



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Π.Μ.Σ. ΘΡΟΜΒΩΣΗ-ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ»

ΣΤΑΜΕΛΟΣ ΜΑΤΘΑΙΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νάστος Κων/νος, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής- ΕΚΠΑ : Επιβλέπων Καθηγητής
Πολίτου Μαριάννα, Καθηγήτρια Αιματολογίας- ΕΚΠΑ : Μέλος Τριμελούς
Ματσώτα Παρασκευή, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας- ΕΚΠΑ: Μέλος Τριμελούς

Αθήνα, 21 / 03/ 2024

Ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη στήριξη όλα αυτά τα χρόνια.

Ευχαριστώ, θερμά, το φίλο και συνεργάτη κ.Νάστο με τον οποίο σχεδιάσαμε αυτή τη μελέτη καθώς και την κ.Πολίτου και την ομάδα της που μας βοηθήσαν να την υλοποιήσουμε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT) είναι μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυτόνομη έκκριση παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) και αποτελεί την πιο συχνή αιτία υπερασβεστιαμίας. Αν και έχει συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, οι επιδράσεις του PHPT στην πηκτικότητα του αίματος δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς στην τρέχουσα βιβλιογραφία.

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ διαφόρων παραμέτρων πήξης και του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (PHPT), καθώς και η κινητική αποκατάστασης των διαταραχών αυτών μετά τη χειρουργική θεραπεία της νόσου.

Μεθοδολογία: Διενεργήθηκε προοπτική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με διεγνωσμένο PHPT και επίπεδα ασβεστίου τουλάχιστον 10,5 mg/dl. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε προεγχειρητικές βιοχημικές εξετάσεις ρουτίνας. Μετρήσεις PTH, ασβεστίου και διαφόρων δεικτών πηκτικότητας, όπως PT, INR, aPTT, D-Dimers, ινωδογόνο, παράμετροι θρομβοελαστομετρίας (ROTEM), παράμετροι λειτουργικότητας αιμοπεταλίων, αξιολογήθηκαν σε 3 χρονικές στιγμές (Α : πριν την

εισαγωγή στην αναισθησία, B: πριν την αφύπνιση του ασθενούς και C : 24 h μετεγχειρητικά)

Αποτελέσματα: Στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παραθυρεοειδεκτομή λόγω ΡΗΡΤ, σημαντικές αλλαγές σημειώθηκαν σε διάφορες παραμέτρους πήξης μεταξύ των χρονικών σημείων, υποδηλώνοντας μεταβολές στην πηκτικότητα μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Συμπεράσματα: Η πτώση των τιμών του Ca μετά την παραθυρεοειδεκτομή σε ασθενείς με ΡΗΡΤ θα μπορούσε να προκαλέσει ήπια φαινόμενα υποπηκτικότητας, πιθανώς λόγω της επίδρασης της υπασβεστιαμίας στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται από τις δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, ούτε από τις λοιπές δοκιμασίες πήξης. Αυτή η υπόθεση, φαίνεται να αντισταθμίζεται από την αυξημένη έκκριση του παράγοντα vWF (πιθανώς σαν επακόλουθο του χειρουργικού stress). Συμπερασματικά, λοιπόν, η πτώση του Ca δεν προκαλεί σημαντικές διαταραχές στην αιμόσταση μετά την παραθυρεοειδεκτομή.

Λέξεις-κλειδιά: Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ασβέστιο, παραθυρεοειδεκτομή, πήξη αίματος, θρομβοελαστομετρία, αιμόσταση.

ABSTRACT

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder characterized by increased parathyroid hormone (PTH) secretion and hypercalcemia. Although it has been associated with increased cardiovascular risk, the effects of PHPT on blood coagulation have not been adequately investigated in the current literature.

Aim: The aim of this study is to investigate the relationship between coagulation parameters and PHPT, and the kinetic of recovery of these disorders after surgical treatment of the disease.

Methods: The study follows the methodology of a prospective study in adult patients with diagnosed PHPT and blood concentration of Calcium at least 10,5 mg/dl. The participants (20 patients diagnosed with PHPT) underwent preoperatively routine biochemical tests. PTH, calcium measurements and various coagulation markers including PT, INR, aPTT, D-Dimers, fibrinogen, thromboelastometry (ROTEM) parameters and platelet functionality parameters were evaluated in three different time-

points (A: before anesthetic induction, B: before reanimation and C : 24 h post-operatively).

Results: In parathyroidectomy patients, significant changes were noted in various coagulation markers and ROTEM parameters between time points, suggesting changes in coagulation after surgical resection.

Conclusions: A drop in Ca values after parathyroidectomy in patients with PHPT could have caused mild coagulability effects, possibly due to the effect of hypocalcaemia on platelet function. This tendency seems to be offset by increased secretion of vWF factor (possibly as a consequence of surgical stress). However, no increased risk of thrombosis was observed. In conclusion, therefore, the fall of Ca does not cause significant disturbances in hemostasis after parathyroidectomy.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, calcium, parathyroidectomy, blood coagulation, thromboelastometry , hemostasis.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

PHPT	Primary hyperparathyroidism
ADP	Adenosine diphosphate
vWD	von Willebrand factor
ICAMs	Intercellular Adhesion Molecules
PECAMs	platelet endothelial cell adhesion molecules
TF	Tissue Factor
TM	Thrombomodulin
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
WBP	Weibel-Palade Bodies
PT	Prothrombin Time
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time

HMWK	High Molecular Weight Kininogen
RAAS	Renin-Angiotensin - Aldosterone System
AA	Arachdonic Acid
CASR	Calcium Sensing Receptor
TT	thrombin time
INR	International Normalized Ratio),
ISI	International Sensitivity Index
ROTEM	Rotational Thromboelastometry
PFA	Plateletet Function Assay

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
1.1 Ο παράγοντας von Willebrand.....	19
1.1.1 Λειτουργία του παράγοντα von Willebrand	19
1. Παθοφυσιολογία του παράγοντα von Willebrand	24
2. Σύστημα πήξεως	25
3. Σύστημα Ινωδόλυσης.....	28
1.4 Αιμοπετάλια.....	29

1.4.1 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση.....	32
1. Υπερασβεστιαμία.....	45
2. Η επίδραση του ασβεστίου στην πήξη του αίματος	48
1. Αιτιολογία και Διάγνωση, Διαφοροδιάγνωση	54
2. Θεραπεία Υπερπαραθυρεοειδισμού.....	58
3.2.1 Χειρουργική Αποκατάσταση	58
3.2.2. Φαρμακευτική Διαχείριση του Υπερπαραθυρεοειδισμού	60
4.1 Χρόνος Προθρομβίνης.....	63
4.2 Χρόνος ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης	64
4.3. ROTEM – Rotational Thromboelastometry	65
4.4 PFA – Δοκιμή Λειτουργικότητας Αιμοπεταλίων	68
4.5 Δοκιμασία Συσσωμάτωσης Αιμοπεταλίων (Aggregometry).....	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	70
1. Πληθυσμός μελέτης	71
2. Διαδικασία μελέτης.....	72
1.3 Ζητήματα Ηθικής και Δεοντολογίας	73
2.1 Μεταβλητές Στατιστικής ανάλυσης.....	74
3. Εργαλεία και στόχος της στατιστικής ανάλυσης.....	78
4. Περιγραφική Στατιστική ανάλυση.....	78
2.3 Επαγωγική Στατιστική - Συμπερασματολογία	79
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	95

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Η πρωτογενής δημιουργία θρόμβου αιμοπεταλίων (Πηγή: Daneshi, 2023)	16
Εικόνα 2 Δευτερογενής αιμόσταση (Πηγή: Daneshi, 2023)	17
Εικόνα 3 Μονομερή και πολυμερή του παράγοντα von Willebrand.....	20
Εικόνα 4 Σχηματική απεικόνιση της δομής ενός αιμοπεταλίου (πηγή: Holinstat, 2017)	30
Εικόνα 5 Κύριοι υποδοχείς και συνδέτες που εμπλέκονται στην πρόσφυση, ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Τα πλαίσια υποδεικνύουν ορισμένα παραδείγματα υφιστάμενων ή αναδυόμενων αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών. ADP-διφωσφορική αδενοσίνη; COX-1—κυκλοοξυγενάση-1; GP-γλυκοπρωτεΐνη; PAR—υποδοχείς που ενεργοποιούνται με πρωτεάση, TP-υποδοχέα θρομβοξάνης; TxA2—θρομβοξάνη A2· vWF—παράγοντας von Willebrand. (Πηγή: Scridon, 2022).....	36

Εικόνα 6 Η ομοίωση του ασβεστίου στον οργανισμό (Πηγή: Mundy, 1999).....	44
Εικόνα 7 Ο ρόλος του ασβεστίου στην πήξη του αίματος	49
Εικόνα 8 Η επίδραση του ασβεστίου στην αιμόσταση.....	51
Εικόνα 9 Επίδραση του ασβεστίου στο χρόνο πήξης σε FVIII:C δοκιμασία.....	53
Εικόνα 10 Αδένωμα Παραθυρεοειδούς (Πηγή: Walker, 2018).....	55
Εικόνα 11 Η προκύπτουσα καμπύλη της ROTEM. Υπόμνημα: CT—χρόνος πήξης (s), CFT—χρόνος σχηματισμού θρόμβου (s), α—γωνία ρυθμού πολυμερισμού θρόμβου (°), A10—τιμή αντοχής θρόμβου σε χρόνο 10 λεπτών από CT (mm), MCF—μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (mm), CLI30—δείκτης λύσης 30 λεπτά μετά το χρόνο πήξης (%), CLI60—δείκτης λύσης 60 λεπτά μετά το χρόνο πήξης (%), ML—μέγιστη λύση θρόμβου (%) (Πηγή: Drotarova, 2023).....	67

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Παράγοντες Πήξεως.....	26
Πίνακας 2 Ονοματοδοσία μεταβλητών που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν.....	74
Πίνακας 3 Τιμές αναφοράς των παραμέτρων της πήξεως αίματος που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη	76
Πίνακας 4 Σύγκριση των χαρακτηριστικών της αιματολογικής εξέτασης μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή.....	79
Πίνακας 5 Σύγκριση των χαρακτηριστικών των αποτελεσμάτων του NATEM assay μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή.....	80
Πίνακας 6 Σύγκριση των χαρακτηριστικών των αποτελεσμάτων του EXTEM assay μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή.....	81
Πίνακας 7 Σύγκριση των χαρακτηριστικών των αποτελεσμάτων του INTEM assay μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή.....	81
Πίνακας 8 Χαρακτηριστικά πήξης πριν και μετά ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για τις τρεις χρονικές στιγμές της μελέτης.....	83
Πίνακας 9 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών των αιματολογικών εξετάσεων για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυρεοειδή για τις αιματολογικές.....	88
Πίνακας 10 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών του NATEM assay για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυρεοειδή για τις αιματολογικές.....	89
Πίνακας 11 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών του EXTEM assay για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυρεοειδή για τις αιματολογικές.....	89
Πίνακας 12 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών του EXTEM assay για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυρεοειδή για τις αιματολογικές.....	90

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT) είναι μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την αυτόνομη έκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης. Είναι η κύρια αιτία υπερασβεστιαμίας σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς. Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα στην πέμπτη δεκαετία της ζωής τους, ωστόσο μπορεί να εμφανιστεί σε μικρότερη συχνότητα και σε νεότερα άτομα (Walker, 2018). Η συχνότητα του υπερπαραθυροειδισμού είναι υψηλότερη στις γυναίκες, με αυξημένο επιπολασμό να εμφανίζεται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το αδένωμα του παραθυρεοειδούς αντιπροσωπεύει περίπου το 80-85% των περιπτώσεων υπερπαραθυρεοειδισμού (Minisola, 2020). Επιπρόσθετα, τα συμπτώματα του υπερπαραθυρεοειδισμού τα οποία σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία συμπεριλαμβάνουν οστεοπόρωση, νεφρολιθίαση και διάφορα μη ειδικά γαστρεντερικά, καρδιαγγειακά και νευρομυϊκά προβλήματα (Insogna, 2018).

Ο PHPT συνοδεύεται επίσης από αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση, η

δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο. Πολύ λιγότερο έχουν μελετηθεί οι διαταραχές πήκτικότητας στους ασθενείς με ΡΗΡΤ. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ανακοινώσεων και τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται δεν είναι απολύτως σαφή. Σε κάποιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί υπερπηκτικές καταστάσεις, όπως φλεβικές θρομβώσεις, χωρίς αυτό ωστόσο να είναι συχνό. Ο ΡΗΡΤ έχει επίσης αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα FVII, FX, D-διμερούς και ενεργοποιητή πλασμινογόνου (Koufakis, 2018).

Το ιόντα ασβεστίου είναι απαραίτητα για διάφορες λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής δραστηριότητας, της μυϊκής σύσπασης, της πήξης του αίματος, της λειτουργίας των νεύρων και των ορμονών, της ομοιόστασης των οστών και της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών. Η υπερασβεστιαμία είναι μια παθολογία, με κλινικές εκδηλώσεις που μπορεί να κυμαίνονται από μη εμφανείς, ασυμπτωματικές, βιοχημικές ανωμαλίες έως συνέπειες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή. Η παραθορμόνη παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου στο σώμα. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου και ανωμαλίες στην πήξη του αίματος και την ινωδόλυση (Hedback, 1990, Walker, 2018).

Στη βιβλιογραφία περιλαμβάνονται αρκετές μελέτες που περιγράφουν τη συσχέτιση ανάμεσα στον υπερπαραθυρεοειδισμό και τη θρόμβωση, αποκαλύπτοντας ότι ο παθολογία αυτή συσχετίζεται με υπερπηκτικότητα (Erem, 2008, Erem, 2009, Franchello, 2010).. Υπάρχει περιορισμένη έρευνα σχετικά με τις διαταραχές της πήξης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, καθιστώντας ασαφές εάν οι επιδράσεις στην πήξη προέρχονται από την υπερασβεστιαμία ή την ίδια την πάθηση. Τα αποτελέσματα των μελετών που υπάρχουν ήδη στη

βιβλιογραφία δεν συμφωνούν σε όλες τις περιπτώσεις (Boas, 2013). Η υπερασβεστιαμία μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως η σύσπαση των λείων μυών των αγγείων, η συσσώρευση αιμοπεταλίων και η επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Παρά τους παράγοντες αυτούς, ο ακριβής μηχανισμός της θρόμβωσης στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό παραμένει ακόμη και σήμερα αβέβαιος (Koufakis, 2018, Bilezikian, 2004).

Με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, σχηματίζεται ένα επιστημονικό κενό στη διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στον υπερπαραθυρεοειδισμό και την επίδραση της πάθησης αυτής στην πήξη του αίματος. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των παραμέτρων πήξης και PHPT αλλά και της κινητικής της αποκατάστασης των διαταραχών αυτών μετά από την χειρουργική θεραπεία της νόσου.

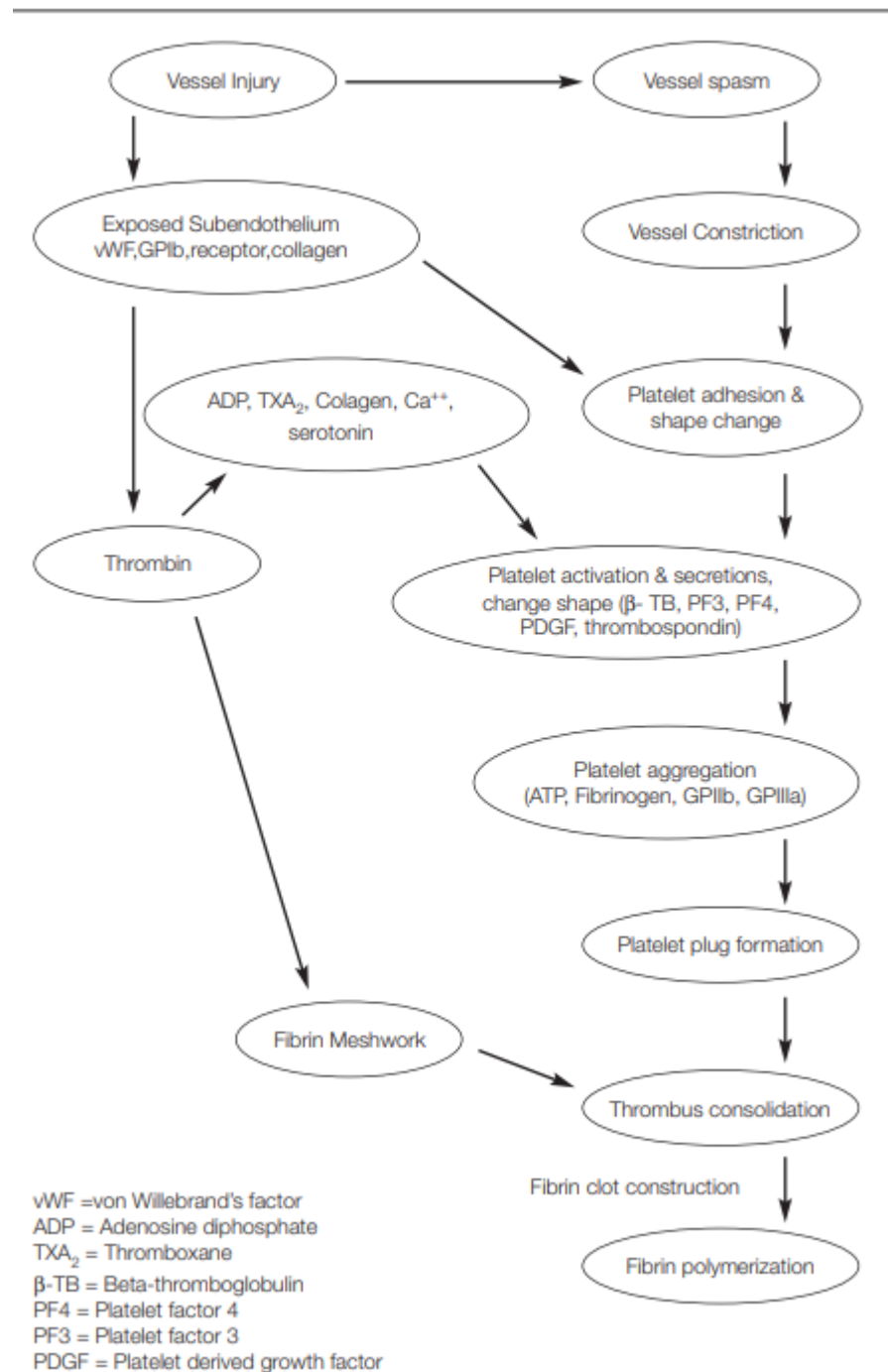
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η αιμόσταση που σημαίνει διακοπή της ροής του αίματος, είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση διαφόρων κυτταρικών και βιοχημικών συμβάντων για τη διατήρηση του αίματος σε υγρή κατάσταση μέσα στα αιμοφόρα αγγεία, αλλά και την πρόληψη της απώλειας αίματος μετά από τραυματισμό. Η διαδικασία βασίζεται σε μια λεπτή ισορροπία μεταξύ διαφόρων συστημάτων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού συστήματος, του συστήματος πήξης, του ινωδολυτικού συστήματος, των αιμοπεταλίων, του συστήματος κινίνης, των αναστολέων πρωτεάσης σερίνης και του συστήματος του συμπληρώματος. Αυτά τα συστήματα συνεργάζονται για την παραγωγή θρόμβου όταν το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων διαταράσσεται από μηχανικό τραύμα, φυσικούς παράγοντες ή χημικό τραύμα. Ο θρόμβος σταματά την αιμορραγία και τελικά διαλύεται μέσω της ινωδολυτικής διαδικασίας, διατηρώντας με τον τρόπο αυτό μια ισορροπία μεταξύ παραγωγής θρόμβου και διάλυσής του. Οποιαδήποτε διαταραχή αυτής της

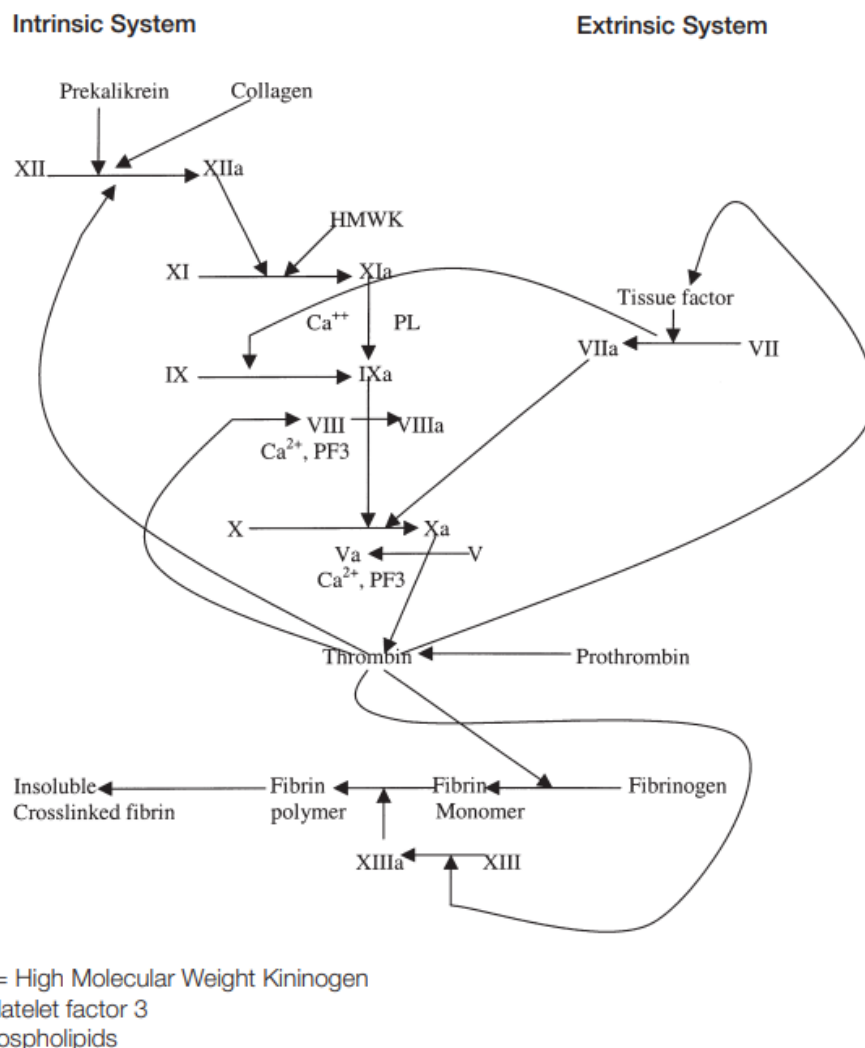
ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση ή αιμορραγία (Daneshi, 2023).

Η αιμόσταση μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο βασικές λειτουργίες και πιο συγκεκριμένα την πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής αιμόσταση περιλαμβάνει την απόκριση του αγγειακού συστήματος και των αιμοπεταλίων σε τραυματισμό των αγγείων, ιδιαίτερα σε μικρά αγγεία. Όταν τραυματίζονται μικρά αγγεία, συστέλλονται για να σφραγίσουν το τραύμα και τα αιμοπετάλια κινητοποιούνται, συσσωρεύονται και προσκολλώνται στο υποενδοθήλιο του αγγειακού συστήματος (Berndt, 2014). Αυτή η διαδικασία απαιτεί διάφορους παράγοντες, όπως ο παράγοντας von Willebrand (vWF – von Willebrand Factor) και οι υποδοχείς αιμοπεταλίων (IIb / IIIa και Ib / IX). Πρόσθετα αιμοπετάλια προσελκύονται στο σημείο τραυματισμού από την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων των αιμοπεταλίων, όπως η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), και ο αιμοπεταλικός θρόμβος σταθεροποιείται μέσω αλληλεπίδρασης με ινωδογόνο. Παθολογίες που προκαλούν βλάβες στη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή η νόσος von Willebrand (vWD) μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή και μερικές φορές θανατηφόρα αιμορραγία (Εικόνα 1) (Daneshi, 2023).



Εικόνα 1 Η πρωτογενής δημιουργία θρόμβου αιμοπεταλίων (Πηγή: Daneshi, 2023)

Η δευτερογενής αιμόσταση περιλαμβάνει την απόκριση του συστήματος πήξης στον τραυματισμό των αγγείων και αποτελεί συνέχεια των πρωτογενών αιμοστατικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό σταθερού θρόμβου. (Εικόνα 2) (Sira, 2016).



Εικόνα 2 Δευτερογενής αιμόσταση (Πηγή: Daneshi, 2023)

Το αγγειακό σύστημα, που αποτελείται από αιμοφόρα αγγεία με επένδυση από ενδοθηλιακά κύτταρα, έχει προπηκτικές, αντιπηκτικές και ινωδολυτικές ιδιότητες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν μια λεία, αδιάσπαστη επιφάνεια που προάγει τη διέλευση του αίματος το οποίο βρίσκεται σε υγρή μορφή και αποτρέπει τις διαταραχές που μπορεί να προκαλέσουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των πρωτεϊνών του πλάσματος. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, υποστηρίζονται από μια πλούσια σε κολλαγόνο βασική μεμβράνη και από περιβάλλοντα στρώματα

συνδετικών ιστών. Το αγγειακό σύστημα αποτρέπει την αιμορραγία μέσω της συστολής των αγγείων, την εκτροπή της ροής αίματος από τα κατεστραμμένα αγγεία, την έναρξη της ενεργοποίησης επαφής των αιμοπεταλίων με συσσωμάτωση και την ενεργοποίηση μέσω επαφής του συστήματος πήξης (Hoffmeister, 2001).

Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από το κολλαγόνο που βρίσκεται στη βασική μεμβράνη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν vWF, έναν παράγοντα απαραίτητο για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο εκτεθειμένο υποενδοθηλιακό κολλαγόνο στα αγγεία. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παράγουν επίσης διάφορα μόρια προσκόλλησης, όπως η P-σελεκτίνη, τα μόρια ενδοκυτταρικής προσκόλλησης (ICAMs - Intercellular Adhesion Molecules), τα μόρια προσκόλλησης αιμοπεταλίων ενδοθηλιακών κυττάρων (PECAMs - platelet endothelial cell adhesion molecules) και τον ιστικό παράγοντα (TF – Tissue Factor), ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα VII (FVII) (Ogedegbe, 2002)

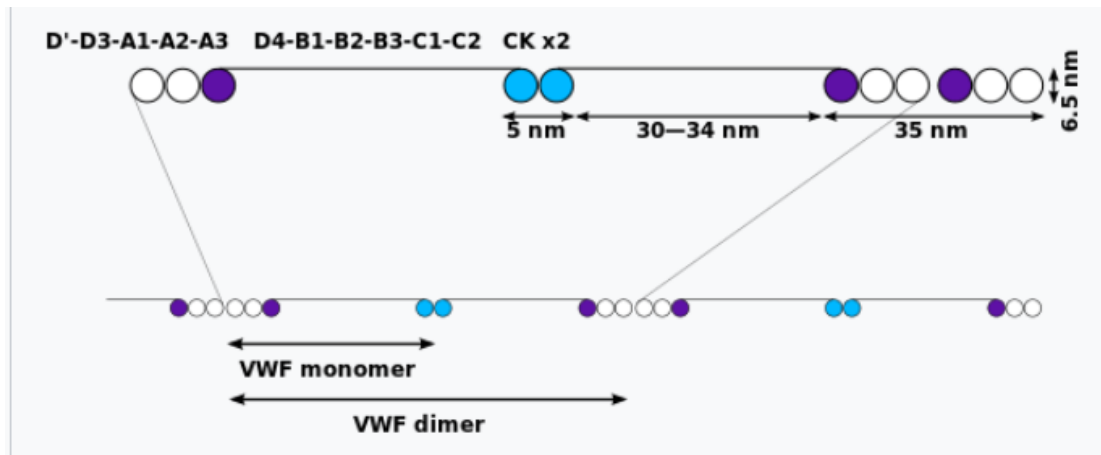
Το αγγειακό σύστημα παρέχει επίσης ισχυρές αντιπηκτικές ιδιότητες, οι οποίες εμποδίζουν την έναρξη και τη διάδοση της διαδικασίας πήξης. Η πήξη αναστέλλεται μέσω της έκφρασης της θρομβομοντουλίνης (TM - thrombomodulin), η οποία προάγει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, και της θειικής ηπαράνης (HS - heparan sulfate), η οποία ενεργοποιεί την αντιθρομβίνη III (AT-III) για να επιταχύνει την αναστολή της θρομβίνης. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν επίσης έναν αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI - Tissue Factor Pathway Inhibitor), ο οποίος αναστέλλει το σύμπλεγμα ενεργοποιημένου παράγοντα VIIa (FVIIa)-TF/παράγοντα Xa (FXa) και ανεξίνης V, ο οποίος εμποδίζει τη δέσμευση παραγόντων πήξης (Ogedegbe, 2002).

1.1 Ο παράγοντας von Willebrand

Ο vWF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτογενή αιμόσταση βοηθώντας στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων και του υποενδοθηλιακού κολλαγόνου, καθώς και στον καταρράκτη της πήξης μέσω σταθεροποίησης του παράγοντα VIII. Μπορεί να βρεθεί στο πλάσμα, στο υποενδοθηλιακό δίκτυο και εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων. Αποτελούμενο από επαναλαμβανόμενες υπομονάδες, ο vWF περιέχει πολλαπλές θέσεις δέσμησης για πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν μαζί του. Πήρε το όνομά του από τον γιατρό Erik von Willebrand, και εντοπίστηκε για πρώτη φορά σε μια αιμορραγική διαταραχή που συνδέεται με ανεπαρκή ή δυσλειτουργικά επίπεδα της γλυκοπρωτεΐνης. Σημαντικές διαγνώσεις που σχετίζονται με το vWF περιλαμβάνουν τη νόσο von Willebrand και τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (Bharati, 2011).

1.1.1 Λειτουργία του παράγοντα von Willebrand

Η αρχική σύνθεση του vWF, που μεταγράφεται από το χρωμόσωμα 12, λαμβάνει χώρα τόσο στα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και στα μεγακαρυοκύτταρα ως ένα προ-πολυπεπτίδιο 2813 αμινοξέων που περιέχει επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες. Τα πρώτα 22 αμινοξέα δρουν ως πεπτίδιο σήματος για την έναρξη της μετα-μεταφραστικής επεξεργασίας. Μετά την απομάκρυνση του πεπτιδίου σήματος, τα μονομερή προ-πεπτιδίου μπορούν να ενωθούν για να σχηματίσουν διμερή (Εικόνα 3) (Lancelloti, 2019).



Εικόνα 3 Μονομερή και πολυμερή του παράγοντα von Willebrand

Ο παράγοντας Von Willebrand (vWF) περιέχει υψηλή ποσότητα κυστεΐνης, ένα ουδέτερο αλλά πολικό αμινοξύ, το οποίο βοηθά στο σχηματισμό πολυμερών και δισουλφιδικών δεσμών που λειτουργούν σαν γέφυρες και που είναι απαραίτητες για τη σύνθετη δομή του. Ο πολυμερισμός περιλαμβάνει τον συνδυασμό ποικίλων αριθμών υπομονάδων pro-vWF, με αποτέλεσμα ένα μείγμα πολυμερών με δύο έως και 60 ή περισσότερες υπομονάδες. Αρκετές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλίωσης, της προσθήκης σιαλικού οξέος, της προσθήκης θειϊκών ομάδων και της αναδίπλωσης, λαμβάνουν χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στη συσκευή Golgi. Μετά τη συναρμολόγηση του μορίου, οι προπεπτιδικές περιοχές (D1-D2, 741 αμινοξέα) διασπώνται για να παραχθεί ο ώριμος παράγοντας von Willebrand ο οποίος έχει συνολικό μήκος 2050 αμινοξέων. Μετά το σχηματισμό του, ο vWF αποθηκεύεται σε άλφα-κοκκία μεγακαρυοκυττάρων και αιμοπεταλίων, καθώς και σε σώματα Weibel-Palade εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων (Lenting, 2015).

Οι δύο κύριοι ρόλοι του vWF στην αιμόσταση σχετίζονται με την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τη σταθεροποίηση του παράγοντα

VIII. Στο αρχικό στάδιο της αιμόστασης, ο vWF που συνδέεται με το υποενδοθηλιακό κολλαγόνο εκτίθεται όταν υπάρχει αγγειακός τραυματισμός. Αυτός ο εκτεθειμένος vWF στη συνέχεια συνδέεται με τους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης 1b (GP1b) σε κοντινά αιμοπετάλια, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και μια σειρά γεγονότων που περιλαμβάνουν την απελευθέρωση του αποθηκευμένου vWF από τα άλφα κοκκία, καθώς και τη στρατολόγηση πρόσθετων αιμοπεταλίων για τη δημιουργία θρόμβου στη θέση του τραυματισμένου ενδοθηλίου (Lancellotti, 2019).

Ο vWF του πλάσματος, παίζει σημαντικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης σταθεροποιώντας τον παράγοντα VIII, και πιο συγκεκριμένα αυξάνοντας το χρόνο ημιζωής του στην κυκλοφορία. Αυτό επιτρέπει στον παράγοντα VIIIa να απελευθερωθεί και να συνεχιστεί η διαδικασία πήξης. Λειτουργώντας ως φορέας για τον παράγοντα VIII, ο vWF επηρεάζει την κοινή οδό πήξης και την παραγωγή θρομβίνης και ινώδους (Hassan, 2012). Η έλλειψη vWF, ιδιαίτερα των περιοχών D'D3 που βοηθούν στη δέσμευση του vWF και του παράγοντα VIII, έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία απομάκρυνση του παράγοντα VIII από την κυκλοφορία του αίματος, οδηγώντας σε κλινικές ομοιότητες μεταξύ ορισμένων τύπων νόσου von Willebrand και αιμορροφιλίας τύπου A (Pipe, 2018).

Τα πολυμερή του vWF περιέχουν επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες με συγκεκριμένες λειτουργίες οι οποίες αντιστοιχούν σε κάθε τομέα. Τα μεγαλύτερα πολυμερή vWF, από τη φύση τους έχουν περισσότερες θέσεις δέσμευσης και συνεπώς είναι πιο αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της αιμόστασης σε σύγκριση με τα μικρότερα ενώ ταυτόχρονα έχουν μικρότερη ικανότητα δέσμευσης. Η δομή τομέα η οποία αναφέρεται στη βιβλιογραφία είναι ως εξής: SP-D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-

D4-C1-C6-CK. Κάθε πεδίο έχει πολλούς ρόλους, ωστόσο οι κύριες λειτουργίες των τομέων είναι οι εξής:

- Το SP δρα ως πεπτιδίο σήματος για την έναρξη της μετα-μεταφραστικής επεξεργασίας.
- Τα D1 και D2 είναι οι προπεπτιδικές περιοχές vWF που αλληλοεπιδρούν με το D' για να εξασφαλίσουν τη σωστή ευθυγράμμιση κατά τη διάρκεια του διμερισμού vWF.
- Τα D' και D3 αλληλεπιδρούν με τα D1 και D2 κατά τη διάρκεια του διμερισμού και της διαδιμερικής διασύνδεσης, καθώς και με την P-σελεκτίνη στα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τον παράγοντα VIII τόσο στα σώματα Weibel-Palade (WBP - Weibel-Palade Bodies) όσο και στην κυκλοφορία.
- Η περιοχή A1 συνδέεται με το GP1b στα αιμοπετάλια, το κολλαγόνο στο υποενδοθηλιο, καθώς και άλλες πρωτεΐνες όπως οι υποδοχείς ιντεγκρίνης βήτα-2 στα λευκοκύτταρα.
- Η περιοχή A2 παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας vWF χρησιμεύοντας ως μηχανοευαίσθητος διακόπτης που ξεδιπλώνεται υπό διατμητική τάση για να εκθέσει άλλες περιοχές δέσμευσης vWF. Χρησιμεύει επίσης ως θέση διάσπασης για την πρωτεάση ADAMTS13, η οποία ελέγχει το μέγεθος και την προθρομβωτική δραστηριότητα του vWF.
- Η περιοχή A3 συνδέεται με κολλαγόνο στο εξωκυττάριο δίκτυο.

- Οι περιοχές C συνδέονται με το ινώδες, τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος πλάσματος και αλληλεπιδρούν με το GPIIb/IIIa κατά τη διάρκεια της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων.
- Η περιοχή CK (κόμβος κυστεΐνης) είναι απαραίτητη για τον πολυμερισμό και τη μετα-μεταφραστική αναδίπλωση (Randi, 2018).

Για την προώθηση της αιμόστασης, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πυροδοτεί την απελευθέρωση του vWF από τα άλφα-κοκκία, ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα χρησιμοποιούν έναν συνδυασμό φυσικής έκκρισης και επαγόμενης απελευθέρωσης. Όταν υπάρχει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία, τα WPB υφίστανται εξωκυττάρωση, με αποτέλεσμα τα πολυμερή του vWF να ξεδιπλωθούν στην περιοχή A2 λόγω διαμητικής τάσης. Αυτά τα ξεδιπλωμένα πολυμερή vWF σχηματίζουν μακριές δέσμες που αγκυρώνονται στο κολλαγόνο κάτω από το ενδοθηλιακό στρώμα και εκθέτουν τις θέσεις δέσμευσης τους στα κοντινά αιμοπετάλια (Hassan, 2012). Η περιοχή A1 του vWF αλληλοεπιδρά με τους υποδοχείς GP1b των αιμοπεταλίων, ξεκινώντας τη συσσώρευση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των περιεχομένων των α-κοκκίων. Επιπλέον, τα α-κοκκία απελευθερώνουν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται θρομβοσπονδίνη-1, η οποία συνδέεται με τις περιοχές A2-A3 του vWF και ανταγωνίζεται το ADAMTS13 για να αποτρέψει τη διάσπαση του vWF. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα μεγαλύτερα πολυμερή vWF είναι πιο αποτελεσματικά στο σχηματισμό θρόμβων αίματος, επομένως το ADAMTS-13 παίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη της ανεξέλεγκτης πήξης του αίματος (Pipe, 2016).

1.1.1. Παθοφυσιολογία του παράγοντα von Willebrand

Λόγω του ότι το vWF είναι μια μεγάλη, πολύπλοκη, έντονα τροποποιημένη γλυκοπρωτεΐνη με πολλαπλούς ρόλους στη διαδικασία της αιμόστασης, οι καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από προβληματική λειτουργία ή ανεπάρκεια του vWF μπορεί να εκδηλωθούν με συμπτώματα ευρείας σοβαρότητας. Η νόσος Von Willebrand (vWD) είναι η πιο κοινή γενετική αιμορραγική διαταραχή και περιλαμβάνει τους εξής υποτύπους (Itzhar-Baikar, 2019).

- Η νόσος von Willebrand τύπου 1, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 80% των περιπτώσεων, χαρακτηρίζεται από μειωμένο επίπεδο του κανονικά λειτουργούντος παράγοντα vWF και προκαλείται από μεταλλάξεις λανθασμένου κώδικα ή μηδενικά αλληλόμορφα. Θεωρούμενη ως η πιο ήπια μορφή, νόσος von Willebrand τύπου I, χαρακτηρίζεται από βλεννογονοδερμική αιμορραγία, η οποία επιδεινώνεται από τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).
- Η νόσος von Willebrand τύπου 2 μπορεί να κληρονομηθεί είτε με αυτοσωμικό κυρίαρχο είτε με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Προκαλείται από λειτουργικό ελάττωμα του vWF και ταξινομείται περαιτέρω σε υποτύπους IIA, IIB, IIM και IIN. Ο τύπος IIN χαρακτηρίζεται από μια μείωση στη δέσμευση του παράγοντα VIII - vWF λόγω ενός ελαττωματικού τομέα vWF D'.
- Η νόσος von Willebrand τύπου 3 είναι η πιο σοβαρή μορφή και προκαλείται από πλήρη απουσία vWF ενώ ακολουθεί ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας (Leebek, 2016, Pipe, 2016).

Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν μείωση του vWF, φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, αύξηση του χρόνου αιμορραγίας, φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης και φυσιολογικό ή μειωμένο παράγοντα VIII. Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης θα είναι φυσιολογικός ή αυξημένος ανάλογα με τον τομέα που επηρεάζεται. Οι κύριες θεραπευτικές επιλογές για τις διαταραχές του vWD περιλαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με συμπυκνώματα πλάσματος, vWF και παράγοντα VIII, καθώς και ανασυνδυασμένο vWF. Η δεσμοπρεσίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί εάν δεν υπάρχει αρκετός vWF, καθώς λειτουργεί πυροδοτώντας την απελευθέρωση του ενδοθηλιακού vWF από τα WPB (Itzhar-Baikian, 2019).

1.2. Σύστημα πήξεως

Το σύστημα πήξης είναι ένα από τα σημαντικότερα συστατικά της αιμόστασης, η οποία είναι η φυσιολογική διαδικασία που διατηρεί το αίμα σε υγρή κατάσταση και αποτρέπει την απώλεια αίματος από τραυματισμένα αγγεία μέσω της διαδικασίας του σχηματισμού θρόμβων. Το σύστημα πήξης περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων πήξης για τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου, σε ινώδες. Ο προκύπτων θρόμβος ινώδους ενισχύει τον αιμοπεταλιακό θρόμβο που σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς αιμόστασης. Αρκετές είναι οι πρωτεΐνες πήξης οι οποίες συμμετέχουν σε αντιδράσεις που επιταχύνουν την αιμοστατική διαδικασία και ελλείψεις σε οποιαδήποτε από αυτές τις πρωτεΐνες μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγικές διαταραχές (Πίνακας 1). Εργαστηριακές εξετάσεις, όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT – Prothrombin Time) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT - activated Partial Thromboplastin Time), χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της αιμοστατικής κατάστασης

των ατόμων. Η δοκιμή PT παρακολουθεί την εξωγενή οδό, ενώ η δοκιμή aPTT παρακολουθεί την ενδογενή οδό του καταρράκτη πήξης. Οι δοκιμές αυτές θα αναλυθούν περαιτέρω σε επόμενο κεφάλαιο (Patta, 2014).

Πίνακας 1 Παράγοντες Πήξεως

Παράγοντας	Κοινό Όνομα	Λειτουργία	Συμμετοχή σε Μονοπάτι
Παράγοντας I	Ινωδογόνο	Υπόστρωμα θρομβίνης, πολυμερίζεται για να σχηματίσει ινώδες	Κοινό
Παράγοντας II	Προθρομβίνη	Πρωτεάση σερίνης	Κοινό
Παράγοντας III	Ιστικός παράγοντας	Συμπαράγοντας	
Παράγοντας IV	Ca		Κοινό
Παράγοντας V	Labile factor	Πρωτεάση σερίνης	Εξωγενές
Παράγοντας VII	Stable factor		
Παράγοντας VIII	Αντιαιμοροφιλικός παράγοντας		
Παράγοντας IX	παράγοντας Christmas	Πρωτεάση σερίνης	Ενδογενές
Παράγοντας X	Παράγοντας Stuart-Prower	Πρωτεάση σερίνης	Κοινό
Παράγοντας XI	Plasma thromboplastin antecedent	Πρωτεάση σερίνης	Ενδογενές

Παράγοντας XII	Παράγοντας Hageman	Πρωτεάση σερίνης	Ενδογενές
Παράγοντας XIII	Παράγοντας σταθεροποίησης ινώδους	Τρανσγλουταμινάση	Κοινό
Προκαλλικρεΐνη	Παράγοντας Fletcher	Πρωτεάση σερίνης	Ενδογενές
Κιινογόνο υψηλού μοριακού βάρους	Παράγοντας Fitzgerald, HMWK	Συμπαράγοντας	Ενδογενές

Οι παράγοντες πήξης, που υπάρχουν στο αίμα σε ανενεργή κατάσταση, ορίζονται με ρωμαϊκούς αριθμούς με βάση τη σειρά ανακάλυψής τους και όχι το σημείο αλληλεπίδρασής τους στον καταρράκτη πήξης. Ορισμένοι παράγοντες, όπως το ινωδογόνο και η προθρομβίνη, αναφέρονται με τα κοινά τους ονόματα, ενώ άλλοι, όπως οι παράγοντες VIII και XI, αναφέρονται με τη ρωμαϊκή αριθμητική ονοματολογία τους (Gil, 2019). Όταν ενεργοποιείται ένας παράγοντας, προστίθεται ένα πεζό "a" δίπλα στον λατινικό αριθμό, όπως στα VIIa, XIa ή XIIa. Επίσης, οι παράγοντες πήξης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε υποστρώματα, συμπαράγοντες και ένζυμα. Το ινωδογόνο είναι το κύριο υπόστρωμα, ενώ συμπαράγοντες, όπως ο ιστικός παράγοντας, ο παράγοντας V, ο παράγοντας VIII και ο παράγοντας Fitzgerald, επιταχύνουν τις δραστηριότητες των ενζύμων που εμπλέκονται στον καταρράκτη πήξης. (Chan, 2013).

Συμπερασματικά, το σύστημα πήξης είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφόρων παραγόντων πήξης που συνεργάζονται για να σχηματίσουν θρόμβους ινώδους και να ενισχύσουν τα έμβολα αιμοπεταλίων, αποτρέποντας τελικά την απώλεια αίματος από κατεστραμμένα αγγεία. Ελλείψεις σε παράγοντες πήξης μπορούν να οδηγήσουν σε αιμορραγικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να παρακολουθούνται και να διαγιγνώσκονται μέσω ειδικών εργαστηριακών εξετάσεων.

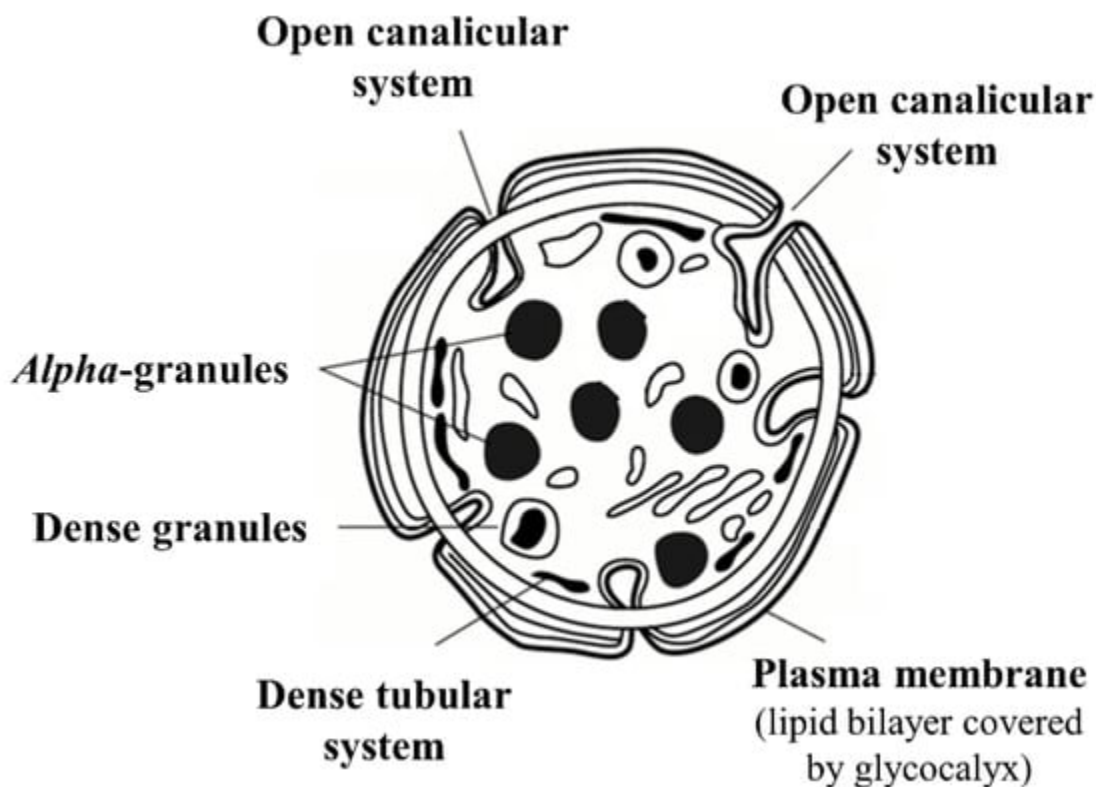
1.3. Σύστημα Ινωδόλυσης

Η ινωδόλυση είναι η φυσική διαδικασία που διαλύει τους αδιάλυτους θρόμβους ινικής διασπώντας τα διασταυρωμένα πολυμερή ινώδους με ένζυμα. Η πλασμίνη είναι υπεύθυνη για τη διάσπαση του ινώδους σε μικρότερα θραύσματα, γνωστά ως προϊόντα αποδόμησης ινώδους, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων τοπικά. Η πλασμίνη διασπά τόσο το ινώδες όσο και το ινωδογόνο μέσω υδρόλυσης. Αυτή η σταδιακή διαδικασία συμβαίνει παράλληλα με τη διαδικασία επούλωσης και τελικά, τα κύτταρα του φαγοκυτταρικού συστήματος εξουδετερώνουν μέσω ενδοκυττάρωσης τα μικρότερα θραύσματα που παράγονται από την υδρολυτική πέψη (Lijnen, 2001). Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS Renin-Angiotensin - Aldosterone System) μπορεί να εμπλέκεται στη ρύθμιση της ινωδολυτικής λειτουργίας (Thankur, 2022). Η αγγειοτενσίνη II (Ang II) πιστεύεται ότι παίζει βασικό ρόλο σε αυτή τη σχέση διεγείροντας τον αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1) τόσο σε εργαστηριακές όσο και σε πραγματικές συνθήκες. Υπάρχει επίσης μια θεωρία ότι η αλδοστερόνη μπορεί να επηρεάσει την ινωδόλυση αλληλοεπιδρώντας με το Ang II (Erdem, 1999).

Το ινωδολυτικό σύστημα ελέγχει την ινωδόλυση. Η πλασμίνη, η οποία παράγεται από το πλασμινογόνο είναι υπεύθυνη για την πρωτεολυτική δραστηριότητα αυτού του συστήματος. Το ανενεργό πλασμινογόνο κυκλοφορεί στο αίμα μέχρι να συμβεί τραυματισμός. Σε εκείνο το σημείο, το πλασμινογόνο ενεργοποιείται από διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα που ονομάζονται ενεργοποιητές πλασμινογόνου, τα οποία μπορούν να βρεθούν σε διαφορετικές θέσεις όπως το αγγειακό ενδοθήλιο. Παραδείγματα αυτών των ενεργοποιητών περιλαμβάνουν τον ιστικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου, την ουροκινάση και τη στρεπτοκινάση (Charin, 2015). Οι αναστολείς της ινωδόλυσης περιλαμβάνουν τον αναστολέα α2-πλασμίνης, τον αναστολέα ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου και τον αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Τα άτομα με μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα έχουν υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και η μειωμένη ινωδόλυση μπορεί να συμβάλει στις αρνητικές επιπτώσεις της μειωμένης διαθεσιμότητας νιτρικού οξειδίου (NO) (Longstaff, 2015).

1.4 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι απύρρηνα θραύσματα που προέρχονται από μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Διαθέτουν μια πολύπλοκη εσωτερική δομή που αντανακλά τις αιμοστατικές τους λειτουργίες. Οι δύο κύριοι ενδοκυτταρικοί κόκκοι που βρίσκονται στα αιμοπετάλια είναι τα α-κοκκία και τα πυκνά σωμάτια. Εντός των α-κοκκίων υπάρχουν διάφορες ουσίες όπως η θρομβοσπονδίνη των αιμοπεταλίων, το ινωδογόνο, η φιβρονεκτίνη, ο παράγοντας αιμοπεταλίων 4, ο vWF, η β-θρομβοσφαιρίνη και οι παράγοντες πήξης V και VIII (Εικόνα 4).



Εικόνα 4 Σχηματική απεικόνιση της δομής ενός αιμοπεταλίου (πηγή:..Holinstat, 2017)

Τα πυκνά σωμάτια περιέχουν ADP, ATP και σεροτονίνη. Όταν τα αιμοπετάλια διεγείρονται, απελευθερώνουν τόσο τα α-κοκκία όσο και τα πυκνά σωμάτια μέσω ενός συστήματος καναλιών. Επίσης, μετά τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, καταναλώνουν τις αποθηκευμένες πηγές ενέργειας τους, χάνουν την ακεραιότητα της μεμβράνης τους και σχηματίζουν μια αποδιοργανωμένη μάζα γνωστή ως συγκύτιο. Εκτός από το σχηματισμό του αιμοπεταλικού θρόμβου, τα συσσωματώματα των αιμοπεταλίων απελευθερώνουν σωματίδια μεμβράνης μικροαιμοπεταλίων που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια και διάφορες πρωτεΐνες πήξης, δημιουργώντας ένα εντοπισμένο περιβάλλον που βοηθά στην πήξη του πλάσματος (van den Meijden, 2019).

Η ακριβής μέθοδος με την οποία απελευθερώνονται τα αιμοπετάλια από τα μεγακαρυοκύτταρα είναι ακόμα ένα θέμα συζήτησης. Μελέτες *in vitro*, έδειξαν ότι ο σχηματισμός αιμοπεταλίων ξεκινά από το ένα άκρο του μεγακαρυοκυττάρου και στη συνέχεια ολόκληρο το κύτταρο διασπάται, με αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλου αριθμού αιμοπεταλίων (Thon, 2010). Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια περνούν από περαιτέρω διαίρεση για να γίνουν ώριμα αιμοπετάλια στο σώμα. Εκτός από τον μυελό των οστών, πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα μεγακαρυοκύτταρα μπορούν επίσης να ωριμάσουν στους πνεύμονες και να απελευθερώσουν αιμοπετάλια στο πνευμονικό αγγείο. Είναι ενδιαφέρον ότι μια πρόσφατη μελέτη προτείνει ότι τα αιμοπετάλια είναι ικανά να διαιρούνται και να παράγουν κύτταρα-απογόνους, ακόμη και χωρίς πυρήνα (Schwertz, 2010).

Επίσης ασάφειες υπάρχουν σχετικά με το μηχανισμό της κάθαρσης των αιμοπεταλίων, ωστόσο πιστεύεται ότι αυτό συμβαίνει στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα από τα μακροφάγα. Τα γερασμένα αιμοπετάλια μπορεί να εκφράζουν περισσότερη φωσφατιδυλοσερίνη (PS - phosphatidylserine), η οποία θα μπορούσε να προσελκύσει μακροφάγα τα οποία εξουδετερώνουν τα αιμοπετάλια. Κατά την εξουδετέρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα παλαιότερα κύτταρα μπορεί να προκαλέσουν περισσότερη δέσμευση αυτοαντισωμάτων. Ωστόσο, είναι ακόμα άγνωστο εάν αυτό συμβαίνει σε γερασμένα αιμοπετάλια και εάν το τμήμα Fc του αυτοαντισώματος αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς Fc στα μακροφάγα, οδηγώντας σε φαγοκυττάρωση. (Hoffmeister, 2016).

Τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν βιοχημικές οδούς που περιλαμβάνουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος (AA - Arachidonic Acid), το οποίο απελευθερώνεται από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης από τη φωσφολιπάση A2. Μετά από αυτό, η κυκλοοξυγενάση μετατρέπει το AA σε κυκλικά ενδοϋπεροξειδία, τα οποία στη συνέχεια

μετατρέπονται από τη συνθετάση θρομβοξάνης σε θρομβοξάνη A2. Η θρομβοξάνη A2 είναι ένα μόριο ισχυρής διέγερσης, το οποίο προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν επίσης AA και κυρίως μετατρέπουν τα κυκλικά ενδοϋπεροξειδία σε προστακυκλίνη, η οποία αναστέλλει αποτελεσματικά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Στην πρωτοπαθή αιμόσταση, τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με συστατικά του κατεστραμμένου τοιχώματος του αγγείου, με αποτέλεσμα τον αρχικό σχηματισμό του βύσματος των αιμοπεταλίων (Trostchansky, 2019).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων και των τοιχωμάτων των τραυματισμένων αγγείων αποτελείται από διάφορα στάδια, συμπεριλαμβανομένης της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στο υποενδοθήλιο, της ενεργοποίησης, της αλλαγής σχήματος, της απελευθέρωσης κοκκίων, του σχηματισμού σταθεροποιημένων με ινώδες συσσωματωμάτων και της απόσυρσης του θρόμβου. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων εκθέτει αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, τα οποία βοηθούν τους παράγοντες πήξης να συγκεντρωθούν στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την παραγωγή θρομβίνης και την επακόλουθη εναπόθεση ινώδους (van den Meijden, 2019).

1.4.1 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση

Η πρωτογενής αιμόσταση, όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, μπορεί να περιγραφεί ως μια σειρά από τρία στάδια που περιλαμβάνουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων. Ο στόχος αυτής της διαδικασίας είναι να δημιουργηθεί ένας θρόμβος αίματος που σφραγίζει ένα ρήγμα στο τοίχωμα του αγγείου. Αμέσως μετά από τραυματισμό αγγείου, αγωνιστές

αιμοπεταλίων, (όπως το κολλαγόνο, η θρομβίνη, η ADP και η TxA₂), συσσωρεύονται στην εντοπισμένη περιοχή. Τα αιμοπετάλια αρχίζουν να προσκολλώνται στις πρωτεΐνες της υποενδοθηλιακής στιβάδας μέσω των υποδοχέων κολλαγόνου τους, με τη συμμετοχή του vWF ανάλογα με τις τοπικές συνθήκες. Η επαφή μεταξύ των αιμοπεταλίων και του κατεστραμμένου αγγειακού τοιχώματος βασίζεται σε ένα μοναδικό σύμπλεγμα υποδοχέων μεμβράνης που ονομάζεται GPIb-V-IX. Όταν διακυβεύεται η ενδοθηλιακή ακεραιότητα, όπως για παράδειγμα συμβαίνει κατά τη διάβρωση της πλάκας ή τη ρήξη λόγω αθηροσκλήρωσης, ο vWF και το κολλαγόνο της υποενδοθηλιακής στιβάδας εκτίθενται σε κυκλοφορούντα αιμοπετάλια. Σε περιπτώσεις λιγότερης ζημιάς, όπως για παράδειγμα όταν βρίσκονται στο φλεβικό σύστημα, τα αιμοπετάλια μπορούν να αλληλεπιδράσουν άμεσα με τα μόρια κολλαγόνου, λαμινίνης και φμπρονεκτίνης της εξωκυτταρικής μεμβράνης μέσω των GPVI, α₂β₁ και α₆β₁ και αIIbβ₃, αVβ₃ και α₅β₁, αντίστοιχα (Periayah, 2017).

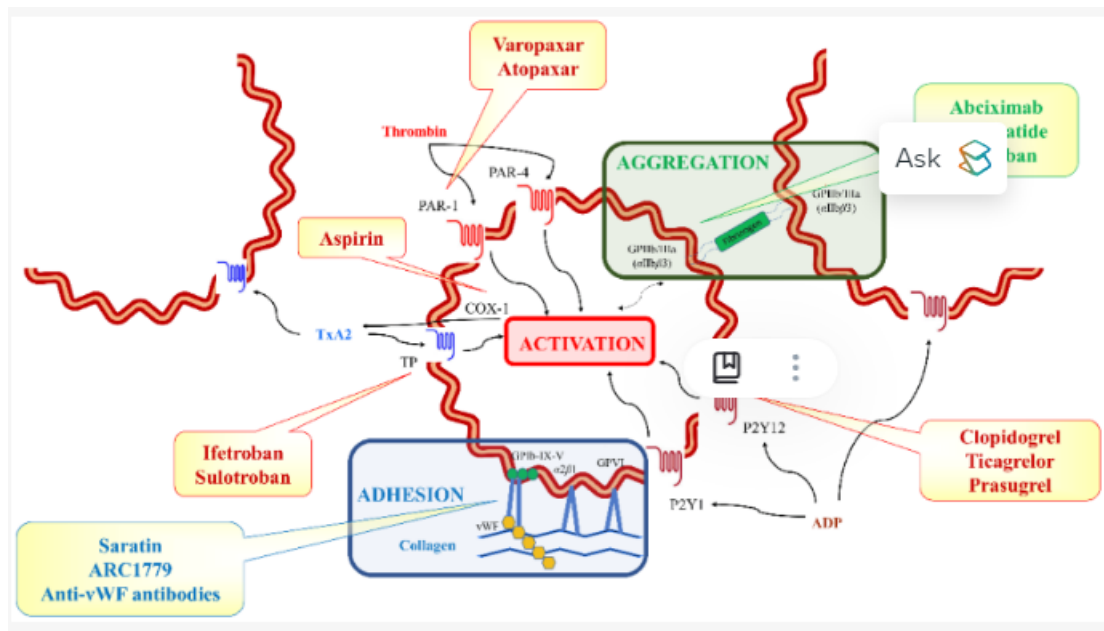
Η συμβολή του παράγοντα Von Willebrand είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιοχές όπου υπάρχει υψηλή διατμητική καταπόνηση, όπως είναι σε περιοχές με στενωτικές αλλοιώσεις στο αρτηριακό τοίχωμα. Σε αυτές τις περιοχές, ο vWF ο οποίος κυκλοφορεί στο αίμα ακινητοποιείται στο εκτεθειμένο υποενδοθηλιακό κολλαγόνο. Στη συνέχεια δεσμεύεται στους υποδοχείς GPIbα και ξεδιπλώνεται, αποκαλύπτοντας πολλαπλές θέσεις δέσμευσης για το σύμπλεγμα GPIb-IX-V. Αυτό διευκολύνει την άμεση σύνδεση του GPVI με το υποενδοθηλιακό κολλαγόνο (μέσω της ιντεγκρίνης α₂β₁) και της φμπρονεκτίνης (μέσω της ιντεγκρίνης α₅β₁). Ως αποτέλεσμα, η αρχική σύνδεση των αιμοπεταλίων στα σύμπλοκα vWF-κολλαγόνου μπορεί να

διαρκέσει αρκετά ώστε τα αιμοπετάλια να ενεργοποιηθούν από το κολλαγόνο (Bryckaert, 2015).

Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός στρώματος αιμοπεταλίων που θα βοηθήσει στην υποστήριξη της προσκόλλησης περισσότερων ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Ενώ η προσκόλληση των αιμοπεταλίων με τη μεσολάβηση vWF-GPIb στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων μπορεί να αντέξει υψηλή διατμητική τάση, αυτή η αλληλεπίδραση είναι προσωρινή. Ως αποτέλεσμα, μία τελευταία φάση είναι ένα απαραίτητο βήμα για σταθερή προσκόλληση αιμοπεταλίων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ vWF και GPIba βοηθά στην επιβράδυνση της κυκλοφορίας των αιμοπεταλίων που βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας και τους επιτρέπει να κινούνται κατά μήκος του τοιχώματος του αγγείου. Αυτό επιτρέπει σε άλλους υποδοχείς αιμοπεταλίων να αλληλεπιδρούν με τα συστατικά της εκτεθειμένης εξωκυτταρικής μεμβράνης ή ουσίες όπως η θρομβίνη που παράγονται τοπικά. Η απελευθέρωση ινωδογόνου, φμπρονεκτίνης, βιτρονεκτίνης και vWF από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων ενισχύει περαιτέρω την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων σχηματίζοντας συνδέσεις μεταξύ των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων και της ενδοθηλιακής ιντεγκρίνης $\alpha V\beta 3$ ή του μορίου διακυτταρικής προσκόλλησης (ICAM) (Bombeli, 1998). Ως αποτέλεσμα, η προσκόλληση που προκαλείται από την ιντεγκρίνη α/β ενεργοποιεί τους υποδοχείς GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων μέσω διέγερσης GTPase Rap1b που εξαρτάται από τη φωσφολιπάση C. Αυτοί οι μηχανισμοί ευθύνονται για την αυξημένη αντοχή της πρόσφυσης των αιμοπεταλίων στα τοιχώματα των αγγείων σε περιοχές υψηλής διατμητικής τάσης, εξασφαλίζουν τη μεγαλύτερη συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αρτηριακή σε σύγκριση με τη φλεβική θρόμβωση και την τάση σχηματισμού θρόμβων αίματος σε

περιοχές αγγειακής στένωσης παρά τις γρήγορες ταχύτητες ροής που διατηρεί το αίμα σε αυτές τις περιοχές (Guidetti, 2009).

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων κολλαγόνου GPVI των αιμοπεταλίων πυροδοτεί σε μικρό χρονικό διάστημα την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C, την αύξηση του ασβεστίου του κυταροπλάσματος και τη διάσπαση της φωσφατιδυλινοσιτόλης-4,5-διφωσφορικής σε ινοσιτόλη 1,4,5-τριφωσφορική και 1,2-γλυκερολ-διασβεστική. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όπως φαίνεται στην Εικόνα 5. Ως αποτέλεσμα, η τριφωσφορική ινοσιτόλη θα απελευθερώσει ασβέστιο από τις ενδοκυτταρικές αποθήκες και περισσότερο ασβέστιο εισέρχεται από τον εξωκυτταρικό χώρο. Αυτό ενισχύει ουσιαστικά το σήμα ασβεστίου των αιμοπεταλίων. Υπό κανονικές συνθήκες, αυτή η παρατεταμένη αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου πιθανότατα προκαλείται από την επαγόμενη από το κολλαγόνο ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C και την επακόλουθη εισροή ασβεστίου, καθώς και από υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης/vWF η οποία δρα μέσω των υποδοχέων PAR-1 και GPIb. Κατά την ενεργοποίηση, τα αιμοπετάλια υφίστανται σημαντικές αλλαγές στο σχήμα και τη δομή και απελευθερώνουν διάφορες ουσίες από τα α-κοκκία τους, όπως TxA2 και ADP. Μόλις απελευθερωθούν, αυτές οι ουσίες συνδέονται με συγκεκριμένους υποδοχείς αιμοπεταλίων και δρουν ως πρόσθετοι ενεργοποιητές αιμοπεταλίων μέσω αυτοκρινών και παρακρινών μηχανισμών. Αυτό ενισχύει περαιτέρω την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και προσελκύει νέα αιμοπετάλια στην αιμοστατική διαδικασία, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 5 (Rosado, 2000).



Εικόνα 5 Κύριοι υποδοχείς και συνδέτες που εμπλέκονται στην πρόσφυση, ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Τα πλαίσια υποδεικνύουν ορισμένα παραδείγματα υφιστάμενων ή αναδυόμενων αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών. ADP-διφωσφορική αδενοσίνη; COX-1—κυκλοοξυγενάση-1; GP-γλυκοπρωτεΐνη; PAR—υποδοχείς που ενεργοποιούνται με πρωτεάση, TP-υποδοχέα θρομβοζάνης; TxA2—θρομβοζάνη A2· vWF—παράγοντας von Willebrand. (Πηγή: Scridon, 2022).

Στο μεταξύ, η διακυλογλυκερόλη, η οποία είναι συνδεδεμένη με τη μεμβράνη, μαζί με το ασβέστιο, διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση C. Αυτό οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης και την εξάπλωση και απελευθέρωση των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη διφωσφορική αδενοσίνη ξεκινά με την ενεργοποίηση των υποδοχέων P2Y1 και στη συνέχεια εντείνεται με την ενεργοποίηση των κυρίαρχων υποδοχέων P2Y12. Μόλις ενεργοποιηθούν αυτοί οι υποδοχείς, ξεκινούν μια σειρά γεγονότων μέσα στο κύτταρο που αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση των αιμοπεταλίων. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει μείωση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης, η οποία παρέχει μια ήπια αρνητική ανάδραση στην

ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της οδού σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κινάσης A και της οδού Akt. Επιπλέον, αυτή η ενεργοποίηση οδηγεί στην απενεργοποίηση του Rap1b, το οποίο ενεργοποιεί περαιτέρω την ιντεγκρίνη. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων P2Y1, οι οποίοι συνδέονται με το Gq, ενεργοποιεί το μονοπάτι της φωσφολιπάσης C. Αυτή η οδός αυξάνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου μέσα στο κύτταρο, ενεργοποιεί το Rap1b και τελικά οδηγεί στην ενεργοποίηση των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Αυτοί οι υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η θρομβίνη, ενεργώντας ως εξωτερικός αγωνιστής των αιμοπεταλίων, προκαλεί παρόμοιες αλλαγές στα αιμοπετάλια (Bergmeier, 2018).

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων θρομβίνης PAR-1 και PAR-4 οδηγεί στην ενεργοποίηση της οδού της φωσφολιπάσης C, στην κινητοποίηση του ασβεστίου και στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Αυτή η ενεργοποίηση είναι γρήγορη αλλά αναστρέψιμη για το PAR-1, ακολουθούμενη από παρατεταμένη διάσπαση του PAR-4. Από την άλλη πλευρά, η ενεργοποίηση των υποδοχέων TxA2 οδηγεί στην ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C και του RhoGEF, με αποτέλεσμα την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων, τη δημιουργία, την απελευθέρωση λιπιδικών μεσολαβητών και την ενεργοποίηση των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Ενώ τα συστατικά του εξωκυτταρικού δικτύου είναι σημαντικά για τον σχηματισμό αιμοστατικής μάζας, οι συζευγμένοι με πρωτεΐνη G υποδοχείς και οι συνδέτες τους διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αιμοστατική διαδικασία (Nakahata, 2008), (Lee, 2019).

Μαζί με σημαντικές αλλαγές στο σχήμα και την απελευθέρωση των κοκκίων, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει επίσης την έκθεση ανιονικών φωσφολιπιδίων στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, η οποία λειτουργεί ως ένα πλαίσιο για τη

διαδικασία πήξης. Όταν τα αιμοπετάλια βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας, έχουν μια αντιπηκτική μεμβράνη λόγω της ανομοιόμορφης κατανομής των φωσφολιπιδίων, ενώ στο εξωτερικό στρώμα της μεμβράνης, υπάρχουν μόνο η φωσφατιδυλοχολίνη και η σφιγγομυελίνη. Αυτά τα ουδέτερα μόρια δεν μπορούν να συνδεθούν αποτελεσματικά με πρωτεΐνες πήξης. Από την άλλη πλευρά, ανιονικά φωσφολιπίδια όπως η φωσφατιδυλοσερίνη και η φωσφατιδυλαιθανολαμίνη, τα οποία παίζουν ρόλο στη δέσμευση σε διάφορες πρωτεΐνες πήξης του αίματος, διατηρούνται στο εσωτερικό στρώμα της μεμβράνης που έχει κατεύθυνση προς το κυτταρόπλασμα. Αυτή η διάταξη διατηρείται με ενεργή μορφή από μεταφορείς φωσφολιπιδίων και εμποδίζει τα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια να υποστηρίζουν τη διαδικασία πήξης (Fadell, 2009).

Ωστόσο, μόλις ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια, αλλάζει η λειτουργία των μεταφορέων φωσφολιπιδίων. Αυτό οδηγεί στην ανακατανομή της φωσφατιδυλοσερίνης και της φωσφατιδυλαιθανολαμίνης στην εξωτερική μεμβράνη, προκαλώντας την απώλεια της ασυμμετρίας της μεμβράνης. Ως αποτέλεσμα, τα ανιονικά φωσφολιπίδια κινούνται προς τη λιπιδική διπλοστιβάδα της εξωτερικής μεμβράνης, δημιουργώντας μια προπηκτική επιφάνεια. Αυτή η επιφάνεια στη συνέχεια διευκολύνει τη διαδοχική ενεργοποίηση των ενζύμων πήξης και επιτρέπει στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων να παράγει θρομβίνη. Επιπλέον, η έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων προκαλεί σημαντικές αλλαγές στο σχήμα των αιμοπεταλίων. Πιο συγκεκριμένα, τα αιμοπετάλια χάνουν την κυτταροσκελετική τους δομή, διογκώνονται γρήγορα και παίρνουν μια όψη σαν μπαλόνη, ενισχύοντας περαιτέρω την προπηκτική τους επιφάνεια. Στο σύνδρομο Scott, η αδυναμία των αιμοπεταλίων να εκθέσουν τη

φωσφατιδυλοσερίνη στην εξωτερική τους μεμβράνη πλάσματος μειώνει σημαντικά την προπηκτική τους δράση (Varga- Szabo, 2008).

Η έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων πυροδοτείται από ισχυρούς αγωνιστές κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι το κολλαγόνο και η θρομβίνη. Η έκθεση που προκαλείται από αυτούς τους αγωνιστές διασφαλίζει ότι τα αιμοπετάλια υφίστανται προπηκτική μεταμόρφωση σε σημεία όπου απαιτείται πήξη (όπως εκεί όπου εκτίθεται το κολλαγόνο του τοιχώματος των αγγείων) ή στα σημεία που έχει ήδη ξεκινήσει η διαδικασία πήξης του αίματος (όπως όπου υπάρχει υψηλή συγκέντρωση θρομβίνης). Ταυτόχρονα, καθώς τα ανιονικά φωσφολιπίδια εξωτερικεύονται στις πλασματικές μεμβράνες των αιμοπεταλίων, δημιουργούνται μικροκυστίδια πλούσια σε φωσφατιδυλοσερίνη γνωστά ως φυσαλίδες μεμβράνης και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος (Heemskerk, 2002). Ο σχηματισμός μικροκυστιδίων αιμοπεταλίων συμβαίνει όταν η καλπαΐνη παρεμβαίνει και διασπά τον σκελετό της μεμβράνης από την πλασματική μεμβράνη. Αυτό επιτρέπει στις περιοχές της μεμβράνης να προεξέχουν, χωρίς να αλληλεπιδρούν πλέον με τον κυτταροσκελετό των αιμοπεταλίων. Αυτά τα μικροκυστίδια που προέρχονται από αιμοπετάλια περιέχουν κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες αιμοπεταλίων και μεμβράνη GP Ib, IIb, IIIa και IV, οι οποίες συμβάλλουν στη δραστηριότητα προαγωγής του θρόμβου του πλάσματος. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι εκτός από το ρόλο τους στη φυσιολογική πήξη του αίματος, τα μικροκυστίδια αιμοπεταλίων συμβάλλουν επίσης στον κίνδυνο θρόμβων αίματος σε διάφορες ασθένειες, ιδιαίτερα μέσω της οδού του ισιτικού παράγοντα. Κυκλοφορούντα μικροκυστίδια που προέρχονται από αιμοπετάλια έχουν βρεθεί σε ασθενείς με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, θρομβωτική

θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (Rumbaut, 2010).

Παρόλο που οι ενδοκυτταρικές οδοί που προκαλούνται από τους κύριους ενεργοποιητές αιμοπεταλίων διαφέρουν, το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των υποδοχέων των αιμοπεταλίων είναι παρόμοιο για όλους τα μόρια που προκαλούν ενεργοποίηση. Αυτό περιλαμβάνει την ενίσχυση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, τη στρατολόγηση περισσότερων αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση υποδοχέων GPIIb/IIIa, μέσω σηματοδότησης (Εικόνα 5). Αυτοί οι υποδοχείς είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και παίζουν ιδιαίτερο ρόλο και στο σχηματισμό σταθερών αιμοστατικών εμβόλων, τα οποία είναι απαραίτητα για την πρόληψη περιπτώσεων υπερβολικής αιμορραγίας ή θρομβωτικών διαταραχών (Goto, 2003). Στην ανενεργή τους κατάσταση, οι υποδοχείς GPIIb/IIIa είναι κλειστοί και έχουν ένα συμπαγές σχήμα V. Ωστόσο, μόλις ενεργοποιηθούν, υφίστανται σημαντικές αλλαγές στη διαμόρφωσή τους. Οι κεφαλές των υποδοχέων μετατοπίζονται από μια κλειστή σε μια ανοιχτή μορφή υψηλής συγγένειας, αποκαλύπτοντας θέσεις δέσμευσης για τους συνδέτες τους. Αυτή η μετατόπιση επιτρέπει στους υποδοχείς GPIIb/IIIa να μεταβούν από μια κατάσταση χαμηλής συγγένειας σε μια κατάσταση υψηλής συγγένειας, επιτρέποντάς με τον τρόπο αυτό, να δεσμευτούν σε συνδέτες όπως ο vWF, η φιβρονεκτίνη, η βιτρονεκτίνη και κυρίως το ινωδογόνο. Με τη διαδικασία αυτή, οι υποδοχείς σχηματίζουν συνδέσεις με γειτονικά ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, οδηγώντας στο σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων (Naimushin, 2004).

Η δέσμευση του ινωδογόνου στους υποδοχείς GPIIb/IIIa αναγκάζει τους υποδοχείς να ομαδοποιηθούν, κάτι που στη συνέχεια πυροδοτεί την ισχυρότερη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Αυτή η

ενεργοποίηση, μέσω μιας οδού σηματοδότησης από έξω που περιλαμβάνει κινάσες της οικογένειας Src και Syk, οδηγεί στο σχηματισμό μιας πιο σταθερής και μη αναστρέψιμης συσσώρευσης αιμοπεταλίων και θρόμβου. Αυτό περιορίζει την ανάπτυξη της αιμοστατικής μάζας και βοηθά στη σταθεροποίηση της δομής του θρόμβου. Ταυτόχρονα, το αγγειακό ενδοθήλιο απελευθερώνει ανασταλτικά μόρια όπως το μονοξειδίο του αζώτου, την προστακυκλίνη και το CD39 για να αποτρέψει την ανεπιθύμητη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και να περιορίσει την αιμοστατική διαδικασία στο σημείο της αγγειακής βλάβης (Scridon, 2022, Sang, 2021).

Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία της βιβλιογραφίας, υποδηλώνουν ότι, μετά την αρχική διέγερση, ο σχηματισμός αιμοστατικού θρόμβου περιλαμβάνει τον έλεγχο της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων για τη δημιουργία ενός συγκεκριμένου περιβάλλοντος όπου μπορούν να συγκεντρωθούν οι αγωνιστές τους. Αυτή η διαδικασία διασφαλίζει ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δεν κατανέμεται τυχαία, ωστόσο κατανέμεται με ετερογένεια. Η ετερογένεια έγκειται στο γεγονός ότι, μερικά αιμοπετάλια ενεργοποιούνται πλήρως, αλλάζουν σχήμα και απελευθερώνουν κοκκία, ενώ άλλα ενεργοποιούνται μόνο μερικώς. Ο πυρήνας του θρόμβου περιέχει τα πλήρως ενεργοποιημένα αιμοπετάλια σε μια συμπαγή δομή με ισχυρούς δεσμούς, ενώ το λιγότερο σταθερό κέλυφος περιέχει τα μερικώς ενεργοποιημένα αιμοπετάλια σε πιο χαλαρή διάταξη. Αυτή η διαβάθμιση των υποπληθυσμών των αιμοπεταλίων αντιστοιχεί στην κατανομή των αγωνιστών (Quek, 2000). Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι η δραστηριότητα της θρομβίνης περιορίζεται στην περιοχή του πυρήνα του θρόμβου, ενώ το ADP και το TxA2 παίζουν σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο κέλυφος. Αυτό

εξηγεί γιατί οι αναστολείς που στοχεύουν τις οδούς ADP και TxA2 έχουν περιορισμένο αντίκτυπο στον πυρήνα του θρόμβου (Shattil, 2010).

2. ΑΣΒΕΣΤΙΟ

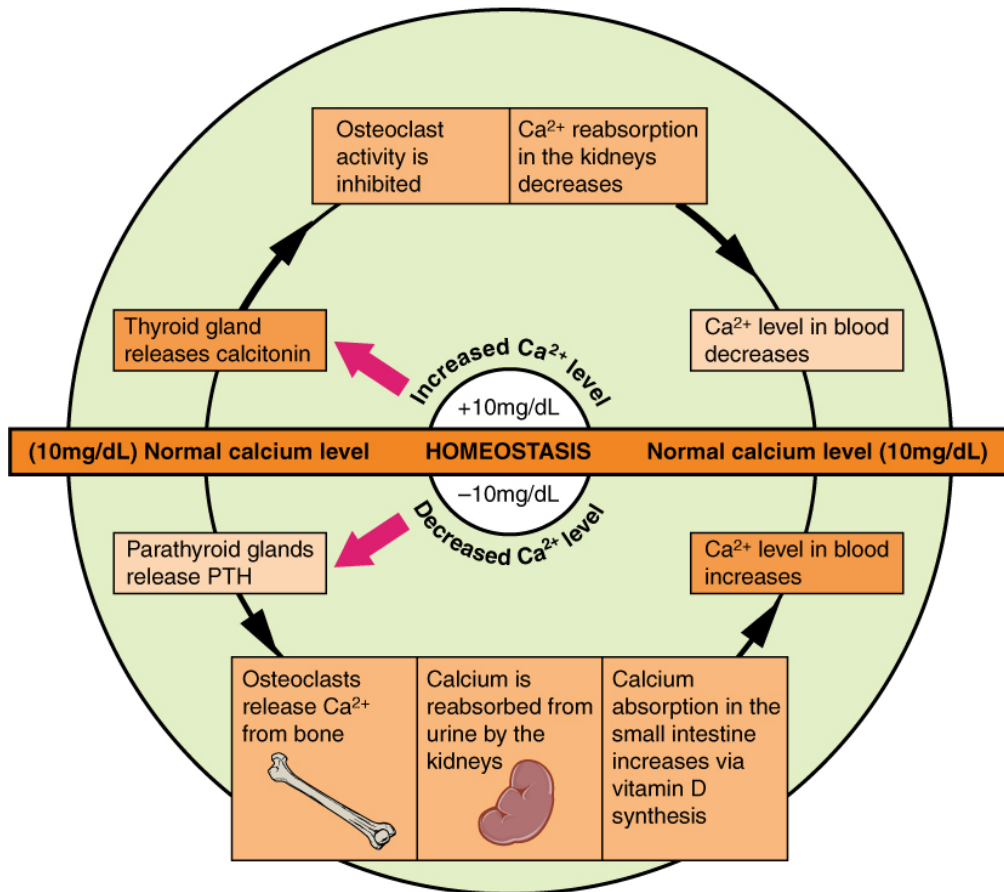
Το ασβέστιο, το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο κυρίως στην εναπόθεση ανόργανων στοιχείων στο σκελετό, είναι απαραίτητο στοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η πλειοψηφία του ασβεστίου, πάνω από το 99%, αποθηκεύεται στα οστά με τη μορφή υδροξυαπατίτη. Αυτή η μορφή ασβεστίου όχι μόνο παρέχει ισχύ στον σκελετό αλλά επίσης δρα και ως πηγή απελευθέρωσης ασβεστίου στην κυκλοφορία του αίματος.

Στον ορό, το ασβέστιο υπάρχει σε τρεις μορφές: συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, δισθενές ιόν (ελεύθερο) και ως σύμπλεγμα αλάτων ασβεστίου που μπορούν να διαχέονται. Το ασβέστιο που συνδέεται με τις πρωτεΐνες, το οποίο αποτελεί ένα ποσοστό περίπου 40% του ασβεστίου του ορού, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους ιστούς. Η αλβουμίνη και η σφαιρίνη είναι οι κύριες πρωτεΐνες που δεσμεύουν το ασβέστιο στον ορό, ενώ η καλμοδοουλίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη που δεσμεύει το ασβέστιο στα κύτταρα. Τα συμπλέγματα με ιόντα ασβεστίου, που αντιπροσωπεύει το 9% του ασβεστίου του ορού, επιτρέπει την απορρόφηση του ασβεστίου από τους ιστούς ή τη μεταφορά του μέσα στο σώμα. Το ελεύθερο ασβέστιο, που περιλαμβάνει το 51% του ασβεστίου του ορού, χρησιμοποιείται από τον οργανισμό για τη διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών. Εάν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό υπερβαίνουν τα 10,2 mg/dL, θεωρείται ότι υπάρχει υπερασβεστιαμία (Burgoyne, 2019).

Η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου επιτυγχάνεται μέσω των δράσεων των ορμονών που ελέγχουν τη μεταφορά του ασβεστίου στο λεπτό έντερο, τους νεφρούς και τα οστά. Οι τρεις κύριες ορμόνες που είναι υπεύθυνες για αυτή τη ρύθμιση είναι η παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH), η

1,25-διυδροξυβιταμίνη D-3 (Βιταμίνη D3) και η καλσιτονίνη. Οι παραθυρεοειδείς αδένες απελευθερώνουν την παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) όταν υπάρχει μείωση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό. Η PTH δρα στους νεφρούς για να ενισχύσει την επαναρρόφηση του ασβεστίου και να αυξήσει την έκκριση της βιταμίνης D3, η οποία βοηθά στην απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο. Η PTH διεγείρει επίσης τους οστεοκλάστες στα οστά, οδηγώντας σε επαναρρόφηση των οστών και απελευθέρωση ασβεστίου στην κυκλοφορία του αίματος. Μαζί, αυτές οι δράσεις έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (Εικόνα 6) (Mundy, 1999).

Η καλσιτονίνη εκκρίνεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς (C-κύτταρα) όταν υπάρχει αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό. Λειτουργεί στα οστά για να ενθαρρύνει τους οστεοβλάστες να εναποθέσουν ασβέστιο, ενώ επίσης εμποδίζει τους νεφρούς να επαναπορροφήσουν το ασβέστιο και αυξάνοντας την απέκκρισή του μέσω των ούρων. Επιπλέον, η καλσιτονίνη εμποδίζει την απορρόφηση του ασβεστίου στο λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα τελικά τη μείωση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (Mundy, 1999).



Εικόνα 6 Η ομοιόσταση του ασβεστίου στον οργανισμό (Πηγή: Mundy, 1999)

Το ιονισμένο ασβέστιο παίζει καθοριστικό ρόλο στη σύσπαση των μυών. Η λειτουργία των σκελετικών μυών βασίζεται σε ένα δυναμικό δράσης που απελευθερώνει το ασβέστιο που αποθηκεύεται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Αυτό το απελευθερωμένο ασβέστιο στη συνέχεια συνδέεται με την τροπομυοσίνη, επιτρέποντας την αλληλεπίδραση της μυοσίνης και της ακτίνης στο σαρκομέριο, με αποτέλεσμα τη σύσπαση των μυών. Στους λείους μύες, η απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο πυροδοτείται από συστήματα δεύτερου αγγελιοφόρου. Επιπλέον, τα κανάλια ασβεστίου στη μεμβράνη των λείων μυών, τα οποία μπορεί να είναι είτε δεσμευμένα από συνδέτη

είτε με τάση, επιτρέπουν στο εξωκυτταρικό ασβέστιο να εισέλθει στο κύτταρο. Η καλμοδουλίνη συνδέεται με ιόντα ασβεστίου και ενεργοποιεί την κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης, η οποία φωσφορυλιώνει την κεφαλή της μυοσίνης. Αυτή η κεφαλή φωσφορυλιωμένης μυοσίνης στη συνέχεια συνδέεται με την ακτίνη, προκαλώντας τη συστολή λείων μυών. Στον καρδιακό μυ, τόσο τα δυναμικά δράσης όσο και η εξωκυτταρική εισροή ασβεστίου διέπουν τη λειτουργία των μυών. Το δυναμικό δράσης ξεκινά μια ροή ασβεστίου προς τα μέσα, η οποία ενισχύει την απελευθέρωση επιπλέον ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η συστολή ενός καρδιακού μυϊκού κυττάρου μεταδίδεται στα γειτονικά κύτταρα μέσω παρεμβαλλόμενων δίσκων, επιτρέποντας τη συγχρονισμένη σύσπαση του καρδιακού μυός. Αυτός ο μηχανισμός που περιλαμβάνει το ασβέστιο είναι που βοηθά στη σταθεροποίηση της καρδιακής κυτταρικής μεμβράνης έναντι της εκπόλωσης κατά τη διάρκεια σοβαρής υπερκαλιαιμίας (Carafoli, 2016).

Το ιονισμένο ασβέστιο εξυπηρετεί επίσης διάφορες μικροβιολογικές λειτουργίες, όπως ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών, φωσφορυλιωτικά ένζυμα και μεσολάβηση κυτταρικών αποκρίσεων σε ορμόνες όπως η επινεφρίνη, η γλυκαγόνη, η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), η σεκρετίνη και η χολοκυστοκινίνη (Carafoli, 2016).

2.1. Υπερασβεστιαμία

Ο πρωταρχικός παράγοντας που οδηγεί στην υπερασβεστιαμία είναι η υπερπαραγωγή της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), η οποία μπορεί να προκληθεί από αδένωμα/υπερπλασία του αδένου, οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία ή ορισμένους τύπους συνδρόμων πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (τύπου 1, 2A). Η οικογενής

υπασβεστωρική υπερασβεστιαμία είναι μια πάθηση που κληρονομείται με αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο και προκύπτει από μια μετάλλαξη που αδρανοποιεί το γονίδιο του υποδοχέα που ανιχνεύει το ασβέστιο (Walker, 2022).

Ενώ η κακοήθεια παρατηρείται συχνότερα σε ενήλικες και όχι σε παιδιατρικούς ασθενείς, είναι σημαντικό να θεωρηθεί ως η δεύτερη συχνότερη αιτία. Τα νεφρικά καρκινώματα, οι λευχαιμίες, τα λεμφώματα και το ραβδομυοσάρκωμα είναι παραδείγματα κακοηθειών που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου λόγω της επίδρασης των πεπτιδίων που σχετίζονται με την PTH. Η υπερβιταμίνωση σε σχέση με τη βιταμίνη D μπορεί να προκληθεί από ιατρική θεραπεία, υπερβολική κατανάλωση γάλακτος ή ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η σαρκοείδωση, η φυματίωση ή οι μυκητιάσεις (Walker, 2022).

Η υπερασβεστιαμία μπορεί να συσχετιστεί με ενδοκρινικά αίτια, όπως η θυρεοτοξίκωση και τα φαιοχρωμοκυτώματα. Άλλες αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν σε αυτήν την πάθηση περιλαμβάνουν το σύνδρομο Williams, την υπερβιταμίνωση της βιταμίνης A, την οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών ή λιθίου, το σύνδρομο γάλακτος-αλκαλίου, τη νέκρωση του υποδόριου λίπους και την παρατεταμένη ακινητοποίηση. (Zofkova, 2016).

Σε σχέση με τα επιδημιολογικά δεδομένα, περίπου το 1% έως 2% του γενικού πληθυσμού επηρεάζεται από υπερασβεστιαμία, με την πλειοψηφία των περιπτώσεων (90%) να αποδίδεται σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και σε υπερασβεστιαμία που σχετίζεται με κακοήθεια. Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στο γενικό πληθυσμό αυξάνεται με την ηλικία και κυμαίνεται από 0,2% έως 0,8%. Συνολικά, το 2% όλων των καρκίνων συνδέεται με

υπερασβεστιαμία, με επιπολασμό 0,4% έως 1,3% στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα (Catalano, 2018).

Η ρύθμιση της συγκέντρωσης ασβεστίου περιλαμβάνει τον υποδοχέα ασβεστίου, την PTH και τον υποδοχέα της, την καλσιτονίνη και τον υποδοχέα της, και τις επιδράσεις της βιταμίνης D στους νεφρούς, τα οστά και το λεπτό έντερο. Η PTH αυξάνει την κινητοποίηση του ασβεστίου προάγοντας την οστική απορρόφηση και διεγείροντας την παραγωγή βιταμίνης D3, η οποία οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου και οστική απορρόφηση. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται όταν υπάρχει ένα μη φυσιολογικό καθορισμένο σημείο στη σχέση μεταξύ των επιπέδων ασβεστίου και PTH, καθώς και ανεξάρτητη από το ασβέστιο έκκριση PTH, που προκαλείται από ένα μεμονωμένο αδένωμα ή διάχυτη υπερπλασία του αδένου. Η οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία είναι μια κληρονομική κατάσταση που προκύπτει από μια μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα που ανιχνεύει το ασβέστιο. Η μη ρύθμιση της παραγωγής βιταμίνης D μπορεί να προκληθεί από κοκκιωματώδεις βλάβες ενώ μπορεί να εμφανιστεί και παροδική νεογνική υπερασβεστιαμία σε βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με υποπαραθυρεοειδισμό (Goltzman, 2021).

Η υπερασβεστιαμία που προκαλείται από τον υπερπαραθυρεοειδισμό είναι συνήθως ήπια και μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική για χρόνια. Αντίθετα, η υπερασβεστιαμία που προκύπτει από κακοήθεια χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση των επιπέδων ασβεστίου (Brown, 2002).

Τα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας συνήθως εκδηλώνονται όταν τα επίπεδα ασβεστίου ορού υπερβαίνουν τα 12 mg/dl. Ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτία, οι γενικές ενδείξεις και τα συμπτώματα μπορούν να συνοψιστούν στα κάτωθι. Οι πόνοι προκαλούνται κυρίως

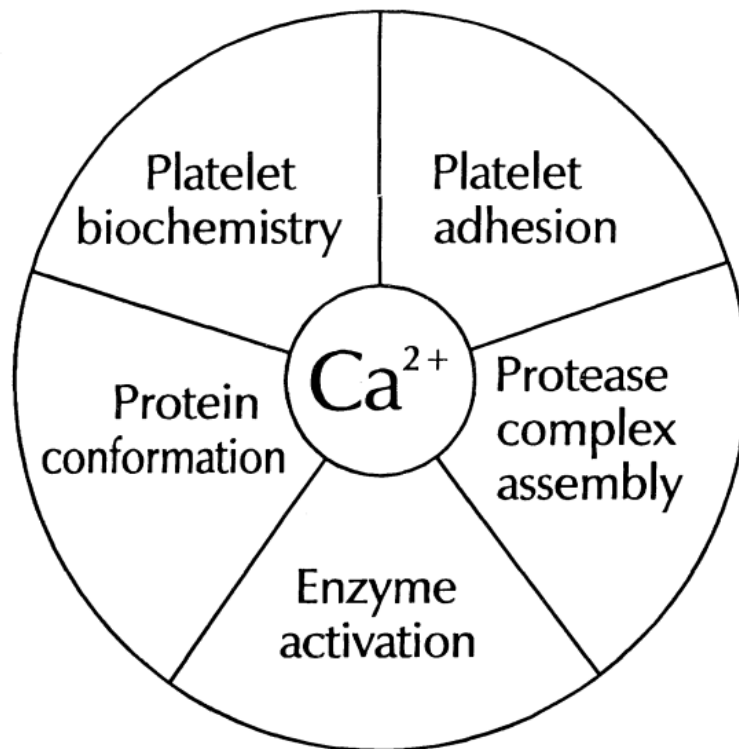
από γαστρεντερικά συμπτώματα τα οποία προκαλούν επίσης, ναυτία και έμετό και πιθανό να οδηγήσουν και σε πεπτικό έλκος. Συμπτώματα όπως υπερβολική ούρηση, αυξημένη δίψα και δυσκοιλιότητα εμφανίζονται επίσης σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία. Αναφορικά με τα οστά, η υπερασβεστιαμία μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση, οστεομαλακία, αρθρίτιδα και παθολογικά κατάγματα. Η υπερασβεστιαμία μπορεί να δημιουργήσει και συμπτώματα που σχετίζονται με την ψυχική υγεία όπως λήθαργος, σύγχυση, κατάθλιψη και απώλεια μνήμης. Η σοβαρή υπερασβεστιαμία μπορεί να αναστείλει την αποπόλωση των νευρομυϊκών και μυοκαρδιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία και αρρυθμίες. Οι επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στα διαστήματα του καρδιακού ρυθμού και βραδυκαρδία (Inzucchi, 2004).

Στα αρχικά στάδια της νόσου τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη δίψα και αυξημένη διούρηση. Στην πορεία της νόσου η νεφρολιθίαση είναι σύνηθες εύρημα. Τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από μειωμένη συγκέντρωση και μπορεί να εξελιχθούν σε εγκεφαλοπάθεια σε πιο σοβαρές περιπτώσεις. Ο έντονος πόνος στην κοιλιά μπορεί να υποδηλώνει παγκρεατίτιδα. Οι οστικές αλλαγές από την υπερασβεστιαμία μπορεί να οδηγήσουν σε πόνο στα οστά, ανώμαλο βάδισμα και κατάγματα, ορατά στην ακτινολογική απεικόνιση ως οστική απορρόφηση. Σε βρέφη και μικρά παιδιά, η υπερασβεστιαμία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αύξηση του βάρους τους και προβλήματα στην ανάπτυξη (Carrol, 2003).

2.2. Η επίδραση του ασβεστίου στην πήξη του αίματος

Το ασβέστιο παίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος (Εικόνα 7), κυρίως βάση της αλληλεπίδρασής του με τον παράγοντα VIII και πιο

συγκεκριμένα παίζει βασικό ρόλο τόσο στη λειτουργία όσο και στη σταθερότητα του παράγοντα αυτού.

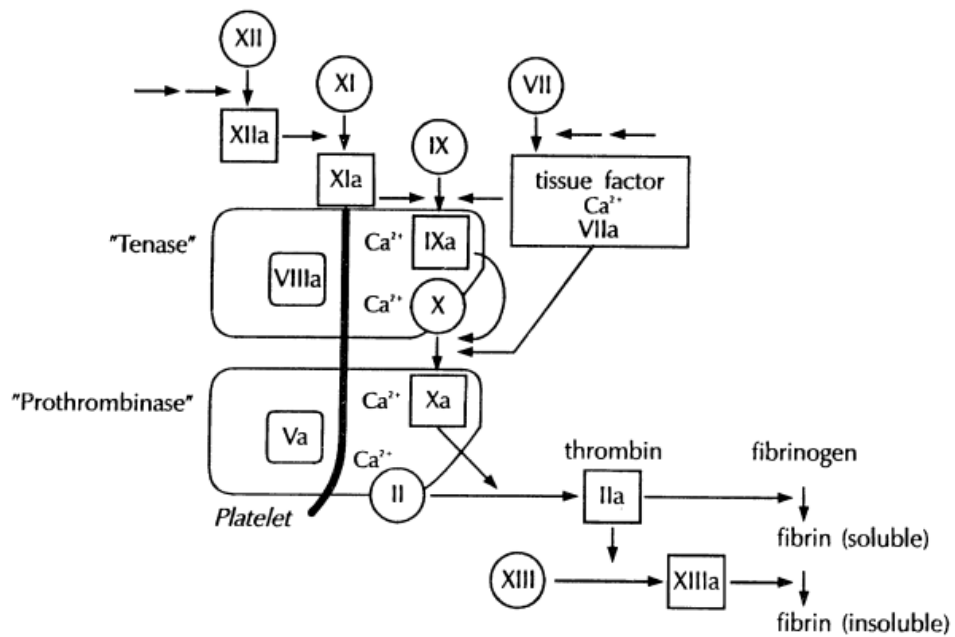


Εικόνα 7 Ο ρόλος του ασβεστίου στην πήξη του αίματος

Η φυσιολογική αιμόσταση απαιτεί ασβέστιο στην ιονισμένη μορφή του, τόσο για τον αρχικό σχηματισμό του θρόμβου των αιμοπεταλίων όσο και για τα περισσότερα συμβάντα στη διαδικασία πήξης του αίματος. Στη βιβλιογραφία, έχει διερευνηθεί εκτενώς η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο εκτεθειμένο υποενδοθήλιο ενώ έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα για τη διαδικασία αυτή (Subramaniam, 2021). Αναλυτικότερα, έχει βρεθεί ότι το ασβέστιο και ο παράγοντας von Willebrand είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική προσκόλληση των αιμοπεταλίων και την επακόλουθη εξάπλωση των αιμοπεταλίων στο υποενδοθήλιο. Δεδομένου ότι ο παράγοντας von Willebrand δεν

αλληλοεπιδρά με τα αιμοπετάλια στο κυκλοφορούν αίμα, έχει προταθεί ότι η δέσμευσή του στο υποενδοθήλιο προκαλεί μια διαμορφωτική αλλαγή που εκθέτει μια εξαρτώμενη από το ασβέστιο, περιοχή δέσμευσης αιμοπεταλίων. Αυτές οι αντιδράσεις που προκαλούνται από τον παράγοντα von Willebrand επηρεάζονται από τον ρυθμό διάτμησης. Επιπλέον, η προσκόλληση των αιμοπεταλίων εξαρτάται εξ ολοκλήρου από τον παράγοντα von Willebrand σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν υψηλοί ρυθμοί διάτμησης τοιχώματος, αλλά όχι σε περιπτώσεις που υπάρχουν χαμηλοί ρυθμοί διάτμησης (Jakobi, 2011) . Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι η δέσμευση του παράγοντα von Willebrand στα αιμοπετάλια πυροδοτεί μια αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ασβεστίου. Αυτή η εισροή ασβεστίου συμβαίνει μόνο σε υψηλούς ρυθμούς διάτμησης και παρουσία παράγοντα von Willebrand (Parker, 1985).

Η συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου ρυθμίζει αρκετά ενδοκυτταρικά συμβάντα στα αιμοπετάλια. Η διέγερση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε αύξηση των ενδοκυτταρικών επιπέδων ασβεστίου, ενεργοποιώντας τα εξαρτώμενα από το ασβέστιο ένζυμα και διαδικασίες που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των αιμοπεταλίων και την έκκριση δραστικών ουσιών. Όταν εξετάζεται η πήξη του αίματος, το ασβέστιο παίζει καθοριστικό ρόλο με πολλούς τρόπους. Πρώτον, είναι απαραίτητο για τη σωστή διαμόρφωση των περισσότερων παραγόντων πήξης. Δεύτερον, λειτουργεί ως συνδετικός παράγοντας και συμπάροντας σε διάφορα συμπλοκα ενζύμων κατά τη διαδικασία της πήξης (Εικόνα 8) (Varga, Szabo, 2009, Rink, 1990).



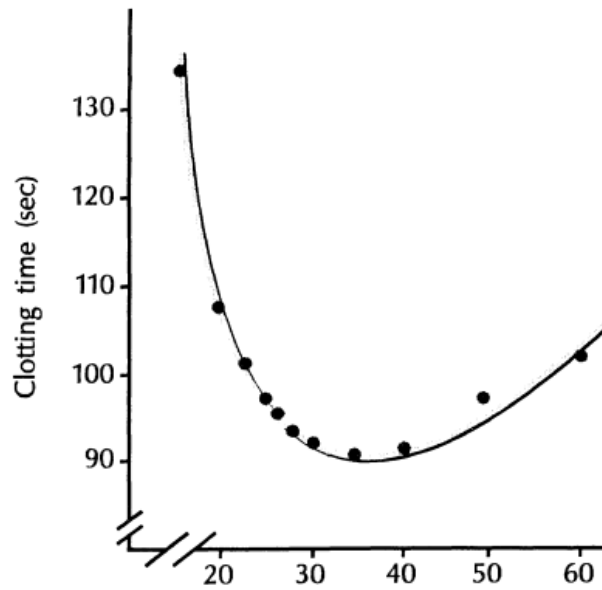
Εικόνα 8 Η επίδραση του ασβεστίου στην αιμόσταση

Η πήξη του αίματος συμβαίνει στην εκτεθειμένη επιφάνεια της μεμβράνης όταν ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια,. Ο καταρράκτης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων χρειάζεται την εγγύτητα που παρέχεται από τη δέσμευση μεμβράνης για να αυξήσει την ταχύτητα της πήξης του αίματος. Ο σχηματισμός συμπλοκών ενζύμων, τενάσης και προθρομβινάσης, στην επιφάνεια της μεμβράνης βασίζεται στο ασβέστιο το οποίο λειτουργεί σα σύνδεσμος μεταξύ φορτισμένων ομάδων σε πρωτεάσες σερίνης και όξινων φωσφολιπιδίων μεμβράνης. Επιπρόσθετα, αυτά τα εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K ένζυμα δεν μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα φωσφολιπίδια τα οποία έχουν όξινες ομάδες, εκτός εάν βρίσκονται σε σταθεροποιημένη από το ασβέστιο μορφή συμπλόκου. Οι παραλλαγές ενζύμων που στερούνται υπολειμμάτων Gla δεν μπορούν να υποστούν την απαραίτητη διαμορφωτική μετάβαση για να δεσμευτούν από τη μεμβράνη (Nelsestuen, 2000, Huang, 2003).

Το ασβέστιο παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του παράγοντα X και του παράγοντα IX μέσω διαφορετικών οδών στο σύμπλεγμα θρομβοπλαστίνης ιστού παράγοντα VII. Επιπλέον, το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την ανεξάρτητη από τη μεμβράνη ενεργοποίηση του παράγοντα IX και του παράγοντα XIII στη διαδικασία της πήξης. Τέλος, το επίπεδο ασβεστίου επηρεάζει επίσης τη ρύθμιση της αντιθρομβίνης, άλλων αναστολέων και της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C που συμμετέχει στη διαδικασία της πήξης (Kanahara, 2008).

Οι πρωτεάσες σερίνης που βασίζονται στη βιταμίνη K διακρίνονται από μια διατηρημένη περιοχή στην αρχή της πρωτεΐνης. Αυτή η περιοχή, γνωστή ως περιοχή Gla, αποτελείται από περίπου δέκα μόρια ενός σπάνιου αμινοξέος που ονομάζεται γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ, το οποίο έχει δύο καρβοξυλομάδες. Τα υπολείμματα Gla στην πρωτεάση συνδέονται με όξινα φωσφολιπίδια στην επιφάνεια των μεμβρανών των αιμοπεταλίων μέσω ιόντων ασβεστίου (Chiancone, 1985).

Γενικά, η παρουσία δισθενών συνδετών αντισταθμίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις του συνδέτη, ο οποίος αποκλείει τις θέσεις δέσμευσης. Η γραφική παράσταση της Εικόνας 9 απεικονίζει πώς το επίπεδο ασβεστίου επηρεάζει τον χρόνο πήξης σε μια ανάλυση παράγοντα VIII. Μεγαλύτερες ποσότητες ιόντων ασβεστίου έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερους χρόνους πήξης. Στην πραγματικότητα, έχει αποδειχτεί ότι το χλωριούχο ασβέστιο μπορεί να δράσει ως αντιπηκτικό σε υψηλές συγκεντρώσεις.



Εικόνα 9 Επίδραση του ασβεστίου στο χρόνο πήξης σε FVIII:C δοκιμασία.

3. ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Η παραθορμόνη χρησιμεύει ως ο κύριος ρυθμιστής των επιπέδων ασβεστίου στο ανθρώπινο σώμα. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται όταν ένας ή περισσότεροι παραθυρεοειδείς αδένες παράγουν υπερβολική ποσότητα αυτής της ορμόνης, οδηγώντας σε υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Αυτή η πάθηση είναι η τρίτη πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή, που επηρεάζει το 0,3% του γενικού πληθυσμού και το 1-3% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ενώ ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός συνήθως προκαλείται από σποραδικά αδενώματα ή καρκινώματα του παραθυρεοειδούς αδένου, μπορεί επίσης να σχετίζεται με ορισμένα γενετικά σύνδρομα και μεταβολικές ασθένειες (Minisola, 2020).

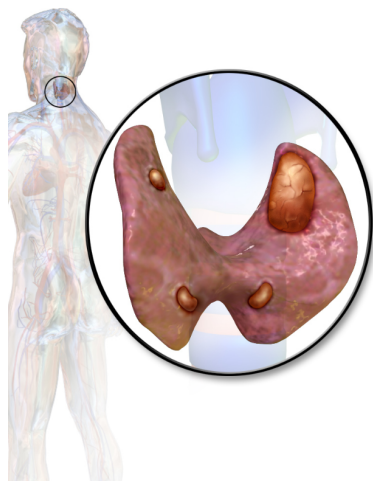
Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται σπάνια σε παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ η πιο κοινή αιτιολογία και σε αυτή την περίπτωση είναι το αδένωμα του παραθυρεοειδούς που προκύπτει από πρόβλημα σε έναν αδένα. Ωστόσο, ο σοβαρός νεογνικός υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να εμφανιστεί λόγω διαληθλικών μεταλλάξεων στο γονίδιο του υποδοχέα αίσθησης ασβεστίου (CASR – Calcium Sensing Receptor), το οποίο οδηγεί σε υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (Atagaratnam, 2015).

Η διαφοροποίηση του πρωτοπαθούς, δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι σημαντική. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι μια φυσιολογική απάντηση στην υπασβεστιαμία που προκαλείται από ασθένειες που επηρεάζουν τους νεφρούς, το ήπαρ, το έντερο και την ανεπάρκεια βιταμίνης D. Σε νεογέννητα βρέφη, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί λόγω μητρικού υποπαραθυρεοειδισμού με υπασβεστιαμία, μητρικού ψευδοπαραθυρεοειδισμού και σπάνια λόγω γενετικών και μεταβολικών συνδρόμων. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός αναπτύσσεται σε ασθενείς με μακροχρόνιο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οι οποίοι αρχίζουν να παράγουν αυτόνομα PTH με υπερασβεστιαμία. Η πιο κοινή αιτία τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι όταν ένας ασθενής με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και νεφρική ανεπάρκεια λαμβάνει νεφρικό αλλομόσχευμα (Costa-Guda, 2018).

3.1. Αιτιολογία και Διάγνωση, Διαφοροδιάγνωση

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός συνήθως προκαλείται από έναν μόνο καλοήγη όγκο που ονομάζεται αδένωμα παραθυρεοειδούς, κάτι

το οποίο συμβαίνει στο 80% των περιπτώσεων (Εικόνα 9). Οι υπόλοιπες περιπτώσεις προκαλούνται συνήθως από πολλαπλά αδενώματα, με ένα μικρό ποσοστό να αποδίδεται στον καρκίνο του παραθυρεοειδούς (Walker, 2018).



Εικόνα 10 Αδένωμα Παραθυρεοειδούς (Πηγή: Walker, 2018)

Η πολυαδενική νόσος συνδέεται λιγότερο συχνά με υπερπαραθυρεοειδισμό, συνήθως εμφανίζεται ως υπερπλασία των τεσσάρων παραθυρεοειδών αδένων στο 15-20% των ασθενών, ακολουθούμενη από καρκίνωμα παραθυρεοειδούς σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται συνήθως αυτόλογα, με τους περισσότερους ασθενείς να μην έχουν οικογενειακό ιστορικό. Παράγοντες όπως η έκθεση σε ακτινοβολία, το λίθιο και τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Διάφορες γενετικές παθήσεις, όπως σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, όγκοι της γνάθου, οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία και σοβαρός νεογνικός υπερπαραθυρεοειδισμός, αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο. (Bilezikia, 2018, Walker, 2018).

Οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η χρόνια νεφρική νόσος, η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου και η δυσαπορρόφηση. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός προκαλείται συνήθως από έλλειψη βιταμίνης D, χρόνια νεφρική νόσο ή άλλους παράγοντες που οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (Komaba, 2017).

Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός αναπτύσσεται συνήθως ως αποτέλεσμα παρατεταμένου δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.

Μόλις επαληθευτεί μια αύξηση στην παραθρμόνη, ο στόχος της διάγνωσης είναι να προσδιοριστεί ο τύπος του υπερπαραθυρεοειδισμού (πρωτοπαθής, δευτεροπαθής ή τριτοπαθής) με τη διεξαγωγή δοκιμών για τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικού και τα επίπεδα παραθορμόνης ορού (Austin, 2017, Messa 2019).

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, βιταμίνης D και PTH και μειωμένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και βιταμίνης D ορού και υψηλά επίπεδα φωσφορικών και PTH. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικού και PTH ορού και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να διακριθεί από τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό με ιστορικό χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Austin, 2017).

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει υπερχλωραιμία και αύξηση της απώλειας διττανθρακικών, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση με χάσμα ανιόντων. Ένα αυξημένο επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί να υποδηλώνει

αυξημένη οστική ανανέωση. Επιπλέον, μπορούν να διεξαχθούν πρόσθετες εξετάσεις για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών και επιπλοκών του υπερπαραθυρεοειδισμού, όπως μια 24ωρη εξέταση ασβεστίου ούρων για οικογενή υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία, μια σάρωση DEXA για τον έλεγχο τυχόν οστεοπόρωσης, οστεοπενίας ή καταγμάτων ευθραυστότητας και γενετικός έλεγχος. Σε περιπτώσεις που υπάρχει αντίστοιχη ανησυχία για τον ασθενή, μπορεί να πραγματοποιηθεί αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό ή υπερηχογράφημα νεφρού για να εκτιμηθεί η παρουσία νεφρολιθίασης (Dandurand, 2021).

Αύξηση της παραθυρεοειδικής ορμόνης μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και για λόγους διαφορετικούς από τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η πιο κοινή αιτία είναι η χρόνια νεφρική νόσος, αλλά διαφορετικές αιτίες περιλαμβάνουν ανεπάρκεια βιταμίνης D, ορισμένα φάρμακα (όπως λίθιο και θειαζιδικά διουρητικά) και μια γενετική νόσο που ονομάζεται οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (FHH – Familial Hypocalcaemic Hypercalcaemia) που προκαλείται από μια συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη στον υποδοχέα ασβεστίου (CaSR) - (Pollak, 1993). Η διαφοροδιάγνωση του FHH από τον πρωτοπαθή υπερθυρεοειδισμό μπορεί να γίνει εξετάζοντας την αναλογία απομάκρυνσης ασβεστίου προς κρεατινίνη, η οποία πρέπει να είναι μικρότερη από 0,01, μία εξέταση που έχει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 88% (Fuleihan, 2022). Είναι σημαντικό να ελέγχονται τα επίπεδα βιταμίνης D σε όλους τους ασθενείς με υψηλά επίπεδα PTH και φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, καθώς η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει χαμηλότερα από τα αναμενόμενα επίπεδα ασβεστίου σε άτομα με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (Eastell, 2009).

3.2. Θεραπεία Υπερπαραθυρεοειδισμού

3.2.1 Χειρουργική Αποκατάσταση

Ο μόνος τρόπος αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που προκαλείται από αδενώματα παραθυρεοειδούς είναι η χειρουργική αφαίρεση του εν λόγω αδένου ή αδένων. (Wilhelm, 2016). Μια μεμονωμένη αύξηση του ασβεστίου στα ούρα 24 ωρών δεν θεωρείται πλέον λόγος για χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να είναι η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή για έγκυες γυναίκες, παιδιά και εφήβους με υπερπαραθυρεοειδισμό. (Algaraham, 2015).

Η αμφοτερόπλευρη χειρουργική διερεύνηση, όπου όλοι οι μη φυσιολογικοί παραθυρεοειδείς αδένες εντοπίζονται οπτικά και αφαιρούνται, κάποτε θεωρούνταν η καλύτερη επιλογή θεραπείας. Οι ειδικευμένοι χειρουργοί φέρεται να ήταν επιτυχείς στον εντοπισμό προσβεβλημένων αδένων στο 95% των περιπτώσεων. Η μονόπλευρη χειρουργική διερεύνηση είναι επίσης αποτελεσματική, καθώς ο μικρός χρόνος ημιζωής της PTH επιτρέπει τη μέτρηση πριν και μετά την αφαίρεση του αδενώματος για να επιβεβαιωθεί ότι έχει αφαιρεθεί ο προβληματικός αδένος. Εάν τα επίπεδα της PTH παραμείνουν υψηλά μετά την αφαίρεση του αδένου, η μονόπλευρη χειρουργική διερεύνηση μπορεί να μετατραπεί σε αμφοτερόπλευρη για ταυτοποίηση του ιστού που υπερεκκρίνει την ορμόνη (Laird, 2016).

Το νεότερο πρότυπο χειρουργικής αντιμετώπισης περιλαμβάνει προεγχειρητικό ακτινολογικό εντοπισμό των αδενωμάτων για την καθοδήγηση μιας στοχευμένης παραθυρεοειδεκτομής μέσω μονόπλευρης χειρουργικής τομής του αυχένα και της χρήσης συμπληρωματικής διεγχειρητικής PTH (Tay, 2021).

Η χρήση τεχνικών προεγχειρητικού εντοπισμού και διεγχειρητικής ανάλυσης παραθυροειδικής ορμόνης επιτρέπει τη στοχευμένη αφαίρεση μόνο των αδένων που είναι υπερδραστήριοι. Αυτή η προσέγγιση παραθυροειδεκτομής βοηθά στη μείωση του κινδύνου μόνιμου υποπαραθυροειδισμού (Cetani, 2019).

Ο οικογενής υπερπαραθυροειδισμός που σχετίζεται με MEN1 και MEN2A, καθώς και ο οικογενής μεμονωμένος υπερπαραθυροειδισμός, αντιμετωπίζονται επίσης με χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς με υπερπαραθυροειδισμό που σχετίζεται με το MEN1 συνήθως εκδηλώνουν συμπτώματα νωρίτερα σε σύγκριση με τον σποραδικό υπερπαραθυροειδισμό, αν και τα συμπτώματα είναι παρόμοια. Η προσβολή πολλαπλών αδένων είναι ασύμμετρη, με μεγαλύτερη διαφορά μεγέθους μεταξύ των αδένων σε σύγκριση με τον σποραδικό πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό (Levine, 2009). Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, είναι σημαντικό να υπάρχει απεικόνιση όλων των αδένων, σημειώνοντας τους φυσιολογικούς για μετέπειτα αναγνώριση. (Majcen, 2020).

Πιθανές επιπλοκές από τη χειρουργική επέμβαση παραθυροειδεκτομής περιλαμβάνουν την διατήρηση υπερπαραθυροειδισμού. Άλλες πιθανές επιπλοκές περιλαμβάνουν τραυματισμό του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, αιμάτωμα, λοίμωξη, πνευμονία, προσωρινά ή μόνιμα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου μετά την επέμβαση και επιληπτικές κρίσεις που προκαλούνται από χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και μαγνησίου. Ο κίνδυνος επιπλοκών μπορεί να ελαχιστοποιηθεί χρησιμοποιώντας ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές και όταν το χειρουργείο εκτελείται από έμπειρη χειρουργική ομάδα (Minisola, 2018).

Περίπου το 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή θα εμφανίσουν συνεχιζόμενη υπερασβεστιαμία ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς αφαίρεσης του ιστού που προκαλεί τη νόσο. Η αναγνώριση της επίμονης νόσου μπορεί να προβλεφθεί με την επιβεβαίωση της διάγνωσης, την εξέταση των παθολογικών συμπτωμάτων και τις χειρουργικές αναφορές, τη διαβούλευση με προηγούμενους χειρουργούς και την εφαρμογή απεικονιστικών τεχνικών. Η μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο (MRI), η αξονική τομογραφία (CT) με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, η αγγειογραφία και η εκλεκτική φλεβική δειγματοληψία της PTH μπορούν να βοηθήσουν στη διαδικασία εντοπισμού (Parnell, 2018).

3.2.2. Φαρμακευτική Διαχείριση του Υπερπαραθυρεοειδισμού

Αν και η χειρουργική επέμβαση παραμένει η οριστική θεραπεία, η φαρμακολογική διαχείριση, μπορεί να είναι περισσότερο κατάλληλη για ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους με ήπια υπερασβεστιαμία και χωρίς σημαντικές επιπλοκές. Η ιατρική θεραπεία με διφωσφονικά και/ή cinacalcet μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η απόφαση να προταθεί χειρουργική επέμβαση εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η σοβαρότητα της υπερασβεστιαμίας, η παρουσία επιπλοκών, οι συννοσηρότητες και ο κίνδυνος επιπλοκών χειρουργείου/ αναισθησίας. Η πρόσληψη ασβεστίου δεν πρέπει να περιορίζεται και η ανεπάρκεια βιταμίνης D, ένας παράγοντας κινδύνου για υπερπαραθυρεοειδισμό, πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμπληρώματα που ξεκινούν από 1.000 IU ημερησίως (Rolighed, 2014).

Σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό οι οποίοι ακολουθούν μη χειρουργική αντιμετώπιση, η νεφρική λειτουργία συνήθως παραμένει

σταθερή, αλλά υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νεφρολιθίασης. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε φαρμακολογική θεραπεία συνιστούν ετήσια ανάλυση των επίπεδων ασβεστίου και κρεατινίνης ορού, μαζί με σαρώσεις DEXA είτε ετησίως είτε εξαμηνιαίω

. Η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου θα πρέπει να ακολουθεί τις συνήθεις διατροφικές οδηγίες και η βιταμίνη D θα πρέπει να συμπληρώνεται εάν τα επίπεδα είναι χαμηλά (Bilezikian, 2014).

Η μη χειρουργική θεραπεία στοχεύει στη θεραπεία είτε της οστεοπόρωσης είτε της υπερασβεστιαμίας, ωστόσο σπανίως στοχεύει στην αντιμετώπιση και των δύο παθολογιών ταυτόχρονα. Τα από του στόματος φωσφορικά άλατα, που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα για τη μείωση του ασβεστίου ορού, δεν χρησιμοποιούνται πλέον συνήθως λόγω της δυνατότητάς τους να αυξάνουν τα επίπεδα PTH. Η θεραπεία με οιστρογόνα για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει δείξει οφέλη στην αύξηση της οστικής πυκνότητας, αλλά δεν αλλάζει την PTH ορού ή το ασβέστιο και δεν συνιστάται συνήθως λόγω ανησυχιών για μακροχρόνια χρήση. Τα από του στόματος διφωσφονικά και το denosumab μπορούν να αυξήσουν την οστική πυκνότητα και να βοηθήσουν στον έλεγχο της υπερασβεστιαμίας, αλλά έχουν μικρή επίδραση στα επίπεδα ασβεστίου και στα επίπεδα της PTH ορού. Ενδοφλέβια διφωσφονικά και denosumab έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία σοβαρής υπερασβεστιαμίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κακοήθειας παραθυρεοειδούς (Faggiano, 2011).

Οι αγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου, όπως το cinacalcet, μπορούν να μειώσουν σημαντικά τα επίπεδα PTH και ασβεστίου στον ορό, αλλά δεν αυξάνουν την οστική πυκνότητα. Είναι αποτελεσματικά στη

διαχείριση των δύσκολων περιπτώσεων υπερπαραθυρεοειδισμού και μπορούν να ομαλοποιήσουν το ασβέστιο ορού ακόμη και σε καρκίνωμα παραθυρεοειδούς το οποίο δεν έχει υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή. Η συνδυασμένη θεραπεία χρησιμοποιώντας ένα φάρμακο υποδοχέα ασβεστίου μαζί με είτε ένα διφωσφονικό είτε έναν αναστολέα συνδέτη ασβεστίου, μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό και να αυξήσει την οστική πυκνότητα, αν και οι μελέτες σχετικά με αυτή την προσέγγιση είναι περιορισμένες (Alfadhli, 2021, Kuchay, 2021).

4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Στην κλινική πρακτική, ζητούνται συχνά δοκιμασίες της πήξης του αίματος όπως για παράδειγμα ο χρόνος προθρομβίνης (PT - prothrombin time) και ο χρόνος θρομβίνης (TT - thrombin time) προκειμένου να αξιολογήσουν την πήξη του αίματος σε ασθενείς. Ενώ αυτές οι εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της αιτίας μιας ανεξήγητης αιμορραγίας, δεν μπορούν να προβλέψουν μελλοντικά αιμορραγικά συμβάντα. Κανένα τεστ δεν μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την αιμορραγία κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης ή μετά. Επιπλέον, αυτές οι δοκιμές δεν είναι πολύ χρήσιμες για την πρόβλεψη της πήξης του αίματος χωρίς τραυματισμό αγγείων. Αν και υπάρχουν διαθέσιμες δοκιμασίες για τον έλεγχο της γενετικής προδιάθεσης για θρόμβωση, οι περισσότερες θρομβοφιλικές καταστάσεις δεν μπορούν να αξιολογηθούν μέσα από τις τρέχουσες δοκιμές. Η αξιολόγηση της αιμόστασης στο εργαστήριο θέτει προκλήσεις τόσο για τους επαγγελματίες υγείας που εργάζονται στο εργαστήριο, όσο και για τους κλινικούς γιατρούς (Harris, 2011). Στις παρακάτω παραγράφους θα αναλυθούν οι σημαντικότερες λειτουργικές δοκιμασίες πήξης αίματος.

4.1 Χρόνος Προθρομβίνης

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR – International Normalized Ratio), είναι μια εξέταση αίματος που αξιολογεί τις εξωγενείς και κοινές οδούς πήξης. Αυτή η δοκιμή χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της τάσης πήξης του αίματος, η οποία είναι σημαντική για τον προσδιορισμό της δοσολογίας βαρφαρίνης, την αξιολόγηση της ηπατικής βλάβης και την αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης Κ. Η δοκιμή PT μετρά τη δραστηριότητα διαφόρων παραγόντων πήξης, συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου, της προθρομβίνης, της προαξελερίνης και του παράγοντα Stuart-Prower. Χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμό με τη δοκιμή aPTT (activated partial thromboplastin time), η οποία αξιολογεί τις ενδογενείς και κοινές οδούς πήξης. Το εύρος αναφοράς για PT είναι συνήθως περίπου 12-13 δευτερόλεπτα και το INR απουσία αντιπηκτικής θεραπείας είναι 0,8-1,2. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία, όπως η βαρφαρίνη, το εύρος στόχου INR είναι συνήθως 2 έως 3, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι υψηλότερο (Kamal, 2007).

Για να εκτελεστεί η δοκιμή PT, αντλείται αίμα σε έναν δοκιμαστικό σωλήνα που περιέχει υγρό κιτρικό νάτριο, το οποίο δρα ως αντιπηκτικό δεσμεύοντας ασβέστιο στο δείγμα. Το αίμα στη συνέχεια φυγοκεντρείται για να διαχωριστεί το πλάσμα από τα κύτταρα του αίματος. Ένα δείγμα πλάσματος τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα μέτρησης και προστίθεται περίσσεια ασβεστίου για να αντιστραφούν οι επιδράσεις του κιτρικού άλατος. Στη συνέχεια, προστίθεται ιστικός παράγοντας για την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού πήξης και ο χρόνος που απαιτείται για την πήξη του δείγματος μετράται οπτικά ή μηχανικά. Ο λόγος χρόνου

προθρομβίνης είναι ο λόγος της μετρούμενης PT ενός ατόμου προς την κανονική εργαστηριακή PT αναφοράς. Ωστόσο, η αναλογία αυτή ποικίλλει ανάλογα με τα συγκεκριμένα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται και έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από το INR. (Favaloro, 2019).

Ο παρατεταμένος χρόνος PT μπορεί να προκληθεί από ελλείψεις στη βιταμίνη K, θεραπεία με βαρφαρίνη, δυσαπορρόφηση, έλλειψη εντερικού αποικισμού από βακτήρια, κακή σύνθεση παράγοντα VII λόγω ηπατικής νόσου ή αυξημένη κατανάλωση παραγόντων πήξης σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Το INR χρησιμοποιείται συνήθως για την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή παρόμοια από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία, με εύρος στόχου 2,0-3,0 για τους περισσότερους ασθενείς. Εάν το INR είναι πολύ υψηλό, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, ενώ ένα χαμηλό INR υποδηλώνει υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβου (Roshal, 2019). Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων PT περιλαμβάνουν την παρουσία αντιπηκτικού λύκου και παραλλαγές μεταξύ διαφορετικών παρασκευασμάτων θρομβοπλαστίνης που χρησιμοποιούνται στη δοκιμή. Μια νέα παραλλαγή χρόνου προθρομβίνης, που ονομάζεται χρόνος προθρομβίνης Fiix, έχει αναπτυχθεί ειδικά για την παρακολούθηση της βαρφαρίνης και άλλων ανταγωνιστών της βιταμίνης K. Αυτή η δοκιμή επηρεάζεται μόνο από μειώσεις του παράγοντα II ή / και του παράγοντα X, η οποία βοηθά στη σταθεροποίηση της αντιπηκτικής δράσης και μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα (Onundarson, 2021).

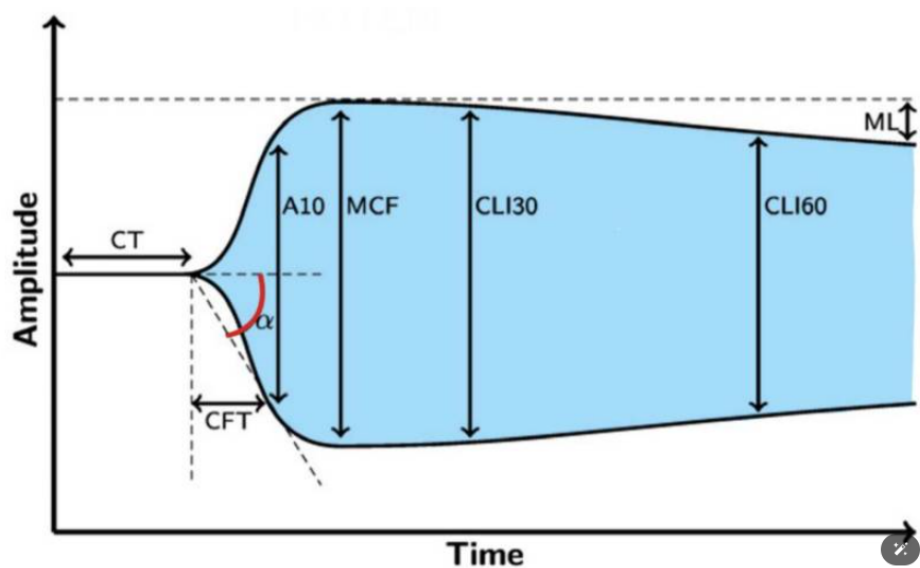
4.2 Χρόνος ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης

Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), επίσης γνωστός ως χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT ή ΑΡΤΤ), είναι μια εξέταση αίματος που αξιολογεί την ικανότητα πήξης του αίματος. Η δοκιμή περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1953 από ερευνητές του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνας στο Chapel Hill, γι 'αυτό και το χρώμα της κορυφής του σωλήνα Vacutainer που χρησιμοποιείται για αυτό το τεστ είναι μπλε της Καρολίνας. Αυτή η δοκιμή αξιολογεί τη λειτουργία των εγγενών και κοινών οδών πήξης, μετρώντας έμμεσα τη δραστηριότητα διαφόρων παραγόντων πήξης, συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου, της προθρομβίνης, του αντιαιμοφιλικού παράγοντα, του παράγοντα Stuart-Prower και του παράγοντα Hageman. Η δοκιμή aPTT χρησιμοποιείται συχνά παράλληλα με τη δοκιμή PT, η οποία μετρά την ταχύτητα πήξης μέσω των εξωγενών και κοινών οδών. Για να εκτελεστεί η δοκιμή aPTT, το αίμα τοποθετείται σε ένα δοκιμαστικό σωλήνα που περιέχει ένα αντιπηκτικό, στη συνέχεια φυγοκεντρείται για να διαχωριστεί το πλάσμα. Το πλάσμα αναμιγνύεται με ασβέστιο και ενεργοποιητή για την έναρξη της εγγενούς οδού και ο χρόνος πήξης μετράται οπτικά ή μηχανικά (Ignjatovic, 2013).

Το φυσιολογικό εύρος αναφοράς για τη δοκιμασία aPTT κυμαίνεται μεταξύ 25 και 33 δευτερολέπτων, ενώ μεγαλύτεροι χρόνοι ισχύουν για τα βρέφη. Ο παρατεταμένος χρόνος PTT μπορεί να υποδεικνύει τη χρήση ηπαρίνης, την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ελλείψεις παράγοντα πήξης, σηψαιμία ή την παρουσία αντισωμάτων έναντι παραγόντων πήξης. Οι δοκιμές ανάμειξης μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ αυτών των αιτιών (Roshal, 2019).

4.3. ROTEM – Rotational Thromboelastometry

Η περιστροφική θρομβοελαστομετρία (ROTEM) είναι μια συσκευή δοκιμής που αξιολογεί γρήγορα τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες του αίματος κατά τη διάρκεια του σχηματισμού θρόμβων και μπορεί να εφαρμοστεί στα σημεία φροντίδας, όπως είναι η χειρουργική αίθουσα. Χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στον διαγνωστικό αλγόριθμο και τη θεραπεία της αιμορραγίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως εκείνοι που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, αντιμετωπίζουν εκτεταμένο τραυματισμό ή αντιμετωπίζουν αιμορραγία σχετική με τον τοκετό. Το ROTEM διαδραματίζει επίσης ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη διάγνωση κληρονομικών και επίκτητων αιμορραγικών διαταραχών και στη διαχείριση πολύπλοκων επεμβάσεων όπως η μεταμόσχευση ήπατος. Η συσκευή ROTEM μετρά τις αλλαγές στις ιξωδοελαστικές ιδιότητες ενός μικρού δείγματος αίματος το οποίο έχει κιτρικό οξύ ή ηπαρίνη, κατά τη διαδικασία της πήξεως. Το δείγμα αίματος φυγοκεντρείται και θερμαίνεται στους 37°C. Καθώς ο θρόμβος σχηματίζεται, η ταλάντωση περιορίζεται όλο και περισσότερο και οι αλλαγές στην ανάκλαση του φωτός καταγράφονται από έναν φωτοανιχνευτή. Η προκύπτουσα καμπύλη θρομβοελαστομετρίας επιτρέπει την οπτική αξιολόγηση της πήξης από το σχηματισμό θρόμβων έως την ινωδόλυση (Εικόνα 11).



Εικόνα 11 Η προκύπτουσα καμπύλη της ROTEM. Υπόμνημα: CT—χρόνος πήξης (s), CFT—χρόνος σχηματισμού θρόμβου (s), α —γωνία ρυθμού πολυμερισμού θρόμβου ($^{\circ}$), A10—τιμή αντοχής θρόμβου σε χρόνο 10 λεπτών από CT (mm), MCF—μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (mm), CLI30—δείκτης λύσης 30 λεπτά μετά το χρόνο πήξης (%), CLI60—δείκτης λύσης 60 λεπτά μετά το χρόνο πήξης (%), ML—μέγιστη λύση θρόμβου (%) (Πηγή: Drotarova, 2023).

Το ROTEM επιτρέπει τέσσερις ανεξάρτητες μετρήσεις: INTEM (ενδογενής οδός), EXTEM (εξωγενής οδός), FIBTEM (δραστηριότητα ινωδογόνου) και APTEM (ινωδόλυση). Αυτές οι δοκιμές παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργικότητα συγκεκριμένων συστατικών πήξης, επιτρέποντας στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Το εύρος αναφοράς για τις παραμέτρους ROTEM μπορεί να διαφέρει ελαφρώς ανάλογα με παράγοντες όπως η ηλικία, η τεχνική δειγματοληψίας και η προαναλυτική φάση. Το ROTEM είναι απαραίτητο για τη διαχείριση επίκτητων πήξεων, με περίπου το 25-30% των ασθενών με τραύμα να παρουσιάζουν πήξη. Σε μαζική απώλεια αίματος, μπορεί να εμφανιστεί αραιωτική πήξη και άλλες βλάβες αιμόστασης, με το ινωδογόνο να παίζει βασικό ρόλο. Η καθοδηγούμενη από ROTEM στοχευμένη χορήγηση

συμπυκνωμάτων ινωδογόνου και συμπλέγματος προθρομβίνης έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε ασθενείς με τραύμα, μειώνοντας τα ποσοστά θνησιμότητας (Drotarova, 2023).

4.4 PFA – Δοκιμή Λειτουργικότητας Αιμοπεταλίων

Η δοκιμή λειτουργίας αιμοπεταλίων PFA (Platelet Function Assay) είναι μια γρήγορη και ακριβής μέθοδος για την αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων η οποία χρησιμοποιείται σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, όπως προεγχειρητική αξιολόγηση, μηνορραγία, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων που προκαλείται από φάρμακα, εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου και υποψία κληρονομικών ή επίκτητων διαταραχών αιμοπεταλίων. Η δοκιμή PFA συγκρίνεται με τον πρότυπο χρόνο αιμορραγίας, με τη δοκιμή PFA να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ασπιρίνη και τη νόσο von Willebrand. Το Κολέγιο Αμερικανών Παθολόγων και η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Παθολογίας (College of American Pathologist and American Society for Clinical Pathology), αναφέρει ότι η δοκιμή χρόνου αιμορραγίας δεν είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης του κινδύνου αιμορραγίας ελλείψει ιστορικού αιμορραγικής διαταραχής και ότι ένα προσεκτικό κλινικό ιστορικό είναι ο καλύτερος προεγχειρητικός έλεγχος για την πρόβλεψη της αιμορραγίας (Rand, 2003).

Η δοκιμή PFA πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας έναν αναλυτή PFA-100 με μεμβράνες επικαλυμμένες με κολλαγόνο και επινεφρίνη (Col / Epi) ή κολλαγόνο και ADP (Col / ADP). Ο χρόνος για να αποφράξει το αίμα το άνοιγμα της μεμβράνης ονομάζεται χρόνος επούλωσης. Οι δύο μεμβράνες βοηθούν στη διαφοροποίηση μεταξύ των προβλημάτων στην πήξη τα οποία προκαλούνται από φάρμακα και άλλων λοιπών προβλημάτων στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η ερμηνεία των

αποτελεσμάτων των δοκιμών PFA εξαρτάται από την κατάσταση λειτουργίας των αιμοπεταλίων, το επίπεδο του παράγοντα von Willebrand, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τον αιματοκρίτη. Οι παρατεταμένοι χρόνοι επούλωσης της πληγής, μπορεί να υποδεικνύουν αναιμία, θρομβοπενία ή σημαντικά προβλήματα σχετικά με τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (Michelson, 2009).

4.5 Δοκιμασία Συσσωμάτωσης Αιμοπεταλίων (Aggregometry)

Η διαδικασία ενεργοποίησης και συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, περιλαμβάνει διάφορους υποδοχείς και αγωνιστές. Στην κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές για την αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης μεταβολίτη θρομβοξάνης A₂, της οπτικής συσσωμάτωσης, των αναλυτών λειτουργίας αιμοπεταλίων, της συσσωμάτωσης σύνθετης αντίστασης, της θρομβοελαστογραφίας, της κυτταρομετρίας ροής και των συσκευών σημείου φροντίδας όπως το VerifyNow, το Impact-R και το Plateletworks (Koltai, 2017).

Η χρήση της δοκιμασίας συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων είναι ιδιαίτερα σημαντική στη διάγνωση κληρονομικών και επίκτητων διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, καθώς και στην παρακολούθηση αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών όπως η ασπιρίνη και οι θειενοπυριδίνες. Υπάρχουν στοιχεία από πολυάριθμες μελέτες που δείχνουν ότι τα αποτελέσματα της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων σχετίζονται με κλινικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων ισχαιμικών επεισοδίων και κινδύνου αιμορραγίας, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (Koltai, 2017).

Το πρότυπο για την τεχνική αυτή είναι η οπτική διαδικασία συσσωμάτωσης, η οποία μετράει την συσσωμάτωση αιμοπεταλίων σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια. Η μέθοδος βασίζεται στην ανίχνευση αλλαγών στη μετάδοση του φωτός χρησιμοποιώντας ένα φωτόμετρο μετά την εισαγωγή ενός αγωνιστή αιμοπεταλίων σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια. Οι μετρήσεις συσσωμάτωσης δημιουργούν μια καμπύλη που υποδεικνύει την ένταση των αλλαγών μετάδοσης φωτός στα δείγματα πλάσματος. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι αγωνιστές για την έκθεση των δειγμάτων, προσφέροντας πληροφορίες για διαφορετικές οδούς ενεργοποίησης/συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων. Το ποσοστό της μέγιστης συσσωμάτωσης, η φάση καθυστέρησης και η κλίση της καμπύλης είναι οι τυπικές παράμετροι που μετρούνται σε αυτή τη δοκιμασία (Pannicia, 2015).

Κατά την δοκιμασία συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων τα αιμοπετάλια εκτίθενται σε διάφορους αγωνιστές που οδηγούν στην ενεργοποίησή τους. Το μεμβρανικό πρωτεϊνικό σύμπλοκο GPIIb/IIIa είναι ένας υποδοχέας για τον vWF ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αυτή. Κατά την δοκιμασία συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, η δραστηριότητα του vWF μετράται με βάση την ικανότητά του να δεσμεύεται στα αιμοπετάλια. Τυπικά σε αυτή τη διαδικασία αξιολόγησης χρησιμοποιείται η δραστηριότητα του του συμπαραγόντα της ριστοσετίνης (Nummi, 2018).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη ακολούθησε το σχεδιασμό μιας προοπτικής μελέτης σε ενήλικες οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με πρωτοπαθή

υπερπαραθυρεοειδισμό. Το βασικά ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης είναι τα εξής:

- Ποια η σχέση μεταξύ των παραμέτρων πήξεως αίματος και πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού;
- Πως μεταβάλλεται η πηκτικότητα του αίματος μετά από τη χειρουργική θεραπεία της νόσου;
- Μπορεί η πτώση του Ca μετά από παραθυρεοειδεκτομή σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό να προκαλέσει φαινόμενα υποπηκτικότητας;
- Ποιες παράμετροι πήξης επηρεάζονται από την πτώση του Ca και πώς τεκμηριώνεται η υποπηκτικότητα;
- Υπάρχει κάποιος μηχανισμός που αντισταθμίζει την υποπηκτική τάση που προκαλείται από την πτώση του Ca;
- Σχετίζεται η αύξηση του vWF με το χειρουργικό stress και πώς επηρεάζει την αιμόσταση;
- Υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της πτώσης του Ca μετά από παραθυρεοειδεκτομή και του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης, όπως αξιολογείται από τα επίπεδα των D-dimers;
- Προκαλεί η πτώση του Ca σημαντικές διαταραχές στην αιμόσταση ή αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή;

1.1.Πληθυσμός μελέτης

Τα κριτήρια επιλογής ασθενών στη μελέτη είναι οι συμμετέχοντες να έχουν διαγνωσθεί με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και να έχουν επίπεδα ασβεστίου μεγαλύτερα ή ίσα από 10.5 mg/dl. Επίσης, το αδένωμα παραθυρεοειδούς θα πρέπει να έχει διαγνωσθεί με βάση τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου, PTH και λευκωματίνης ορού, καθώς και με υπερηχογράφημα παραθυρεοειδών (USG) και την αναλογία ασβεστίου/κρεατινίνης ούρων (UCa/Cr) σε δείγματα ούρων.

Από την άλλη πλευρά, τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη συμπεριλαμβάνουν ιστορικό λήψης αντιαιμοπεταλιακών, αντιπηκτικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, αντισυλληπτικών, ή άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την πήξη του αίματος. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, κληρονομικών παθήσεων αιμορραγικής ή υπερπηκτικής διάθεσης και ασθενείς σε σήψη ή ιστορικό χειρουργικής επέμβασης εντός 4 εβδομάδων από την ένταξη στη μελέτη.

1.2. Διαδικασία μελέτης

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε προεγχειρητικές βιοχημικές εξετάσεις ρουτίνας. Στη συνέχεια καταγράφηκαν για κάθε συμμετέχοντα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Επίσης συλλέχτηκαν δείγματα αίματος για τη μέτρηση της PTH, του ασβεστίου (Ca) και της λευκωματίνης.

Για τη μέτρηση παραμέτρων πήκτικότητας συλλέχτηκαν και αξιολογήθηκαν δείγματα αίματος σε 3 χρονικές στιγμές (A : πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, B: πριν την αφύπνιση του ασθενούς και C : 24 h μετεγχειρητικά). Οι δείκτες που αφορούν την πήκτικότητα του αίματος και αξιολογήθηκαν είναι οι εξής: PT (Prothrombin Time), INR

(Interational Normalized Ratio), aPTT (Activated Partial Thromboplastin Time), D-Dimers, ινωδογόνο. Στη θρομβοελαστομετρία υπολογίστηκαν 8 μεταβλητές και συγκεκριμένα CT, CFT, A1p, A10, A20, MCF, LI30, LI60 τόσο στο Natem όσο και στο Intem και το Extem. Επίσης αξιολογήθηκε η συγκέντρωση και η δραστικότητα του παράγοντα vWF και η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μέσω του χρόνου επούλωσης με αγωνιστές κολλαγόνο-επινεφρίνη (COL/EPI) και κολλαγόνο - ADP (COL/ADP) με aggregometry.

1.3 Ζητήματα Ηθικής και Δεοντολογίας

Η παρούσα προοπτική μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, διασφαλίζοντας τον σεβασμό στα δικαιώματα και την ευημερία των συμμετεχόντων. Πριν από την ένταξη στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς έλαβαν πλήρη ενημέρωση σχετικά με τους σκοπούς, τις διαδικασίες, τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους της μελέτης, και παρείχαν έγγραφη συγκατάθεση μετά από πληροφόρηση. Η συμμετοχή στη μελέτη ήταν εθελοντική και οι ασθενείς είχαν το δικαίωμα να αποχωρήσουν οποιαδήποτε στιγμή χωρίς να επηρεαστεί η ποιότητα της περίθαλψής τους. Τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων συλλέχτηκαν, αποθηκεύτηκαν και επεξεργάστηκαν σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, διασφαλίζοντας την εμπιστευτικότητα και την ανωνυμία τους. Μόνο εξουσιοδοτημένα μέλη της ερευνητικής ομάδας είχαν πρόσβαση στα δεδομένα, τα οποία κωδικοποιήθηκαν και αποθηκεύτηκαν με ασφάλεια σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Το πρωτόκολλο της μελέτης υποβλήθηκε για έγκριση στις αρμόδιες Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου και του Νοσοκομείου, και η μελέτη ξεκίνησε μετά από την

έγκριση του πρωτοκόλλου. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, τηρήθηκαν οι αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής και καταβλήθηκε κάθε δυνατή προσπάθεια για την προστασία των συμμετεχόντων και την ελαχιστοποίηση οποιωνδήποτε πιθανών κινδύνων.

2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

2.1 Μεταβλητές Στατιστικής ανάλυσης

Συγκεντρωτικά τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 2). Κάθε μεταβλητή έλαβε ένα μοναδικό όνομα με λατινικούς χαρακτήρες και συνδέθηκε με μια περιγραφική επεξήγηση. Χαρακτηριστικές είναι πέντε ομάδες μεταβλητών α) Εργαστηριακά στοιχεία (PLTs... Ddimers, COL-EPI, COL-ADP), θρομβοελαστογραφία από 8 μεταβλητές για β) NATEM γ) EXTEM δ) INTEM και ε) Αγκριγομετρία (VwF Ag και VwF Act).

Πίνακας 2 Ονοματοδοσία μεταβλητών που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν

A/A	Όνομα μεταβλητής	Περιγραφή μεταβλητής
1	theGroup	Patient group (Thyroid/Parathyroid)
3	PID	PatientNo
4	theTime	Time of measure (A, B or C)
5	Lab_01_PLTs	PLTs
6	Lab_02_MPV	MPV
7	Lab_03_PT	PT
8	Lab_04_PT_Pct	PT%
9	Lab_05_INR	INR

10	Lab_06_APTT	APTT
11	Lab_07_FIB	FIB
12	Lab_08_Ddimers	D-DIMERS
13	COL_EPI	COL/EPI
14	COL_ADP	COL/ADP
15	NATEM_01_CT	CT (NATEM)
16	NATEM_02_CFT	CFT (NATEM)
17	NATEM_03_ALP	ALP (NATEM)
18	NATEM_04_A10	A10 (NATEM)
19	NATEM_05_A20	A20 (NATEM)
20	NATEM_06_MCF	MCF (NATEM)
21	NATEM_07_LI30	LI30 (NATEM)
22	NATEM_08_LI60	LI60 (NATEM)
23	EXTEM_01_CT	CT (EXTEM)
24	EXTEM_02_CFT	CFT (EXTEM)
25	EXTEM_03_ALP	ALP (EXTEM)
26	EXTEM_04_A10	A10 (EXTEM)
27	EXTEM_05_A20	A20 (EXTEM)
28	EXTEM_06_MCF	MCF (EXTEM)
29	EXTEM_07_LI30	LI30 (EXTEM)
30	EXTEM_08_LI60	LI60 (EXTEM)
31	INTEM_01_CT	CT (INTEM)
32	INTEM_02_CFT	CFT (INTEM)
33	INTEM_03_ALP	ALP (INTEM)
34	INTEM_04_A10	A10 (INTEM)
35	INTEM_05_A20	A20 (INTEM)
36	INTEM_06_MCF	MCF (INTEM)
37	INTEM_07_LI30	LI30 (INTEM)

38	INTEM_08_LI60	LI60 (INTEM)
39	VwF01_Ag	VwF Ag
40	VwF02_Act	VwF Act

Επίσης, σκόπιμο κρίνεται σε αυτή την παράγραφο και η καταγραφή των τιμών αναφοράς των εργαστηριακών δοκιμών που έγιναν στη μελέτη (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 Τιμές αναφοράς των παραμέτρων της πήξεως αίματος που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη

Εξέταση	Παράμετρος	Τιμή Αναφοράς
PT (Χρόνος Προθρομβίνης)		11,0-15,5 (sec)
APTT		24-40 (sec)
Ινωδογόνο		180 – 450 mg/dl
D-Dimer		0 - 0,5 (mg/l)
COL/EPI	-	<150
COL/ADP	-	<100
NATEM	CT (sec)	300-999
	CFT (sec)	150-700
	Alp (°)	30-70
	A20 (mm)	35-60
	MCF (mm)	40-65
	LI30 (%)	>15%

Εξέταση	Παράμετρος	Τιμή Αναφοράς
	LI60 (%)	>15%
EXTEM	CT (sec)	38-79
	CFT (sec)	34-159
	Alp (°)	63-83
	A10 (mm)	43-65
	A20 (mm)	50-71
	MCF (mm)	50-72
	LI30 (%)	>15%
	LI60 (%)	>15%
INTEM	CFT (sec)	100-240
	Alp (°)	70-82
	A10 (mm)	44-66
	A20 (mm)	50-71
	MCF (mm)	50-72
	LI30 (%)	>15%
	LI60 (%)	>15%

2.1.Εργαλεία και στόχος της στατιστικής ανάλυσης

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε αρχείο Microsoft Excel ώστε σε κάθε στήλη να αντιστοιχεί μία μετρούμενη μεταβλητή και κάθε γραμμή στα δεδομένα ενός περιστατικού για κάθε μία χρονική στιγμή. Με αυτό τον τρόπο καταγραφής διευκολύνεται η εξαγωγή συγκεντρωτικών στοιχείων για τη μελέτη των δεδομένων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο περιβάλλον του πακέτου στατιστικής ανάλυσης SAS έκδοση 9.4 για Windows καθώς και με τη βοήθεια του προγράμματος Excel 2007 for Windows (Microsoft corporation). Για τα περιγραφικά στοιχεία, στις αριθμητικές μεταβλητές αναφέρεται η διάμεση τιμή (median) και το 1ο και 3ο τεταρτημόριο (Q1, Q3) αλλά και για λόγους πληρότητας η μέση τιμή (mean) και η τυπική απόκλιση (Standard Deviation SD). Η ανάλυση, δεδομένου ότι δεν διασφαλίζεται πάντα η κανονικότητα των δεδομένων στις διαφορετικές ομάδες, (όπως αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Shapiro Wilk) πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικές μεθόδους, συγκεκριμένα με τη μέθοδο Mann Whitney U test μεταξύ των ομάδων με χειρουργεία θυρεοειδούς και παραθυρεοειδούς και για την περίπτωση που συγκρίνουμε τα περιστατικά ανάμεσα σε δύο χρονικές στιγμές δεδομένου ότι έχουμε μετρήσεις που αφορούν τους ίδιους ασθενείς, εφαρμόστηκε η δοκιμασία Wilcoxon signed-rank test. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε μικρότερο από το 0.05 και όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν δίπλευρες.

2.2.Περιγραφική Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα που μετρήθηκαν εκφράζονται μέσω αριθμητική τιμής, με εξαίρεση τα χειρουργεία όπου υπήρχαν 20 για παραθυρεοειδή και 30 για θυρεοειδή. τα περιγραφικά στοιχεία τους για κάθε μία χρονική

στιγμή παρουσιάζονται στον επόμενο πίνακα (Πίνακες 3-6). Για τη χρονική στιγμή Β τα δεδομένα είναι σχετικά λιγότερα ειδικά για την συσσωματομετρία έχουν γίνει μετρήσεις μόνο σε δύο περιπτώσεις και συνεπώς ειδικά για την συσσωματομετρία δεν είναι χρήσιμα, πλην όμως για τη χρονική στιγμή C υπάρχει σχεδόν πλήρης αντιστοίχιση και επάρκεια δεδομένων.

2.3 Επαγωγική Στατιστική - Συμπερασματολογία

Σε αυτή την παράγραφο γίνεται η σύγκριση των χαρακτηριστικών πήξης του αίματος για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά μεταξύ των ασθενών με θυρεοειδή και αυτών με παραθυρεοειδή και τα αποτελέσματα της σύγκρισης αυτής παρουσιάζονται στους Πίνακες 4, 5, 6 και 7.

Πίνακας 4 Σύγκριση των χαρακτηριστικών της αιματολογικής εξέτασης μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή

Time point	A			B			C		
	N	Mean±SD	Median (Q1-Q3)	N	Mean±SD	Measure	N	Mean±SD	Measure
PLTs	50	213.15±50.47	212.6 (183.1 - 242)	34	192.03±36.96	189.55 (161.6 - 218.4)	49	206.5±52.39	202 (175 - 237.8)
MPV	50	8.37±1.39	8.3 (7.2 - 9.2)	34	8.66±1.46	8.45 (7.8 - 9.5)	49	8.53±1.66	8.3 (7.4 - 9.3)
PT	50	11.51±0.59	11.5 (11.1 - 11.9)	34	12.01±0.55	12.1 (11.7 - 12.2)	49	11.49±0.53	11.6 (11.2 - 11.7)
PT%	50	99.19±15.44	100.6 (96 - 105.8)	34	94.97±9.33	94.1 (88.8 - 101.7)	49	101.06±8.38	99.6 (94.9 - 106.7)
INR	50	1.02±0.05	1.02 (0.99 - 1.06)	34	1.06±0.05	1.07 (1.03 - 1.1)	49	1.02±0.05	1.02 (0.99 - 1.05)
APTT	50	29.4±3.07	29.75 (27.2 - 31.3)	34	29.93±3.48	30.6 (28.3 - 32.2)	49	26.43±3.13	26.3 (24.1 - 28.6)

FIB	50	343.78±55.33	347.7 (315.4 - 375.5)	34	315.39±48.17	317.25 (288.4 - 350.7)	49	428.39±495.2	351.7 (318.7 - 406.8)
D-DIMERS	50	0.39±0.5 _α	0.23 (0.18 - 0.34)	33	0.46±0.4 _γ	0.33 (0.24 - 0.51)	48	0.59±0.3 ₁	0.58 (0.35 - 0.72)
COL/EPI	48	151.27±40.27	150.5 (123.5 - 176)	33	145.39±42.33	135 (113 - 170)	49	113.27±36.68	107 (91 - 124)
COL/ADP	50	107.3±2 _{α ηξ}	103 (87 - 123)	33	97.58±2 _{1 ς}	100 (80 - 113)	49	82.04±2 _{3 5}	79 (69 - 90)
VwF Ag	48	108.26±34.09	102.7 (82.75 - 137.6)	22	234.8±158.82	234.8 (122.5 - 347.1)	49	146.01±46.13	138.5 (116.9 - 168.1)
VwF Act	48	109.09±40.24	100.95 (74.95 - 136.35)	22	252.7±176.49	252.7 (127.9 - 377.5)	49	153.42±49.94	148.8 (125.3 - 175.2)

Πίνακας 5 Σύγκριση των χαρακτηριστικών των αποτελεσμάτων του NATEM assay μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή

Time point	A			B			C		
CT (NATEM)	50	468.98±125.01	459 (390 - 563)	34	535.5±827.87	399.5 (346 - 451)	49	410.41±115.9	417 (329 - 479)
CFT (NATEM)	50	145.02±49.58	133 (110 - 175)	34	122.91±24.48	118 (107 - 138)	49	127.61±41.68	125 (102 - 146)
ALP (NATEM)	50	62.68±7.32	64 (57 - 68)	34	66.15±4.25	66.5 (64 - 69)	49	65.67±6.45	66 (62 - 70)
A10 (NATEM)	50	49±5.72	49 (46 - 54)	34	50.56±4	50.5 (48 - 53)	49	51.67±5.52	51 (48 - 55)
A20 (NATEM)	50	57.18±4.61	57 (54 - 61)	34	58.12±3.78	57.5 (56 - 61)	49	59±4.72	59 (55 - 62)
MCF (NATEM)	50	58.84±4.33	59 (56 - 63)	34	59.65±3.94	59 (56 - 63)	49	59.78±4.87	60 (56 - 63)
LI30 (NATEM)	50	99.88±0.39	100 (100 - 100)	34	99.88±0.41	100 (100 - 100)	49	99.51±1	100 (99 - 100)
LI60 (NATEM)	50	92.96±5.38	94 (92 - 96)	34	90.94±15.59	94 (92 - 96)	49	91.86±4.09	93 (89 - 95)

Πίνακας 6 Σύγκριση των χαρακτηριστικών των αποτελεσμάτων του EXTEM assay μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή

Time point	A			B			C		
CT (EXTEM)	50	62.08±19.99	60 (54 - 64)	3 4	71.18±67.16	60 (57 - 66)	4 9	62.1±25.47	58 (55 - 63)
CFT (EXTEM)	50	79.52±19	80 (63 - 90)	3 4	85.85±21.3	83 (69 - 100)	4 9	77.29±14.62	77 (66 - 87)
ALP (EXTEM)	50	73.76±4.55	74 (72 - 77)	3 4	73.29±3.87	73.5 (72 - 76)	4 9	74.8±2.71	75 (73 - 77)
A10 (EXTEM)	50	57.4±5.17	57 (53 - 62)	3 4	55.71±4.89	55.5 (52 - 59)	4 9	57.94±5.02	58 (54 - 62)
A20 (EXTEM)	50	62.3±9.3	63 (60 - 67)	3 4	62.03±4.23	61 (59 - 65)	4 9	63.84±4.58	64 (60 - 68)
MCF (EXTEM)	50	64.6±4.36	64 (61 - 68)	3 4	63.35±4.01	63 (60 - 66)	4 9	64.69±4.47	65 (61 - 68)
LI30 (EXTEM)	50	99.8±0.53	100 (100 - 100)	3 4	99.88±0.48	100 (100 - 100)	4 9	99.43±1.22	100 (99 - 100)
LI60 (EXTEM)	50	93.16±3.22	93.5 (92 - 95)	3 4	93.62±2.86	94 (92 - 96)	4 9	91.51±3.37	93 (89 - 94)

Πίνακας 7 Σύγκριση των χαρακτηριστικών των αποτελεσμάτων του INTEM assay μεταξύ ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για την πρώτη χρονική στιγμή

Time point	A			B			C		
CT (INTEM)	5 0	166.56±3 4.97	172 (150 - 184)	3 4	165.79±2 7.35	167.5 (148 - 182)	4 9	159.14±2 7.59	164 (142 - 175)
CFT (INTEM)	5 0	66.92±12. 08	68.5 (58 - 75)	3 4	72.03±23. 36	69 (63 - 78)	4 9	65.33±12. 14	65 (58 - 72)
ALP (INTEM)	5 0	76.48±2.2 8	76 (75 - 78)	3 4	75.79±3.7 4	76 (75 - 77)	4 9	76.92±2.2 4	77 (75 - 78)
A10 (INTEM)	5 0	56.82±4.1 8	57 (53 - 60)	3 4	55.5±5.4	55.5 (53 - 59)	4 9	58.06±4.4	58 (55 - 61)
A20 (INTEM)	5 0	62.3±3.91	62 (59 - 65)	3 4	61.18±5.1 4	61 (59 - 64)	4 9	63.1±4.27	63 (60 - 66)
MCF (INTEM)	5 0	62.86±3.9 7	63 (60 - 66)	3 4	62.03±4.9 3	62 (60 - 65)	4 9	63.31±4.3 6	64 (60 - 66)
LI30 (INTEM)	5 0	99.26±1.2 3	100 (99 - 100)	3 4	99.47±1.0 2	100 (99 - 100)	4 9	98.76±1.4 8	99 (98 - 100)
LI60 (INTEM)	5 0	92.7±3.66	93.5 (91 - 95)	3 4	93.41±3.2 4	94 (92 - 95)	4 9	91.12±3.6 5	92 (88 - 93)

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των χαρακτηριστικών της πήξης πριν και μετά την επέμβαση. Ελέγχθηκαν τυχόν διαφοροποιήσεις στις τιμές των ασθενών που χειρουργήθηκαν για θυρεοειδή και παραθυρεοειδή (Πίνακας 8). Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 8, φαίνεται ότι οι περισσότερες τιμές των p values είναι μεγαλύτερες από 0,05, κάτι το οποίο δείχνει ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες θυρεοειδή και παραθυρεοειδή στα τρία χρονικά σημεία. Ωστόσο, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις εξής παραμέτρους:

- PT στο χρονικό σημείο C (p=0,0268)
- INR στο χρονικό σημείο A (p=0,0390)

- APTT στο χρονικό σημείο B (p=0.0142)
- D-DIMERS στο χρονικό σημείο C (p=0.0080)

Πίνακας 8 Χαρακτηριστικά πήξης πριν και μετά ασθενών με θυρεοειδή και παραθυρεοειδή για τις τρεις χρονικές στιγμές της μελέτης

Time point	A			B			C		
	Thyroid (N=30)	Parathyroid (N=20)		Thyroid (N=30)	Parathyroid (N=20)		Thyroid (N=30)	Parathyroid (N=20)	
Characteristic	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	p	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	P	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	p
COL/ADP	105 (92-120)	95 (86-131)	0.9211	100 (83-113)	83 (78.5-109)	0.4534	79 (69-91)	73 (69-88)	0.7348
COL/EPI	152 (127.5-176)	130 (119-177)	0.5722	140.5 (121-170)	117 (103-182)	0.3114	110 (98-125)	94 (80-116)	0.0537
CT (EXTEM)	59.5 (55-64)	60 (54-66.5)	0.7435	60 (57-66)	61 (51.5-65.5)	0.9856	57.5 (53-62)	58 (55-65)	0.6808
CFT (EXTEM)	80 (66-88)	80 (62.5-91)	0.9211	82.5 (68-101)	86 (76.5-95.5)	0.7455	79 (66-88)	76 (66-85)	0.9345
ALP (EXTEM)	74 (72-77)	73.5 (71.5-77)	0.7579	74 (72-76)	73 (71.5-75)	0.6903	75.5 (72-77)	75 (73-76)	0.7332
A10 (EXTEM)	57 (53-61)	57 (54-62)	0.9051	56 (52-59)	54.5 (52-58.5)	0.7862	58 (54-62)	57 (55-62)	0.9836
A20 (EXTEM)	62 (59-67)	63 (60-67.5)	0.9762	61 (59-65)	62.5 (59-65)	0.7309	64 (60-68)	63 (61-68)	0.7575
MCF (EXTEM)	63.5 (61-68)	64.5 (61.5-68.5)	0.6622	62 (60-66)	64 (60.5-66.5)	0.4477	65 (61-68)	64 (62-69)	0.8050
LI30 (EXTEM)	100 (100-100)	100 (100-100)	0.5753	100 (100-100)	100 (100-100)	0.2888	100 (99-100)	100 (100-100)	0.0744
LI60 (EXTEM)	93 (92-95)	94 (92-96.5)	0.3088	93.5 (91-96)	95 (94-96)	0.2640	91.5 (88-93)	93 (91-94)	0.1710

CT (INTEM)	172.5 (160-187)	169.5 (146.5-182)	0.5 458	159.5 (146-184)	174.5 (159-181)	0.3 304	164.5 (151-174)	161 (133-178)	0.6 739
CFT (INTEM)	68.5 (59-75)	68 (56-76)	0.9 368	69 (59-78)	69 (64.5-77)	0.9 712	66 (57-73)	62 (58-71)	0.8 857
ALP (INTEM)	76 (75-78)	76 (75-78)	0.8 726	76 (75-78)	76 (74.5-77)	0.9 564	77 (75-79)	78 (75-78)	0.8 278
A10 (INTEM)	56.5 (53-59)	57 (53-61)	0.5 057	55.5 (53-58)	56 (53.5-59)	0.7 033	57 (54-61)	58 (55-61)	0.7 891
A20 (INTEM)	62 (60-63)	62.5 (59-67)	0.3 871	61 (59-64)	62.5 (59.5-65)	0.4 357	62 (59-65)	64 (60-67)	0.5 237
MCF (INTEM)	62 (60-64)	63 (59.5-68)	0.3 760	61 (59-65)	64 (60.5-66)	0.2 394	62.5 (60-65)	64 (60-67)	0.5 711
LI30 (INTEM)	100 (99-100)	100 (100-100)	0.0 870	100 (99-100)	100 (100-100)	0.0 589	99 (98-100)	100 (99-100)	0.0 808
LI60 (INTEM)	93 (90-95)	94 (91-95)	0.5 638	93 (91-95)	95 (93.5-96)	0.0 810	91.5 (88-93)	92 (91-93)	0.6 054
PLTs	207.65 (185-240.4)	216.8 (181.9-242.4)	0.9 605	195.3 (161.6-222.6)	187.35 (164.05-209.45)	0.4 710	201 (175-249.3)	203.5 (169.3-231.1)	0.4 001
MPV	7.8 (7.2-9.2)	8.6 (7.75-9.3)	0.2 982	8.25 (7.5-8.9)	9.25 (8.15-9.85)	0.1 543	7.9 (7-8.8)	8.8 (7.5-9.7)	0.0 902
PT	11.7 (11.2-12)	11.45 (10.7-11.75)	0.0 708	12.15 (11.8-12.5)	11.95 (11.3-12.15)	0.1 283	11.65 (11.2-11.8)	11.5 (10.8-11.6)	0.0 268
PT%	100.25 (95.6-105.6)	102.5 (96.35-107.05)	0.3 519	94.1 (88.7-98.9)	97.35 (89.85-106.05)	0.1 823	99.05 (94.7-105.9)	101.5 (96-108.1)	0.4 001
INR	1.04 (1-1.06)	1.01 (0.95-1.07)	0.0 390	1.08 (1.05-1.1)	1.05 (0.99-1.09)	0.1 331	1.02 (1-1.06)	1 (0.96-1.04)	0.0 544
APTT	29.85 (27.1-30.0)	29.05 (28.15-31.5)	0.5 928	29.6 (26.8-31.2)	32.15 (30.1-33.3)	0.0 142	26.55 (24.1-28.4)	26.1 (23.7-28.1)	0.9 101
FIB	353.4 (319.3-399.4)	330.5 (314.8-346.2)	0.7 514	317.25 (285.2-349.3)	317.25 (288.8-345.7)	0.7 593	349.85 (315.8-383.8)	355.2 (323.6-386.8)	0.6 665
D-DIMERS	0.25 (0.18-0.32)	0.21 (0.17-0.25)	0.4 314	0.33 (0.25-0.41)	0.3 (0.22-0.4)	0.4 536	0.44 (0.29-0.6)	0.65 (0.48-0.82)	0.0 080
CT (NATEM)	457 (411-571)	463 (358-547.5)	0.5 928	396.5 (345-454)	402.5 (373.5-450)	0.8 711	427.5 (337-479)	365 (276-487)	0.1 598

CFT (NATEM)	143 (112-185)	127.5 (100.5-172.5)	0.2 893	118 (104-149)	118.5 (107.5-127.5)	0.8 007	127.5 (110-146)	113 (88-149)	0.1 422
ALP (NATEM)	62.5 (57-68)	65.5 (57.5-70)	0.2 887	66.5 (62-70)	67 (65.5-68.5)	0.6 774	65 (62-68)	68 (62-72)	0.1 109
A10 (NATEM)	48 (46-52)	50 (45.5-54.5)	0.4 628	49 (47-53)	52 (50.5-53.5)	0.2 250	50.5 (48-53)	54 (49-55)	0.0 689
A20 (NATEM)	57 (55-60)	58 (54-62)	0.6 122	56 (55-61)	59.5 (57.5-60.5)	0.2 315	57.5 (55-61)	61 (57-63)	0.0 610
MCF (NATEM)	58.5 (57-61)	59 (55.5-63)	0.5 311	58 (56-63)	61.5 (58.5-63)	0.1 325	58.5 (56-61)	62 (58-64)	0.0 918
LI30 (NATEM)	100 (100-100)	100 (100-100)	0.3 317	100 (100-100)	100 (100-100)	0.1 873	100 (99-100)	100 (100-100)	0.1 720
LI60 (NATEM)	94 (91-96)	94 (92-96)	0.9 682	93 (89-95)	95.5 (94-96.5)	0.0 571	92 (88-95)	93 (90-95)	0.4 585
VwF Ag	101.4 (81.85-120.9)	115.2 (88.25-146.8)	0.2 292	234.8 (122.5-347.1)		NA	136.55 (114.5-163.1)	146.6 (125.6-179.2)	0.5 656
VwF Act	98.05 (73.8-133.3)	122.15 (80.5-148.55)	0.2 768	252.7 (127.9-377.5)		NA	146.2 (125.3-175.2)	157.4 (106.1-185.3)	0.9 101

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστά για κάθε τύπο χειρουργείου στατιστικές δοκιμασίες σύγκρισης των αποτελεσμάτων για τυχόν διαφορές σε όλες τις μεταβλητές μεταξύ όλων των διαφορετικών χρονικών στιγμών (σε ζεύγη: A με B, B με C, και A με C). Οι συγκρίσεις είναι σε ζεύγη δεδομένου ότι τα δεδομένα αφορούν στον ίδιο ασθενή και αφορούν στα χειρουργεία Παραθυρεοειδούς (20 περιστατικά). Στους Πίνακες 9, 10, 11 και 12, παρουσιάζονται τα περιγραφικά στοιχεία σε κάθε χρονική

στιγμή και η τιμή p (με κόκκινο χρώμα όπου υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά) καθώς και αν υπάρχει πτωτική ή αυξητική τάση από χρονική στιγμή σε χρονική στιγμή. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στις εξής παραμέτρους:

Για τον Πίνακα 9:

- PT: Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ A έναντι B ($p=0,0293$) και B έναντι Γ ($p=0,0010$)
- PT%: Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ A έναντι B ($p=0,0342$) και B έναντι Γ ($p=0,0010$)
- INR: Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση A έναντι B ($p=0,0283$) και B έναντι C ($p=0,0010$)
- APTT: Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ A έναντι C ($p=0,0002$)
- FIB: Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση A έναντι B ($p=0,0093$) και B έναντι C ($p=0,0049$)
- D-DIMERS: Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ A έναντι B ($p=0,0215$) και A έναντι C ($p=0,0022$)
- COL/EPI: Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση B έναντι C ($p=0,0020$) και A έναντι C ($p<0,0001$)
- COL/ADP: Σημαντικές αλλαγές μεταξύ όλων των χρονικών σημείων ($p\leq 0.0020$)
- VwF Ag: Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ A vs. C ($p<0,0001$)
- Πράξη VwF: Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ A έναντι C ($p=0,0005$)

- Ca: Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ A έναντι C ($p < 0,0001$)

Για τον Πίνακα 10 (NATEM assay):

- A10 (NATEM): Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ A έναντι C ($p = 0,0251$)
- A20 (NATEM): Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ A έναντι C ($p = 0,0240$)
- LI60 (NATEM): Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ B έναντι C ($p = 0,0469$)

Για τον Πίνακα 11 (EXTEM assay):

- CFT (EXTEM): Στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ A έναντι B ($p = 0,0195$) και B έναντι C ($p = 0,0127$)
- ALP (EXTEM): Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ B και C ($p = 0,0313$)
- A10 (EXTEM): Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ B και C ($p = 0,0313$)

Για τον Πίνακα 12 (INTEM assay):

- LI60 (EXTEM): Στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ B έναντι C ($p = 0,0039$) και A έναντι C ($p = 0,0272$)
- A10 (INTEM): Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ B και C ($p = 0,0469$)
- LI60 (INTEM): Στατιστικά σημαντική αλλαγές μεταξύ όλων των χρονικών σημείων ($p \leq 0,0156$)

Πίνακας 9 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών των αιματολογικών εξετάσεων για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυροειδή για τις αιματολογικές.

Group	Time Characteristic	A		B		C		p			Trend		
		Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	A vs. B	B vs. C	A vs. C	A->B	B->C	A->C
Blood examination	PLTs	208.1 ±49.9	216.8 (181.9 - 242.4)	183.1 ±25.3	187.4 (164.1 - 199.5)	193.7 ±48.3	203.5 (169.3 - 231.1)	0.0737	0.0674	0.0678	↓	↑	↓
	MPV	8.6±1.4	8.6 (7.8 - 9.3)	9±1.2	9.3 (8.2 - 9.9)	9±1.8	8.8 (7.5 - 9.7)	0.0977	0.4795	0.0169	↑	↓	↑
	PT	11.3±0.6	11.5 (10.7 - 11.8)	11.8±0.6	12 (11.3 - 12.2)	11.3±0.6	11.5 (10.8 - 11.6)	0.0293	0.0010	0.9903	↑	↓	↓
	PT%	102.4 ±9	102.5 (96.4 - 108)	98.4±10.9	97.4 (89.9 - 107)	102.6 ±8.9	101.5 (96 - 108.1)	0.0342	0.0010	0.9922	↓	↑	↑
	INR	1±0.1	1 (1 - 1)	1±0.1	1 (1 - 1.1)	1±0.1	1 (1 - 1)	0.0283	0.0010	0.8891	↑	↓	↓
	APTT	29.6±3.3	29.1 (28.2 - 31.5)	31.8±3.7	32.2 (30.1 - 33.3)	26.3±3.9	26.1 (23.7 - 29.1)	0.0669	0.0010	0.0002	↑	↓	↓
	FIB	345.9 ±49.7	330.5 (314.8 - 367.5)	316.1 ±42.1	317.3 (288.8 - 341.8)	376.2 ±83.3	355.2 (323.6 - 409.8)	0.0093	0.0049	0.0799	↓	↑	↑
	D-DIMERS	0.4±0.4	0.2 (0.2 - 0.3)	0.5±0.6	0.3 (0.2 - 0.4)	0.7±0.3	0.6 (0.5 - 0.9)	0.0215	0.0684	0.0022	↑	↑	↑
	COL/EP I	147.8 ±36.7	130 (119 - 177)	140.8 ±52.3	117 (103 - 182)	102.4 ±29.3	94 (80 - 116)	0.1982	0.0020	<0.0001	↓	↓	↓
COL/ADP	110.4 ±32.9	95 (86 - 131)	95.1±21.9	83 (78.5 - 109)	82.7±22.2	73 (69 - 88)	0.0005	0.0020	0.0005	↓	↓	↓	
Aggregom	VwF Ag	115.2 ±38.8	115.2 (88.3 - 146.8)	-	-	146.7 ±44.5	146.6 (125.6 - 179.2)	-	-	<0.0001	↑	↓	↑
	VwF Act	117.6 ±44.2	122.2 (80.5 - 148.6)	-	-	150.3 ±47.5	157.4 (106.1 - 185.3)	-	-	0.0005	↑	↓	↑
Other	Ca	10.7±0.5	10.8 (10.5 - 11)	-	-	9±0.5	9.1 (8.5 - 9.3)	-	-	<0.0001	-	-	↓

Πίνακας 10 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών του NATEM assay για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυρεοειδή για τις αιματολογικές.

Group	Time Characteristic	A		B		C		p			Trend		
		Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	A vs. B	B vs. C	A vs. C	A->B	B->C	A->C
NATEM	CT (NATEM)	461±131.4	463 (358 - 547.5)	403.2 ±84	402.5 (373.5 - 450)	386.3±122.5	365 (276 - 487)	0.0962	0.1602	0.2214	↓	↓	↓
	CFT (NATEM)	137.5 ±47.3	127.5 (100.5 - 172.5)	118.8 ±16.8	118.5 (107.5 - 127.5)	116.9±37.1	113 (88 - 149)	0.1279	0.1231	0.1785	↓	↓	↓
	ALP (NATEM)	64±7.6	65.5 (57.5 - 70)	66.8±3	67 (65.5 - 68.5)	67.5±6.2	68 (62 - 72)	0.1074	0.1406	0.1103	↑	↑	↑
	A10 (NATEM)	49.9±6	50 (45.5 - 54.5)	51.7±2.9	52 (50.5 - 53.5)	53.5±5.8	54 (49 - 55)	0.1387	0.5879	0.0251	↑	↑	↑
	A20 (NATEM)	57.7±4.6	58 (54 - 62)	59.1±2.9	59.5 (57.5 - 60.5)	60.4±5.1	61 (57 - 63)	0.0898	0.9883	0.0240	↑	↑	↑
	MCF (NATEM)	59.4±4.3	59 (55.5 - 63)	61±2.8	61.5 (58.5 - 63)	60.9±5.6	62 (58 - 64)	0.0518	0.2969	0.1487	↑	↓	↑
	LI30 (NATEM)	100±0.2	100 (100 - 100)	100±0	100 (100 - 100)	99.7±0.7	100 (100 - 100)	.	1.0000	0.2500	↑	↓	↓
	LI60 (NATEM)	92.4±7.3	94 (92 - 96)	95.1±1.7	95.5 (94 - 96.5)	92.5±3.7	93 (90 - 95)	0.2656	0.0469	0.0693	↑	↓	↑

Πίνακας 11 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών του EXTEM assay για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυρεοειδή για τις αιματολογικές.

Group	Time Characteristic	A		B		C		p			Trend		
		Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean ±SD	Median (Q1 - Q3)	A vs. B	B vs. C	A vs. C	A->B	B->C	A->C

EXTEM	CT (EXTEM)	66.1±30.4	60 (54 - 66.5)	90.1±13.3	61 (51.5 - 65.5)	59.5±8.1	58 (55 - 65)	0.9756	0.9922	0.4937	↑	↓	↓
	CFT (EXTEM)	79.7±20.3	80 (62.5 - 91)	88.8±24	86 (76.5 - 95.5)	77.9±14.3	76 (66 - 85)	0.0195	0.0127	0.5432	↑	↓	↓
	ALP (EXTEM)	73.2±5.8	73.5 (71.5 - 77)	72.7±4.5	73 (71.5 - 75)	74.7±2.3	75 (73 - 76)	0.1348	0.0313	0.2648	↓	↑	↑
	A10 (EXTEM)	57.5±5.4	57 (54 - 62)	55.7±5.1	54.5 (52 - 58.5)	57.8±4.5	57 (55 - 62)	0.0723	0.0313	0.5265	↓	↑	↑
	A20 (EXTEM)	60.8±13.7	63 (60 - 67.5)	62.6±4.2	62.5 (59 - 65)	64.1±4.2	63 (61 - 68)	0.2559	0.0859	0.3322	↑	↑	↑
	MCF (EXTEM)	65±4.5	64.5 (61.5 - 68.5)	64.3±4.1	64 (60.5 - 66.5)	64.8±4.2	64 (62 - 69)	0.3506	0.4668	0.7860	↓	↑	↓
	LI30 (EXTEM)	99.8±0.4	100 (100 - 100)	100±0	100 (100 - 100)	99.8±0.5	100 (100 - 100)	1.0000	1.0000	1.0000	↑	↓	↓
	LI60 (EXTEM)	93.7±3.6	94 (92 - 96.5)	94.5±1.9	95 (94 - 96)	92.3±2.8	93 (91 - 94)	0.8828	0.0039	0.0272	↑	↓	↓

Πίνακας 12 Αποτελέσματα σύγκρισης των μεταβλητών του EXTEM assay για όλα τα δυνατά ζεύγη χρονικών στιγμών για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο παραθυρεοειδή για τις αιματολογικές.

Group	Time Characteristic	A		B		C		p			Trend		
		Mean±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean±SD	Median (Q1 - Q3)	Mean±SD	Median (Q1 - Q3)	A vs. B	B vs. C	A vs. C	A->B	B->C	A->C
	CT (INTEM)	164.2±27.6	169.5 (146.5 - 182)	170.2±15.8	174.5 (159 - 181)	157.6±28.6	161 (133 - 178)	0.9492	0.7500	0.5249	↑	↓	↓
	CFT (INTEM)	66.6±13.1	68 (56 - 76)	68.6±10.3	69 (64.5 - 77)	65.9±13.1	62 (58 - 71)	0.6621	0.3106	0.4744	↑	↓	↓
	ALP (INTEM)	76.5±2.5	76 (75 - 78)	76.1±1.9	76 (74.5 - 77)	76.9±2.3	78 (75 - 78)	0.5996	0.1914	0.2229	↓	↑	↑
	A10 (INTEM)	57.3±4.4	57 (53 - 61)	56.3±3.3	56 (53.5 - 59)	58.2±4.5	58 (55 - 61)	0.2109	0.0469	0.1908	↓	↑	↑
	A20 (INTEM)	62.9±4.2	62.5 (59 - 67)	62.3±3.4	62.5 (59.5 - 65)	63.5±4.4	64 (60 - 67)	0.3594	0.0840	0.3745	↓	↑	↑
	MCF (INTEM)	63.5±4.2	63 (59.5 - 68)	63.3±3.4	64 (60.5 - 66)	63.6±4.7	64 (60 - 67)	0.6523	0.4570	0.6987	↓	↑	↑
	LI30 (INTEM)	99.6±1	100 (100 - 100)	99.9±0.3	100 (100 - 100)	99.2±1.3	100 (99 - 100)	1.0000	0.1250	0.0313	↑	↓	↓
	LI60 (INTEM)	93.2±3.2	94 (91 - 95)	94.7±2	95 (93.5 - 96)	91.6±2.9	92 (91 - 93)	0.0156	0.0039	0.0002	↑	↓	↓

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν από την επαγωγική στατιστική ανάλυση, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η πτώση του Ca που παρατηρείται μετά την εκτομή των παραθυροειδών αδένων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό θα μπορούσε να προκαλέσει κάποια φαινόμενα υποπηκτικότητας λόγω της επίδρασης της υπασβεστιαμίας στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται, από τις δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (COL/EPI-COL/ADP), αλλά ούτε και από τις λοιπές εργαστηριακές παραμέτρους πήκτικότητας. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση φαίνεται να αντισταθμίζεται από την αύξηση τόσο της συγκέντρωσης όσο και της δραστηριότητας του παράγοντα vWF, η οποία πιθανότατα σχετίζεται με το stress που προκαλείται από τη χειρουργική επέμβαση. Συνολικά, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι, παρά τις μικρές αλλαγές σε ορισμένες παραμέτρους πήξης, η πτώση του Ca μετά την παραθυροειδεκτομή δεν φαίνεται να προκαλεί σημαντικές διαταραχές στην αιμόσταση ή να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν, να διερευνήσει την επίδραση της πτώσης του ασβεστίου, στην αιμόσταση, μετά από παραθυροειδεκτομή, σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό.

Τα ευρήματα έδειξαν ότι, παρά τις μικρές αλλαγές σε ορισμένες παραμέτρους πήξης, η πτώση του Ca δεν φαίνεται να προκαλεί σημαντικές διαταραχές στην αιμόσταση ή να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η μελέτη των Alay και συν., (2022) εξέτασε τη σχέση μεταξύ των παραμέτρων πήξης και του αδενώματος των παραθυροειδών αδένων. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S και υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου σε ασθενείς με αδένωμα παραθυροειδών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν μια πιθανή υπερπηκτική κατάσταση σε ασθενείς με αδένωμα παραθυροειδών, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη που δεν βρήκε σημαντικές διαταραχές στην αιμόσταση μετά από παραθυροειδεκτομή (Alay, 2022).

Επιπλέον, η μελέτη των Yorulmaz και συν., (2021) χρησιμοποίησε τη μέθοδο ROTEM για να αξιολογήσει την αιμόσταση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο εύρος των τιμών CT και CFT στην μετεγχειρητική περίοδο, υποδηλώνοντας μια υποπηκτική κατάσταση σε ασθενείς με PHPT που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση εκτομής του αδενώματος. Αυτό το εύρημα είναι αντίθετο με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπου βρέθηκαν κάποιες ενδείξεις υπερπηκτικότητας μετά από παραθυροειδεκτομή, όπως αυτό προκύπτει από της στατιστική σημαντικότητα των διαφορών στις αντίστοιχες παραμέτρους που εξετάστηκαν (Yorulmaz, 2021).

Η μελέτη των Lerstad και συν., (2015) διερεύνησε τη σχέση μεταξύ των επιπέδων ασβεστίου και παραθορμόνης (PTH) στον ορό με τον μελλοντικό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε έναν γενικό πληθυσμό ενηλίκων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα ασβεστίου και PTH ξεχωριστά δεν συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο VTE, αλλά τα

άτομα με υψηλά επίπεδα τόσο ασβεστίου όσο και PTH είχαν αυξημένο κίνδυνο VTE σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογικά επίπεδα(Lerstad, 2015). Αυτό διαφέρει από την παρούσα μελέτη, η οποία δεν βρήκε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά από παραθυρεοειδεκτομή,.

Η παρούσα μελέτη μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία στην κλινική πρακτική. Πιο συγκεκριμένα, παρέχει πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της πτώσης του ασβεστίου μετά από παραθυρεοειδεκτομή στην αιμόσταση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς επαγγελματίες υγείας, να κατανοήσουν καλύτερα τις πιθανές επιπτώσεις της χειρουργικής επέμβασης στην πήκτικότητα του αίματος. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι, παρά τις μικρές αλλαγές σε ορισμένες παραμέτρους πήξης, η πτώση του ασβεστίου μετά την παραθυρεοειδεκτομή δεν φαίνεται να προκαλεί σημαντικές διαταραχές στην αιμόσταση ή να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Αυτό μπορεί να καθησυχάσει τους ασθενείς και τους ιατρούς σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους στη διαδικασία της πήξης του αίματος μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Επιπλέον, η μελέτη προτείνει ορισμένους πιθανούς μηχανισμούς, όπως η επίδραση της υπασβεστιαϊμίας στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και ο ρόλος του vWF στην αντιστάθμιση της υποπηκτικής τάσης. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση μελλοντικών ερευνών για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ του μεταβολισμού του ασβεστίου και της αιμόστασης. Τέλος, τα ευρήματα αυτά μπορούν να συμβάλουν στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή. Για παράδειγμα, η γνώση ότι ο κίνδυνος σημαντικών διαταραχών πήξης είναι χαμηλός μπορεί να

επηρεάσει τις αποφάσεις σχετικά με την προφύλαξη θρομβοεμβολής ή την παρακολούθηση μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Η παρούσα μελέτη είχε και κάποιους περιορισμούς ο σημαντικότερος εκ των οποίων ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος, γεγονός που μπορεί να περιορίζει τη στατιστική ισχύ και την ικανότητα ανίχνευσης σημαντικών διαφορών στις παραμέτρους πήξης. Επίσης, πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με αιτιώδεις σχέσεις. Οι συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ της πτώσης του ασβεστίου και των αλλαγών στις παραμέτρους πήξης δεν αποδεικνύουν άμεσα ότι η υπασβεστιαμία προκάλεσε αυτές τις αλλαγές. Τέλος, παρά το γεγονός ότι έγινε προσπάθεια να ληφθούν υπόψη ορισμένοι παράγοντες, όπως το χειρουργικό στρες, είναι πιθανόν να υπάρχουν και άλλοι συγχυτικοί παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα.

Με βάση τα ευρήματα και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης, υπάρχουν αρκετές κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα. Πρώτον, θα ήταν χρήσιμο να διεξαχθούν μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και την αύξηση της στατιστικής ισχύος. Δεύτερον, η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών μετά την παραθυρεοειδεκτομή θα παρείχε πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Τρίτον, η αξιολόγηση ενός ευρύτερου φάσματος παραμέτρων πήξης, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και άλλων παραγόντων πήξης, θα επέτρεπε μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των επιπτώσεων της υπασβεστιαμίας στην αιμόσταση. Επιπλέον, η διερεύνηση των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ του μεταβολισμού του ασβεστίου και της αιμόστασης θα μπορούσε να παρέχει πολύτιμες γνώσεις και να εντοπίσει πιθανούς

θεραπευτικούς στόχους. Τέλος, η μελέτη των επιπτώσεων της παραθυρεοειδεκτομής στην αιμόσταση σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, όπως εκείνους με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή άλλες διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου, θα μπορούσε να παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα και να βοηθήσει στην εξατομίκευση της διαχείρισης των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Alagaratnam, S., & Kurzawinski, T. R. (2015). Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: New trends. *Hormone Research in Paediatrics*, 83(6), 365–375.

<https://doi.org/10.1159/000381622>

Alay, M., Ercek, B. M., Sonmez, G. M., Sakin, A., Ucler, R., & Yildiz, S. (2020). Evaluation of coagulation parameters in patients with parathyroid adenoma. *Scientific Reports*, 10(1), 19208. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76167-2>

- Alfadhli, E. M. (2021). Management of primary hyperparathyroidism with severe hypercalcemia during the COVID-19 pandemic. *Clinical Therapeutics*, 43(4), 711–719. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.02.003>
- Austin, B. (2017). Primary Hyperparathyroidism A Case-based Review. *Clinician Reviews*, 27(5), 34–44.
- Bergmeier, W., & Stefanini, L. (2018). Platelets at the vascular interface. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2(1), 27–33. <https://doi.org/10.1002/rth2.12061>
- Berndt, M. C., Metharom, P., & Andrews, R. K. (2014). Primary haemostasis: Newer insights. *Haemophilia*, 20, 15–22. <https://doi.org/10.1111/hae.12427>
- Bharati, K. P., & Prashanth, U. R. (2011). Von Willebrand disease: An overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(1), 7. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.89751>
- Bilezikian, J. P. (2018). Primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(11), 3993–4004. <https://doi.org/2020071622565589100>
- Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Eastell, R., Silverberg, S. J., Udelsman, R., Marcocci, C., & Potts Jr, J. T. (2014). Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), 3561–3569. <https://doi.org/2016092613072600007>

- Bilezikian, J. P., & Silverberg, S. J. (2004). Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine*, 350(17), 1746–1751. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp032200>
- Boas, W. W. V., de Oliveira, C. B., Máximo, T. A., de Freitas Trindade, C. A., & de Andrade Sousa, A. (2013). Thromboelastographic Profile of Patients with Hyperparathyroidism Secondary to Chronic Kidney Failure Submitted to Total Parathyroidectomy—Case Series. *Open Journal of Anesthesiology*, 3, 363–366. <https://doi.org/10.4236/ojanes.2013.38077>
- Bombeli, T., Schwartz, B. R., & Harlan, J. M. (1998). Adhesion of activated platelets to endothelial cells: Evidence for a GPIIbIIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), $\alpha v\beta 3$ integrin, and GPIb α . *The Journal of Experimental Medicine*, 187(3), 329–339. <https://doi.org/10.1084/jem.187.3.329>
- Brown, E. M. (2002). The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17, N24-9.
- Bryckaert, M., Rosa, J.-P., Denis, C. V., & Lenting, P. J. (2015). Of von Willebrand factor and platelets. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(2), 307–326. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1743-8>
- Burgoyne, R. D., Helassa, N., McCue, H. V., & Haynes, L. P. (2019). Calcium sensors in neuronal function and dysfunction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 11(5), a035154. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035154>

Carafoli, E., & Krebs, J. (2016). Why calcium? How calcium became the best communicator. *Journal of Biological Chemistry*, 291(40), 20849–20857.

<https://doi.org/10.1074/jbc.R116.735894>

Catalano, A., Chilà, D., Bellone, F., Nicocia, G., Martino, G., Loddo, I., Morabito, N., Benvenga, S., & Loddo, S. (2018). Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 13, 9–13.

<https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.05.004>

Cetani, F., Saponaro, F., Borsari, S., & Marcocci, C. (2019). Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Parathyroid Disorders*, 51, 40–51. <https://doi.org/10.1159/000491037>

Chan, A. K., & Paredes, N. (2013). The coagulation system in humans. *Haemostasis: Methods and Protocols*, 3–12. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_1

Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 29(1), 17–24.

<https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>

Chiancone, E., Drakenberg, T., Teleman, O., & Forsén, S. (1985). Dynamic and structural properties of the calcium binding site of bovine serine proteases and their zymogens: A multinuclear nuclear magnetic resonance and stopped-flow study. *Journal of Molecular Biology*, 185(1), 201–207.

[https://doi.org/10.1016/0022-2836\(85\)90191-3](https://doi.org/10.1016/0022-2836(85)90191-3)

- Costa-Guda, J., & Arnold, A. (2018). Hyperparathyroidism. In *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease* (pp. 599–615). Elsevier.
- Dandurand, K., Ali, D. S., & Khan, A. A. (2021). Primary hyperparathyroidism: A narrative review of diagnosis and medical management. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(8), 1604. <https://doi.org/10.3390/jcm10081604>
- Daneshi, M., Rashidpanah, J., & Narouei, F. (2023). An Overview of Hemostasis. *Congenital Bleeding Disorders: Diagnosis and Management*, 3–27. https://doi.org/10.1007/978-3-031-43156-2_1
- Drotarova, M., Zolkova, J., Belakova, K. M., Brunclikova, M., Skornova, I., Stasko, J., & Simurda, T. (2023). Basic Principles of Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) and the Role of ROTEM—Guided Fibrinogen Replacement Therapy in the Management of Coagulopathies. *Diagnostics*, *13*(20), 3219. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13203219>
- Eastell, R., Arnold, A., Brandi, M. L., Brown, E., D'Amour, P., Hanley, D., Rao, D. S., Rubin, M., Goltzman, D., & Silverberg, S. (2009). Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(2), 340–350. <https://doi.org/2019041113584830700>
- Erdem, Y., Usalan, C., Haznedaroğlu, İ. C., Altun, B., Arici, M., Yasavul, Ü., Turgan, Ç., & Çağlar, S. (1999). Effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic

hypertension. *American Journal of Hypertension*, 12(11), 1071–1076.

[https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00145-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00145-4)

Erem, C., Kocak, M., Hacıhasanoglu, A., Yilmaz, M., Sağlam, F., & Ersoz, H. (2008). Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: Increased plasma factor VII and X activities and D-Dimer levels. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 619–624. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065365>

Erem, C., Kocak, M., Nuhoglu, I., Yilmaz, M., & Ucuncu, O. (2009). Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 160(5), 863–868. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0069>

Fadeel, B., & Xue, D. (2009). The ins and outs of phospholipid asymmetry in the plasma membrane: Roles in health and disease. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 44(5), 264–277.

<https://doi.org/10.1080/10409230903193307>

Faggiano, A., Di Somma, C., Ramundo, V., Severino, R., Vuolo, L., Coppola, A., Panico, F., Savastano, S., Lombardi, G., & Colao, A. (2011). Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*, 39, 283–287. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9459-0>

Favaloro, E. J. (2019). *How to generate a more accurate laboratory-based international normalized ratio: Solutions to obtaining or verifying the mean normal prothrombin time and international sensitivity index*. 45(01), 010–021.

Franchello, A., Camandona, M., & Gasparri, G. (2010). Acute hyperparathyroidism and vascular thrombosis; An unrecognized association. *Journal of Endocrinological Investigation*, 33(9), 683–683.

<https://doi.org/10.1007/BF03346669>

Gel-H, F. (2002). Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17, N51-6.

Gil, M. R. (2019). Overview of the coagulation system. In *Transfusion Medicine and Hemostasis* (pp. 559–564). Elsevier.

Goltzman, D. (2021). Pathophysiology of hypercalcemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 50(4), 591–607. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.008>

Goto, S., Tamura, N., Li, M., Handa, M., Ikeda, Y., Handa, S., & Ruggeri, Z. (2003). Different effects of various anti-GPIIb-IIIa agents on shear-induced platelet activation and expression of procoagulant activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(9), 2022–2030. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00349.x>

Guidetti, G. F., Bernardi, B., Consonni, A., Rizzo, P., Gruppi, C., Balduini, C., & Torti, M. (2009). Integrin $\alpha 2\beta 1$ induces phosphorylation-dependent and phosphorylation-independent activation of phospholipase C $\gamma 2$ in platelets: Role

of Src kinase and Rac GTPase. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(7), 1200–1206. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03444.x>

Harris, N., Winter, W., & Ledford-Kraemer, M. (2011). Hemostasis: A review & methods of assessment in the clinical laboratory. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*, AACC Press, Washington DC, 265–281.

Hassan, M. I., Saxena, A., & Ahmad, F. (2012). Structure and function of von Willebrand factor. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 23(1), 11–22. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32834cb35d>

Hedbäck, G., Tisell, L., Bengtsson, B., Hedman, I., & Oden, A. (1990). Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, 14(6), 829–835. <https://doi.org/10.1007/BF01670531>

Heemskerk, J. W., Bevers, E. M., & Lindhout, T. (2002). Platelet activation and blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 88(08), 186–193. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613209>

Hoffmeister, H. (2001). *Overview of the relevant aspects of the blood coagulation system—Focus and cardiovascular hemostasis*. 118, 572–575.

Hoffmeister, K. M., & Falet, H. (2016). Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: Mechanisms and biological significance. *Thrombosis Research*, 141, S68–S72. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30370-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30370-X)

Holinstat, M. (2017). Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36, 195–198. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9677-x>

- Ignjatovic, V. (2013). Activated partial thromboplastin time. *Haemostasis: Methods and Protocols*, 111–120. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_8
- Insogna, K. L. (2018). Primary hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1050–1059. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1714213>
- Inzucchi, S. E. (2004). Understanding hypercalcemia: Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgraduate Medicine*, 115(4), 69–76. <https://doi.org/2016021103434200767>
- Itzhar-Baikian, N., Boisseau, P., Joly, B., & Veyradier, A. (2019). Updated overview on von Willebrand disease: Focus on the interest of genotyping. *Expert Review of Hematology*, 12(12), 1023–1036. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1670638>
- JA, R. (2000). A role for the actin cytoskeleton in the initiation and maintenance of store-mediated calcium entry in human platelets. *Trends Cardiovasc Med*, 10, 327–332. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(01\)00073-1](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(01)00073-1)
- Jakobi, A. J., Mashaghi, A., Tans, S. J., & Huizinga, E. G. (2011). Calcium modulates force sensing by the von Willebrand factor A2 domain. *Nature Communications*, 2(1), 385. <https://doi.org/10.1038/ncomms1385>
- Kamal, A. H., Tefferi, A., & Pruthi, R. K. (2007). *How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults*. 82(7), 864–873.

Kanahara, M., Kai, H., Okamura, T., Wada, T., Suda, K., Imaizumi, T., & Sagawa, K. (2008). Usefulness of high-concentration calcium chloride solution for correction of activated partial thromboplastin time (APTT) in patients with high-hematocrit value. *Thrombosis Research*, *121*(6), 781–785.

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.08.004>

Key, N. S., & Negrier, C. (2007). Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. *The Lancet*, *370*(9585), 439–448.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61199-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61199-4)

Koltai, K., Kesmarky, G., Feher, G., Tibold, A., & Toth, K. (2017). Platelet aggregometry testing: Molecular mechanisms, techniques and clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(8), 1803.

<https://doi.org/10.3390/ijms18081803>

Komaba, H., Kakuta, T., & Fukagawa, M. (2017). Management of secondary hyperparathyroidism: How and why? *Clinical and Experimental Nephrology*, *21*, 37–45. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1369-2>

Koufakis, T., Antonopoulou, V., Grammatiki, M., Karras, S. N., Ajjan, R., Zebekakis, P., & Kotsa, K. (2018). The relationship between primary hyperparathyroidism and thrombotic events: Report of three cases and a review of potential mechanisms. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, *12*(3), 175.

Kuchay, M. S., Mathew, A., Kaur, P., & Mishra, S. K. (2021). Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe

hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 65, 669–673.

Laird, A. M., & Libutti, S. K. (2016). Minimally invasive parathyroidectomy versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Surgical Oncology Clinics*, 25(1), 103–118. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.08.012>

Lancellotti, S., Sacco, M., Basso, M., & Cristofaro, R. D. (2019).

Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomolecular Concepts*, 10(1), 194–208. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0022>

Lee, L., Stefanini, L., & Bergmeier, W. (2019). *Platelet Signal Transduction in Platelets; Michelson*.

Leebeek, F. W., & Eikenboom, J. C. (2016). Von Willebrand's disease. *New England Journal of Medicine*, 375(21), 2067–2080.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra1601561>

Lenting, P. J., Christophe, O. D., & Denis, C. V. (2015). von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: Connecting the far ends. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(13), 2019–2028.

<https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406>

Lerstad, G., Brodin, E. E., Svartberg, J., Jorde, R., Brox, J., Brækkan, S. K., & Hansen, J.-B. (2017). Associations between serum levels of calcium, parathyroid hormone and future risk of venous thromboembolism: The Tromsø study. *European Journal of Endocrinology*, 176(5), 625–634.

<https://doi.org/10.1530/EJE-16-1037>

Levine, D. S., Belzberg, A. S., & Wiseman, S. M. (2009). Hybrid SPECT/CT imaging for primary hyperparathyroidism: Case reports and pictorial review. *Clinical Nuclear Medicine*, 34(11), 779–784.

<https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181b7dacf>

Lijnen, H. (2001). Elements of the fibrinolytic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936(1), 226–236. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03511.x>

Longstaff, C., & Kolev, K. (2015). Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13, S98–S105.

<https://doi.org/10.1111/jth.12935>

Majcen, M., & Hocevar, M. (2020). Surgical options in treating patients with primary hyperparathyroidism. *Radiology and Oncology*, 54(1), 22–32.

<https://doi.org/10.2478/raon-2020-0010>

Messa, P., & Alfieri, C. M. (2019). Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Parathyroid Disorders*, 51, 91–108.

<https://doi.org/10.1159/000491041>

Minisola, S., Arnold, A., Belaya, Z., Brandi, M. L., Clarke, B. L., Hannan, F. M., Hofbauer, L. C., Insogna, K. L., Lacroix, A., & Liberman, U. (2020). Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*, 37(11), 2315–2329.

<https://doi.org/10.1002/jbmr.4665>

Minisola, S., Gianotti, L., Bhadada, S., & Silverberg, S. J. (2018). Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research*

Clinical Endocrinology & Metabolism, 32(6), 791–803.

<https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.001>

Mundy, G. R., & Guise, T. A. (1999). Hormonal control of calcium homeostasis. *Clinical Chemistry*, 45(8), 1347–1352.

<https://doi.org/10.1093/clinchem/45.8.1347>

Naimushin, Y. A., & Mazurov, A. (2004). Von Willebrand factor can support platelet aggregation via interaction with activated GPIIb–IIIa and GPIb.

Platelets, 15(7), 419–425. <https://doi.org/10.1080/09537100410001721333>

Nakahata, N. (2008). Thromboxane A2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacology & Therapeutics*, 118(1),

18–35. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.01.001>

Nelsestuen, G. L., Shah, A. M., & Harvey, S. B. (2000). *Vitamin K-dependent proteins*. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(00\)58031-5](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(00)58031-5)

Ogedegbe, H. O. (2002). An overview of hemostasis. *Laboratory Medicine*, 33(12), 948–953. <https://doi.org/10.1309/50UQ-GUPF-W6XW-1X7B>

Onundarson, P. T., Palsson, R., Witt, D. M., & Gudmundsdottir, B. R. (2021).

Replacement of traditional prothrombin time monitoring with the new Fiix prothrombin time increases the efficacy of warfarin without increasing bleeding. A review article. *Thrombosis Journal*, 19, 1–10.

<https://doi.org/10.1186/s12959-021-00327-1>

Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system.

Indian Journal of Anaesthesia, 58(5), 515–523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>

Paniccia, R., Priora, R., Alessandrello Liotta, A., & Abbate, R. (2015). Platelet function tests: A comparative review. *Vascular Health and Risk Management*, 133–148. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S44469>

Parker, R. I., Rick, M. E., & Gralnick, H. R. (1985). Effect of calcium on the availability of platelet von Willebrand factor. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 106(3), 336–342.

Periayah, M. H., Halim, A. S., & Saad, A. Z. M. (2017). Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 11(4), 319.

Pipe, S. W., Montgomery, R. R., Pratt, K. P., Lenting, P. J., & Lillicrap, D. (2016). Life in the shadow of a dominant partner: The FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 128(16), 2007–2016.

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-713289>

Pollak, M. R., Brown, E. M., Chou, Y.-H. W., Hebert, S. C., Marx, S. J., Stelnmann, B., Levi, T., Seidman, C. E., & Seidman, J. (1993). Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell*, 75(7), 1297–1303. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90617-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90617-Y)

Quek, L. S., Pasquet, J.-M., Hers, I., Cornall, R., Knight, G., Barnes, M., Hibbs, M. L., Dunn, A. R., Lowell, C. A., & Watson, S. P. (2000). Fyn and Lyn phosphorylate the Fc receptor γ chain downstream of glycoprotein VI in

murine platelets, and Lyn regulates a novel feedback pathway. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 96(13), 4246–4253.

Rand, M. L., Leung, R., & Packham, M. A. (2003). Platelet function assays. *Transfusion and Apheresis Science*, 28(3), 307–317.

[https://doi.org/10.1016/S1473-0502\(03\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S1473-0502(03)00050-8)

Randi, A. M., Smith, K. E., & Castaman, G. (2018). Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 132(2), 132–140. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-769018>

Rink, T., & Sage, S. (1990). Calcium signaling in human platelets. *Annual Review of Physiology*, 52(1), 431–449.

<https://doi.org/10.1146/annurev.ph.52.030190.002243>

Rolighed, L., Rejnmark, L., Sikjaer, T., Heickendorff, L., Vestergaard, P., Mosekilde, L., & Christiansen, P. (2014). Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(3), 1072–1080. <https://doi.org/2019041113441914200>

Roshal, M., & Gil, M. R. (2019a). Activated partial thromboplastin time. In *Transfusion Medicine and Hemostasis* (pp. 779–781). Elsevier.

Roshal, M., & Gil, M. R. (2019b). Prothrombin time. In *Transfusion medicine and hemostasis* (pp. 773–777). Elsevier.

Rumbaut, R., & Thiagarajan, P. (2010). Chapter 2: General characteristics of platelets. *Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis; Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael, CA, USA*.

- Sang, Y., Roest, M., de Laat, B., de Groot, P. G., & Huskens, D. (2021). Interplay between platelets and coagulation. *Blood Reviews*, *46*, 100733. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
- Schwartz, H., Köster, S., Kahr, W. H., Michetti, N., Kraemer, B. F., Weitz, D. A., Blaylock, R. C., Kraiss, L. W., Greinacher, A., & Zimmerman, G. A. (2010). Anucleate platelets generate progeny. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *115*(18), 3801–3809. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-239558>
- Scridon, A. (2022). Platelets and their role in hemostasis and thrombosis—From physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(21), 12772. <https://doi.org/10.3390/ijms232112772>
- Shattil, S. J., Kim, C., & Ginsberg, M. H. (2010). The final steps of integrin activation: The end game. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *11*(4), 288–300. <https://doi.org/10.1038/nrm2871>
- Sira, J., & Eyre, L. (2016). Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, *17*(2), 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.11.004>
- Subramaniam, T., Fauzi, M. B., Lokanathan, Y., & Law, J. X. (2021). The role of calcium in wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(12), 6486. <https://doi.org/10.3390/ijms22126486>
- Tay, D., Das, J. P., & Yeh, R. (2021). Preoperative localization for primary hyperparathyroidism: A clinical review. *Biomedicines*, *9*(4), 390. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040390>

Thakur, S., Sharma, V., Kaur, D., & Purkait, P. (2022). Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism as a conjoint regulator of coagulation, fibrinolytic, and RAAS pathway in infertility and associated pregnancy complications. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS*, 2022.

Thon, J. N., Montalvo, A., Patel-Hett, S., Devine, M. T., Richardson, J. L., Ehrlicher, A., Larson, M. K., Hoffmeister, K., Hartwig, J. H., & Italiano Jr, J. E. (2010). Cytoskeletal mechanics of proplatelet maturation and platelet release. *Journal of Cell Biology*, 191(4), 861–874.

<https://doi.org/10.1083/jcb.201006102>

Trostchansky, A., Moore-Carrasco, R., & Fuentes, E. (2019). Oxidative pathways of arachidonic acid as targets for regulation of platelet activation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 145, 106382.

<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106382>

van der Meijden, P. E., & Heemskerk, J. W. (2019). Platelet biology and functions: New concepts and clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 16(3), 166–179. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>

Varga-Szabo, D., Braun, A., & Nieswandt, B. (2009). Calcium signaling in platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(7), 1057–1066.

<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x>

Varga-Szabo, D., Pleines, I., & Nieswandt, B. (2008). Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(3), 403–412. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.150474>

Walker, M. D., & Shane, E. (2022). Hypercalcemia: A review. *JAMA*, 328(16), 1624–1636. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18331>

Walker, M. D., & Silverberg, S. J. (2018). Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 115–125. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>

Wilhelm, S. M., Wang, T. S., Ruan, D. T., Lee, J. A., Asa, S. L., Duh, Q.-Y., Doherty, G. M., Herrera, M. F., Pasiaka, J. L., & Perrier, N. D. (2016). The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surgery*, 151(10), 959–968. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>

Yorulmaz, G., Kalkan, A. T., Akalin, A., Alagüney, E. S., Gündüz, E., Badak, B., Buyruk, B. A., KEBAPÇI, M. N., EFE, F. B., & Bilgin, M. (2021). Effect of hyperparathyroidism on coagulation: A global assessment by modified rotation thromboelastogram (ROTEM). *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(6), 2897–2902. <https://doi.org/10.3906/sag-2012-247>

Žofková, I. (2016). Hypercalcemia. Pathophysiological aspects. *Physiological Research*, 65(1).