομοντουλίνης και ιόντων ασβεστίου (σύμπλεγμα C-άσης). Κατόπιν τούτου δρα πρωτεολυτικά και αδρανοποιεί τους παράγοντες Va και VIIIa, διακόπτοντας την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη και την ενεργοποίηση του παράγοντα X. Η δράση της πρωτεΐνης C ενισχύεται από την δράση του συμπαράγοντά της, της πρωτεΐνης S. Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε περιπτώσεις μετάλλαξης του μορίου του παράγοντα V (καλούμενος και παράγοντας V-Leiden) με αντικατάσταση της γλουταμίνης από αργινίνη στην θέση 506 του μορίου, παρουσιάζεται αντίσταση στη δράση της πρωτεΐνης C και συνοδεύεται από υψηλό κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.

Η πρωτεΐνη S είναι μια ακόμη βιταμίνο-K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται στο ήπαρ, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και σε μικρότερο βαθμό στα αιμοπετάλια. Η ελεύθερη πρωτεΐνη S βοηθά στην αποτελεσματικότερη αδρανοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa και δρώντας ως συμπαράγοντας για την πρωτεΐνη C, προωθεί τη σύνδεση της ενεργοποιημένης C με την ενεργοποιημένη επιφάνεια των αιμοπεταλίων.

Τέλος, βάσει νεότερων δεδομένων, ανασταλτικό ρόλο στη λειτουργία του πηκτικού μηχανισμού έχει και η γλυκοπρωτεΐνη Z, που συμμετέχει στην αδρανοποίηση του παράγοντα X μέσω της σύνδεσής της με τον ZPI, έναν αναστολέα πρωτεάσης ο οποίος σχετίζεται με την πρωτεΐνη Z [4,22].



Εικόνα 9: Η πρωτεΐνη C στην αιμόσταση (Παρουσίαση Αιματολογικού Εργαστηρίου Έλεγχος Αιμόστασης Δρ Ελισάβετ Ι. Γρουζή, Αιματολόγος).

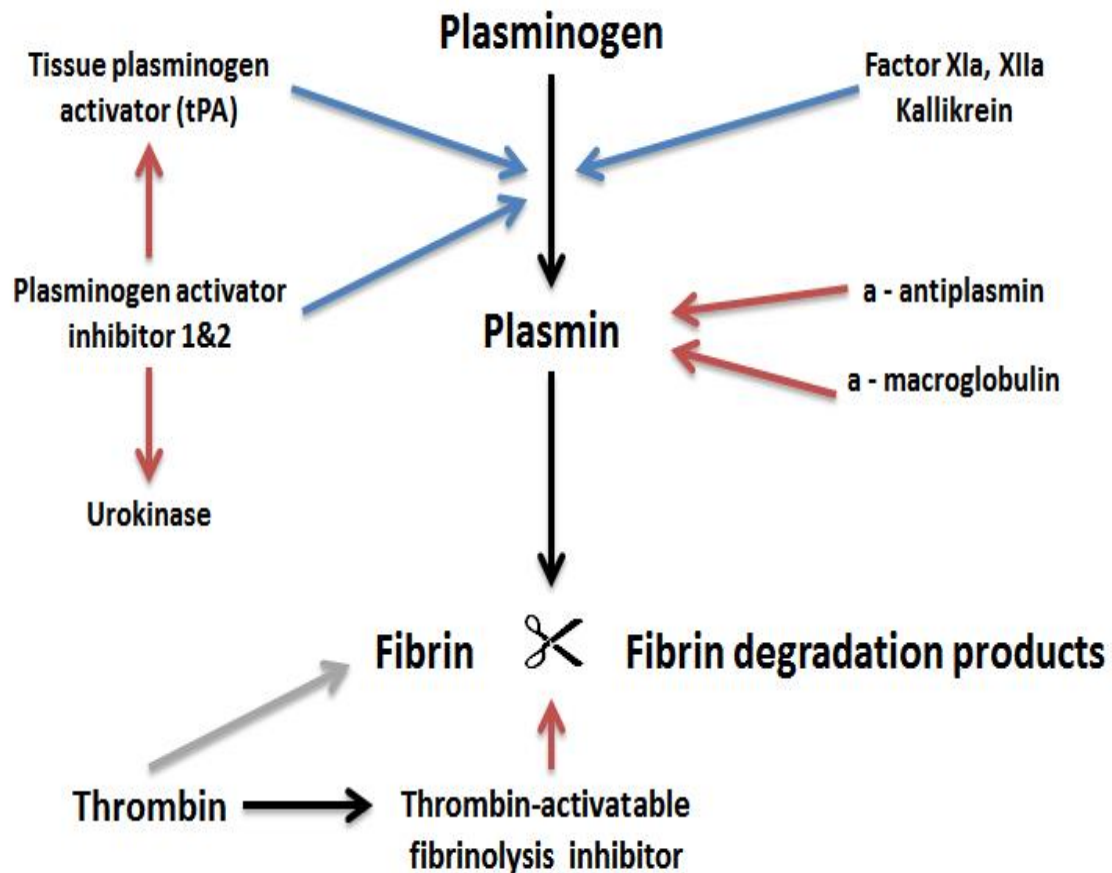
Ανασταλτής	Πρωτεάση που αναστέλλεται	Κλινικές εκδηλώσεις
Πρωτεΐνη C	Παράγοντες VIIIa και Va	Θρομβοφιλία
Πρωτεΐνη S	Παράγοντες VIIIa και Va	Θρομβοφιλία
Θρομβομοντουλίνη	Παράγοντες VIIIa και Va	Θρομβοφιλία
Αντιθρομβίνη (AT)	Θρομβίνη και Xa	Θρομβοφιλία
Συμπαράγων II ηπαρίνης	Θρομβίνη	Θρομβοφιλία
A ₂ -μακροσφαιρίνη (α ₂ -M)	Πολυδύναμος	
A ₁ -αντιθρυψίνη	Θρυψίνη – XIa – ελαστάση ουδετεροφίλων	Πνευμονικό εμφύσημα
C ₁ -ανασταλτής (C ₁ inh)	XIIa – καλλικρεΐνη-σύστημα συμπληρώματος-ινωδόλυση	Αγγειονευρωτικό οίδημα
A ₂ -αντιπλασμίνη (α ₂ -AP)	Πλασμίνη	Αιμορραγική διάθεση
Ανασταλτής του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI)	Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου t-PA	
Ανασταλτής πρωτεΐνης C	Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC)	

Πίνακας 3: Φυσιολογικοί ανασταλτές, δράσεις και κλινικές εκδηλώσεις [5].

1.4 Ινωδόλυση

Τελικό στάδιο του πηκτικού μηχανισμού αποτελεί η διάλυση του σχηματισμένου θρόμβου με την απομάκρυνση του ινώδους, δηλαδή η ινωδόλυση. Το ινωδολυτικό σύστημα είναι ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων με κυριότερη λειτουργία την ενδοαγγειακή διάλυση των θρόμβων της ινικής. Η ινωδόλυση ως μηχανισμός αποτελεί ένα σύνολο ενζυμικών αντιδράσεων που συνεργάζονται προς την διάλυση του δικτύου ινώδους στο τέλος της αιμόστασης, ώστε να αποφευχθεί η θρόμβωση. Είναι μια αργή διαδικασία, της οποίας το κύριο υπόστρωμα είναι το πλασμινογόνο, το οποίο με τη δράση του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) μετατρέπεται σε πλασμίνη, η οποία διασπά το ινώδες (ινική) σε διαλυτά προϊόντα. Ο διαχωρισμός του μηχανισμού σε δυο στάδια περιλαμβάνει 1) την πρωτοπαθή ινωδογονόλυση, δηλαδή την ελάττωση του ινωδογόνου λόγω απελευθέρωσης στο πλάσμα ενεργοποιητών του πλασμινογόνου, όπου δεν σχηματίζεται ινώδες, με αποτέλεσμα να μην ανιχνεύονται προϊόντα διάσπασης ινώδους. Ανιχνεύονται μόνο μονομερή D και E (FDP). 2) Την δευτεροπαθή ινωδόλυση, δηλαδή την ελάττωση του ινωδογόνου από το ινωδολυτικό σύστημα το οποίο ενεργοποιείται από την υπερλειτουργία του μηχανισμού της πήξης

Το πλασμινογόνο, μια απλή πεπτιδική γλυκοπρωτεϊνική αλυσίδα που συντίθεται στο ήπαρ, αποτελείται από τη βαριά A αλυσίδα και την ελαφριά B αλυσίδα. Η A αλυσίδα φέρει πέντε δακτυλίους (kringles) που είναι υπεύθυνοι για την συγγένεια του πλασμινογόνου με το ινώδες. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου προς πλασμίνη γίνεται υδρολυτικά από τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου tPA, uPA και άλλους πλασματικούς ενεργοποιητές.



Fibrinolysis (simplified) - Blue arrows denote simulation, red arrows inhibition

Εικόνα 10: Ο μηχανισμός της ινωδόλυσης. (Lutze G. Useful facts about coagulation. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH, 2000.).

Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA- tissue plasminogen activator) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (σωμάτια Weibel-Palade). Σε ελεύθερη μορφή κυκλοφορεί μόνο το 5%, με το υπόλοιπο να είναι προσδεμένο με τον αναστολέα των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Ο tPA και το πλασμινογόνο έχουν μεγάλη συγγένεια με το ινώδες, με το οποίο συνδέονται στους αρμούς του, με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η τοπική μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Πλην του τραυματισμού του ενδαγγειακού ενδοθηλίου ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου απελευθερώνεται μετά από άσκηση, πνευματική εργασία, στάση του αίματος και επίδραση διαφόρων ουσιών όπως η θρομβίνη, η αδρεναλίνη, η ισταμίνη και η ενεργοποιημένη PrC.

Η ουροκινάση (uPA-ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης) είναι πλασματικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, ο οποίος το μετατρέπει σε πλασμίνη, σε μικρότερο βαθμό όμως από τον tPA. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με χρόνο ημιζωής 10-15 λεπτά, που παράγεται υπό μορφή μονής αλυσίδας ως προουροκινάση (scuPA-

single chain uPA) από διάφορα κύτταρα όπως ινοβλάστες, επιθηλιακά, κυψελιδικά, πλακουντιακά κύτταρα και κυρίως από τους νεφρούς. Η προουροκινάση έχει μηδαμινή δραστηριότητα και απομονώθηκε από τα φυσιολογικά ούρα ανθρώπων, όπου υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες και στα οποία οφείλει την ονομασία της. Η ενεργοποίησή της γίνεται μέσω καλλικρεΐνης στο σύστημα επαφής και η πυροδότηση της ενδογενούς οδού της πήξης προκαλεί ταυτόχρονα κινητοποίηση και του ινωδολυτικού μηχανισμού. Το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο, ο παράγοντας XII και η καλλικρεΐνη μετατρέπουν την προουροκινάση σε ουροκινάση μετατρέποντας τη μονή αλυσίδα σε διπλή, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου έχει τον κύριο ρόλο στην παρεμπόδιση των ενδαγγειακών θρόμβων, ενώ η ουροκινάση είναι σημαντική για άλλους πρωτεολυτικούς μηχανισμούς όπως η αγγειογένεση, ο σχηματισμός αθηρωματικών πλακών, οι φλεγμονώδεις διεργασίες κ.α [1,5].

Το πλασμινογόνο μέσω της δράσης των ενεργοποιητών του μετατρέπεται με υδρόλυση σε πλασμίνη. Η πλασμίνη είναι το σημαντικότερο ένζυμο της ινωδολύσης και δρα διασπώντας το ινωδογόνο και το ινώδες, κόβοντας ενδιάμεσους δεσμούς και παράγει ως αποτέλεσμα προϊόντα αποδομής τους, μονομερή E και D διμερή, τα λεγόμενα F/FDP's. Με το σχηματισμό του πλέγματος ινικής, το πλασμινογόνο προσδένεται στο θρόμβο μέσω των ειδικών θέσεων λυσίνης στα καρβοξυλικά άκρα του ινώδους και με την ενεργοποίησή του επιτυγχάνεται η φυσιολογική ινωδολυτική δραστηριότητα που εντοπίζεται αποκλειστικά στα σημεία της θρόμβωσης. Η ίδια η πλασμίνη καθιστά το πλασμινογόνο πιο ευαίσθητο στην ενεργοποίηση του από τους ενεργοποιητές με τρόπο ανάλογο με αυτό που η θρομβίνη ενεργοποιεί και επιταχύνει την ενεργοποίηση του παράγοντα X. Η υπέρμετρη δράση της πλασμίνης εξουδετερώνεται από έναν εκ των βασικών αναστολέων της, την α2-αντιπλασμίνη. Άλλοι αναστολείς της πλασμίνης όπως η α2-μακροσφαιρίνη, α2-αντιθρυψίνη και αντιθρομβίνη, πιθανότατα έχουν δευτερεύοντα ρόλο. Η αποτυχία εξουδετέρωσης της πλασμίνης οδηγεί σε υπερβολική λύση όχι μόνο της ινικής αλλά και του ινωδογόνου καθώς και άλλων παραγόντων της πήξης όπως ο V, ο XII και ο VIII, οδηγώντας σε αιμορραγική διάθεση και κλινικές επιπλοκές [1,5].

Ανασταλτές του Ινωδολυτικού Συστήματος

Στο μόριο του ινωδογόνου παρατηρούνται τρεις περιοχές, μία στο κέντρο του μορίου που φέρεται ως περιοχή E και δύο στα άκρα του μορίου εκατέρωθεν της περιοχής E, που φέρονται ως περιοχές D. Με τη δράση της πλασμίνης, το τριμερές D-E-D διασπάται και σχηματίζονται αρχικά μονομερή D και διμερή E-D. Τα διμερή E-D διασπώνται περαιτέρω με αποτέλεσμα τα τελικά προϊόντα της διάσπασης του ινωδογόνου να είναι τα μονομερή E και D. Όπως και το σύστημα της αιμόστασης, έτσι και το σύστημα της ινωδολύσης αποτελείται, εκτός από ενισχυτικούς παράγοντες, και από ανασταλτικούς

παράγοντες. Οι ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού ταξινομούνται σε δύο ομάδες, τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και τους ανασταλτές της πλασμίνης.

Στους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου υπάγονται ο ανασταλτής των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου -1 (PAI -1/Plasminogen activator inhibitor-1) και ο αναστολέας των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου -2 (PAI -2). Ο κύριος ανασταλτής της πλασμίνης είναι η α_2 - αντιπλασμίνη. Σημαντικός παράγοντας είναι και ο αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (TAFI/thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor). Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και φαρμακευτικοί αναστολείς της ινωδόλυσης όπως το τρανεξαμικό οξύ.

Ο ανασταλτής του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου-1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα λεία μυϊκά κύτταρα, στα λιπώδη κύτταρα και στα μεγακαρυοκύτταρα. Έχει χρόνο ημιζωής περί τα 12 λεπτά και συνδέεται και κατόπιν αναστέλλει τον tPA και uPA σε σταθερή σχέση 1:1. Η σύνθεση του διεγείρεται από τη θρομβίνη, την ινσουλίνη, την γλυκόζη, τη δεξαμεθαζόνη και κυτταροκίνες. Άλλες συνθήκες που συμβάλουν στην ενεργοποίηση του PAI-1 περιλαμβάνουν την υποξία, την ακτινοβολία και το ωσμωτικό shock, με αποτέλεσμα την αναστολή λύσης του θρόμβου. Η δράση του μορίου αυξάνεται σε διάφορες καταστάσεις όπως σήψη, στεφανιαία νόσος, θρομβοεμβολική νόσος, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα παθολογικώς αυξημένα επίπεδα του PAI-1 αποτελούν τη συνηθέστερη διαταραχή του ινωδολυτικού μηχανισμού, και αποτελούν παράγοντα αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου [1,5]. Ο ανασταλτής του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου-II (PAI-2- plasminogen activator inhibitor-2) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται ως επί το πλείστον από τον πλακούντα. Κυκλοφορεί κυρίως στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού. Αδρανοποιεί την ουροκινάση και δευτερευόντως τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1, αλλά με μικρότερη ταχύτητα και λιγότερο αποτελεσματικά από τον PAI-1 [1,5].

Η α_2 -αντιπλασμίνη (α_2 AP) είναι ο σημαντικότερος αναστολέας της πλασμίνης. Η σύνθεσή της γίνεται στο ήπαρ με χρόνο ημιζωής 3,3 μέρες. Αναστέλλει με μεγάλη ταχύτητα την πλασμίνη στην κυκλοφορία σε σύμπλεγμα 1:1 και παρεμβαίνει επίσης στην σύνδεση του πλασμινογόνου με το ινώδες. Στην επιφάνεια του ινώδους η αντιπλασμίνη δεν είναι αποτελεσματική, διότι οι ενεργείς πλευρές λυσίνης της πλασμίνης καλύπτονται από το ινώδες και δεν επιτρέπουν τη σύνδεση με την α_2 -αντιπλασμίνη. Έτσι η ινωδόλυση είναι αποτελεσματική μόνο όταν η δράση της είναι αναγκαία.

Ο αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (TAFI) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα αμινοξέων, με δραστηριότητα B-καρβοξυτεπτιδάσης. Η παραγωγή του γίνεται στο ήπαρ με χρόνο ημίσειας ζωής 10 λεπτών και ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης-

θρομβομοντουλίνης. Δρα αποκόπτοντας και απομακρύνοντας υπολείμματα λυσίνης από τα καρβοξυλικά άκρα του ινώδους, οδηγώντας με τον τρόπο σε εξασθένιση της ινωδολυτικής δραστηριότητας στο σημείο του θρόμβου, μέσω χαλάρωσης των δεσμών σύνδεσης του tPA και του πλασμινογόνου με το ινώδες.

1.5 Συνολική Εικόνα της Αιμόστασης

Ο παράγοντας πυροδότησης του πηκτικού μηχανισμού είναι η βλάβη του αγγειακού βλεννογόνου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση του ιστικού παράγοντα του τραυματισμένου ενδοθηλίου στο κυκλοφορούν αίμα. Η σύνδεση του TF με τον παράγοντα VII που κυκλοφορεί στο αίμα οδηγεί στην ενεργοποίηση του VII, και ακολούθως το σύμπλεγμα TF/VIIa ενεργοποιεί τους παράγοντες IX και στη συνέχεια FX. Οι ενεργοποιήσεις αυτές οδηγούν στη δημιουργία των πρώτων ιχνών θρομβίνης, τα οποία είναι ικανά να ενεργοποιήσουν τους παράγοντες VIII και V. Παράλληλα όμως με την ενεργοποίηση του εξωγενούς καταλυτικού συστήματος ενεργοποιείται και το σύστημα επαφής. Η ενεργοποίηση πραγματοποιείται όταν εξαιτίας της αγγειακής βλάβης πραγματοποιείται αποκάλυψη των υπενδοθηλιακών αγγειακών στιβάδων, και ιδιαίτερα του κολλαγόνου, οι οποίες αποτελούν αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες. Πάνω σε αυτές τις επιφάνειες προσκολλάται ο παράγοντας XII, ο οποίος ενεργοποιείται και παρουσία υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνων οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα XI. Ο παράγοντας XIa στη συνέχεια ενεργοποιεί τον παράγοντα IX, ο οποίος μαζί με τον παράγοντα VIIIa και παρουσία φωσφολιπιδικής επιφάνειας ενεργοποιεί επιπλέον ποσότητες του παράγοντα X. Η συνάθροιση του Xa, του συμπαραγόντα Va, ιόντων ασβεστίου και φωσφολιπιδίων οδηγεί στη μετατροπή της προθρομβίνης σε επαρκή θρομβίνη.

Στο τελικό στάδιο της πήξης του αίματος η θρομβίνη διασπά το ινωδογόνο σε μονομερή του ινώδους, τα οποία στη συνέχεια πολυμερίζονται και συνδέονται μεταξύ τους σχηματίζοντας το χημικά σταθερό δίκτυο της ινικής (πήγμα) στο οποίο εγκλωβίζονται τα έμμορφα συστατικά του αίματος. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του παράγοντα XIII από τη θρομβίνη έχει ως επακόλουθο την σύνδεση των μονομερών του ινώδους με ομοιοπολικούς δεσμούς και την σταθεροποίηση του δικτύου της ινικής σε ένα σταθερό θρόμβο [1,3]. Το σύστημα της πήξης του αίματος, μέσω των φυσικών ανασταλτών (αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, TFPI) έχει την ικανότητα της ρύθμισης της αιμόστασης έτσι ώστε το ινώδες να περιορίζεται στο σημείο της βλάβης και να αποτρέπεται η γενίκευση της πήξης του αίματος.

Το κλασσικό μοντέλο της πήξης, το οποίο αναφέρθηκε παραπάνω, περιγράφει έναν «καταρράκτη» από αντιδράσεις, που αποτελούν διαδοχική ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης μέσω δύο ξεχωριστών οδών, της ενδογενούς (ενεργοποίηση μέσω του συστήματος επαφής) και της εξωγενούς (ενεργοποίηση μέσω του ιστικού

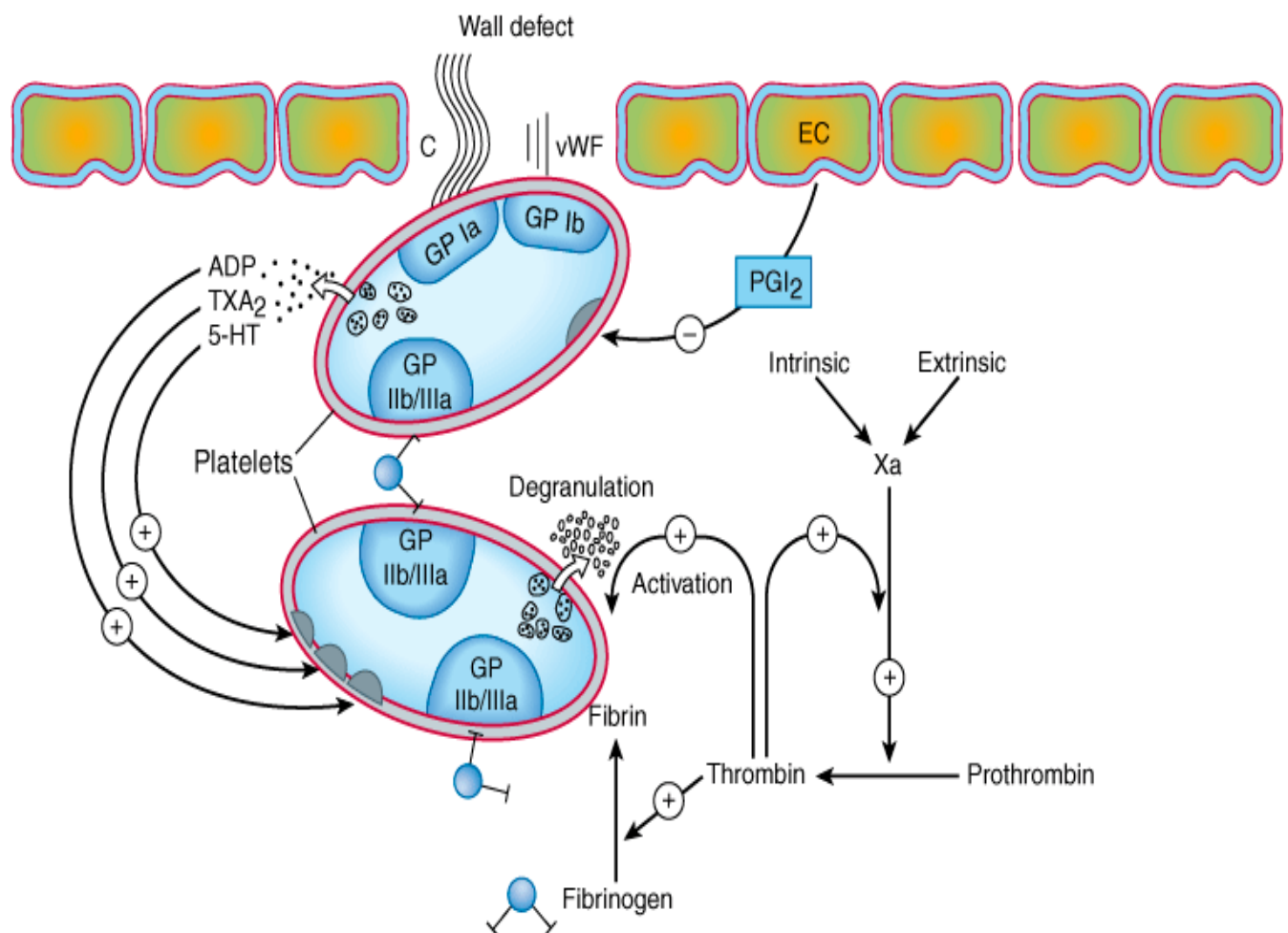
παράγοντα). Το μοντέλο όμως αυτό αφήνει ανεξήγητες αρκετές παρατηρήσεις στη διαδικασία της αιμόστασης, γεγονός που οδήγησε, κατόπιν περαιτέρω ερευνών, σε νεώτερη θεώρηση που βασίζεται στην παρατήρηση των διαφορετικών ιδιοτήτων (ως προς την αιμόσταση) διαφόρων κυτταρικών επιφανειών με κοινή σύσταση, αλλά με διαφορετικούς υποδοχείς. Συνεπώς, η ερμηνεία του αιμοστατικού μηχανισμού γίνεται υπό το ερμηνευτικό πρίσμα των διαδικασιών ελέγχου στις κυτταρικές επιφάνειες, σε αντίθεση με τα κυκλοφορόντα επίπεδα παραγόντων στο αίμα και άλλους ιστούς.

Βάσει ερευνητικών εργασιών των Hoffman και Monroe, το σύγχρονο μοντέλο της πήξης, το επονομαζόμενο κυτταρικό μοντέλο, διαχωρίζει την πήξη σε τρεις φάσεις εξέλιξης που παρουσιάζουν επικάλυψη. Τη φάση έναρξης, τη φάση ενίσχυσης και την επέκταση της αιμόστασης [2,4].

Η φάση έναρξης εξελίσσεται από τη στιγμή που θα επέλθει η αγγειακή βλάβη πάνω σε κύτταρα που φέρουν TF, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες. Κατόπιν τραυματισμού ο TF και ο παράγοντας VII έρχονται σε επαφή σχηματίζοντας το σύμπλεγμα TF/VIIa, το οποίο οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X και IX στην ενεργοποιημένη λιπιδική μεμβράνη. Αν ο Xa εγκαταλείψει την κυτταρική επιφάνεια αδρανοποιείται άμεσα από τον TFPI ή AT. Ο Xa σε συνεργασία με τον Va παράγει μικρές ποσότητες θρομβίνης, η οποία στην φάση ενίσχυσης οδηγεί στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και του παράγοντα VIII.

Κατά την φάση της ενίσχυσης της αιμόστασης τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται πλήρως από τις μικροποσότητες θρομβίνης, αυξάνεται η προσκόλλησή τους και επιπλέον ενεργοποιούνται οι παράγοντες VIII και V. Η θρομβίνη προσδένεται στα αιμοπετάλια μέσω υποδοχέων GPIIb/IX και PAR's και κατόπιν της σύνδεσης του συμπλέγματος vWF/FVIII στην αιμοπεταλιακή επιφάνεια, η θρομβίνη διαχωρίζει το σύμπλεγμα και ενεργοποιεί τον VIIIa ο οποίος παραμένει στην επιφάνεια. Το ενεργοποιημένο AMΠ φέρει πλέον στην επιφάνεια του τους παράγοντες Va και VIIIa και συμμετέχει δραστικά στην περαιτέρω δημιουργία θρομβίνης

Στη φάση της επέκτασης της αιμόστασης, τα συμπλέγματα των δεκασών και της προθρομβίνης προσκολλώνται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, με επακόλουθο τη μέγιστη ενεργοποίηση της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Κατόπιν, χάρη στην ύπαρξη στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου υποδοχέων για τους παράγοντες IX, X και XI δημιουργείται το σύμπλεγμα VIII/IX κατόπιν διάχυσης στην επιφάνεια του παράγοντα IX. Το σύμπλεγμα ενεργοποιείται και με τη σειρά του ενεργοποιεί τον παράγοντα X, οπότε και γίνεται εφικτή η σύνθεση του συμπλέγματος προθρομβινάσης που παράγει την απαιτούμενη ποσότητα, για την δημιουργία αιμοστατικού θρόμβου, θρομβίνης [4].



Εικόνα 11: Η ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού [5].

Κεφάλαιο 2

Εργαστηριακή Διερεύνηση της Αιμόστασης

Για την διάγνωση και θεραπεία πληθώρας ασθενειών άμεσα ή έμμεσα σχετιζόμενων με διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού, ανεκτίμητο εργαλείο αποτελούν οι εργαστηριακές εξετάσεις. Η εργαστηριακή διερεύνηση της αιμόστασης περιλαμβάνει τον ποσοτικό και λειτουργικό έλεγχο όλων των συστημάτων που συμμετέχουν στον μηχανισμό της. Οι εργαστηριακοί έλεγχοι περιλαμβάνουν το αγγειακό σύστημα, τα αιμοπετάλια, τους παράγοντες πήξης, το ινωδολυτικό σύστημα και τους φυσιολογικούς ανασταλτές της πήξης. Οι εργαστηριακές δοκιμασίες της αιμόστασης είναι απλές και γρήγορες στην εκτέλεσή τους, έχουν σαφήνεια και είναι επαναλήψιμες.

2.1 Εργαστηριακοί Έλεγχοι

Η διερεύνηση μιας ενδεχόμενης διαταραχής του αιμοστατικού μηχανισμού του ασθενούς προκύπτει μέσω αξιολόγησης του αιματολογικού προφίλ του και σειράς εξετάσεων. Οι εξετάσεις συμπεριλαμβάνουν τη γενική αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, αιμοσφαιρίνη, μορφολογία ερυθρών), το βιοχημικό έλεγχο (B12, φερριτίνη, φυλλικό οξύ, επίπεδα σιδήρου, κρεατινίνη, ηπατικές δοκιμασίες και ηλεκτρολύτες όπως K^+ , Na^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2}) και τον αιμοποιοητικό έλεγχο (PT, INR, aPTT, ινωδογόνο, D-Dimers, πρωτεΐνη C και S, αντιθρομβίνη).

2.1.1 Αιμοπετάλια

Ο εργαστηριακός έλεγχος των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει την αρίθμισή τους και τον έλεγχο λειτουργικότητάς τους. Ο αριθμός δίνεται από αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές, ενίοτε όμως είναι απαραίτητη η εκτίμηση του αριθμού με χρήση μικροσκοπίου (οπτική αρίθμηση με ή χωρίς πλάκα Neubauer) και παρατήρηση επιστρώματος αίματος, με το επίχρισμα να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για την ύπαρξη προβλημάτων όπως κατακερματισμένα ερυθρά. Η αριθμητική επάρκεια των αιμοπεταλίων δεν εξασφαλίζει και την ορθή λειτουργικότητά τους. Ελλείψεις νουκλεοπρωτεϊνών στην επιφάνεια της λιπιδικής διπλοστοιβάδας ή στο πλάσμα προκαλούν λειτουργικές διαταραχές στη διαδικασία της προσκόλλησης, με χαρακτηριστικότερες την έλλειψη γλυκοπρωτεΐνης Ib (νόσος Bernard -Soulier) και την έλλειψη του παράγοντα von Willebrand. Επίσης, διαταραχές συσώρευσης που χαρακτηρίζονται από παθήσεις

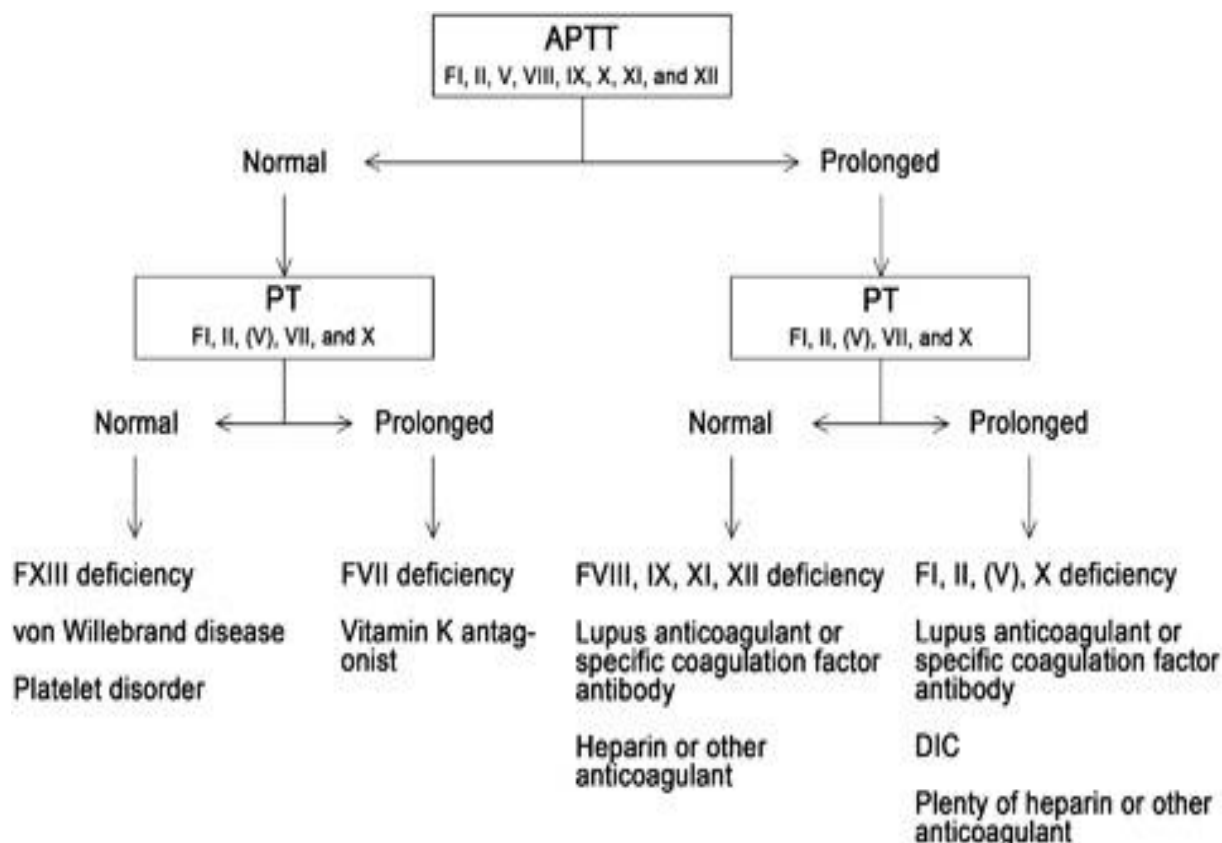
όπως η έλλειψη γλυκοπρωτεΐνης GpIIb/IIIa (θρομβασθένεια Glanzmann) και η νόσος κενών αποθηκών. Η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων ελέγχεται μέσω φωτομετρικής παρακολούθησης της δημιουργίας συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων, κατόπιν προσθήκης παραγόντων που επάγουν την ενεργοποίησή τους, όπως το κολλαγόνο, η επινεφρίνη, το αραχιδονικό οξύ, η θρομβίνη, τα ιόντα ασβεστίου και το ADP. Χαρακτηριστικά ο έλεγχος απουσίας ή δυσλειτουργίας του παράγοντα vWF γίνεται μέσω της χρήσης ριστοσεΐνης, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες επάγει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Επίσης, ο χρόνος ροής είναι μια ιδιαίτερα ευαίσθητη δοκιμασία της οποίας η παράταση μπορεί να ωφείλεται σε ανωμαλίες του αγγείου, ποσοτική ή λειτουργική διαταραχή αιμοπεταλίων ή και λήψη αντiaiμοπεταλιακών φαρμάκων και νόσο vWF. Όμως δεν είναι ούτε ειδική ούτε αναπαραγώγιμη και πλέον δεν προτείνεται στις βασικές δοκιμασίες μελέτης της αιμόστασης.

2.1.2 Έλεγχος οδών πήξης

Ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μετρά το χρόνο που απαιτείται για τη δημιουργία πύγματος μετά από ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού με προσθήκη επεξεργασμένης θρομβοπλαστίνης (κεφαλίνη) σε συνδυασμό με καολίνη στο πλάσμα του ασθενούς. Εξαιτίας αυτής της διαδικασίας είναι γνωστή και ως χρόνος κεφαλίνης- καολίνης. Με τη δοκιμασία αυτή διαπιστώνεται η επάρκεια της ενδογενούς και κοινής οδού καθώς και του συστήματος επαφής (HMWK, KK, παράγοντες XI και XII). Χάρη στην ευαισθησία της εξέτασης, ελέγχεται επιπλέον η παρουσία αντιπηκτικών και ηπαρίνης (βλ. εικόνα12). Επίσης, μετράται η επάρκεια των παραγόντων V, X, προθρομβίνη και το ινωδογόνο. Για την εξέταση χρησιμοποιείται αίμα πτωχό σε αιμοπετάλια το οποίο φυγοκεντρείται στις 3000 στροφές το λεπτό για 15 λεπτά. Παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης παρατηρείται σε έλλειψη παραγόντων της ενδογενούς οδού με κλινικές εκδηλώσεις:

- Αιμορροφιλία A
- Νόσος vWF
- Αιμορροφιλία B
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Ηπατικά νοσήματα
- Έγπαρξη αντιπηκτικού του Λύκου ή άλλου αντιφωσφολιπιδικού αντισώματος
- Έλλειψη καλλικρεΐνης
- Μαζική μετάγγιση συντηρημένου αίματος
- Χορήγηση ηπαρίνης
- Παρουσία αναστολέων παραγόντων πήξεως [2,4]

Κατά περίπτωση μπορεί να παρατηρηθεί μικρή επιμήκυνση του aPTT σε μικρά παιδιά, τα οποία δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.



Εικόνα 12: Αποτελέσματα της δοκιμασίας aPTT. (https://www.researchgate.net/figure/Interpretation-of-the-activated-partial-thromboplastin-time-APTT-and-prothrombin-time_fig2_47744024).

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) είναι μια δοκιμασία που μετρά τον χρόνο πήξης πλάσματος εμπλουτισμένου με ασβέστιο παρουσία ορισμένης ποσότητας θρομβοπλαστίνης. Ελέγχει την επάρκεια της εξωγενούς και της κοινής οδού της πήξης (παράγοντες VII, V, X, προθρομβίνη) και του ινωδογόνου. Το όνομά της οφείλεται στο γεγονός ότι αρχικά επικρατούσε η αντίληψη ότι μετρά μόνο τα επίπεδα προθρομβίνης. Ο φυσιολογικός χρόνος προθρομβίνης είναι 10-15 δευτερόλεπτα, αλλά εξαρτάται από την ευαισθησία της χρησιμοποιούμενης θρομβοπλαστίνης και γίνεται χρήση πλάσματος με αιμοπετάλια καθώς η ύπαρξή τους είναι απαραίτητη για την πλήρη δράση της θρομβοπλαστίνης, από την οποία εξαρτάται απόλυτα η αξιοπιστία και η ακρίβεια των αποτελεσμάτων της. Όπως προαναφέρθηκε ο χρόνος προθρομβίνης εξαρτάται τα μέγιστα από την εκάστοτε θρομβοπλαστίνη. Για να ομαλοποιηθούν οι μεγάλες διαφορές στη δραστηριότητα που παρουσίαζαν οι διαφορετικές θρομβοπλαστίνες του εμπορίου

συστάθηκε ο διεθνής δείκτης ομαλοποίησης INR= (PT ασθενούς/PT μάρτυρα) που δείχνει τη σχέση χρόνου προθρομβίνης και καθορίζεται από το δείκτη ευαισθησίας χρησιμοποιούμενου αντιδραστηρίου ISI, με στόχο τα αποτελέσματα των διαφόρων εργαστηρίων να είναι συγκρίσιμα. Η επιμήκυνση του χρόνου θρομβοπλαστικής έχει ως βασικότερα αίτια:

- Χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών
- Ανεπάρκεια βιταμίνης Κ
- Ηπατικά Νοσήματα
- ΔΕΠ
- Έλλειψη ή ανεπάρκεια των παραγόντων VII, V και X.

Ο χρόνος θρομβίνης (TT) ελέγχει το χρόνο πήξης πλάσματος πτωχού σε αιμοπετάλια μετά από προσθήκη θρομβίνης και κατόπιν φυγοκέντρισης, χωρίς να επηρεάζεται από ανεπάρκεια άλλων παραγόντων. Ο TT είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης της δράσης της ηπαρίνης. Μπορεί να ανιχνεύσει ακόμα και ελάχιστες δόσεις ηπαρίνης. Η επιμήκυνση του χρόνου θρομβίνης συνηθέστερα οφείλεται σε χορήγηση ηπαρίνης ή χιρουδίνης, υποϊνωδογοναιμία, δυσινωδογοναιμία, παραπρωτεϊναιμία και αυξημένα FDP's και D-dimers.

Η δοκιμασία μέτρησης του ινωδογόνου κατά Clauss είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της βιοχημικής δραστηριότητας του ινωδογόνου. Μετράται ο χρόνος που απαιτείται για να πήξει αραιωμένο πλάσμα κατόπιν προσθήκης ισχυρού διαλύματος θρομβίνης. Ο χρόνος μετατροπής είναι αντιστρόφως ανάλογος της συγκέντρωσης του ινωδογόνου στο πλάσμα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν πηξιολογικές, ανοσολογικές, νεφελομετρικές και συνηθέστερα θολοσιμετρικές, με μικρές αποκλείσεις μεταξύ τους ως προς το αποτέλεσμα [6].

2.1.3 Έλεγχος της ινωδόλυσης

Η πλασμίνη κόβει του δεσμούς του ινωδογόνου και του ινώδους. Αποτέλεσμα της δράσης της πλασμίνης στο ινωδογόνο είναι η απελευθέρωση ενός πεπτιδίου X που αποτελείται από δυο D και ένα E τμήμα. Κατόπιν περαιτέρω υδρόλυσης απελευθερώνεται το ένα D και το εναπομείναν πεπτίδιο τελικά κόβεται και αυτό σε ένα ακόμα μονομέρες D και σε ένα E. Στο ινώδες η πλασμίνη λόγω των διασταυρούμενων δισθενών δεσμών μεταξύ των μονομερών του ινώδους, δρα δημιουργώντας μοναδικά θραύσματα με χαρακτηριστικότερα και σημαντικότερα τα D-D (D-dimers), τα οποία και αποτελούν τελικά προϊόντα της αποδόμησης. Τα D-dimers ανιχνεύονται με ειδικά αντισώματα και στην ανίχνευσή τους στηρίζεται η διάγνωση της θρόμβωσης, της

θρομβόλυσης της ΔΕΠ και άλλων παθήσεων. Οι χρησιμοποιούμενοι μέθοδοι για τη μέτρηση των D-dimers είναι:

- Συγκολλητινοαντιδράσεις με λάτεξ (ποιοτικός προσδιορισμός).
- Μέθοδοι ανοσοδιήθησης σε μεμβράνη.
- Φωτοανοσομετρικές μέθοδοι με μικροσωματίδια latex, επικαλυμμένα με ειδικά αντισώματα (ημιποσοτικές μέθοδοι).
- Ανοσοενζυμικές μέθοδοι (ELISA), ως μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού.

Ο χρόνος ρεπτιλάσης (RT) είναι μια εναλλακτική δοκιμασία του χρόνου θρομβίνης, που πραγματοποιείται με την προσθήκη στο πλάσμα ρεπτιλάσης, ενός ενζύμου δηλητηρίου φιδιού που έχει τη δυνατότητα να αποκόπτει τον ινωδοπεπτίδιο A από την Αα αλυσίδα του ινωδογόνου. Ο χρόνος ρεπτιλάσης αντίθετα με τη δοκιμασία χρόνου θρομβίνης δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ηπαρίνης και ηπαρινοειδών. Επιμήκυνση του RT μπορεί να οφείλεται σε δυσινωδογοναιμία, υποϊνωδογοναιμία και παρουσία προϊόντων αποδόμησης του ινώδους. Ο μοριακός έλεγχος γονιδίων που προκαλούν ή συνδέονται άμεσα με διαταραχές στο μηχανισμό της πήξης βασίζεται στην τεχνική της PCR, δίνοντας την δυνατότητα για τον έλεγχο πολλών μεταλλάξεων και πολυμορφισμών. Οι συχνότεροι έλεγχοι περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την σύνθεση του παράγοντα V, για την προθρομβίνη, το μόριο του ινωδογόνου και ενίοτε μόρια του ινωδολυτικού συστήματος [7].

2.2 Θρομβοελαστογραφία

Η θρομβοελαστογραφία είναι μια ταχεία σφαιρική εξέταση, η οποία περιγράφει σε πραγματικό χρόνο τη δημιουργία θρόμβου από ολικό αίμα του ασθενούς σε αντιπηκτικό citrate. Μετρά τις ελαστικές και ιξώδεις συμπεριφορές του αίματος καθώς αυτό μετατρέπεται σε θρόμβο κάτω από συνθήκες shear stress οι οποίες προσομοιάζουν την ροή του φλεβικού αίματος. Πραγματοποιείται με την περιστροφή του αίματος μέσα σε μια κυψελίδα που περιέχει ένα έμβολο το οποίο συμβάλλει στη μίμηση της φλεβικής ροής και η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιείται ένα λεπτό σύρμα γύρω από το οποίο σχηματίζεται ο θρόμβος και ένα υπολογιστικό σύστημα το οποίο μετράει τις αντοχές και την ταχύτητα σχηματισμού του θρόμβου. Τα βασικά τεστ περιλαμβάνουν το NATEM όπου προστίθεται μόνο ασβέστιο στο αίμα, το INTEM όπου προστίθεται Ca και ελλαγικό οξύ, το EXTEM όπου προστίθεται Ca και ιστικός παράγοντας και στη συνέχεια για περαιτέρω διερεύνηση τα τεστ APTEM, FIBTEM, HEPTM και ECATEM [17].

Η τεχνική της θρομβοελαστογραφίας περιγράφηκε πρώτη φορά από τον H. Hartert το 1948. Αποτελεί μία εργαστηριακή εξέταση που αφορά το σύνολο του αιμοστατικού μηχανισμού με το βασικό πλεονέκτημα, ότι μπορεί να εκτελεστεί χρησιμοποιώντας δείγμα ολικού αίματος. Η θεωρητική σύλληψη της μεθόδου βασίζεται στην καταγραφή των αλλαγών που αφορούν την γλοιότητα και την ελαστικότητα του ολικού αίματος κατά τη διαδικασία της αιμόστασης. Η γραφική απεικόνιση της θρομβοελαστογραφίας αποτελεί μια συνεχή οπτική παρακολούθηση και καταγραφή όλων των φάσεων της αιμόστασης, δηλαδή της ενεργοποίησης, του σχηματισμού και λύσης του θρόμβου.

Η θρομβοελαστογραφία χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως ερευνητικό εργαλείο με πολύ περιορισμένη χρήση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Όμως σχετικά πρόσφατες εξελίξεις επανέφεραν στο προσκήνιο την τεχνική, κυρίως χάριν στην εισαγωγή νέων συσκευών με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών και την συνακόλουθη αύξηση της αξιοπιστίας της μεθόδου, της επαναληψιμότητας των αποτελεσμάτων και της ευχέρειας στην εφαρμογή της. Οι εξελίξεις αυτές οδήγησαν στην δυνατότητα να εφαρμόζεται η μέθοδος "παρά στην κλίνη" του ασθενούς σε μια ευρύτατη σειρά κλινικών εφαρμογών όπως η μεταμόσχευση ήπατος, η καρδιοχειρουργική, η χρήση σε τραυματίες και ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας, η γυναικολογία, η νευροχειρουργική. Συνέβαλε επίσης στην παρακολούθηση αλλά και στην αξιολόγηση της δράσης ειδικών φαρμάκων όπως οι ανταγωνιστές της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GPIIb/IIIa antagonists). Υπάρχουν επίσης αναφορές παραλλαγών των τυποποιημένων μεθόδων της θρομβοελαστογραφικής τεχνικής οι οποίες φαίνεται ότι είναι ευαίσθητες στην αντιπηκτική δράση κλινικά ανάλογων δόσεων HMMB ή του συνθετικού πεντασακχαρίτη fondaparinux όταν προστίθεται *in vitro* σε ολικό αίμα υγιούς δότη. Επιπλέον φαίνεται η δυνατότητα καταγραφής και εκτίμησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στο εκάστοτε δείγμα [2].

Συσκευές θρομβοελαστογραφίας και ορολογία

Σήμερα οι βασικότεροι τύποι συσκευών ελαστογραφίας είναι δυο: η συσκευή θρομβοελαστογραφίας thrombelastograph (TEG® Haemoscope Corporation, IL, USA) και η συσκευή περιστρεφόμενης θρομβοελαστομετρίας (Rotation Thrombelastometry ROTEM®, Sysmex, Milton Keynes, UK). Οι όροι αυτοί χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν τόσο τη γραφική απεικόνιση όσο και το σύνολο της καταγραφής των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφικής τεχνικής. Από το 1966 ο όρος "TEG" αποτελεί σήμα κατατεθέν της Haemoscope Corporation και χρησιμοποιείται μόνο για θρομβοελαστογραφικά test που εκτελούνται με τη χρήση της συγκεκριμένης συσκευής. Επίσης, άλλες χρησιμοποιούμενες συσκευές θρομβοελαστογράφων διαφορετικών εταιριών περιλαμβάνουν: 1) το θρομβοελαστογράφο ROTEG® (Pentapharm, Germany) που αποτελεί τροποποίηση του TEG® με δυνατότητα μέτρησης έως τεσσάρων δειγμάτων ταυτόχρονα 2) το θρομβοελαστογράφο Sonoclot® (Sienco, Colorado, USA), έναν αναλυτή που αναλύει τις ιξώδεις και ελαστικές ιδιότητες του θρόμβου δίνοντας πληροφορίες για όλο το φάσμα της δημιουργίας του θρόμβου, "δίπλα" στον ασθενή με

ταχεία αποτελέσματα, μεγάλη ευαισθησία αλλά μέτρια ειδικότητα.

3) Ένα πιο πρόσφατο μοντέλο θρομβοελαστογράφου, το μηχάνημα ReoRox® (MediRo, Sweden), που όπως και τα υπόλοιπα μοντέλα μετρά και αναλύει τις ελαστικές και ιξώδεις ιδιότητες του θρόμβου, ενώ σε σύγκριση με την κλασσική συσσωρομετρία παρουσιάζει τις ίδιες δυνατότητες παρακολούθησης. Αν και οι περισσότερες από τις παραμέτρους της θρομβοελαστογραφίας είναι ίδιες, οι δύο κύριοι τύποι συσκευών χρησιμοποιούν διαφορετική ονοματολογία (πίνακας 4).

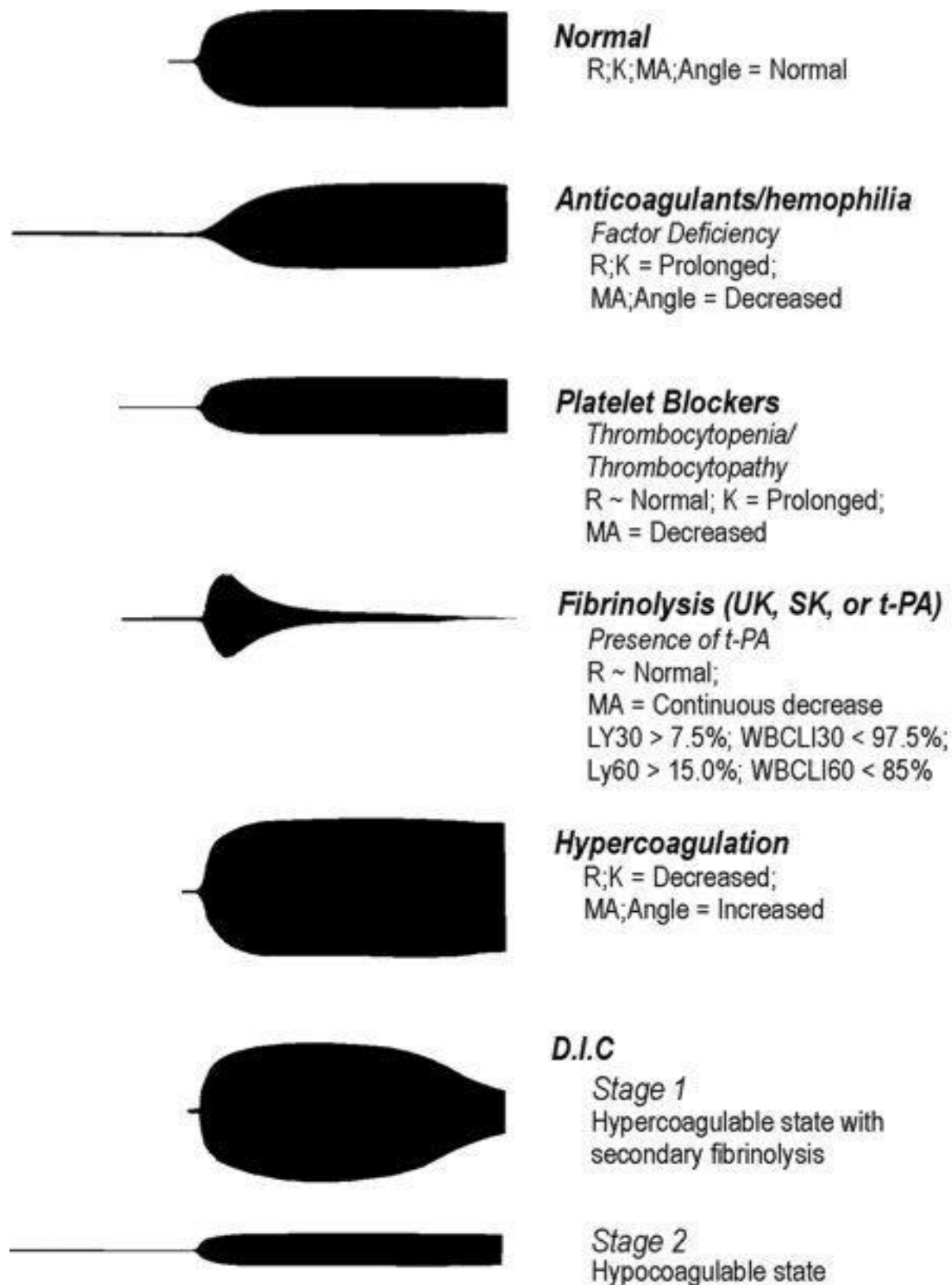
Συσκευές θρομβοελαστογραφίας		
Συσκευές	TEG®	ROTEM®
Χρόνος πήξης (Clotting time – CT) (χρόνος από την έναρξη έως την επίτευξη γραφήματος εύρους 2mm)	r	CT
Χρόνος που αντιστοιχεί στο διάστημα από εύρος γραφήματος 2mm έως 20mm	K	CFT
Γωνία “α” (α-angle) (μέτρηση της “κινητικής” της ανάπτυξης του θρόμβου - “κινητικής της θρομβίνης”)	a (καμπύλη μεταξύ r και k)	a (γωνία μεταξύ της οριζοντίου βασικής γραμμής και της εφαπτομένης στην καμπύλη στο σημείο επίτευξης εύρους γραφήματος 2mm)
Μέγιστη ισχύς ή σταθερότητα του θρόμβου	MA	MCF
Χρόνος έως την επίτευξη του MA ή του MCF	TMA	MCF-t
Το εύρος του γραφήματος σε δεδομένο χρόνο (30, 60 ή 5, 10, 15 sec ανάλογα με τη μέθοδο)	A (A30, A60)	(A5, A10, A15...)
Ελαστικότητα του θρόμβου	G	MCE
Ποσοστό (%) λύσης του θρόμβου	-	ML
Ποσοστό λύσης του θρόμβου σε δεδομένο χρόνο	CI30, CI60	LI30, LI45, LI60

Πίνακας 4: Ονοματολογία κύριων τύπων συσκευών Θρομβοελαστογραφίας [17].

Περιγραφή των βασικών αρχών Θρομβοελαστογραφίας

Στην κλασσική θρομβοελαστογραφία, ένα δείγμα αίματος τοποθετείται σε μια κυβέτα, η οποία περιστρέφεται αργά με έναν ρυθμό 6 κύκλων ανά λεπτό. Η μη ομαλή επιφάνεια της κυβέτας με την προσθήκη ιόντων ασβεστίου ενεργοποιεί τον μηχανισμό της πήξης. Ένας αισθητήρας με τη μορφή ακίδας εισέρχεται στο δείγμα συνδεδεμένος με ένα ειδικό σύρμα. Ο σχηματισμός του θρόμβου δημιουργεί ένα είδος φυσιολογικού κυκλώματος, με την έσω επιφάνεια της κυβέτας και την επιφάνεια του αισθητήρα ώστε τα επιτυγχάνεται η μεταφορά πληροφοριών. Στο δείγμα πραγματοποιούνται βιοχημικές μεταβολές στο pH, στους ηλεκτρολύτες και στην θερμοκρασία, ώστε να να προωθείται περαιτέρω η πηκτική διαδικασία μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του συμπλέγματος ινώδους αιμοπεταλίων. Οι αλλαγές στην ελαστικότητα του δείγματος μέσα στη κυβέτα ανιχνεύονται με τη βοήθεια των εκάστοτε τεχνολογικών δυνατοτήτων. Παλαιότερα η διαδικασία περιελάμβανε τη χρήση θερμογραφικού χαρτιού. το οποίο έχει πλέον αντικατασταθεί από έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή. Σήμερα η μέθοδος είναι πλήρως αυτοματοποιημένη, εκτελείται αεροστεγώς στους 37 βαθμούς Κελσίου και μπορεί να παραταθεί από 1 έως 2 ώρες υπό τις συνήθεις κλινικές καταστάσεις, έως 24 ώρες ή και περισσότερο αν είναι απαραίτητο στις περιπτώσεις ινωδόλυσης. Βάσει της εφαρμογής της μεθόδου και εκτεταμένων μελετών, ένα ασφαλές και κατάλληλο χρονικό όριο θεωρούνται τα 30-90 λεπτά από τη στιγμή της λήψης του δείγματος ώστε να ληφθεί μια ορθή ολική εκτίμηση του αιμοστατικού μηχανισμού.

Στο σύστημα ROTEM, η ακίδα αισθητήρας είναι προσαρμοσμένη στην άκρη ενός περιστρεφόμενου άξονα ο οποίος οδηγείται από ένα ηλεκτρονικά ελεγχόμενο σύστημα υψηλής ακρίβειας που φέρει μεταλλικά σφαιρίδια. Ο άξονας κινείται μπρος-πίσω σε μια γωνία 4,5 μοιρών με περιοδικό χρόνο 10 κύκλων ανά λεπτό. Είναι συνδεδεμένος με ένα ειδικό ελατήριο που ανιχνεύει την αλλαγή στην ελαστικότητα του δείγματος. Η ακριβής θέση του άξονα ανιχνεύεται με την αντανάκλαση του φωτός σε έναν μικρό καθρέπτη, που είναι προσαρμοσμένος στον άξονα. Η απώλεια της ελαστικότητας με την ανάπτυξη θρόμβου εντός του δείγματος οδηγεί στην μεταβολή στην γωνία κίνησης του άξονα. Οι μεταβολές αυτές αναλύονται από έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή και καταγράφονται οπτικά με μια γραφική απεικόνιση με την τυπική εικόνα του θρομβοελαστογραφικού γραφήματος δίκην ποτηριού σαμπάνιας (εικόνα 13) [17,26].



Εικόνα 13: Αποτελέσματα δοκιμασιών Θρομβοελαστογραφίας.

(<https://i1.wp.com/lifeinthefastlane.com/wp-content/uploads/2013/01/TEG-3.jpg?ssl=1>)



Εικόνα 14: Αποτελέσματα δοκιμασιών Θρομβοελαστογραφίας [31].

Η συσκευή TEG (εικόνα 14) βασίζεται στην υπό σταθερή ταχύτητα ταλάντωσης μπρος-πίσω κατά μήκος ενός τόξου μιας κυβέτας όπου τοποθετείται το δείγμα αίματος. Κάθε πλήρης διαδρομή διαρκεί 10 δευτερόλεπτα. Το δείγμα ολικού αίματος τοποθετείται εντός της κυβέτας και μια σταθερή (μη μετακινούμενη) ακίδα συνδεδεμένη με ένα σύρμα βυθίζεται εντός του δείγματος. Όταν το δίκτυο του ινώδους αρχίζει να σχηματίζεται, φέρνει σε έμμεση επαφή την κυβέτα με την ακίδα σε έναν ενιαίο σχηματισμό που ταλαντώνεται μαζί με τον σχηματισμένο θρόμβο. Η κίνηση της κυβέτας που ταλαντεύεται μεταφέρεται στην ακίδα μόνο όταν ο σχηματισμός δίκτυο ινώδους-αιμοπεταλίων έχει φέρει σε έμμεση επαφή την κυβέτα με την ακίδα. Η ισχύς αυτών των δεσμών ινώδους-αιμοπεταλίων επηρεάζει το μέγεθος της κίνησης της ακίδας, κατά τέτοιο τρόπο ώστε ανθεκτικοί θρόμβοι μετακινούν την ακίδα και την κυβέτα ως έναν ενιαίο σχηματισμό χωρίς διαφορά φάσης. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το μέγεθος του γραφήματος που παράγεται από την καταγραφή αυτής της κίνησης είναι ευθέως ανάλογο της ισχύος του σχηματισμένου θρόμβου. Καθώς ο θρόμβος συστέλλεται ή λύεται αυτοί οι δεσμοί σπάζουν και η μεταφορά της κίνησης από την κυβέτα προς την ακίδα μειώνεται. Η ταλάντωση της ακίδας μετατρέπεται από έναν μηχανικό-ηλεκτρικό μετατροπέα σε ηλεκτρικό σήμα και κατόπιν καταγράφεται από έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή και μετατρέπεται σε αναγνώσιμο αποτέλεσμα [26].

Όπως σε κάθε μέθοδο η οποία περιλαμβάνει ένα σύνολο κλινικών και εργαστηριακών βημάτων και η οποία εφαρμόζεται σε ένα μεγάλο εύρος κλινικών εφαρμογών, η ομογενοποίηση της τεχνικής και των αποτελεσμάτων της ώστε να είναι συγκρίσιμα, αποτελεί πρωταρχικό και απαραίτητο στοιχείο στην καθιέρωση και πλήρη αποδοχή της μεθόδου.

Αρχικά συνεκτιμώνται οι διαφορές στις εργαστηριακές τιμές που λαμβάνονται από την εφαρμογή της μεθόδου από τους δύο ευρύτερα χρησιμοποιούμενους τύπους συσκευών. Πρόσφατες μελέτες οι οποίες συγκρίνουν την εφαρμογή των ROTEM® και TEG® σε ίδια δείγματα αίματος αναφέρουν κλινικά σημαντικές διαφορές στις τιμές που ελήφθησαν χωρίς εξωγενή ενεργοποίηση. Το σύστημα ROTEM® παρήγαγε τιμές σημαντικά μικρότερες όσον αφορά τον χρόνο πήξης και μεγαλύτερες όσον αφορά τη γωνία άλφα, το μέγιστο εύρος και τη σταθερότητα του θρόμβου σε σχέση με τις τιμές του συστήματος TEG σε ίδια δείγματα πλάσματος. Η χρήση του αντιδραστηρίου Celite έτεινε να μειώσει τις διαφορές μεταξύ των δύο συσκευών [26].

Επίσης έχουν αναφερθεί διαφορές στις εργαστηριακές τιμές που ελήφθησαν από την εφαρμογή του συστήματος TEG μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών, διαφορές που αποδεικνύουν και μια αναμενόμενη αλλαγή του αιμοστατικού μηχανισμού και του οργανισμού γενικότερα με την ηλικιακή αύξηση. Αυτές οι διαφορές μπορούν να αποδοθούν σε μια ηλικιακά εξαρτώμενη μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Οι εργαστηριακές τιμές της θρομβοελαστογραφίας μεταβάλλονται σε ένα ποσοστό 20-40% προς την υπέρ-πηκτική κατεύθυνση σε άτομα ηλικίας 80 ετών, σε σύγκριση με τιμές που λαμβάνονται σε άτομα ηλικίας 20 ετών. Η θρομβοελαστογραφία παρουσιάζει επίσης σημαντικές διαφορές ανάλογα με το φύλο, αναδεικνύοντας μια σημαντική τάση αύξησης της πηκτικότητας, όπου στη μια πλευρά του φάσματος τοποθετούνται οι άντρες, στη συνέχεια οι μη έγκυες γυναίκες και εν τέλη οι γυναίκες κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης τους. Τέλος υπάρχουν μελέτες που αποδίδουν τελείως διαφορετικές τιμές αναφοράς στα θρομβοελαστογραφικά test βρεφών και παιδιών [29].

Σημαντικό ρόλο έχουν ακόμη και οι διάφορες παραλλαγές στην τεχνική και διεξαγωγή της θρομβοελαστογραφίας για την μεταβολή στις καταγραφόμενες παραμέτρους. Υπάρχουν μελέτες που αφορούν την επίδραση της σταθερότητας των δειγμάτων αίματος πριν την διενέργεια του θρομβοελαστογραφικού test, της χρήσης δειγμάτων αίματος από επανειλημμένες αιμοληψίες στους ίδιους ασθενείς καθώς και της inter-assay variability με τη χρήση ολικού αίματος με ή χωρίς την προσθήκη celite, τη χρήση ιοντικού παράγοντα ή τροποποιήσεων της θρομβοελαστογραφίας. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν μια περίοδο 30 περίπου λεπτών από τη στιγμή της αιμοληψίας κατά την οποία τα δείγματα θεωρούνται ασταθή και αντίστοιχα συμφωνούν ότι όλοι οι παράμετροι παρουσιάζουν μια σταθερότητα στο χρονικό διάστημα 30 έως 90 λεπτών μετά τη λήψη του δείγματος [26,29]. Επανειλημμένα test του ίδιου δείγματος με ή χωρίς τη χρήση celite απέδειξαν μια σημαντική τάση προς υπερπηκτικότητα, ενώ η χρήση ιστικού παράγοντα ή του τροποποιημένου θρομβοελαστογραφικού test δεν ανέδειξαν

σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους. Δείγματα που εξετάστηκαν μετά την “ασταθή” περίοδο των 30 λεπτών ανέδειξαν εξαιρετικά ποσοστά επαναληψιμότητας για όλες τις παραμέτρους. Υπάρχουν επίσης αναφορές για διαφορές στις θρομβοελαστογραφικές παραμέτρους με τη χρήση αρτηριακού ή φλεβικού αίματος και μάλιστα οι διαφορές αυτές δεν φαίνονται να αποδίδονται στη διαφορετική περιεκτικότητα σε οξυγόνο. Οι σχετικές μελέτες αποδίδουν τις παρατηρούμενες διαφορές στην διαφορά ενδοαυλικής διαμέτρου μεταξύ φλεβών και αρτηριών και πιθανότατα στις διαφορετικές μηχανικές δυνάμεις που ασκούνται εντός του αυλού [31].

Η εισαγωγή της θρομβοελαστογραφίας στα πλαίσια της εργαστηριακής μελέτης του πηκτικού μηχανισμού ανέδειξε και μια νέα σειρά προβλημάτων που σχετίζονταν με τη χρήση ολικού αίματος με ή χωρίς προσθήκη κιτρικού άλατος ως αντιπηκτικού μέσου. Οι πρώτες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση ολικού αίματος χωρίς άλλες προσθήκες οδηγούσαν σε πιο αξιόπιστα θρομβοελαστογραφικά αποτελέσματα. Ωστόσο αν η άμεση χρήση του δείγματος δεν είναι δυνατή, τα δείγματα με την προσθήκη κιτρικού άλατος μπορούν να χρησιμοποιηθούν εφόσον προστεθούν εκ νέου ιόντα ασβεστίου εντός 1-8 ωρών. Η “παρακμάζουσα” πορεία των δειγμάτων αίματος με χρήση άλατος του κιτρικού οξέος, αποδόθηκε στην ανεπαρκή αναστολή της ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού και αποδείχτηκε επίσης ότι σε υγιείς δότες τα δείγματα αίματος με προσθήκη κιτρικού άλατος μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, εφόσον αποθηκεύονταν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά ή στους 4 βαθμούς Κελσίου έως και 150 λεπτά μετά την αιμοληψία. Τα δείγματα αυτά έδιναν όμοια αποτελέσματα με τα δείγματα που παράγονταν με τη χρήση ολικού αίματος χωρίς καμία προσθήκη χημικών συντηρητικών [17].

Άλλες τεχνικές λεπτομέρειες, όπως η χρήση διαφορετικών αντιδραστηρίων ως παράγοντες ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης στη θρομβοελαστογραφία μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορές στις τιμές των παραμέτρων της μεθόδου. Η χρήση ιστικού παράγοντα (TF) για παράδειγμα, σε μικρές συγκεντρώσεις στη θρομβοελαστογραφία χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την παρακολούθηση των αλλαγών του ενεργοποιημένου παράγοντα VII. Κατόπιν παρατήρησης όμως έγινε αντιληπτό ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις ιστικού παράγοντα είναι πιθανό να ανταποκρίνονται ικανοποιητικότερα στην παρακολούθηση ασθενών με διαταραχή αιμόστασης.

Τέλος, η εισαγωγή των νέων συσκευών θρομβοελαστογραφίας με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών έδωσε τη δυνατότητα για τον καθορισμό τιμών αναφοράς μεταξύ των ειδικών κλινικών και εργαστηριακών κέντρων. Μια μελέτη που έγινε με σκοπό την διερεύνηση της inter-assay variability της μεθόδου καθώς και του εύρους των τιμών στα ειδικά EXTEM και INTEM test μεταξύ διαφορετικών κέντρων απέδειξε ότι η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων ήταν εξαρτημένη από μια σταθερά παραλλαγής (coefficient of variation) όσον αφορά τις διαφορετικές παραμέτρους ως ακολούθως: 1-5% για τη γωνία άλφα (α angle) και την μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (MCF), 3-12% για τον χρόνο πήξης (CT) και τον χρόνο σχηματισμού θρόμβου (CFT) και τέλος 6-13%

για το test FIBTEM (μελέτης ινωδόλυσης). Τα δείγματα αίματος με τη προσθήκη κιτρικού άλατος παρέμεναν σταθερά για τη χρήση στο σύστημα ROTEM για διάστημα 6 ωρών από την αιμοληψία [29].

Η περιστροφική θρομβοελαστομετρία είναι η αναπαράσταση, σε γράφημα (βλ. εικόνα 15), των πηκτικών και ελαστικών μεταβολών κατά την διαδικασία πολυμερισμού του ινώδους. Οι μεταβλητές του θρόμβου καθόλη τη διαδικασία είναι η ταχύτητα, το μέγεθος και η αντοχή του θρόμβου.

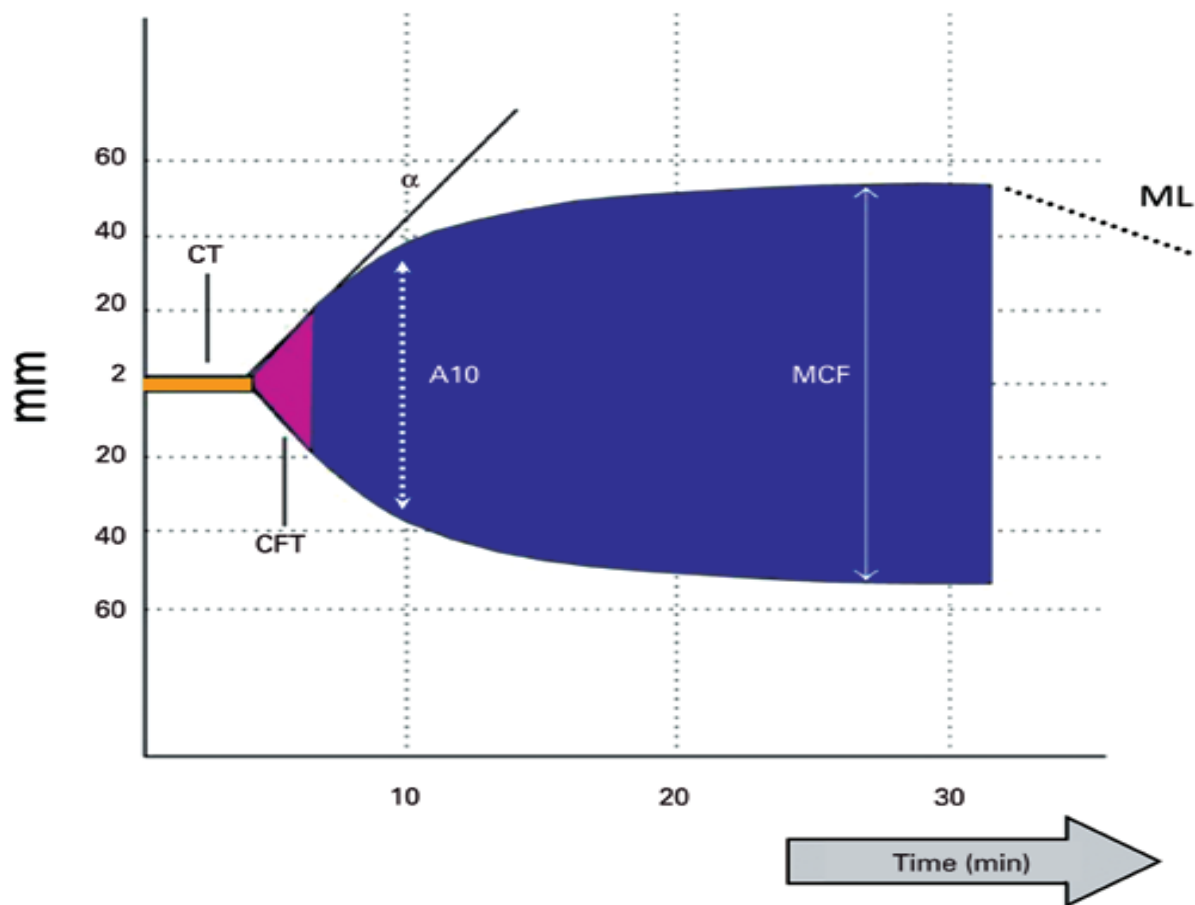
Ο πηκτικός χρόνος (CT) από τα 0 έως τα 2 mm ανταποκρίνεται στο αρχικό στάδιο της ανάλυσης και μέχρι την αρχή του σχηματισμού του θρόμβου. Στη φάση αυτή γίνεται εκτίμηση των παραγόντων πήξης και της δράσης της ηπαρίνης.

Ο χρόνος σχηματισμού του θρόμβου (CFT) που απαιτείται για την αύξηση του μεγέθους από τα 2 έως τα 20 mm και αντιπροσωπεύει την κίνηση του σχηματισμού θρομβίνης, τον πολυμερισμό του ινώδους και τη σταθεροποίηση του θρόμβου μέσω της δράσης των αιμοπεταλίων, του ινωδογόνου και του παράγοντα XIII.

Η γωνία α (alpha angle) είναι η γωνία που περιγράφει και εξαρτάται από την πηκτική κατάσταση του ασθενή. Όσο οξύτερη είναι η γωνία τόσο πιο υποπηκτικός ο ασθενής και αντίθετα τόσο τείνει προς την υπερπηκτικότητα.

Η μέγιστη σκληρότητα θρόμβου (MCF) εκτείνεται από τα 20 έως τα 30 mm και αποτελεί το φαρδύτερο σημείο του γραφήματος. Είναι η επακόλουθη φάση της CFT και αντιπροσωπεύει την πλήρη σταθεροποίηση του θρόμβου ως επακόλουθο του πολυμερισμού του ινώδους, καταδεικνύοντας την σύσταση και την ποιότητα του θρόμβου γίνεται και αντιληπτή η πηκτική κατάσταση του ασθενούς.

Η μέγιστη λύση (ML) αντιπροσωπεύει τη φάση μείωσης σταθερότητας του θρόμβου κατόπιν της MCF. Ανάλογα με το αν η ML καταλαμβάνει το 15% ή λιγότερο εξάγεται το αποτέλεσμα αν η ινωδόλυση είναι φυσιολογική ή υπερδραστήρια αντίστοιχα.

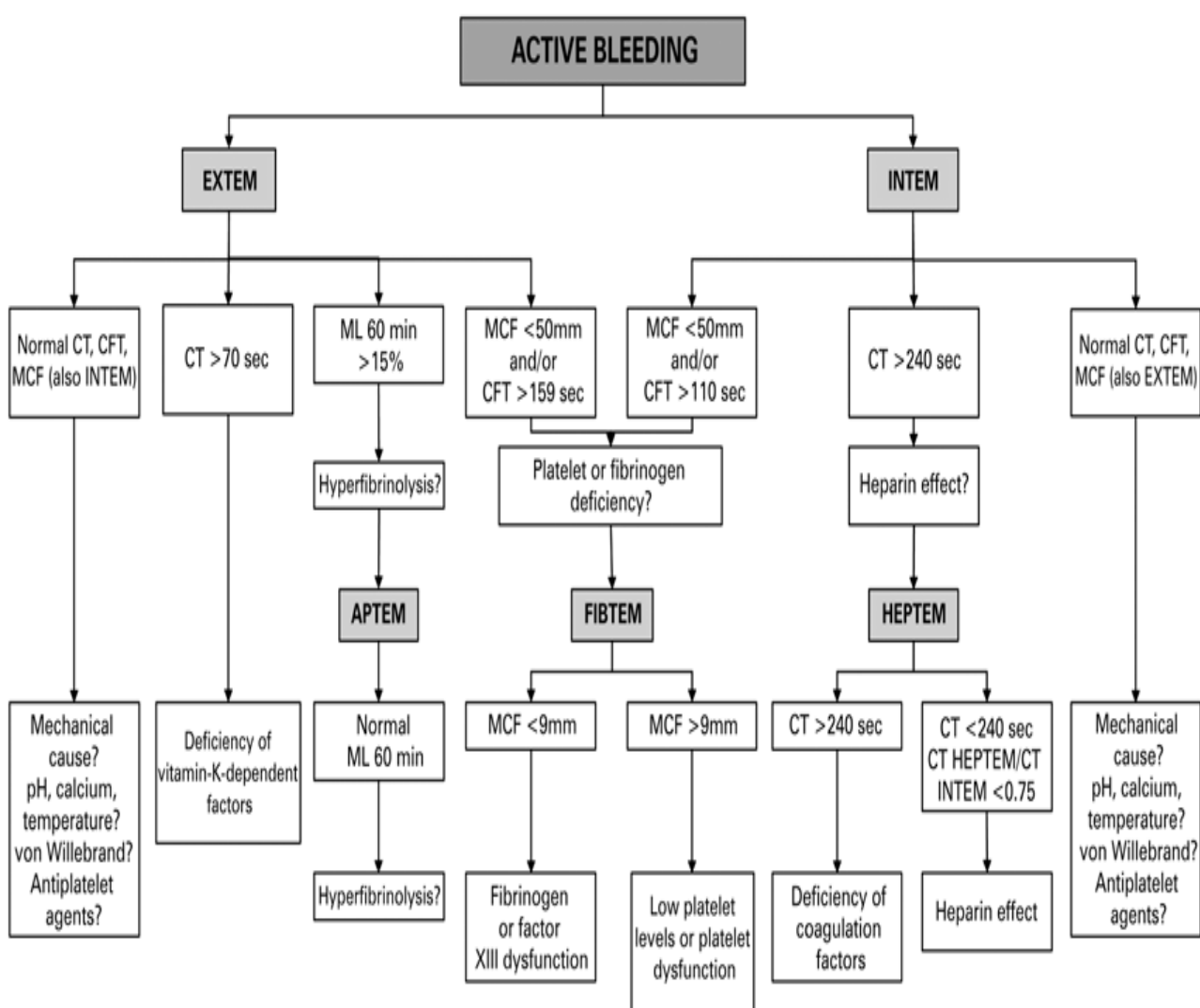


Εικόνα 15: Παράμετροι περιστρεφόμενης Θρομβοελαστομετρίας [17].

Η εφαρμογή των προαναφερθεισών μεταβλητών γίνεται μέσω των τεστ πραγματικού χρόνου του ROTEM®: INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTM και APTEM (βλ. εικόνα 17).

- INTEM: Η ενεργοποίηση του αίματος γίνεται κατά την φάση επαφής μέσω ελλαγικού οξέως. Το τεστ έχει ευαισθησία στην ενδογενή οδό της πήξης και αξιολογεί τους παράγοντες XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I και τον παράγοντα vWF.
- EXTEM: Η ενεργοποίηση του δείγματος γίνεται μέσω προσθήκης θρομβοπλαστίνης ή ιστικού παράγοντα, με αποτέλεσμα την έναρξη του σχηματισμού θρόμβου μέσα σε 70 δευτερόλεπτα. Από τις υπάρχουσες δοκιμασίες είναι η πιο ευαίσθητη στην ινωδόλυση και αποτελεί screening test της εξωγενούς οδού της πήξης, δηλαδή των παραγόντων II, VII, IX, X.
- FIBTEM: Η ενεργοποίηση είναι παρεμφερής με αυτή της δοκιμασίας EXTEM. Με την επιπλέον προσθήκη κυτοχαλαζίνης D στο δείγμα αναστέλλεται η λειτουργία των αιμοπεταλίων επιτρέποντας την μεμονωμένη ενεργοποίηση του ινωδογόνου, ώστε ο προκληθείς θρόμβος να εξαρτάται μόνο από τον πολυμερισμό του ινώδους.

- **HEPTEM:** Η ενεργοποίηση του δείγματος είναι παρεμφερής με την δοκιμασία INTEM με προσθήκη ηπαρίνης στο δείγμα, επιτρέποντας την αναγνώριση προβλημάτων στο μηχανισμό αιμόστασης ακόμα και παρουσία ηπαρίνης. Η διαφορά χρόνου πήξης μεταξύ HEPTEM και INTEM επιβεβαιώνει την ύπαρξη ηπαρίνης στο δείγμα.
- **APTEM:** Η ενεργοποίηση του δείγματος γίνεται με όμοια μέθοδο με την δοκιμασία EXTEM. Με την προσθήκη απροτινίνης στο δείγμα επιτυγχάνεται αναστολή της ινωδόλυσης. Σε περίπτωση σαφούς βελτίωσης του θρόμβου στην APTEM συγκριτικά με την EXTEM ανιχνεύεται υπέρ-ινωδόλυση και αξιολογείται η αναγκαιότητα χορήγησης αντιινωδολυτικών φαρμάκων [17].



Εικόνα 17: Διαγνωστικός αλγόριθμος Θρομβοελαστομετρίας [17].

2.2.1 PFA-100

Ο αναλυτής PFA-100 μελετά τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων κάτω από συνθήκες shear stress, προσομοιώνοντας τις in vivo συνθήκες. Ως δοκιμασία τείνει να αντικαταστήσει τη μέτρηση του χρόνου ροής. Μετράει ουσιαστικά τον χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθεί η θρόμβωση ενός τριχοειδούς αγγείου (closure time) από ενεργοποιημένα ΑΜΠ του δείγματος. Δείγμα του ασθενούς σε κιτρικό φέρεται με μια αντλία μέσα σε μια ειδική κασέτα, η οποία κλείνει με μια μεμβράνη που είναι επικαλυμμένη με κολλαγόνο και επινεφρίνη ή ADP και φέρει οπή στο κέντρο της. Στη συνέχεια μετράται ο χρόνος που απαιτείται για την πλήρη απόφραξη της οπής με δημιουργία θρόμβου από τα διερχόμενα αιμοπετάλια που προσκολλώνται στην μεμβράνη. Το σύστημα και η δοκιμασία χαρακτηρίζονται από απλότητα, ταχύτητα, ευαισθησία και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα στην in vitro μελέτη της αρχικής αιμόστασης και ειδικά στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, είναι μια χρήσιμη μέθοδος για τον προεγχειρητικό έλεγχο, τον έλεγχο αποτελεσματικότητας των χορηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και για τη διερεύνηση της νόσου vWF [2,6].

Κεφάλαιο 3

Διατροφικές διαταραχές

Η ψυχιατρική επιστήμη αποτελεί έναν ιδιαίτερο κλάδο της ιατρικής, όπου πολλοί από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που την διέπουν δεν έχουν πλήρως μελετηθεί και οι ασθένειες τις οποίες εξετάζει έχουν εκφάνσεις που ξεπερνούν τις οργανικές και σωματικές διαταραχές. Πολλά νοσήματα της ψυχιατρικής έχουν διαπιστωμένους ή πιθανολογούμενους συσχετισμούς με κλινικά νοσήματα και εργαστηριακές εξετάσεις με παθολογική εμφάνιση. Πιο συγκεκριμένα, ένας από τους τομείς της ψυχιατρικής με αδιευκρίνιστη πιθανολογούμενη συσχέτιση με την αιματολογία και τις διαταραχές της αιμόστασης είναι οι ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές λήψης τροφής.

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής (eating disorders) αφορούν σε εκείνες τις περιπτώσεις που η διαταραγμένη συμπεριφορά σίτισης θεωρείται νόσημα, επειδή συνοδεύεται από καθορισμένες συμπεριφορές και ψυχολογικές εκδηλώσεις που καταδεικνύουν προβλέψιμη πορεία και εξέλιξη. Επίσης, οι ίδιοι οι πάσχοντες, οι λειτουργοί υγείας και το περιβάλλον τους θεωρούν ότι οι εκδηλώσεις αυτές συνιστούν κλινικό πρόβλημα προς αντιμετώπιση.

Δυο είναι οι βασικότερες νοσολογικές οντότητες που παρατηρούνται στις διαταραχές λήψης τροφής. Η ψυχογενής ανορεξία (ΨΑ) ή *anorexia nervosa* (AN) και η ψυχογενής βουλιμία (ΨΒ) ή *bulimia nervosa* (BN) [9]. Στους πάσχοντες από ψυχογενή ανορεξία και βουλιμία εκδηλώνονται μεγάλες διαταραχές στο δείκτη μάζας σώματος (BMI/ΔΜΣ) και διαταραγμένη αντίληψη της εικόνας σώματος την οποία παρουσιάζουν. Ειδικότερα λόγω της βαρύτητας των παθήσεων αυτών και ειδικά της ανορεξίας για τον οργανισμό, προκύπτει ένα σύνολο κλινικών εκδηλώσεων. Προκύπτει επίσης, διαταραγμένη εικόνα εργαστηριακών εξετάσεων οι οποίες πιθανόν να υποδηλώνουν κινδύνους για το αιματολογικό προφίλ του εκάστοτε ασθενούς. Συγκεκριμένα εμφανίζονται διαταραγμένες συμπεριφορές, σκέψεις και συναισθήματα σε σχέση με την τροφή και το σωματικό βάρος. Αφορούν στον τρόπο που το πάσχον άτομο επιλέγει το φαγητό του και τρέφεται με αυτό, σε συνάρτηση με την επιθυμία του να ρυθμίσει το βάρος και τη σωματική του εικόνα. Αποτέλεσμα της διαταραγμένης συμπεριφοράς είναι να προκύπτουν σοβαρές επιπτώσεις στην σωματική υγεία.

Η ταξινόμησή τους γίνεται με βάση το ταξινομικό σύστημα της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρίας DSM-IV και παρουσιάζει δυο βασικά θέματα. Πρώτον, πολλοί ασθενείς μεταπίπτουν από τη μια μορφή της διαταραχής στην άλλη και δεύτερον

μεγάλος αριθμός ασθενών δεν πληρεί τα πλήρη διαγνωστικά κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας [9].

Η σχέση διαταραχών της αιμόστασης και ψυχογενούς ανορεξίας έχει μελετηθεί σποραδικά και σε μικρό βαθμό. Για τους ασθενείς αυτούς, ιδιαίτερα λόγω του βεβαρημένου της κατάστασής τους, πρέπει να διαλευκανθεί αν χρειάζεται και αν ναι, ποιο είναι το είδος των εξετάσεων και δοκιμασιών που πιθανώς θα ωφελήσουν να εισαχθούν στο πρωτόκολλο εξετάσεων του εκάστοτε ασθενή, πέραν των ήδη εκτελούμενων, ώστε να μπορεί να προσδιοριστεί η ανάγκη για πιθανή θρομβοπροφύλαξη και να αξιολογηθεί ο αιμορραγικός ή θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών αυτών. Μια αξιόπιστη βάση θα ήταν η δοκιμασία της θρομβοελαστογραφίας και σε περίπτωση παθολογικών αποτελεσμάτων, ο περαιτέρω αιματολογικός έλεγχος του ασθενή μαζί με τη διεξαγωγή κλινικής συνεκτίμησης.

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ένα διαδεδομένο διαγνωστικό εργαλείο των πιθανών προβλημάτων υγείας ενός ατόμου σε σχέση με το βάρος του. Η απώλεια βάρους κάτω από την κατώτερη τιμή του φυσιολογικού πρέπει να θέσει την υποψία υποκείμενης ψυχογενούς ανορεξίας και βάρος μικρότερο από το 85% του ιδανικού βάρους σώματος αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο ΨΑ. Ο υπολογισμός του BMI δίνεται από το βάρος σε κιλά προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα:

$$\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρος (kg)} / (\text{ύψος})^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Ο ΔΜΣ είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος μετάφρασης του βαθμού της υποθρεψίας. Τιμές της τάξης του 20 έως 25 είναι φυσιολογικές, ενώ για τιμές μικρότερες του 15 υπάρχει ανάγκη εισαγωγής σε νοσοκομείο. Τιμές μεταξύ 10 και 12 δείχνουν πολύ σοβαρή κατάσταση και κίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς.

3.1 Ψυχογενής Βουλιμία

Ο όρος ψυχογενής βουλιμία ετυμολογικά προέρχεται από τις λέξεις βους και λιμός. Εισήχθη στην ψυχιατρική το 1979 από τον Gerald Russel, με κλινικές περιγραφές της διαταραχής να υπάρχουν ήδη από τον 18ο αιώνα. Η ψυχογενής βουλιμία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπερβολικής και ανεξέλεγκτης κατανάλωσης τροφής. Συνακόλουθα, παρουσιάζονται συμπεριφορές που στοχεύουν στην αντιστροφή της υπερφαγίας με σκοπό την αποτροπή αύξησης βάρους. Οι τύποι βουλιμίας ορίζονται ως καθαρτικός με το πάσχον άτομο να καταφεύγει σε αυτοπροκαλούμενους εμέτους, κατάχρηση υπακτικών, διουρητικά ή υποκλεισμούς κατά τη διάρκεια του επεισοδίου και μη καθαρτικός, όπου ο ασθενής καταφεύγει σε παθολογικές αντιρροπιστικές συμπεριφορές που δεν περιλαμβάνουν εμέτους, διουρητικά ή υποκλεισμούς.

Η ταξινόμηση της ασθένειας γίνεται βάση των DSM-IV και τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής είναι:

- Επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπερφαγίας όπου υφίστανται αμφότερη πρόσληψη ποσότητας τροφής σε ορισμένη χρονική περίοδο σαφώς μεγαλύτερης από το φυσιολογικό και αίσθημα έλλειψης ελέγχου της σίτισης κατά την διάρκεια του επεισοδίου χωρίς το άτομο να μπορεί να ελέγξει τι και πόσο τρώει.
- Επαναλαμβανόμενη παθολογική αντιρροπιστική συμπεριφορά, με στόχο την αποτροπή αύξησης βάρους, όπως αυτοπροκαλούμενοι εμετοί, κατάχρηση καθαρτικών, διουρητικών, υποκλυσμών, δίαιτα και υπέρμετρη σωματική άσκηση.
- Τουλάχιστον δυο πλήρη επεισόδια την εβδομάδα για διάστημα 3 μηνών.
- Αυτοαξιολόγηση η οποία επηρεάζεται υπέρμετρα από το σχήμα και το βάρος του σώματος.
- Η διαταραχή δεν εμφανίζεται αποκλειστικά κατά την διάρκεια επεισοδίων ψυχογενούς ανορεξίας.

Τα αίτια της βουλιμίας φαίνεται από μελέτες σε διδύμους ότι έχουν ισχυρή κληρονομική συσχέτιση, με τη συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση βουλιμίας να εκτιμάται άνω του 50%. Συνεπικουρικό και εξίσου σημαντικό ρόλο παίζουν οι περιβαλλοντικές συνθήκες, με επικρατέστερες το οικογενειακό περιβάλλον, την απόρριψη από το άμεσο κοινωνικό σύνολο, λόγω εμφάνισης και την χαμηλή αυτο-εκτίμηση του ατόμου.

Η κλινική εικόνα της διαταραχής έχει ως κυρίαρχο σύμπτωμα το βουλιμικό επεισόδιο. Κατά τη διάρκεια του καταναλώνεται από τον ασθενή τροφή παρορμητικά, με έλλειψη ελέγχου στην ποσότητα ή στην δυνατότητα να σταματήσει και συνήθως απώλεια ελέγχου και στην ποιότητα της προσλαμβανόμενης τροφής. Το επεισόδιο περιλαμβάνει συνήθως τροφές που το άτομο αποφεύγει γιατί θεωρούνται παχυντικές και τρώει υπερβολικές ποσότητες χωρίς να έχει επαρκή μάσηση ή σωστή προετοιμασία και σερβίρισμα του φαγητού. Τα επεισόδια υπερφαγίας ακολουθούν περιόδους περιορισμού της διατροφής με σκοπό την απώλεια βάρους και την επίτευξη ενός ιδανικού προτύπου εμφάνισης και εκτός από αντιρροπιστικές συμπεριφορές προκαλούν στο άτομο έντονο φόβο, αίσθημα αποτυχίας και ντροπής από τα οποία "πηγάζει" η αγωνιώδης προσπάθεια για επανάκτηση του ελέγχου της διατροφής. Η προσπάθεια αυτή οδηγεί σε νέο φαύλο κύκλο δίαιτας-βουλιμίας. Εντός δεκαετίας το 70% των ασθενών με ψυχογενή βουλιμία έχει αναρρώσει πλήρως, το 20% παρουσιάζει υποκλινικά συμπτώματα, ενώ στο 10% η νόσος εμμένει. Η θνητότητα στην δεκαετία είναι χαμηλή με 0,4%.

Η θεραπεία των ασθενών με ΨΒ σπάνια απαιτεί νοσηλεία και χρειάζεται μόνο για την αντιμετώπιση επικίνδυνων για τη ζωή ιατρικών επιπλοκών. Θεραπεία εκλογής για τη νόσο, ιδιαίτερα για ενήλικες, θεωρείται η γνωσιακή -συμπεριφορική θεραπεία και για τις έφηβες ασθενείς ενδείκνυται και η οικογενειακή θεραπεία συστημικής κατεύθυνσης. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε κάθε περίπτωση κρίνεται με βάση την ομαλοποίηση της διατροφής και τη μεταβολή των πεπτοιθήσεων για το σχήμα και το βάρος του σώματος [8,9].

3.2 Ψυχογενής Ανορεξία

Η ψυχογενής ανορεξία (anorexia nervosa) πρώτη φορά περιγράφει από τον Gull το 1874 και είναι μια σοβαρή ψυχική ασθένεια με υψηλό ποσοστό παρενεργειών και το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις υπόλοιπες ψυχιατρικές νόσους. Αποτελεί μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μεγάλη απώλεια βάρους, με ταυτόχρονη άρνηση του ατόμου να διατηρήσει το ελάχιστο φυσιολογικό βάρος για το ύψος και την ηλικία του και περιλαμβάνει τις εκφάνσεις του περιοριστικού τύπου και του υπερφαγικού/ καθαρτικού τύπου. Η συμπεριφορά αυτή συνοδεύεται από έντονη και αδικαιολόγητη αγωνία για πιθανή αύξηση του σωματικού βάρους και διαταραχή στον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται το σώμα του. Συχνά, το άτομο λόγω της φύσης της πάθησης αρνείται να υποβληθεί σε θεραπεία, μη αποδεχόμενο το παθολογικό της κατάστασής του και αντιστέκεται στις προτεινόμενες ιατρικές παρεμβάσεις[8].

3.2.1 Ταξινόμηση- Επιδημιολογία

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την ταξινόμηση της ΨΑ κατά DSM-IV και Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ICD-10 περιλαμβάνουν τα εξής:

Κατά DSM-IV:

- 1) Το άτομο αρνείται να διατηρήσει το βάρος του σώματος του στο, ή πάνω από ένα ελάχιστο φυσιολογικό βάρος για την ηλικία και το ύψος του.
- 2) Παρατηρείται έντονος φόβος του ατόμου μήπως αποκτήσει βάρος ή παχύνει, ακόμα και όταν το βάρος του είναι κάτω από το κανονικό (λιποβαρές).
- 3) Σε γυναίκες οι οποίες ηλικιακά βρίσκονται μετά την έναρξη της περιόδου παρουσιάζεται πρόβλημα αμηνόρροιας, δηλαδή απουσία τουλάχιστον τριών διαδοχικών εμμηνορρυσιών (τριών κύκλων).

4) Διαταραχή στον τρόπο που το άτομο βιώνει το βάρος ή το σχήμα του σώματος του, με αδικαιολόγητη υπεραξιολόγηση και επίδραση του σωματικού βάρους και σχήματος στην εκτίμηση του εαυτού του ή στην άρνηση της σοβαρότητας του τωρινού χαμηλού σωματικού βάρους.

Κατά τον ΠΟΥ και το σύστημα ICD-10 κατά την ψυχογενή ανορεξία F50:

- α) Η απώλεια βάρους είναι αυτοπροκλητή με την αποφυγή φαγητών που "παχαίνουν".
- β) Έγερση αντίληψης ότι το άτομο είναι πολύ παχύ και μια εισβολή φόβου για το πάχος, η οποία οδηγεί στην τοποθέτηση κατώτατων ορίων βάρους σώματος.
- γ) Υπάρχει απώλεια βάρους που οδηγεί σε μια μείωση βάρους τουλάχιστον 15% λιγότερο από το κανονικό για την ηλικία και το ύψος.
- δ) Μια εκτεταμένη ενδοκρινική διαταραχή που περιλαμβάνει τον υποθαλαμο-υποφυσιογοναδικό άξονα εκδηλώνεται στις γυναίκες (αμηνόρροια), ενώ στους άνδρες παρουσιάζεται απώλεια του σεξουαλικού ενδιαφέροντος και της ικανότητας [10,12].

Επιδημιολογικά η ΨΑ δεν είναι συχνή ασθένεια. Βάσει εκτιμήσεων, ο δια βίου επιπολασμός έχει υπολογιστεί στο 1,20-2,2% του πληθυσμού των γυναικών. Ο δείκτης επιπολασμού για νέες γυναίκες κυμαίνεται περίπου στο 0,3%. Η ετήσια επίπτωση πρώτης νόσησης κυμαίνεται στις 1,8 περιπτώσεις ανδρών και 14,6 περιπτώσεις γυναικών ανά 100.000 άτομα στον γενικό πληθυσμό, με σαφή αύξηση στα άτομα κατά την εφηβική και πρώτη νεανική ηλικία (έως και 270 νέες περιπτώσεις ψυχογενούς ανορεξίας ανά 100.000 κορίτσια). Όσον αφορά την επικράτηση της νόσου έρευνες ανέφεραν ότι αναφορικά με το φύλο, η αναλογία ανδρών/γυναικών κυμαίνεται μεταξύ 5-10% για άνδρες ασθενείς και μεταξύ 90-95% για γυναίκες ασθενείς. Ως εκ τούτου είναι σαφής η συντριπτική πλειοψηφία γυναικών ασθενών [9,27]. Η φυλή με τη συχνότερη εμφάνιση της διαταραχής φαίνεται να είναι η καυκάσια και τα άτομα ανήκουν κυρίως σε υψηλότερες εισοδηματικά τάξεις. Πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν θεωρηθεί οι γενετικοί, οι κοινωνικοί-πολιτισμικοί, το οικογενειακό περιβάλλον/σχέσεις με τους γονείς, καθώς και δυσκολίες κοινωνικοποίησης και η μειωμένη αυτοπεποίθηση [11].

Ιατρικές επιπλοκές υγείας της ψυχογενούς ανορεξίας	
Σύστημα	Επιπλοκή
Καρδιαγγειακό	Υπόταση και ορθοστατική υπόταση, βραδυκαρδία και ακροκυάνωση. Κίνδυνο καρδιακής ανακοπής.
Νευρικό	ΚΝΣ: Οργανικό ψυχοσύνδρομο και σπανιότερα επιληπτικές κρίσεις και εικόνα ψευδοατροφίας. ΠΝΣ: Μυοπάθεια λόγω έλλειψης μαγνησίου, ασβεστίου και φωσφόρου.
Ενδοκρινικό	Διακοπή του μεταβολικού κύκλου των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα ο ρυθμός έκκρισης των γοναδοτροπινών από την υπόφυση να επιστρέφει στα προεφηβικά επίπεδα και έτσι να εμφανίζεται αμηνόρροια. Αύξηση κορτιζόλης, υπογλυκαιμία, υπερχοληστεριναιμία, υποθερμία, μείωση των επιπέδων λεπτίνης.
Μυοσκελετικό	Ο περιορισμός της τροφής, σε συνδυασμό με τη χαμηλή συγκέντρωση οιστρογόνων και την υπερκορτιζολαιμία, οδηγεί στη μείωση της οστικής μάζας. Σε νεαρές έφηβες προκαλείται αναστολή της αύξησης του ύψους. Στις ενήλικες γυναίκες εμφάνιση πρώιμης οστεοπόρωσης, με συνέπεια αυτόματα κατάγματα, μείωση του ύψους και χρόνια οσφυαλγία.
Πεπτικό	Μείωση της γαστρικής και εντερικής κινητικότητας, με αποτέλεσμα τη δυσπεψία και αίσθημα κορεσμού δυσανάλογο με το μέγεθος του γεύματος, δυσκοιλιότητα.
Δέρμα	Ξηρότητα του δέρματος, υπέρχρωση λόγω υπερκαρωτιναιμίας και υπερτρίχωση με λεπτές, άχρωμες τρίχες που εμφανίζονται κυρίως στην πλάτη, την κοιλιακή χώρα και τον πήχη. Οιδήματα από υπολευκωματιταιμία.
Αιμοποιητικό	Λευκοπενία, ήπια αναιμία και θρομβοκυττοπενία. Σε βαριές περιπτώσεις αναστολή λειτουργίας του μυελού των οστών.
Ουροποιητικό	Νυκτουρία και συχνουρία.

Πίνακας 5: Επιπλοκές υγείας στην Anorexia Nervosa [8].

3.2.2 Εργαστηριακές Εξετάσεις

Από εργαστηριακής πλευράς, η ψυχογενής ανορεξία χαρακτηρίζεται από πληθώρα εργαστηριακών ευρημάτων με ελλείψεις σε ηλεκτρολύτες και μέταλλα, συνήθως άμεσα σχετιζόμενων με την μεγάλη απώλεια βάρους και τις ζημιογόνες πρακτικές των ασθενών, όπως για παράδειγμα καθαρτικές συμπεριφορές. Συνήθη εργαστηριακά ευρήματα σε εισαχθέντες ασθενείς φαίνεται να είναι η αναιμία (83%) με αιματοκρίτη

χαμηλότερο του 37%, η λευκοπενία (σε ποσοστό 79% των ασθενών) και η ουδετεροπενία. Ακόμη, στα πλαίσια πιθανών πηκτικών διαταραχών εμφανίζεται θρομβοκυττοπενία σε ποσοστό 25% με τιμές αιμοπεταλίων κάτω των 150.000 [10,19].

Επιπλέον, ως αποτέλεσμα των διατροφικών ακροτήτων, εμφανίζεται ήπια έως σοβαρή μεταβολική αλκάλωση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία και η υποχλωραιμία. Βάσει ερευνών [10], οι ασθενείς με ανορεξία έχουν ελαφρώς μειωμένη φερριτίνη , μειωμένα επίπεδα γλυκόζης με συνέπεια την υπογλυκαιμία και μείωση θυρεοειδικών ορμονών. Παρατηρείται η αύξηση ορμονών όπως της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης, ενώ αντίθετα η μείωση γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης. Παρατηρούνται ακόμη, αυξημένα επίπεδα B12, αύξηση στα επίπεδα του φυλλικού οξέως, της αμυλάσης και της αλβουμίνης. Σε περιπτώσεις με αρκετά αυξημένο INR, φαίνεται να υπάρχει αυξημένη συσχέτιση με τρανσαμινάσες σε επίπεδα τριπλάσια του κανονικού [9,13].

Αξίζει να σταθεί κανείς στα σταθερά χαμηλά επίπεδα μαγγανίου, το οποίο είναι συνδεδεμένο με την ψυχική υγεία από τις αρχές του 1900 και είναι σημαντικό μέταλλο για την καλή λειτουργία των ενζύμων του μεταβολισμού των υδατανθράκων και την ακεραιότητα του συνδετικού ιστού και των κυτταρικών μεμβρανών [10,19]. Η έλλειψή του μπορεί να οδηγήσει σε πληθώρα σοβαρών οργανικών διαταραχών. Συμπληρωματικά, τα σημαντικά μειωμένα επίπεδα ψευδαργύρου-κάτι που παρατηρείται στην ΨΑ και τη σχιζοφρένεια-αποτελούν μια ακόμη σημαντική έλλειψη που κατά την αναπλήρωσή της παρουσιάζεται αύξηση του BMI σε διπλάσιους ρυθμούς, καθώς τα χαμηλά του επίπεδα εμπλέκονται στην μείωση της όρεξης, απώλεια όσφρησης και την μεταβολή της γευστικής αντίληψης [23].

Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η βιταμίνη D, της οποίας τα χαμηλά επίπεδα εμπλέκονται σε επιπλοκές της υγείας των οστών, της ψυχικής υγείας με αυξημένη πιθανότητα κατάθλιψης και πιθανή αύξηση του κινδύνου για ποικίλους τύπους κακοήθειας. Κατά την επανασίτιση, επιπροσθέτως τα επίπεδα των φωσφορικών κατακρημνίζονται με αποτέλεσμα την μυική αδυναμία και σε σοβαρές περιπτώσεις την καρδιακή ανεπάρκεια, συνεπώς θα πρέπει τα επίπεδά του να παρακολουθούνται με προσοχή [10,20].

Η ΨΑ είναι μια διαταραχή, λοιπόν, με πληθώρα επιπλοκών και διαταραχών, οι οποίες όμως αν και εμφανίζονται σε εργαστηριακό επίπεδο δεν παρατηρούνται ή δεν είναι οι προσδοκώμενες σε κλινικό επίπεδο οπότε η περαιτέρω διερεύνηση είναι αναγκαία.

3.2.3 Κλινική Εικόνα

Η ΨΑ είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αρχικά εκδηλώνεται με εκούσιο περιορισμό της προσλαμβανόμενης τροφής, έναντι της απώλειας όρεξης. Η εικόνα των ασθενών μπορεί να παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις από πάσχοντα σε πάσχοντα, όμως υπάρχει ένα κοινό χαρακτηριστικό που παρατηρείται καθολικά. Ο ασθενής προσπαθεί

να μειώσει ή να διατηρήσει το σωματικό του βάρος στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα. Εκτός από τον περιορισμό των προσλαμβανόμενων θερμίδων, οι ασθενείς αποκλείουν τροφές όπως υδατάνθρακες και λίπη, συνδυάζοντας έντονη και παρατεταμένη γυμναστική και ενίοτε ακόμα και πρακτικές στέρησης ύπνου. Στους καθαρτικούς/υπερφαγικούς τύπους οι ασθενείς υποκύπτουν κατά περιόδους σε υπερβάσεις της στερητικής διατροφής ή και σε υπερφαγικά επεισόδια, τα οποία ακολουθούν προκλητοί εμετοί, πιθανόν και σε συνδυασμό με λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Λόγω του υποσιτισμού παρατηρούνται επιπτώσεις στη νοητική λειτουργία του ατόμου. Οι ασθενείς βιώνουν δυσκολίες στην προσοχή, στην συγκέντρωση, προβλήματα μνήμης και διαταραχές στον ύπνο, σε συνδυασμό με υπερκινητικότητα και ευερεθιστότητα [9]. Αυτά, σε συνδυασμό με τις καταναγκαστικές συμπεριφορές γύρω από την τροφή και γενικότερα όπως σε όλα τα άτομα που βιώνουν συνθήκες ασιτίας, δίνουν μια κλινική εικόνα που ωφείλεται στις βιολογικές επιπτώσεις της ασθένειας.

Η κλινική εικόνα των ιατρικών επιπλοκών της ασθένειας (ειδικά στους περιοριστικούς τύπους) περιλαμβάνει πληθώρα οργανικών συστημάτων με συχνά σοβαρότατες ή και απειλητικές για τη ζωή του/της ασθενούς συνέπειες. Στο καρδιαγγειακό παρατηρούνται επιπλοκές όπως υπόταση, βραδυκαρδία, αρρυθμίες και σε σοβαρές περιπτώσεις καρδιακή ανακοπή. Όσον αφορά το νευρικό σύστημα, από το κεντρικό νευρικό σύστημα παρατηρούνται οργανικά ψυχοσύνδρομα και από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα μυοπάθεια λόγω έλλειψης μαγνησίου, ασβεστίου και φωσφόρου. Στο αιμοποιητικό παρατηρούνται ποικίλες διαταραχές που περιλαμβάνουν αναιμίες, θρομβοκυττοπενία, λευκοπενία και σε βαρύτερα περιστατικά αναστρέψιμη αναστολή λειτουργίας του μυελού των οστών και απόκτηση ζελατινώδους μορφής του μυελού [14,15]. Ακόμη, στο ενδοκρινικό σύστημα συμβαίνει διακοπή του μεταβολικού κύκλου των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα ο ρυθμός έκκρισης γοναδοτροπινών από την υπόφυση να επιστρέφει στα προεφηβικά επίπεδα, προκαλώντας την εμφάνιση αμηνόρροιας. Επιπροσθέτως, η αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, η υπογλυκαιμία, η υπερχοληστεριναιμία, η υποθερμία και η μείωση των επιπέδων λεπτίνης είναι συχνά παρατηρούμενα [8].

Η ΨΑ περίπου στους μισούς ασθενείς θα εμφανιστεί μαζί με κατάθλιψη, είτε ως συννόσηση, είτε ως παρελθοντικό συμβάν. Όσον αφορά τις αγχώδεις διαταραχές έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά η σχέση της ψυχογενούς ανορεξίας με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Για τον υπερφαγικό/καθαρτικό τύπο της ασθένειας, έχει επίσης τεκμηριωθεί η συσχέτιση αυτής με την κατάχρηση αλκοόλ. Διαπιστωμένα, το 25-80% των ανορεκτικών ασθενών εμφανίζουν τουλάχιστον μια διαταραχή προσωπικότητας, με τις συχνότερες να είναι η αποφευκτική και καταναγκαστική διαταραχή στον περιοριστικό τύπο και η οιστριονική, οριακή και ναρκισσιστική στον καθαρτικό τύπο [9].

Η ΨΑ χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια πορεία και τάση υποτροπών. Από τους ασθενείς που θα επιβιώσουν, περίπου το 47% παρουσιάζει πλήρη ανάρρωση, το 33% μερική ύφεση, ενώ το 20% μεταπίπτει στη χρονιότητα. Η θνητότητα κυμαίνεται εντός 10ετίας περίπου στο 6-10% των πασχόντων καθιστώντας την ψυχογενή ανορεξία σε μια από τις πλέον επικίνδυνες για τη ζωή ψυχικές παθήσεις [8,30]. Οι αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες της ψυχογενούς ανορεξίας, σύμφωνα με το μοντέλο Garner, διακρίνονται σε προδιαθεσικούς, εκλυτικούς και σε παράγοντες που διαιωνίζουν τη διαταραχή. Οι ιατρικές επιπλοκές της ασθένειας σχετίζονται κυρίως με τον υποσιτισμό και είναι ηπιότερες από αυτές που παρατηρούνται σε πλήρη διακοπή της σίτισης, όπως οι απεργοί πείνας για παράδειγμα. Σημαντική είναι η επίδραση του υποσιτισμού στις νοητικές λειτουργίες, με συνέπειες όπως δυσκολίες στην προσοχή και συγκέντρωση μνήμης, διαταραχές ύπνου, υπερκινητικότητα και ευερεθιστότητα. Δεδομένου ότι ο ασθενής ασχολείται σε καταναγκαστικό βαθμό με την τροφή και σε συνδυασμό με την ευρύτερη καταναγκαστικότητα που παρουσιάζουν τα υποσιτισμένα ανεξαρτήτου αιτιολογίας άτομα, σχηματίζεται η κλινική εικόνα της ανορεξίας βάσει βιολογικών επιπτώσεων.

Οι ασθενείς που πάσχουν από anorexia nervosa σε ποσοστό σχεδόν 50% έχουν εμφανίσει ή θα εμφανίσουν κατάθλιψη και σπανιότερα θα υπάρξει και συννοσηρότητα με σχιζοφρένεια. Ο υπερφαγικός/καθαρτικός τύπος της ΨΑ παρουσιάζει συχνά εξάρτηση ή και κατάχρηση αλκοόλ. Σε ποσοστό 20-80% επίσης οι πάσχοντες ασθενείς έχει τεκμηριωθεί ότι παρουσιάζουν τουλάχιστον μια διαταραχή προσωπικότητας. Οι περιοριστικοί τύποι της ασθένειας εμφανίζονται συχνότερα αποφευκτικές και καταναγκαστικές διαταραχές, ενώ αντίθετα στον Υπερφαγικό/καθαρτικό τύπο η συχνότερη εμφάνιση συννόησης αφορά την οιστριονική, την οριακή και τη ναρκισσιστική διαταραχή προσωπικότητας.

3.2.4 Θεραπεία:

Η θεραπεία της ψυχογενούς ανορεξίας χωρίζεται σε ενδοноσοκομειακή και σε εξωνοσοκομειακή που είναι και η πιο διαδεδομένη. Το πρώτο στάδιο κάθε θεραπευτικής παρέμβασης είναι η άρση του υποσιτισμού και η αντιμετώπιση των ιατρικών επιπλοκών που έχουν εμφανισθεί. Τα θεραπευτικά μέσα περιλαμβάνουν κυρίως ψυχολογικές θεραπείες, όπως ψυχοθεραπεία και ένας συνδυασμός οικογενειακής θεραπείας και γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας και λιγότερο τη φαρμακοθεραπεία, η οποία δεν έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα επιτυχής. Σε ασθενείς εφηβικής ηλικίας μελέτες αποτελεσματικότητας δείχνουν υπεροχή οικογενειακής θεραπείας με συστημική κατεύθυνση έναντι της ατομικής. Οι ενήλικες παρουσιάζουν παρεμφερή αποτελέσματα με θεραπεία οικογένειας, γνωσιακή -συμπεριφορική και ψυχοδυναμική θεραπεία. Οι προγνωστικοί δείκτες της ανορεξίας που καταδεικνύουν θετική έκβαση είναι τα

οιστριονικά στοιχεία προσωπικότητας, η πρώιμη εφηβική έναρξη, το μικρό διάστημα μεταξύ έναρξης ΨΑ και θεραπείας, η απουσία ψυχιατρικής συννοσηρότητας και η απουσία έντονων ενδο-οικογενειακών συγκρούσεων.

Η ψυχοθεραπεία ασθενών με ψυχογενή ανορεξία παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες που σχετίζονται με το Εγώ του ασθενούς, τη φύση των συμπτωμάτων, την αλληλεπίδραση των ιατρικών συνεπειών του υποσιτισμού με την ψυχική κατάσταση του ασθενούς, καθώς και την έντονα ελλειμματική συγκρότηση του εαυτού και λανθασμένες αντιλήψεις σχετικά με τη διατροφή και το βάρος.

Η ενδονοσοκομειακή θεραπεία απευθύνεται κυρίως στους ασθενείς με ΨΑ από τον φάσμα των διαταραχών πρόσληψης τροφής. Συνήθως χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός ψυχοθεραπευτικών προσεγγίσεων και η νοσηλεία παρουσιάζει μακρά διάρκεια.

Προγνωστικοί δείκτες της ψυχογενούς ανορεξίας	
Καλή Πρόγνωση	Κακή Πρόγνωση
Ιστοριονικά στοιχεία προσωπικότητας	Καταναγκαστικά στοιχεία προσωπικότητας
Πρώιμη έναρξη στην εφηβεία	Έντονοι φόβοι ωρίμανσης
Μικρό διάστημα μεταξύ έναρξης και θεραπείας	Έντονα διαταραγμένη εικόνα σώματος
Απουσία ψυχιατρικής συννοσηρότητας	Υπερφαγικός/καθαρτικός τύπος
Απουσία έντονων ενδοοικογενειακών συγκρούσεων	Αυξημένη παρορμητικότητα
	Ανάγκη ενδονοσοκομειακής αντιμετώπισης
	Χαμηλό επίπεδο συνεργασίας στη θεραπεία
	Χαμηλή ικανότητα κατεύθυνσης του εαυτού

Πίνακας 6: Πρόγνωση στην Ψυχογενή Ανορεξία [9].

Κεφάλαιο 4

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ο προβληματισμός για το εάν η μεταβολή της φυσιολογικής ομοιόστασης που συμβαίνει στην ψυχογενή ανορεξία (ΨΑ) έχει επίδραση στον αιμοποιητικό και αιμοστατικό μηχανισμό. Τα ερευνητικά και βιβλιογραφικά δεδομένα (33, 34, 35, 32, 12, 36, 13) από το 1942 ως και σήμερα είναι περιορισμένα, εξαιτίας των δυσκολιών χειρισμού και νοσηλείας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΨΑ καθώς και του μειωμένου ενδιαφέροντος μελέτης της αιμόστασης στην εν λόγω ομάδα ασθενών. Οι έρευνες όμως, που έχουν εκπονηθεί καταλήγουν σε παρεμφερή συμπεράσματα ανεξάρτητα από την παλαιότητά τους.

Παρατίθεται συνοπτική παρουσίαση των σημαντικότερων βιβλιογραφικών αναφορών. Παλαιότερη, η βιβλιογραφική αναφορά από τους P.M. Aggeler et al, το 1942, καταγράφει ασθενή με ΨΑ, η οποία εξαιτίας **έλλειψης βιταμίνης Κ** οφειλόμενης στη διαταραγμένη σίτισή της, παρουσίασε σοβαρή υποπροθρομβιναιμία και **παράταση του χρόνου πήξης** τα οποία οδήγησαν σε αιμορραγική διάθεση με αιμορραγία ούλων και πορφύρα. Η κατάσταση υγείας της ασθενούς βελτιώθηκε κατόπιν χορήγησης βιταμίνης Κ ενδοφλεβίως αρχικά και στη συνέχεια από τους στόματος. Η αιμορραγία των ούλων σταμάτησε, η συγκέντρωση προθρομβίνης και ο χρόνος πήξης επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η ασθενής κατόπιν της επανασίτισής της είχε φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, φυσιολογικό χρόνο ροής και παρουσίασε βελτίωση της συνολικής κλινικής της εικόνας και της ψυχικής της διάθεσης [33].

Σε άλλη μελέτη των Anyan R.Walter et al, το 1974, σε δείγμα 22 θηλέων και 5 αρρένων ασθενών με ΨΑ, παρατηρήθηκαν **χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου** στο πλάσμα των ασθενών και **μειωμένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών**, στη φάση απώλειας βάρους και σε εγκατεστημένη ανορεξία. Τα επίπεδα και των δυο παραμέτρων αποκαταστάθηκαν στα φυσιολογικά κατόπιν επανασίτισης και απόκτησης προβλεπόμενου, με βάση την ηλικία και το ύψος, δείκτη μάζας σώματος. Οι παράμετροι αυτοί φαίνεται να αποτελούν χρήσιμους δείκτες για την παρακολούθηση της ανάρρωσης από τη νόσο. Οι ασθενείς των οποίων η ανάρρωση δεν επέφερε το αναμενόμενο αποτέλεσμα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς, θεωρήθηκε ότι πάσχουν από οργανικές διαταραχές που οδηγούν στην απώλεια βάρους ή περιπλέκουν την ΨΑ. Εξαίρεση αποτέλεσαν δυο νέοι άρρενες εκ των ασθενών, των οποίων οι τιμές έμειναν σταθερές κατά την επανασίτιση και δεν υπήρξε βελτίωση, γεγονός που η έρευνα δεν μπόρεσε να εξηγήσει [34].

Από το 1974 έως το 2005 δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες αναφορές στη βιβλιογραφία. Πιο πρόσφατα, το 2005 εκπονήθηκε πρωτότυπη έρευνα με στόχο την αξιολόγηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος σε ασθενείς με ΨΑ και ΨΒ (ψυχογενής βουλιμία) από τους Frieling H. et al, [35] σε δείγμα 18 ανορεξικών, 28 βουλιμικών ασθενών και 25 υγείων ατόμων. Τα αποτελέσματά της δείχνουν **οριακά αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης** στους πάσχοντες από ΨΑ με τιμές κατά μέσο όρο 14,1 $\mu\text{mol/l}$, ενώ οι ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία και τα υγιή άτομα παρουσίασαν τιμές 10,3 και 8,1 $\mu\text{mol/l}$ αντίστοιχα. **Υπερομοκυστεΐναιμία** εμφανίστηκε σε 5 ανορεξικούς ασθενείς (28%), σε μόνο 2 βουλιμικούς ασθενείς (7%) και σε κανέναν υγιή, δείχνοντας μια τάση εμφάνισης της στους ανορεξικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτά, συνάδουν με αποτελέσματα άλλων ερευνών, που δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης, πάθησης με πολύ συχνή συννοσηρότητα στην ΨΑ. Επιπλέον, τα επίπεδα φυλλικού οξέος του ορού δεν αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείκτη για την ενδοκυττάρια έλλειψη φυλλικού. Είναι λοιπόν πιθανό, η διατροφική έλλειψη φυλλικού στην ΨΑ να εξηγεί τα ευρήματα που παρουσιάζονται. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εκτιμά τα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με ΨΑ και ΨΒ και σημειώνεται ότι ανευρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε γυναίκες με ψυχογενή ανορεξία. Εικάζεται ότι τα αποτελέσματα που καταγράφησαν οφείλονται στη διαταραγμένη διατροφή των ασθενών που έπασχαν από ψυχογενή ανορεξία, καθώς τα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού είναι αντιστρόφως σχετιζόμενα με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Η συσχέτιση όμως, μεταξύ των επιπέδων φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι βάσει των υπάρχοντων δεδομένων υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ ΨΑ και αυξημένης ομοκυστεΐνης, όμως λόγω των μικρών σε αριθμό δειγμάτων και της έλλειψης δεδομένων για τα επίπεδα ομοκυστεΐνης καθ' όλη την πορεία της νόσου δεν μπορεί να εξαχθεί ένα βέβαιο συμπέρασμα [35].

Μοναδική στη θεματολογία της είναι έρευνα του 2010 των Gaudiani L.J. et al στο International Journal of Eating Disorders [32], με θέμα τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας TEG για τη διερεύνηση της κατάστασης του αιμοστατικού μηχανισμού ασθενών με ψυχογενή ανορεξία. Συχνά, ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών με σοβαρή ΨΑ υποδεικνύει προδιάθεση των ασθενών προς αυτόματες αιμορραγίες, δηλαδή σε μια υποπηκτική κατάσταση. Η **θρομβοκυττοπενία** είναι ένα από τα καταγεγραμμένα ευρήματα στους ασθενείς αυτούς και αποδίδεται στην υποπλασία του μυελού των οστών που προκαλείται από τον σοβαρό υποσιτισμό. Επιπλέον, οι ασθενείς με σοβαρή ψυχογενή ανορεξία παρουσιάζουν παρατεταμένο INR. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στη διατροφική έλλειψη βιταμίνης K, είτε στη μειωμένη ηπατική σύνθεση πηκτικών παραγόντων σχετιζόμενων με την διαταραγμένη πρόσληψη πρωτεϊνών. Αντίθετα, κλινικά παρατηρείται προθρομβωτική διάθεση, η οποία μπορεί να οφείλεται στην παρατεταμένη κατάκλιση και σε αφυδάτωση.

Μέρος στην έρευνα έλαβαν τρεις νέες γυναίκες κατά τη νοσηλεία τους στο νοσοκομείο εξαιτίας της νόσου και της ανάγκης για παρακολούθηση κατά την επανασίτιση. Η δοκιμασία της θρομβοελαστογραφίας έγινε για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του αιμοστατικού μηχανισμού των ασθενών αυτών και να διαπιστωθεί αν είναι αναγκαία η λήψη θρομβοπροφύλαξης για την αποφυγή φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Βάσει των εργαστηριακών τους αποτελεσμάτων η μια ασθενής είχε υποπηκτική εικόνα, παρουσιάζοντας θρομβοκυττοπενία (ασθενής Α με 97 Κ/μλ αιμοπετάλια) και αυξημένο INR, ενώ οι άλλες δυο δεν είχαν παρόμοια ευρήματα. Η ασθενής Β είχε BMI 13.4 kg/m², τα εργαστηριακά της αποτελέσματα ήταν εντός φυσιολογικών τιμών αναφοράς, συνεπώς δεν υπήρξε ανησυχία για την κατάσταση υγείας της και την πηκτική της κατάσταση. Εφαρμόστηκε μερική κατάκλιση και πρόγραμμα επανασίτισης. Η ασθενής Γ παρουσίαζε κατά την εισαγωγή της έντονη εξάντληση και τιμή BMI 14.4 kg/m². Οι ηλεκτρολύτες της, τα αποτελέσματα των ηπατικών δεικτών και το INR της ήταν εντός τιμών αναφοράς και η κλινική εικόνα ήταν αρκετά καλή ώστε να μην χρειαστεί εφαρμογή κατάκλισης. Η επανασίτισή της προχώρησε βάση πρωτοκόλλου. Τα αποτελέσματα της θρομβοελαστογραφίας TEG των ασθενών Β και Γ ήταν εντός φυσιολογικών τιμών αναφοράς. Στην ασθενή Α βρέθηκε μειωμένο ινωδογόνο (160 mg/dl). Η βαρύτητα της διαταραχής των εργαστηριακών εξετάσεων ήταν συνδεδεμένη με τη βαρύτητα του υποσιτισμού των ασθενών (η ασθενής Α είχε το χαμηλότερο BMI 10.6 kg/m²). Η εικόνα αυτή βρισκόταν σε αντίθεση με την κλινική εικόνα των ασθενών που έτεινε προς τον κίνδυνο υπερπηκτικότητας, με έναν εκ των βασικότερων αιτίων να είναι η παρατεταμένη ακινησία ως αποτέλεσμα της αδυναμίας που βίωναν οι ασθενείς από την παρατεταμένη ασιτία. Επιβαρυντικό ρόλο είχε επίσης η αφυδάτωση και οι επιπλοκές από την ασιτία. Τα αποτελέσματα από τη θρομβοελαστογραφία έδειξαν ότι ο σχηματισμός και η ανθεκτικότητα του θρόμβου στους ασθενείς παρέμενε μέσα στα φυσιολογικά όρια (με χρησιμότερους δείκτες την αντοχή του θρόμβου και το μέγιστο εύρος του θρομβοελαστογραφικού γραφήματος MA (Maximum Amplitude)).

Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι παρόλο που οι ασθενείς με ΨΑ παρουσιάζουν από εργαστηριακής άποψης υποπηκτικότητα, το κλινικό τους προφίλ μπορεί να δείχνει κίνδυνο φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου και υπερπηκτικότητας με βασικό παράγοντα πρόκλησης την ακινησία. Ο συνδυασμός τους καθιστά δύσκολη την εκτίμηση της συνολικής κατάστασης πηκτικότητας των ασθενών και δεν υπάρχει μέχρι στιγμής βιβλιογραφία για την συμμετοχή της θρομβοελαστογραφίας στη διαλογή των ασθενών που θα πρέπει να είναι υποψήφιοι για λήψη θρομβοπροφύλαξης είτε μέτρων για την αντιμετώπιση αιμορραγικής διάθεσης. Τέλος, βάσει των αποτελεσμάτων που έλαβε, η ερευνητική ομάδα επισημαίνει ότι χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση των εφαρμογών της TEG, για την αξιολόγησή της ως ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τον έλεγχο των ανορεξικών ασθενών με κίνδυνο υπερπηκτικότητας [32].

Οι αιματολογικές διαταραχές που παρουσιάζονται στην σοβαρή ψυχογενή ανορεξία διερευνώνται στη μελέτη του 2013 των Sabel L.A. et al στο Annals of Hematology [12].

Το δείγμα της έρευνας είναι από τα μεγαλύτερα διαθέσιμα, με 53 μοναδικούς ασθενείς (76 εισαγωγές) να λαμβάνουν μέρος και 27 μήνες διάρκεια. Οι ασθενείς εισήχθησαν ώστε να σταθεροποιηθεί η σοβαρή ψυχογενής ανορεξία που είχαν εκδηλώσει. Καταγράφηκε μόνο η πρώτη εισαγωγή στο νοσοκομείο για κάθε πάσχοντα καθώς η ψυχογενής ανορεξία οδηγεί σε πολλαπλές εισαγωγές. Δεν υπήρξαν θάνατοι, η μέση περίοδος νοσηλείας ήταν 15 μέρες, ενώ η μέγιστη νοσηλεία ανήλθε στις 70 μέρες. Από τους ασθενείς που εισήχθησαν το 89% αφορούσε γυναίκες με μέση ηλικία τα 28 έτη, μέσο BMI εισαγωγής 12.90 kg/m² και μέσο BMI εξιτηρίου 13.80 kg/m². Το 83% αυτών παρουσίαζε αναιμία με αιματοκρίτη χαμηλότερο από 37%, αλλά μόνο το 6% αυτών είχε έλλειψη σιδήρου και υπήρξε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των ασθενών με πολύ χαμηλό BMI και την βαρύτητα της αναιμίας. Δεν βρέθηκε ασθενής με έλλειψη φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12. Το 79% των ασθενών είχαν λευκοπενία, το 29% ουδετεροπενία και το 25% παρουσίασε θρομβοκυττοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 150 κ/μL και τον ελάχιστο αριθμό αιμοπεταλίων την 8η μέρα με μέση τιμή ναδίρ 103 κ/μL. Ένα 34% των ασθενών παρουσίαζε θρομβοκυττάρωση με τιμές αιμοπεταλίων άνω των 400 κ/μL, πιθανά λόγω αφυδάτωσης ή της αναγεννητικής δραστηριότητας του μυελού των οστών κατά την επανασίτιση. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με εξαιρετικά χαμηλό δείκτη μάζας σώματος εισαγωγής (BMI 10.7 -12.1 kg/m²), ήταν αυτοί που έπασχαν από θρομβοκυττοπενία και κατά την επανασίτιση ανέπτυξαν υποφωσφαταιμία, σε αντίθεση με ασθενείς που είχαν υψηλότερα BMI κατά την εισαγωγή τους. Οπότε η παρουσία θρομβοκυττοπενίας κατά την εισαγωγή χρησίμευσε ως δείκτης πρόβλεψης για την εμφάνιση υποφωσφαταιμίας στο 85% των περιπτώσεων. Επίσης, κανείς ασθενής δεν παρουσίασε αιμορραγική διάθεση λόγω του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων. Το INR στο 25% των ασθενών κατά την εισαγωγή ήταν ελαφρά αυξημένο (οι ασθενείς αυτοί είχαν και το χαμηλότερο μέσο BMI: 11.1 kg/m²). Κανείς από τους ασθενείς που εξετάστηκαν δεν είχε παρατεταμένο aPTT, αιμορραγικά ή θρομβωτικά επεισόδια. Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν η διαπίστωση ότι εξαιτίας της διαταραγμένης σίτισης στην ΨΑ μπορεί να παρουσιάζεται ζελατινώδης μετασχηματισμός του μυελού των οστών με συνεπακόλουθη τη διαταραχή των κυτταρικών σειρών, οδηγώντας στην παραπάνω παθολογική εικόνα αυτών. Ο μετασχηματισμός αυτός χαρακτηρίζεται από εναπόθεση εξωκυττάρων ζελατινώδων ουσιών που ιστολογικά είναι μυκοπολυσακχαρίτες πλούσιοι σε υαλουρονικό οξύ.

Παρόλα αυτά βιοψία μυελού δεν πραγματοποιείται σχεδόν ποτέ ώστε να μελετηθεί η υποκείμενη παθοφυσιολογία. Ο μυελός των οστών επανέρχεται σύμφωνα με τη μελέτη στην φυσιολογική μορφή του κατόπιν της ολοκλήρωσης της επανασίτισης και γίνεται η υπόθεση ότι η εμφάνιση θρομβοκυττάρωσης κατά την διάρκεια της πρώιμης επανασίτισης υποδηλώνει και πρόωρη ανασύσταση του μυελού των οστών κατά την θεραπεία του ασθενή. Η υπόθεση αυτή απαιτεί περαιτέρω μελέτες για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και τη λήψη βιοψιών μυελού των οστών ώστε να αποδειχθεί. Τέλος, ενώ η θρομβοκυττάρωση ή η θρομβοκυττοπενία μπορεί να καταγράφεται σε αυτή την κατηγορία ασθενών, δεν εμφανίστηκαν επεισόδια θρόμβωσης ή αιμορραγίας σε

κανέναν ασθενή από όσους περιελήφθησαν στη μελέτη (78% των ασθενών με θρομβοκυττάρωση παρουσίασε ανθεκτική θρομβοκυττάρωση) [12].

Η αναιμία, η λευκοπενία και ενίοτε η θρομβοκυττοπενία είναι πιθανές διαταραχές της ψυχογενούς ανορεξίας. Η επικράτησή τους κυμαίνεται από 21% έως 39% για την αναιμία, 29% έως 39% για την λευκοπενία και 5% έως 11% για την θρομβοκυττοπενία. Επίσης, σε περιπτώσεις βαριάς ΨΑ παρουσιάζεται ατροφία ή και ζελατινώδης μετασχηματισμός του μυελού των οστών με ταυτόχρονα αυξημένη παρουσία λίπους. Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη των E. De Filipo et al που έγινε το 2016 στο *European Journal of Clinical Nutrition* [36] είχε ως δείγμα 318 καυκάσιες γυναίκες ασθενείς μετεφηβικής ηλικίας με μέσο BMI $15.9 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$. Ο στόχος ήταν να αξιολογηθεί η επίπτωση των αιματολογικών διαταραχών σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών με ψυχογενή ανορεξία, σε συνδυασμό με τη διαταραγμένη πρόσληψη πρωτεϊνών και την αξιολόγηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων των ασθενών αυτών. Τα αιματολογικά δεδομένα έδειξαν ότι 16.7% των ασθενών είχε αναιμία (οι ασθενείς με BMI χαμηλότερο από 14.4 kg/m^2 έπασχαν με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα από όσους είχαν άνω του 14.5), 7.9% ουδετεροπενία και 8.9% θρομβοκυττοπενία. Το 33% των ασθενών είχε φερριτίνη ορού ανώτερη του φυσιολογικού. Δεν βρέθηκαν ασθενείς με έλλειψη σιδήρου. Οι μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων φαίνεται να συνδέονται με ελλειμματική αιμοποίηση πιθανόν λόγω μεταβολών στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών. Αυτές οι διαταραχές σαν αποτέλεσμα έχουν την δυσπλασία των μυελικών κυττάρων και την διαταραχή της ισορροπίας στο μηχανισμό διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές πρέπει να συσχετίζονται με το βαθμό και τη διάρκεια της κακής θρέψης και αίρονται κατά την επανασίτιση. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι σε απουσία άλλων άμεσων ή έμμεσων επιπλοκών, οι αιματολογικές μεταβολές πιθανόν οφείλονται σε δυσλειτουργία του μηχανισμού αιμοποίησης, διαταραχή η οποία με τη σειρά της πιθανόν οφείλεται σε μεταβολές στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών. Οι παρατηρήσεις αυτές εγείρουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της νόσου και της πιθανής εμπλοκής διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα [36].

Η ψυχογενής ανορεξία είναι ένα νόσημα που χαρακτηρίζεται από μειωμένη θερμιδική πρόσληψη μέσω πρωτεϊνών και οι πάσχοντες μπορεί να εκδηλώσουν ελλείψεις και σε μέταλλα και σε ιχνοστοιχεία που προέρχονται από τις πρωτεΐνες όπως ψευδάργυρος, ασβέστιο και κάλιο, καθώς και βιταμίνη D. Η περιορισμένη βιβλιογραφία αναφορικά με τις βιοχημικές και αιματολογικές μεταβολές σε ασθενείς με διαταραχές σίτισης, και ειδικά πάσχοντες από ψυχογενή ανορεξία, καθιστά αναγκαία την μελέτη των συσχετίσεων αυτών.

Η πιο πρόσφατη από τις διαθέσιμες έρευνες εκπονήθηκε το 2017, από τους Barron JL., στο *Journal of Eating Disorders* [13]. Ήταν μια αναδρομική μελέτη στην οποία το συνολικό δείγμα ασθενών με διατροφικές διαταραχές ήταν 113, εκ των οποίων 68 (το 60.2%) έπασχαν από ψυχογενή ανορεξία με μέσο BMI 16.45 kg/m^2 , 17 από ψυχογενή βουλιμία και 28 από λοιπές διαταραχές. Η έρευνα συνέκρινε τα επίπεδα δεκαοκτώ

βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων σε ασθενείς με διαταραχές θρέψης με τα επίπεδα στο γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων έδειξαν ότι όλες οι εργαστηριακές τιμές που εξετάστηκαν με εξαίρεση τη χοληστερόλη, το ασβέστιο και το νάτριο ήταν σημαντικά διαφορετικές από τον γενικό πληθυσμό. Τα επίπεδα φυλλικού οξέος παρουσίασαν μεγάλη διακύμανση που έφτανε το ± 700 και μέση τιμή 2100 $\mu\text{mol/L}$. Η βιταμίνη B12 παρουσιάζει πολύ μεγάλη διακύμανση από 138 έως 652 $\mu\text{mol/L}$. Το μαγγάνιο, σημαντικό στοιχείο για τη λειτουργία των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στην ακεραιότητα των μεμβρανών και του συνδετικού ιστού, (επίσης παράγοντας σχετικός με την ψυχική υγεία γνωστός από το 1920) εμφανίζεται σταθερά σε χαμηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό και έχει μικρή διακύμανση. Επίσης, αυξημένες σχετικά τιμές και μικρό εύρος διακύμανσης είχε ο φωσφόρος με μέση τιμή 1.27 και διακύμανση ± 0.19 $\mu\text{mol/L}$. Πολύ μεγάλο εύρος ± 61.0 $\mu\text{mol/L}$, αλλά με φυσιολογική μέση τιμή 68.2 $\mu\text{mol/L}$, παρουσίαζε η φερριτίνη. Τέλος, η έρευνα καταλήγει στο συμπέρασμα ότι στους ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με ΨΑ θα πρέπει στα στοιχεία που συλλέγονται εκτός από το μαγγάνιο, να περιλαμβάνονται και οι ηλεκτρολύτες, ο φωσφόρος, οι λειτουργικές ηπατικές δοκιμασίες, η χοληστερόλη, η βιταμίνη B12, η βιταμίνη D, το μαγνήσιο, το φυλλικό των ερυθρών κυττάρων και η γενική αίματος [13].

Όλες οι έρευνες ανεξάρτητα με την παλαιότητά τους συγκλίνουν στα εξής συμπεράσματα: 1) Το BMI που έχουν οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους επηρεάζει την εξέλιξη της αποθεραπείας και τα συμπτώματα που θα εμφανιστούν. 2) Λόγω της ασιτίας επηρεάζεται μεγάλο εύρος βιοχημικών τιμών και αιματολογικών παραμέτρων με διακυμάνσεις που επηρεάζονται από τη σοβαρότητα της κατάστασης του εκάστοτε ασθενούς. 3) Το σύνολο σχεδόν των προβλημάτων υγείας που παρουσιάζονται κατά την εγκατάσταση ή την υποτροπή της ψυχογενούς ανορεξίας, μάλλον αίρονται με την ολοκλήρωση της επανασίτισης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 Σκοπός

Η ψυχογενής ανορεξία είναι μια ψυχική νόσος η οποία επιβαρύνει σημαντικά τον οργανισμό και αποτελεί επικίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς νόσημα. Το φάσμα των διαταραχών που προκαλεί στον οργανισμό είναι ευρύ και αφορά πολλά συστήματα.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η μελέτη της βιβλιογραφίας αναφορικά με την επίδραση της ψυχογενούς ανορεξίας στον αιμοστατικό μηχανισμό και η βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαθέσιμων μελετών. Επίσης, έγινε προσπάθεια εργαστηριακού ελέγχου του περιορισμένου αριθμού των διαθέσιμων ασθενών. Θα ήταν επιθυμητό, για την ανάδειξη πιθανών συσχετισμών οι ασθενείς να μελετώνται την πρώτη φορά που εισάγονται σε νοσοκομείο με διάγνωση ψυχογενούς ανορεξίας ώστε να μην υπάρχουν παλαιότερες υποτροπές ή να έχουν γίνει ιατρικές παρεμβολές με φάρμακα ή ειδική διατροφή. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν είτε καιρό νοσηλευόμενοι, είτε είχαν πολλαπλές υποτροπές στο παρελθόν. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα τα εργαστηριακά στοιχεία των ασθενών να μην έχουν απόλυτη αξιοπιστία, καθώς οι ασθενείς ήταν είτε στη φάση επανασίτισης, είτε ελάμβαναν σταθερά αγωγή και διατροφικά συμπληρώματα.

4.2 Μέθοδος

Η συλλογή των στοιχείων ήταν εξαιρετικά δύσκολη δεδομένου ότι στην χρονική περίοδο που διεξήχθη η εργασία αυτή, νοσηλεύτηκαν μόνο τέσσερις ασθενείς. Η καταγραφή στοιχείων έγινε με βασικό κριτήριο την εγκατεστημένη *anorexia nervosa* κατά την περίοδο της έξαρσης, είτε κατά της περίοδο της αποδρομής. Τα κριτήρια διάγνωσης της ψυχογενούς ανορεξίας είναι η διακοπή της έμμηνου ρύσεως, η μεγάλη απώλεια βάρους, με ταυτόχρονη άρνηση του ατόμου να διατηρήσει το ελάχιστο φυσιολογικό βάρος για το ύψος και την ηλικία του, είτε μέσω συμπεριφορών περιοριστικού τύπου, είτε μέσω συμπεριφορών υπερφαγικού/καθαρτικού τύπου. Οι πρακτικές αυτές συνοδεύονται από έντονη και αδικαιολόγητη αγωνία για πιθανή αύξηση του σωματικού βάρους και διαταραχή στον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται το σώμα του [8, 9,10, 14, 15].

Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους υποβλήθηκαν σε έλεγχο του αιμοστατικού μηχανισμού και της πηκτικότητάς τους, ο οποίος περιελάμβανε:

- Βασικό έλεγχο του μηχανισμού της πήξης (PT, INR, aPTT, ινωδογόνο)
- Γενική αίματος
- Έλεγχο των φυσικών ανασταλτών της πήξης (αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S)
- Έλεγχο των επιπέδων ομοκυστεΐνης ορού
- Έλεγχο για την παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (Lupus Anticoagulant)
- Θρομβοελαστογραφία (NATEM, EXTEM, FIBTEM)
- Αδρό βιοχημικό έλεγχο και επίπεδα σιδήρου, φερριτίνης, B12 και φυλλικού οξέος

Η καταγραφή των στοιχείων, έγινε με την σύμφωνη γνώμη του Ιατρικού Προσωπικού του τμήματος ψυχιατρικής και σε συνεργασία με αυτό. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν κατά τη νοσηλεία των ασθενών περιλαμβάνονται στον έλεγχο ρουτίνας κατά τη νοσηλεία ή αφορούσαν παραμέτρους που μελετήθηκαν μετά από σύστασή μας και έγιναν από την Ψυχιατρική κλινική στα πλαίσια της νοσηλείας των ασθενών. Κατεγράφησαν με επιτυχία τα στοιχεία που αφορούσαν στους παραπάνω ελέγχους. Υπήρξαν δυσκολίες συλλογής δειγμάτων από τους ασθενείς λόγω του βεβαρημένου της κατάστασης της σωματικής και ψυχικής τους υγείας.

4.3 Υλικό

Συνολικά μελετήθηκαν 4 ασθενείς. Η μικρότερη σε ηλικία ασθενής ήταν 17 ετών ενώ η μεγαλύτερη ηλικιακά ασθενής 34 ετών.

Ηλικιακή Ομάδα	Αριθμός Ασθενών
8 - 17	1
18 - 28	2
29 - 39	1
40 - 55	-
Σύνολο	4

Πίνακας 1: Κατανομή ασθενών κατά ηλικία

Όλες οι γυναίκες προσήλθαν στην ψυχιατρική κλινική οικειοθελώς κατόπιν οικογενειακής παρέμβασης ή κατόπιν νοσηλείας λόγω εξασθένησης από την ασιτία και την ραγδαία απώλεια βάρους.

Όλες οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν πρώτη φορά για την ψυχογενή ανορεξία. Η νεότερη από τις ασθενείς που μελετήθηκαν είχε βάρος 27 κιλά. Μια ασθενής βρισκόταν στην έναρξη της νοσηλείας της και την προσπάθεια επανασίτισής της (26 κιλά), μια ασθενής ήταν κοντά στην ολοκλήρωση της προσπάθειας επανασίτισής της (30 κιλά) και μια ασθενής είχε λάβει εξιτήριο από την κλινική (39 κιλά). Τα BMI των ασθενών ήταν αντίστοιχα:

- 1) Ασθενής Α 10.67 kg/m².
- 2) Ασθενής Β 10.82 kg/m².
- 3) Ασθενής Γ 11.71 kg/m².
- 4) Ασθενής Δ 14.86 kg/m².

Με φυσιολογικό BMI στον πληθυσμό μεταξύ 18,5 και 24,9 kg/m².

4.4 Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμασιών στο σύνολο των ασθενών:

Φυσικοί Ανασταλτές	Τιμές Αναφοράς	Εντός τιμών αναφοράς (ΕΤΑ)	Παθολογικές Τιμές
ΑΤ	60-140%	4(90-112)	0
Πρωτεΐνη C	60-140%	4(93-150)	0
Πρωτεΐνη S	60-115%	4(77-97)	0
Αντιπηκτικό Λύκου	<41 sec	4(<38.3)	0

Πίνακας 2: Δοκιμασίες ελέγχου των φυσικών ανασταλτών της πήξης.

Έλεγχος Αιμόστασης	Τιμές Αναφοράς	ΕΤΑ	Παθολογικό
Χρόνος Προθρομβίνης	10-13 sec	4(10.54-12.70)	0
INR	0.90-1.20%	4(0.92-1.06)	0
aPTT	24-39 sec	4(23-39)	0
Ινωδογόνο	200-400 mg/dL	4(198-282)	0
Παράγοντας VIII	70-130%	3	1(48%)

Πίνακας 3: Δοκιμασίες ελέγχου των παραγόντων της αιμόστασης.

Δείκτες Αναιμίας	Τιμές Αναφοράς	ΕΤΑ	Παθολογικό
Φερριτίνη	13-150 ng/mL	3(13-45)	1(237)
Βιταμίνη B12	191-663 pg/mL	2	2 (960 & 684)
Φυλλικό Οξύ	3.8-16.0 ng/mL	4(5.7-13.9)	0

Πίνακας 4: Δοκιμασίες εξετάσεων για δείκτες αναιμίας.

Βιοχημικές Εξετάσεις	Τιμές Αναφοράς	ΕΤΑ	Παθολογικό
Ομοκυστεΐνη	<12.0 μ mol/L	4(4.9-10.4)	0
Μαγνήσιο	1.6-2.6 mg/dL	4(1.9-2.1)	0
Φώσφορος	2.5-4.5 mg/dL	4(2.9-3.3)	0
Σίδηρος	33-193 mg/dL	4(59-71)	0
Κρεατινοφωσφατάση	26-192 U/L	2	2 (249 & 275)
Ουρία	16.6-48.5 mg/dL	4(27.9-32.6)	0
Κρεατινίνη	0.5-0.9 mg/dL	4(0.4-0.9)	0

Πίνακας 5: Δοκιμασίες βιοχημικών εξετάσεων του συνόλου των ασθενών.

Γενική Αίματος	Τιμές Αναφοράς	ΕΤΑ	Παθολογικό
Αιμοπετάλια	150-400 Κ/μl	4(148-262)	0
Αιμοσφαιρίνη	12-15 g/dL	0	4 (9.9-11.8)
Αιματοκρίτης	37-45.6%	0	4 (31-35.6)
Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων	6-9 fl	1(8.5)	3 (11, 10, 11)

Πίνακας 6: Δοκιμασίες γενικής εξέτασης αίματος στους ασθενείς.

Από τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων που συγκεντρώθηκαν από την κλινική που νοσηλεύονταν οι πάσχοντες ασθενείς εξήχθησαν τα ακόλουθα συμπεράσματα. Οι φυσικοί ανασταλτές της πήξης δεν επηρεάστηκαν από το στάδιο της ψυχογενούς ανορεξίας και το BMI των ασθενών, καθώς όλοι παρουσίασαν τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι πρωτεΐνες C και S και οι PT, aPTT είναι βιταμίνο-K εξαρτώμενοι, η σύνθεση της βιταμίνης K γίνεται στο ήπαρ. Οι χρόνοι παρέμειναν εντός των φυσιολογικών τιμών αναφοράς γιατί η ηπατική λειτουργία ήταν φυσιολογική παρόλη την επιβάρυνση του οργανισμού. Οι ασθενείς που εξετάστηκαν δεν έπασχαν από άλλα νοσήματα και δεν υπήρχε ως εκ τούτου συγχωρηγούμενη αγωγή που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων. Μια από τις ασθενείς ακολουθούσε vegan διατροφή.

Η κλινική εικόνα των ασθενών ήταν η αναμενόμενη πασχόντων από ψυχογενή ανορεξία. Αναφέρονται τα κάτωθι: Πολύ χαμηλό σωματικό βάρος, αδυναμίες λόγω της ελλειπούς διατροφής, εναλλαγές διάθεσης, κατά περίπτωση προβλήματα πρόπτωσης ορθού, αμηνόρροια, υπόταση (με αναφερόμενα επεισόδια απώλειας συνείδησης), ήπιο ιδεοψυχαναγκασμό και αναφορές πρόπτωσης ορθού.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα, η πρωτεΐνη C μιας ασθενούς παρουσίασε μικρή αύξηση η οποία όμως δεν είχε κλινικό αντίκτυπο. Στα πλαίσια των παραμέτρων της αιμόστασης καμία ασθενής δεν παρουσίασε παθολογική τιμή INR, συνεπώς παράγοντες της εξωγενούς οδού δεν παρουσίαζαν αισθητή έλλειψη και η έναρξη του πηκτικού μηχανισμού δεν ήταν παθολογική. Το ινωδογόνο και ο aPTT είχαν μεν παθολογικά ευρήματα αλλά οι τιμές ήταν πολύ κοντά στα φυσιολογικά όρια ώστε να αξιολογηθούν. Ο παράγοντας VIII παρουσίασε παθολογική τιμή σε μια μόνο ασθενή (η τιμή του παράγοντα κατά την εισαγωγή δεν ήταν γνωστή), στην οποία όμως δεν συνδυάστηκε με την εμφάνιση αιμορραγικής διάθεσης και ως εκ τούτου δεν αξιολογήθηκε κλινικά ώστε να παρθούν μέτρα προφύλαξης. Όλες οι ασθενείς είχαν διαταραγμένο αιματοκρίτη με χαμηλές τιμές, εύρημα που συμφωνεί και με τη βιβλιογραφία για την ύπαρξη αναιμίας σε μεγάλο αριθμό πάσχοντων, σε συνδυασμό με

μειωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης και διαταραγμένη τιμή βιταμίνης B12 στο 50% των ασθενών. Οι τιμές φυλλικού οξέως ήταν φυσιολογικές και η φερριτίνη ήταν αυξημένη σε μια μόνο ασθενή. Όλες οι ασθενείς είχαν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, και τρεις από αυτές παρουσίασαν μέσο όγκο ΑΜΠ αυξημένο (εκτός των φυσιολογικών ορίων). Ο αυξημένος όγκος των ΑΜΠ μπορεί να ερμηνευθεί από την προσωρινή απλασία που παρουσιάζει συχνά σε ασθενείς με ΨΑ ο μυελός των οστών και από τον αυξημένο ρυθμό καταστροφής των αιμοπεταλίων εξαιτίας οργανικών διαταραχών από την αστία. Από τις βιοχημικές εξετάσεις παρατηρείται ότι οι τιμές της ομοκυστεΐνης, του φωσφόρου, του σιδήρου και του μαγνησίου ήταν φυσιολογικές, καθώς και οι τιμές ουρίας και κρεατινίνης εύρημα το οποίο δείχνει φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Βρέθηκαν δυο ασθενείς με υψηλή κρεατινοφωσφατάση εξαιτίας της κακής διατροφής και του παρατεταμένου στρες.

Ευρύματα Θρομβοελαστομετρίας:

Τα διαγράμματα συγκεντρώθηκαν κατόπιν διεξαγωγής θρομβοελαστομετρίας (ROTEM). Σε τρεις εκ των τεσσάρων ασθενών (Α, Β και Γ) πραγματοποιήθηκε δοκιμασία NATEM και σε δυο από αυτές επιπροσθέτως δοκιμασία EXTEM και FIBTEM. Τα διαγράμματα θρομβοελαστομετρίας και των τριών ασθενών ήταν φυσιολογικά σε όλες τις δοκιμασίες. Οι τιμές των θρομβοελαστομετριών ήταν εντός τιμών αναφοράς σε όλες τις εξετάσεις που έγιναν. Στην ασθενή Δ δεν κατέστη δυνατό να γίνει εξέταση θρομβοελαστομετρίας. Εξαίρεση αποτέλεσε η τιμή CFT (χρόνος για την αύξηση μεγέθους του θρόμβου από τα 2mm στα 20mm) στη FIBTEM (προσθήκη ασβεστίου και κυτοχαλαζίνης D) δοκιμασία της ασθενούς Α, που βρέθηκε αυξημένη. Η αυξημένη τιμή CFT (clot formation time) στην εν λόγω ασθενή εφόσον ήταν μεμονωμένη χωρίς κλινικά συμπτώματα ή περαιτέρω εργαστηριακά ευρήματα δεν μπορεί να αξιολογηθεί ως παθολογική και δεν χρήζει διερεύνησης.

Θρομβοελαστομετρία	Τιμές Αναφοράς	Ασθενείς που δεν εξετάστηκαν	ΕΤΑ	Παθολογικό
CT	300-999	1	3	0
CFT	150-700	1	3	0
A angle	30-70	1	3	0
A10		1	3	0
A20	35-60	1	3	0
MCF	40-65	1	3	0
ML		1	3	0
LI30	(>15%)	1	3	0
LI45		1	3	0
LI60	(>15%)	1	3	0

Πίνακας 7: Θρομβοελαστομετρία NATEM με προσθήκη ασβεστίου.

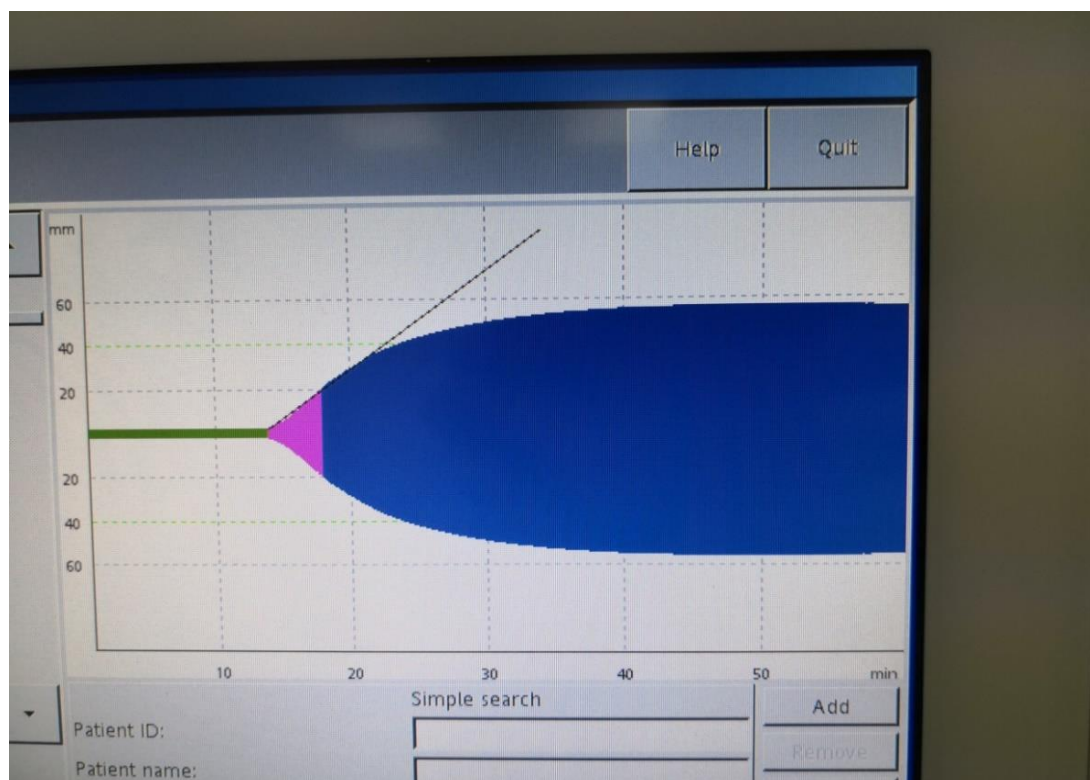
Θρομβοελαστομετρία	Τιμές Αναφοράς	Ασθενείς που δεν εξετάστηκαν	ΕΤΑ	Παθολογικό
CT	38-79	2	2	0
CFT	34-159	2	2	0
A angle	63-83	2	2	0
A10	43-65	2	2	0
A20	50-71	2	2	0
MCF	50-72	2	2	0
ML		2	2	0
LI30	>15%	2	2	0
LI45		2	2	0
LI60	>15%	2	2	0

Πίνακας 8: Θρομβοελαστομετρία EXTEM: προσθήκη ασβεστίου και ιστικού παράγοντα.

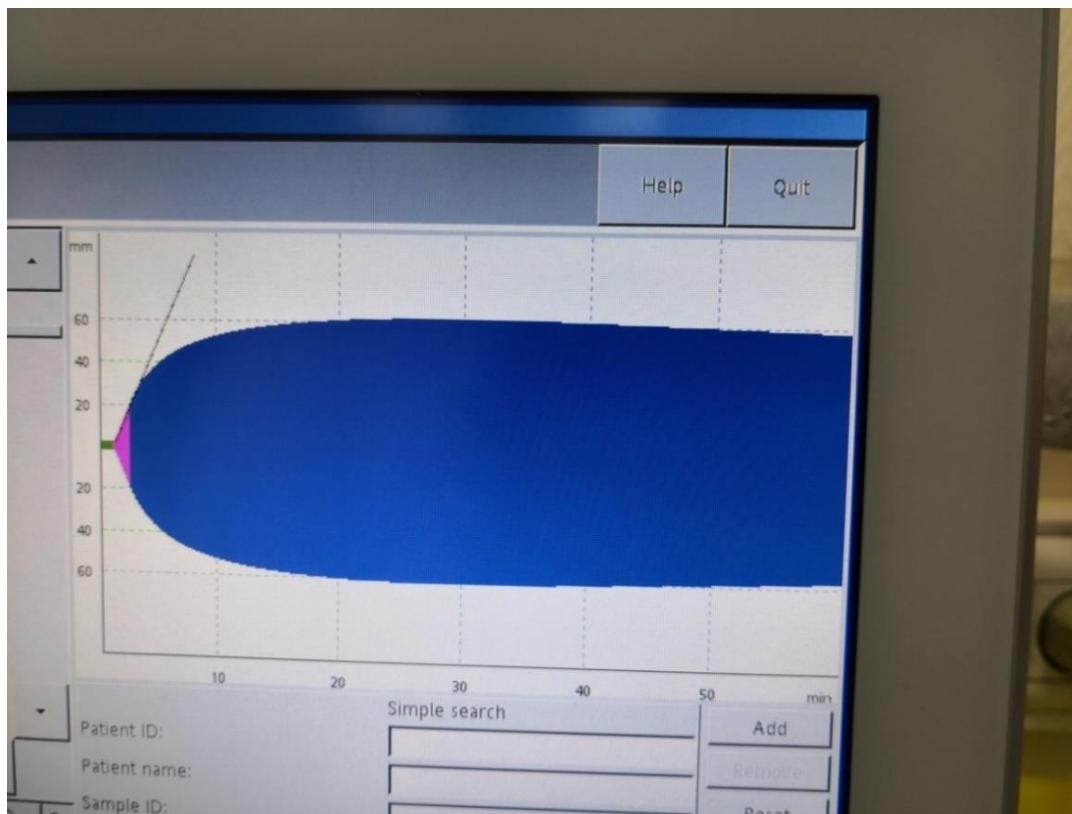
Θρομβοελαστομετρία	Τιμές Αναφοράς	Ασθενείς που δεν εξετάστηκαν	ETA	Παθολογικό
CT	38-62	2	2	0
CFT	30-70	2	1	1 (143)
A angle	30-70	2	2	0
A10	7-23	2	2	0
A20	8-24	2	2	0
MCF	9-25	2	2	0
ML		2	2	0
LI30	(>15%)	2	2	0
LI45		2	2	0
LI60	(>15%)	2	2	0

Πίνακας 9: Θρομβοελαστομετρία FIBTEM: προσθήκη ασβεστίου και κυτοχαλαζίνης D.

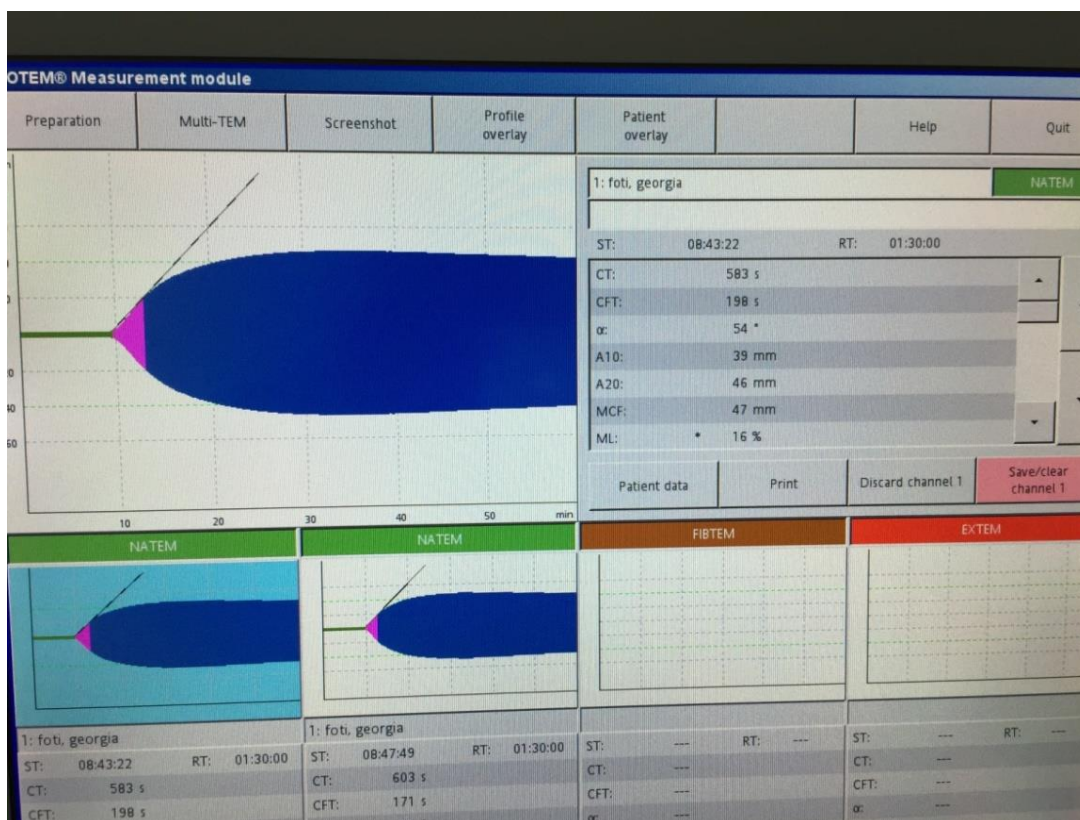
Γραφήματα Θρομβοελαστομετρίας ασθενών:



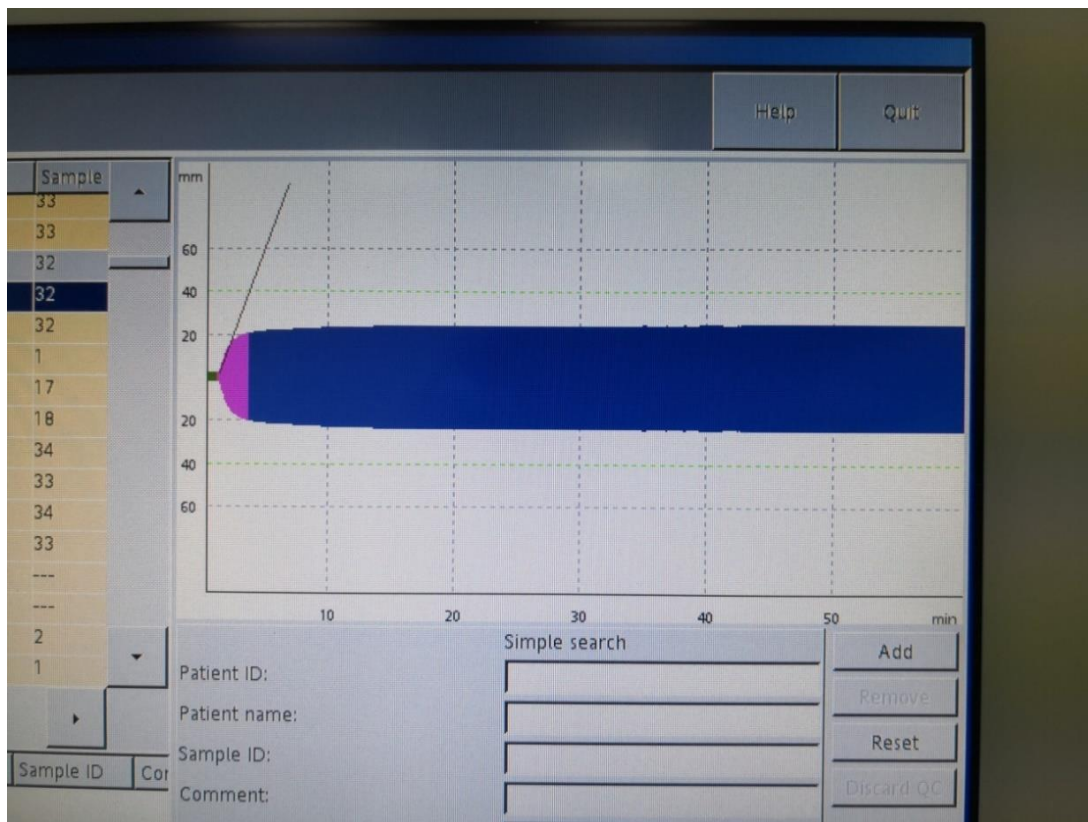
Εικόνα 1: Θρομβοελαστομετρία NATTEM ασθενούς Α.



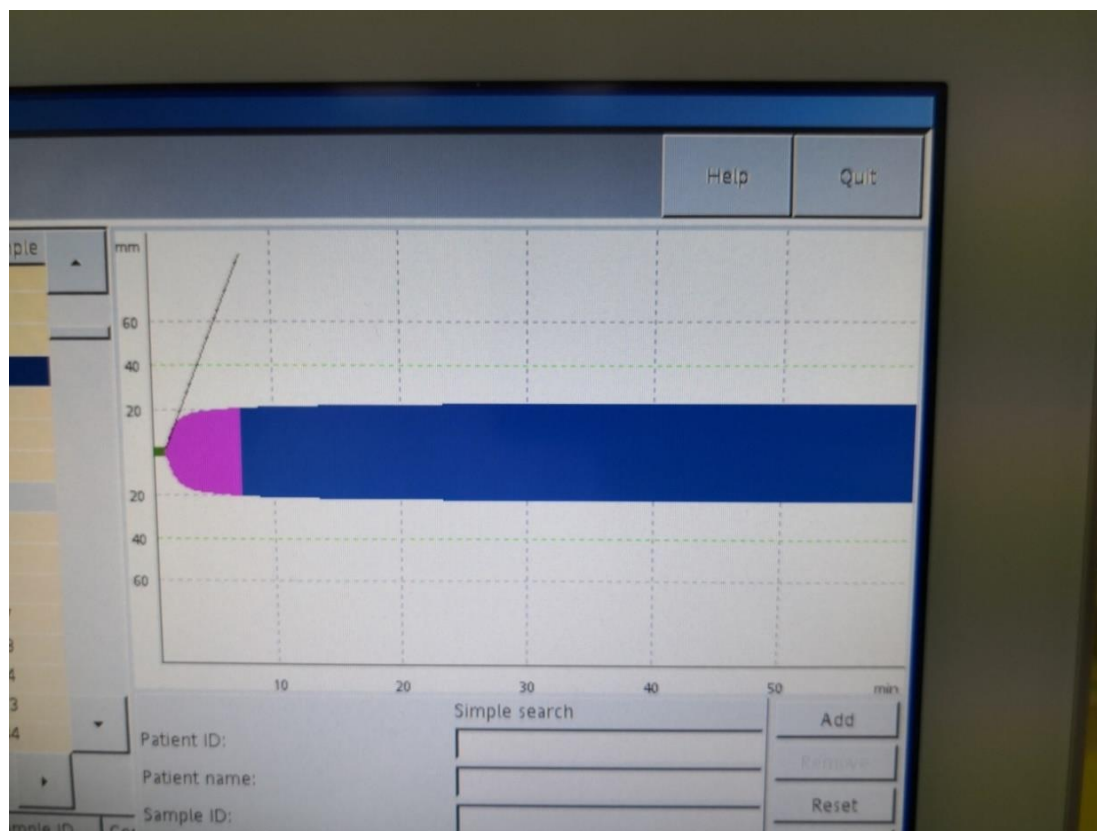
Εικόνα 2: Θρομβοελαστομετρία NATEM ασθενούς Β.



Εικόνα 3: Θρομβοελαστομετρία NATEM ασθενούς Γ.



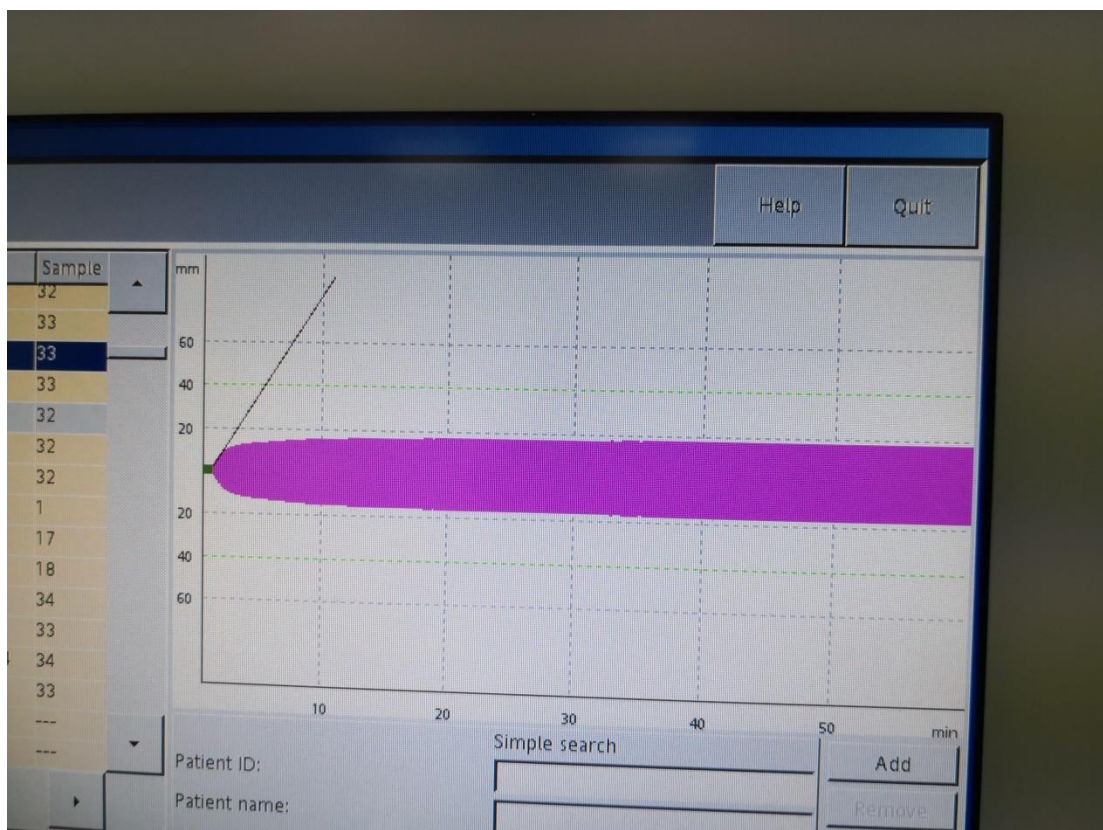
Εικόνα 4: Θρομβοελαστομετρία EXTEM ασθενούς Α.



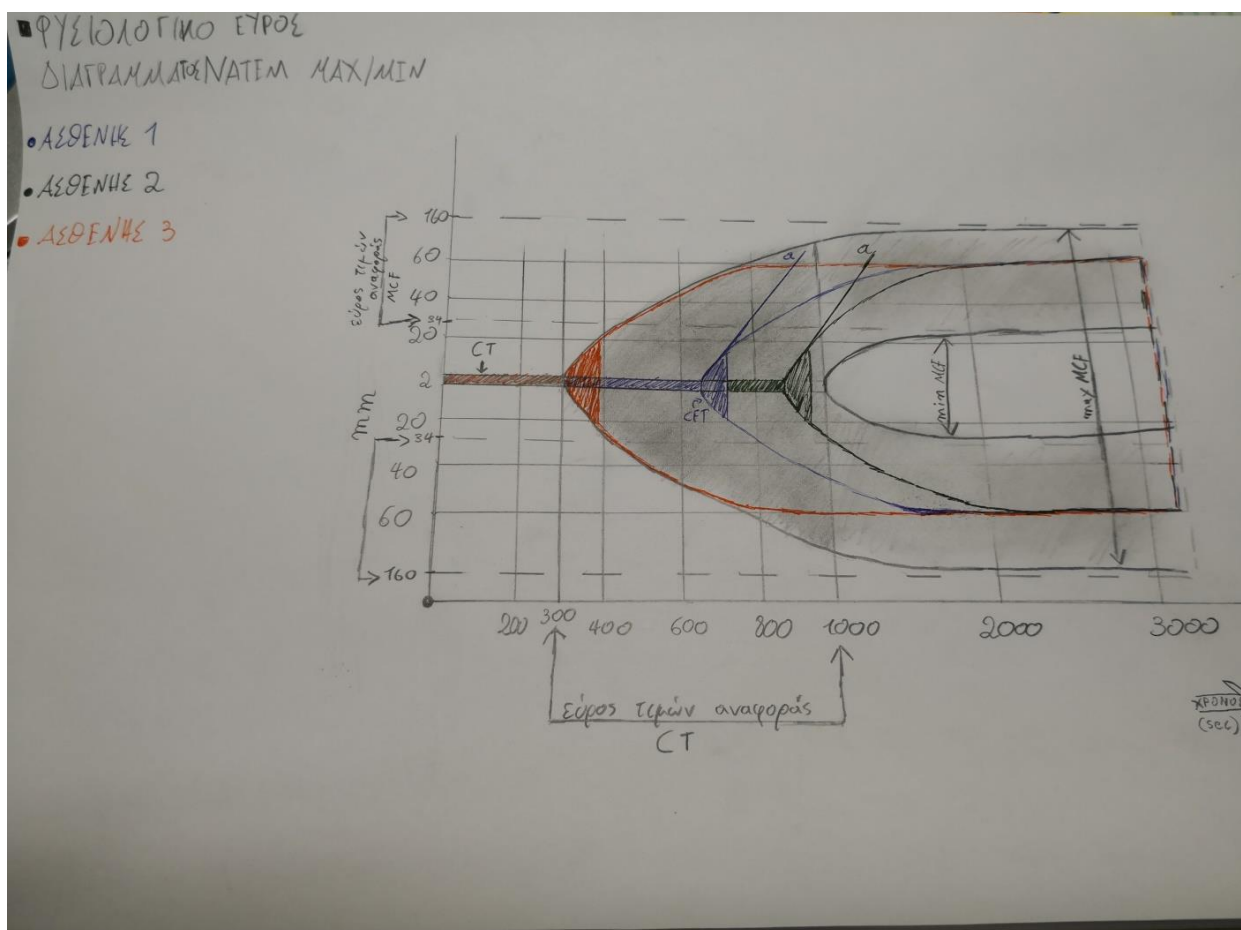
Εικόνα 5: Θρομβοελαστομετρία EXTEM ασθενούς Β.



Εικόνα 6: Θρομβοελαστομετρία FIBTEM ασθενούς Α.



Εικόνα 7: Θρομβοελαστομετρία FIBTEM ασθενούς Β.



Εικόνα 8: Συγκριτική θρομβοελαστομετρία NATEM των ασθενών που εξετάστηκαν.

4.5 Συζήτηση

Η ψυχογενής ανορεξία είναι ένα χρόνιο και επικίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς ψυχιατρικό νόσημα. Αποτελεί μια σύγχρονη πάθηση με κοινωνικά μεταξύ άλλων αίτια και σύνθετες επιπλοκές. Στη θεραπεία της νόσου εμπλέκεται τόσο το περιβάλλον (συμμετοχή οικογένειας) των ασθενών όσο και η χρόνια ατομική θεραπεία. Η νόσος προσβάλλει, εξαιτίας της αστίας, της ταχείας απώλειας βάρους και της ακόλουθης κατάκλισης, μεγάλο αριθμό οργανικών συστημάτων και μεταξύ αυτών το αιμοποιητικό σύστημα, προκαλώντας συχνά επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή των ασθενών.

Από τα δεδομένα που συνέλεξε η παρούσα διπλωματική, τα οποία συγκεντρώθηκαν από τους νοσηλευόμενους ασθενείς στην ψυχιατρική κλινική του ΠΓΝ "Αττικόν", σε συνδυασμό με στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαθέσιμων μελετών διαπιστώθηκε ότι:

1. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι μικρή σε όγκο και οι μελέτες που έγιναν απέχουν μεταξύ τους χρονικά.
2. Καμία μελέτη δεν είχε τη δυνατότητα να παρακολουθήσει τους ασθενείς από την πρώτη εισαγωγή τους σε ίδρυμα υγείας εξαιτίας της εκδήλωσης της νόσου.
3. Όσο ψηλότερο είναι το BMI μιας ασθενούς τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση για την αποθεραπεία της.
4. Οι ασθενείς παρουσιάζουν εικόνα υποπηκτικότητας, κλινικά όμως εμφανίζουν κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, λόγω συνθηκών που ευνοούν την υπερπηκτικότητα.

Συνεπώς, οι διαταραχές της αιμόστασης στην ψυχογενή ανορεξία είναι ένας τομέας που δεν έχει μελετηθεί ακόμα επαρκώς και πιθανόν στο μέλλον εκτενέστερες μελέτες να αποσαφηνίσουν τον ιδιαίτερο τρόπο με τον οποίο η ΨΑ επιδρά στον αιμοστατικό μηχανισμό και το αιμοποιητικό σύστημα.

Παραμένουν ερωτήματα, τα οποία θα μπορούσαν να απαντηθούν από μια σωστά σχεδιασμένη μεγάλη μελέτη, που να αφορά ασθενείς πρώτης εισαγωγής, με δυνατότητα να ελέγχονται κλινικά και εργαστηριακά κατά σταθερά διαστήματα και καθ'όλη τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα τα ερωτήματα περιλαμβάνουν:

- Το σχεδιασμό των αιματολογικών παραμέτρων που θα πρέπει να διερευνώνται (ΑΜΠ και ο όγκος τους, ερυθρά αιμοσφαίρια, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη), δεδομένου ότι έχει βρεθεί συσχέτιση των διαταραχών τους με την εμφάνιση της ψυχογενούς ανορεξίας.

- Το σχεδιασμο λήψης βιοχημικών παραμέτρων (όπως B12, σίδηρος, φυλλικό οξύ, ομοκυστεΐνη, ουρία, μαγνήσιο και φωσφόρος).
- Το σχεδιασμό ελέγχου των αιμοποιητικών παραμέτρων (PT, APTT, VIII, INR και ινωδογόνο) που διαταράσσονται κατά τη νόσηση από ψυχογενή ανορεξία.
- Τίθεται επίσης, το ερώτημα της χρήσης της θρομβοελαστομετρίας ως διαγνωστικό εργαλείο.

Τέλος, σε ότι αφορά τον Ελλαδικό χώρο, δεν έχει γίνει καταγραφή, οπότε θα ήταν ενδιαφέρον ο σχεδιασμός μιας προοπτικής μελέτης της επίδρασης της παρατεταμένης ασιτίας στο αιματολογικό προφίλ των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Γεωργούλης Ι. Αιματολογία: διαγνωστικές προσεγγίσεις. 2η εκδ. Θεσσαλονίκη: Ιδιωτική Έκδοση; 2001.
2. Γεωργούλης Ι. Αιμόσταση: διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. 1η εκδ. Θεσσαλονίκη: Ιδιωτική Έκδοση; 2004.
3. Guyton CA, Hall EJ. Ιατρική Φυσιολογία. 11η εκδ. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου; 2008.
4. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiological Reviews*. 2013 Jan 1;93 (1):327–58.
5. Adcock M.D. The revised Model of Blood Coagulation. *Clinical Hemostasis Review*. 2002;16(6):1-5
6. McEver RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost*. 2001, 86: 746.
7. Makris M, Key N etc. Practical hemostasis and thrombosis. 2nd ed. New Delhi: Wiley-Blackwell; 2009.
8. Παπαδημητρίου Γ.Ν, Λιάππας Ι.Α etc. Σύγχρονη Ψυχιατρική. 2η εκδ. Αθήνα: ΒΗΤΑ ιατρικές εκδόσεις; 2015.
9. Μαδιανός ΓΜ. Κλινική ψυχιατρική. 4η εκδ. Αθήνα: Καστανιώτης; 2006.
10. Treasure J, Cardi V. Anorexia Nervosa, Theory and Treatment: Where Are We 35 Years on from Hilde Bruch's Foundation Lecture: Anorexia Nervosa, Theory and Treatment. *European Eating Disorders Review*. 2017 May;25 (3):139–47.
11. Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine*. 2012 Mar 1;49(2):132–43.
12. Sabel AL, Gaudiani JL, Statland B, Mehler PS. Hematological abnormalities in severe anorexia nervosa. *Annals of Hematology*. 2013 May;92 (5):605–13.
13. Baron J, Barron F, Johnson C.S. etc. A retrospective analysis of biochemical and haematological parameters in patients with eating disorders. *J of Eating Disord*. 2017; 5:32.
14. Βάρσου Ε. Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής: Κλινική ψυχιατρική προσέγγιση. *Εγκέφαλος* 2008, 45:57 -65.
15. Γονιδάκης Φ, Βάρσου Ε. Ψυχογενής Ανορεξία: Αυτοφυλακισμένες κοπέλες και το μονοπάτι προς την έξοδο. Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις; 2008.
16. Halmi KA. Salient components of a comprehensive service for eating disorders. *World Psychiatry*; 8:150-155.
17. Crochemore T et al. A new era of thromboelastometry. *Einstein J Sao Paulo*. 2017; Jul-Sep; 15(3): 380–385.
18. Ahamed J, Versteeg HH, Kerver M etc. Disulfide isomerization switches tissue factor from coagulation to cell signaling. *Proc Natl Academy Sci USA*. 2006; 103:13932-13937.

19. Gaetani S, Romano A, Provensi G etc. Eating disorders: from bench to bedside and back. *Journal of Neurochemistry*. 2016; 139:691-699.
20. Adrews RK, Karunakaran D, Gardiner EE etc. Platelet receptor proteolysis: a mechanism for downregulating platelet reactivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27:1511-1520.
21. Baglia FA, Shrimpton CN, Emsley J etc. Factor XI interacts with leucine-rich repeats of glycoprotein Ib- α on the activated platelet. *J Biol Chem*. 2004; 279:49323-49329.
22. Castoldi E, Simioni P, Tormene D etc. Hereditary and acquired protein S deficiencies are associated with low TFPI levels in plasma. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:294-300.
23. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:1284.
24. Mohamed et al. The impact of early thromboelastography directed therapy in trauma resuscitation. *Scandinavian Journal of Trauma*. 2017; 25:99
25. Hutter G, Ganepola S, Hofmann WK. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2009; 42:293-300.
26. Panigada M, Brioni M, Panarello G etc. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann. Intensive Care*. 2018; 8:7
27. Cleary BS, Gaudiani JL, Mehler PS. Interpreting the complete blood count in anorexia nervosa. *Eat Disord*. 2010; 18:132-139.
28. Devuyst O, Lambert M, Rodhain J etc. Haematological changes and infectious complications in anorexia nervosa: A case-control study. *Q J Med*. 1993; 86:791-799.
29. Mallett SV, Cox DJ. Thromboelastography. *Br J Anaesth*. 1992; 69:307-313
30. Sakada M, Tanaka A, Ohta D etc. Severe steatosis resulted from anorexia nervosa leading to fatal hepatic failure. *J Gastroenterol*. 2006; 41:714-715.
31. Karon S.B. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG)? *Clinica Chimica Acta*. 2014; 436:143-148.
32. Gaudiani LJ, Kashuk LJ, Chu SE etc. The use of thromboelastography to determine coagulation status in severe anorexia nervosa: A case series. *International journal of Eating Disorders*. 2010; 43:382-385.
33. Aggeler PM, Lucia SP. Purpura due to vitamin K deficiency in anorexia nervosa. *Journal from the Department of Medicine*. 1942; 227-229.
34. Anyan WR. Changes in erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen during anorexia nervosa. *Am J Med*. 1974; 85:525-527.
35. Frieling H, Romer K, Wilhelm J etc. Homocysteine plasma levels are elevated in females with anorexia nervosa. *J of Neural Transm*. 2005; 112:979-985.
36. Filippio E, Marra M, Alfinito F etc. Hematological complications in anorexia nervosa. *Eur J of Clin Nutrition*. 2016; 70:1305-1308.