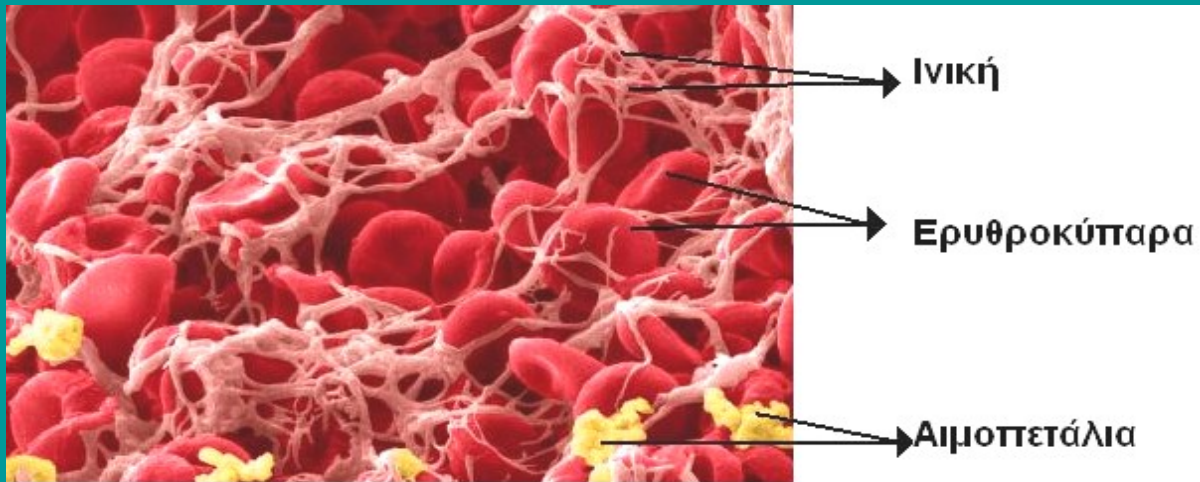


ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΡΟΣΟΣ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΓΠΝΑ
ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ
ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ-ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΞΗΣ



ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- Γενικά ο όρος αιμόσταση περικλείει το σύνολο των μηχανισμών που έχουν σκοπό την κατάπαυση της αιμορραγίας που μπορεί να προκύψει από αγγειακή βλάβη. Η αιμόσταση εξελίσσεται σε δύο φάσεις, την πρωτογενή αιμόσταση και την πήξη του αίματος .

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ – ΣΧΗΜΑΤΟΣΜΟΣ ΛΕΥΚΟΥ ΘΡΟΜΒΟΥ

Φάση προσκόλλησης

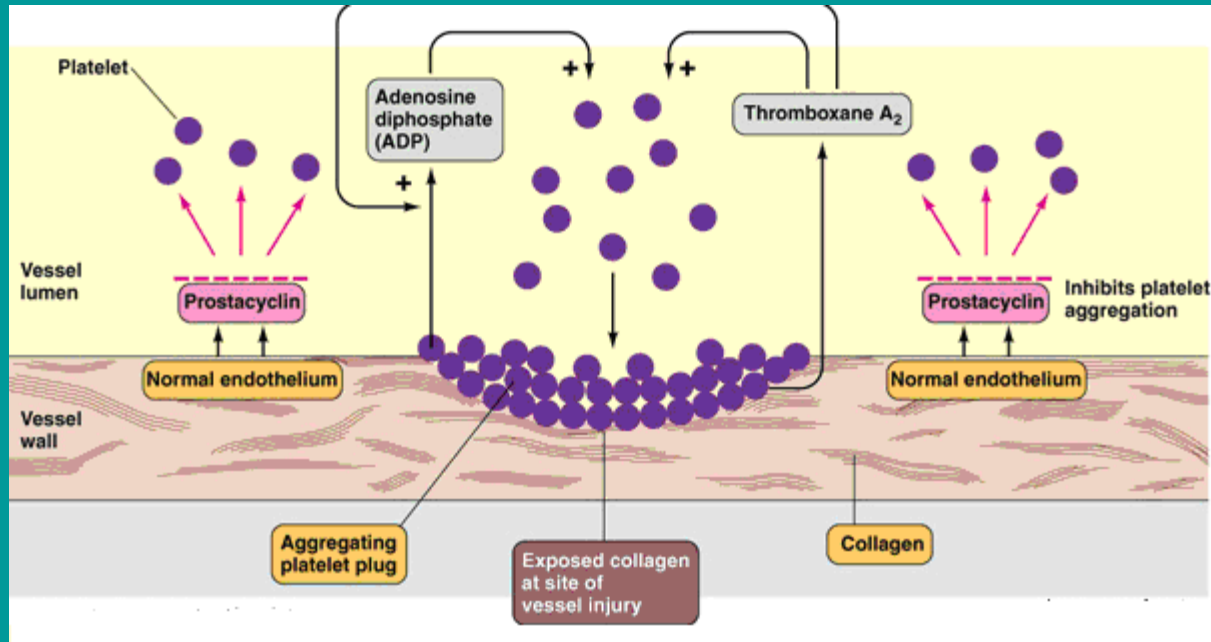
- Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου του αγγείου αποκαλύπτει το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο και τα υπενδοθηλιακά ινίδια πάνω στα οποία γίνεται η προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια στην μεμβράνη τους φέρουν υποδοχείς γλυκοπρωτεϊνικής σύστασης που έχουν ιδιαίτερη σημασία για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Αυτοί οι υποδοχείς είναι:
 - **GP1b/IX/V**: Είναι ειδικός υποδοχέας για τον παράγοντα Von Willebrand. Με τον παράγοντα αυτό τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στα υπενδοθηλιακά ινίδια με γέφυρα σύνδεσης τον παράγοντα Von Willebrand. Συγγενής έλλειψη αυτού προκαλεί το σύνδρομο του Bernard-Soulier (αιμορραγία, θρομβοπενία, μεγάλα αιμοπετάλια).
 - **GP1a/IIa** ($\alpha_2\beta_1$ ιντεργκρίνη), **GPVI** και ιντεργκρίνης **$\alpha_{IIb}\beta_3$** : Είναι υποδοχείς του κολλαγόνου. Με τους παράγοντες αυτούς επιτυγχάνεται η άμεση προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο χωρίς να χρειάζεται κάποια ουσία ως γέφυρα σύνδεσης.
 - Με την προσκόλλησή τους τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται, δηλαδή γίνονται σφαιρικά με ψευδοπόδια και εκκρίνουν κυρίως ADP.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

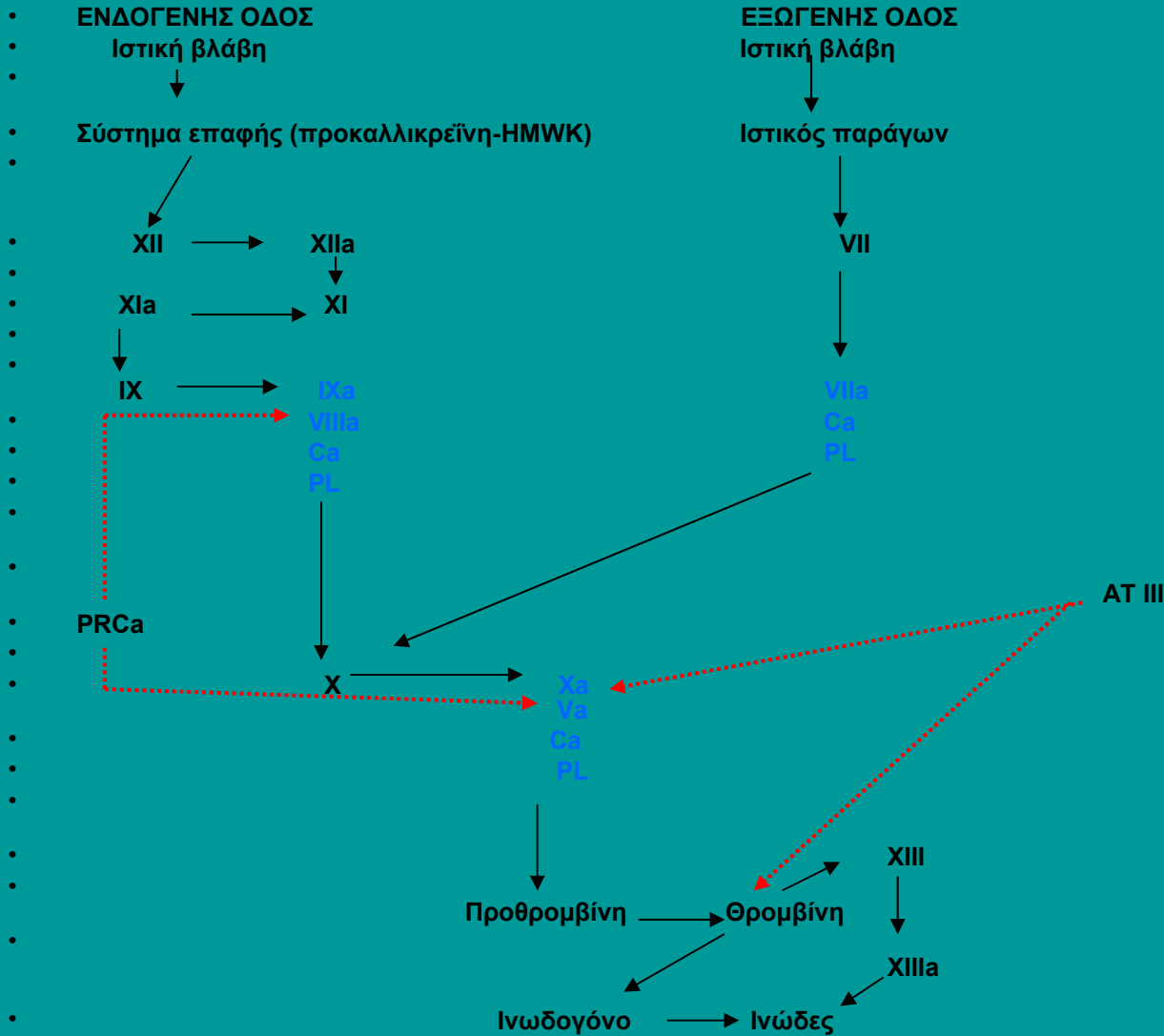
Φάση συσσώρευσης

- Η εκκρινόμενη ADP προκαλεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων στα ήδη προσκολληθέντα στο κολλαγόνο. Με τον όρο συσσώρευση εννοούμε το πλησίασμα των αιμοπεταλιακών επιφανειών με αποτέλεσμα τη συγκόλληση αυτών. Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων γίνεται μέσω των μεμβρανικών υποδοχέων **GPIIb/IIIa**, χρησιμοποιώντας σαν γέφυρα σύνδεσης μεταξύ των αιμοπεταλίων κύρια το ινωδογόνο και δευτερευόντως τον παράγοντα Von Willebrand. Συγγενής έλλειψη αυτών προκαλεί τη νόσο του Glanzmann (φυσιολογικά αιμοπετάλια , πορφυρικό εξάνθημα, επιστάξεις, μηννορραγία).
- Τα συγκολλημένα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και εκκρίνουν διάφορες ουσίες όπως ADP, αδρεναλίνη, σεροτονίνη, αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (PF-4) και κυρίως θρομβοξάνη A₂ ,η οποία προκαλεί σύσπασση του αγγείου και προάγει την έκκριση των παραπάνω ουσιών από τα αιμοπετάλια, που διαθέτουν υποδοχείς για την θρομβοξάνη A₂, με συνέπεια να αυξάνεται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τελικά να σχηματίζεται ο αιμοπεταλιακός θρόμβος.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ



ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΚΑ



ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΕΠΙ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ I

- Όλοι οι παράγοντες της πήξης του αίματος είναι πρωτεΐνες με μοναδική εξαίρεση το Ca (IV). Η σύνθεση των παραγόντων γίνεται στα ηπατικά κύτταρα με εξαίρεση τον VIII που συντίθεται πιθανά στα ηπατικά κολποειδή από άλλα κύτταρα και σε άλλες περιοχές του σώματος. Σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας έχουμε αιμορραγική διάθεση. Η σύνθεση των βιολογικά δραστικών παραγόντων II, VII, IX και X εξαρτάται από τη βιταμίνη K. Σε αυτή την εξάρτηση οφείλεται η δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΕΠΙ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ II

- Η φύση πάντα στα φυσιολογικά φαινόμενα δημιουργεί μηχανισμούς κατά οικονομία. Ο μηχανισμός της πήξης εκ πρώτης όψεως φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με τον παραπάνω κανόνα, διότι χρησιμοποιεί δύο οδούς, την ενδογενή και την εξωγενή, για την ενεργοποίηση του X. Έτσι δημιουργούνται τα ερωτήματα: Είναι απαραίτητες και οι δύο οδοί για την ενεργοποίηση του X;
- Ποια η χρησιμότητα της εξωγενούς οδού;
Η απάντηση στα παραπάνω ερωτήματα προκύπτει από την επίδραση που έχει η εξωγενής οδός στην ενδογενή οδό.
- ❖ Η εξωγενής οδός γρηγορότερα από την ενδογενή δημιουργεί θρομβίνη και ινωδογόνο ενώ ο VIIa ενεργοποιεί τον IX(παράκαμψη του Josso). Το ινωδογόνο σταθεροποιεί πρώιμα τον ασταθή αιμοπεταλιακό θρόμβο, ενώ η παραγόμενη θρομβίνη ενεργοποιεί τους παράγοντες V και VIII.
Συμπέρασμα: _Η εξωγενής οδός
- Πρώιμα σταθεροποιεί τον αιμοπεταλιακό θρόμβο.
- Είναι επιταχυντής της ενδογενούς οδού.

ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ Ι-ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ

- Ο ΡΤ ελέγχει την εξωγενή και την κοινή οδό
- Τα πλέον εν χρήσει κουμαρινικά είναι τα παράγωγα της δικουμαρόλης όπως η βαρφαρίνη και η ακενοκουμαρίνη (Sintrom), που χορηγούνται από το στόμα.
- Η αντιπηκτική τους δράση συνίσταται στην αναστολή δραστηριότητας των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ δηλαδή των **II, VII, IX, X** και των ανασταλτών της πήξης **PRC, PRS**. Αναστολή των παραγόντων της πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ δε σημαίνει ότι οι παράγοντες δε συντίθενται στο ήπαρ αλλά πως δεν ενεργοποιούνται σε δραστικές μορφές.

ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ II

- Η αναστολή των παραγόντων της πήξης δεν ασκείται με ομοιόμορφο τρόπο . Ο VII είναι ο πρώτος που αναστέλλεται συγχρόνως με την PRC και ακολουθούν οι παράγοντες II, IX, και X. Το πλήρες αντιπηκτικό αποτέλεσμα εγκαθίσταται μετά 36- 72 ώρες. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η αντιπηκτική αγωγή σε επείγουσες περιπτώσεις αρχίζει με συνδυασμό κουμαρινικών και ηπαρίνης.
- Κατά τις πρώτες 24-48 ώρες της λήψης κουμαρινικών η αναστολή του VII μπορεί να επισκιασθεί από την σύγχρονη αναστολή της PRC με αποτέλεσμα τάση για θρομβώσεις.

ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ III

- Η θρομβοπλασίνη αποτελεί ιστικό εκχύλισμα εγκεφάλου κουνελιού, πνεύμονα ή πλακούντα και περιέχει ιστικό παράγοντα (TF) και φωσφολιπίδια (PF3).
- Γενικά όσο πιο ευαίσθητη είναι μια θρομβοπλασίνη δηλαδή το **ISI** της θρομβοπλαστικής να είναι πιο κοντά στο 1, τόσο πιο αξιόπιστα είναι τα αποτελέσματα του PT.
- **INR= (ΧΡΟΝΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ/ΧΡΟΝΟ ΜΑΡΤΥΡΑ)^{ISI}**
- Η εργαστηριακή παρακολούθηση της χορήγησης κουμαρινικών γίνεται με το χρόνο προθρομβίνης (PT). Θα πρέπει ο χρόνος ασθενούς να είναι διπλάσιος του μάρτυρα ή πιο ορθά το INR=2-3.
- Με έκφραση του αποτελέσματος του PT σε INR εξαλείφονται οι ενδοεργαστηριακές διαφορές.

ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ IV

- Οι παράγοντες, που τη δράση τους αναστέλλουν τα κουμαρινικά, ανήκουν στην εξωγενή οδό (VII), στην ενδογενή οδό (IX) και στην κοινή οδό (II, X). Γιατί τότε ο έλεγχος της αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά να γίνεται με τον PT και όχι με τον aPTT;

ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ V

- Πολλές φορές οι κλινικοί ιατροί αμφισβητούν το αποτέλεσμα του PT επειδή αυτό δε συμβαδίζει με τη χορηγούμενη ποσότητα του αντιπηκτικού, αν και η εκτέλεση της εξέτασης έγινε με τρόπο τεχνικά άψογο. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να έχουμε υπ' όψη ότι η δράση των κουμαρινικών επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως φάρμακα, παθήσεις του ήπατος, από την ποσότητα της βιταμίνης K που προσλαμβάνεται με την τροφή και από το αν ο ασθενής εφαρμόζει σωστά τη συνιστώμενη υπό του ιατρού δοσολογία.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: Ενεργοποιημένος Χρόνος Πήξης Μερικής (ατελούς) Θρομβοπλαστίνης (aPTT)

- Χρόνος πήξης κατά Lee-White (θερμοκρασία, διάμετρος και φύση σωληναρίων, σχολαστική καθαριότητα σκευών)
- Χρόνος πήξης επανασβεστωθέντος πλάσματος (Χρόνος Howell), 90-250'' προσοχή στη φυγοκέντρωση.
- Χρόνος πήξης μερικής (ατελούς) θρομβοπλαστίνης(PTT) ή χρόνος πήξης κεφαλίνης. Από την ιστική θρομβοπλαστίνη λαμβάνεται με ειδική επεξεργασία με αιθέρα ή χλωροφόρμιο θρομβοπλαστίνη πτωχή σε ιστικό παράγοντα και πλούσια σε φωσφολιπίδια (κεφαλίνη). Η θρομβοπλαστίνη αυτή αποτελεί 'μέρος' της πλήρους ιστικής θρομβοπλαστίνης και ονομάζεται μερική ή ατελής θρομβοπλαστίνη και χρησιμοποιείται για την εκτέλεση της εξέτασης PTT
- Ενεργοποιημένος χρόνος πήξης μερικής (ατελούς) θρομβοπλαστίνης (aPTT) ή χρόνος κεφαλίνης- καολίνης.

ΗΠΑΡΙΝΗ I

- Η ηπαρίνη είναι ένας βλεννοπολυσακχαρίτης. Ιστοί πλούσιοι σε ηπαρίνη είναι οι πνεύμονες και το ήπαρ. Η ηπαρίνη χορηγείται υποδόρια ή ενδοφλέβια με συνεχή 24ωρη έγχυση.
- Η αντιπηκτική της δράση οφείλεται στην ιδιότητά της να συνδέεται με την αντιθρομβίνη III και να την ενεργοποιεί αναστέλλοντας έτσι τη δράση των ενεργοποιημένων παραγόντων IX, XI και ιδιαίτερα τη θρομβίνη (IIa) και Xa.
- Η εργαστηριακή παρακολούθηση της ηπαρινοθεραπείας γίνεται με τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Πρέπει να σημειωθεί ότι η ηπαρίνη παρατείνει και τον χρόνο προθρομβίνης (PT), επειδή αναστέλλει την δράση των IIa και Xa που είναι παράγοντες της κοινής οδού της πήξης, σε μικρότερο όμως βαθμό διότι δεν επηρεάζει τον παράγοντα VII.

ΗΠΑΡΙΝΗ II

- Σε γενικές γραμμές πρέπει ο aPTT του ασθενούς να είναι διπλάσιος του aPTT του ασθενούς πριν την ηπαρινοθεραπεία.
- Όταν η ηπαρίνη χορηγείται υποδόρια το αποτέλεσμα του aPTT εξαρτάται από το χρόνο λήψης του αίματος μετά την υποδόρια χορήγηση. Συνήθως η μέτρηση του aPTT γίνεται μια ώρα πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης. Σε άτομα που λαμβάνουν ηπαρίνη με συνεχή έγχυση ο aPTT μπορεί να προσδιορισθεί οποιαδήποτε ώρα. Εσφαλμένα αποτελέσματα προκύπτουν όταν το αίμα λαμβάνεται από ηπαρινισμένους καθετήρες.
- Όταν η χορήγηση ηπαρίνης δεν επιφέρει την πρόπουσα παράταση του aPTT, τίθεται υποψία ένδειας AT III. Γι' αυτό προ της έναρξης της ηπαρινοθεραπείας απαιτείται προσδιορισμός της AT III. Χαμηλά επίπεδα AT III συνηγορούν υπέρ της ταυτόχρονης χορήγησης AT III και ηπαρίνης.

ΧΡΟΝΟΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (TT-Thrombin Time)

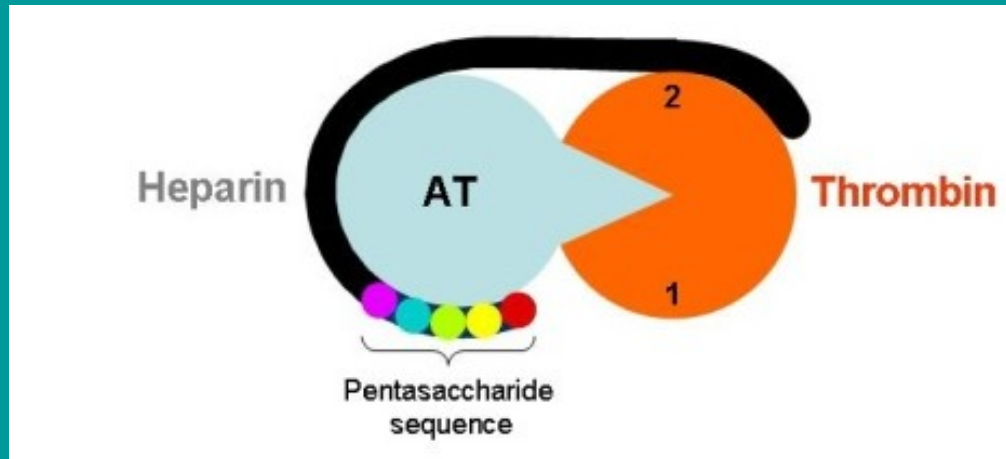
ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ

- Ο χρόνος θρομβίνης (TT-Thrombin Time) μετρά το χρόνο πήξης του πλάσματος μετά προσθήκη θρομβίνης. Επομένως η δοκιμασία επηρεάζεται είτε από διαταραχές του ινωδογόνου είτε από παρουσία ανασταλτικών ουσιών.
- Τα κυριότερα αίτια επιμήκυνσης του TT είναι:
 - 1-Υποϊνωδογοναιμία
 - 2-Δυσινωδωγοναιμία
 - 3-Παρουσία ανασταλτικών ουσιών όπως ηπαρίνης, προϊόντων αποδομής ινώδους – ινωδογόνου και παθολογικών σφαιρινών (παραπρωτεΐνης).
- Ο χρόνος θρομβίνης TT είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης της δράσης της ηπαρίνης. Μπορεί να ανιχνεύσει και ελάχιστες δόσεις ηπαρίνης.
- Ο TT χρησιμοποιείται για τη διαφορική διάγνωση της δράσης της ηπαρίνης από τη δράση αντιπηκτικών της πήξης που εξαρτώνται από φωσφολιπίδια, όπως αντιπηκτικά λύκου, (μπορεί να παρατείνουν το aPTT, αλλά παραμένει φυσιολογικός ο TT).

ΧΡΟΝΟΣ ΡΕΠΤΙΛΑΣΗΣ

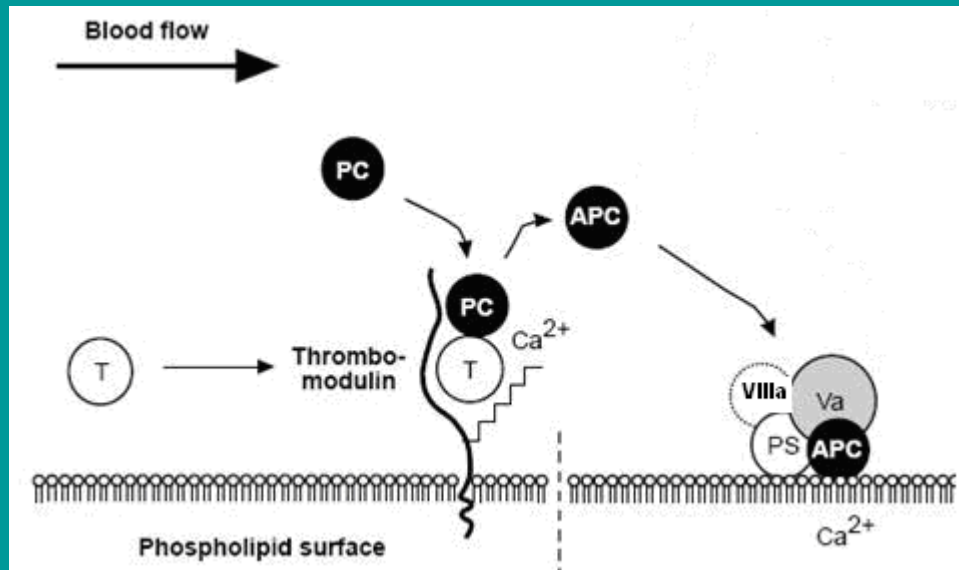
- Ο χρόνος ρεπτιλάσης (RT) μετρά το χρόνο πήξης του πλάσματος μετά προσθήκη του ενζύμου ρεπτιλάση, δηλαδή ουσίας από το φίδι *Bothrops atrox* που έχει την ικανότητα να αποκόπτει το ινωπεππίδιο A από το ινωδογόνο, δρα περίπου ως θρομβίνη, δεν επηρεάζεται όμως από την παρουσία ηπαρίνης. Επομένως παρατεταμένος χρόνος TT και φυσιολογικού RT αποτελεί ένδειξη ηπαρίνης, λεπουριδίνης ή νταπαροΐδης στο αίμα.

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ III (AT III)



- Η AT III είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ.
- Η AT III κυρίως αναστέλλει την δράση της θρομβίνης (IIa) και του Χα. Αναστέλλει σε μικρότερο βαθμό και τους IXa, XIa, XIIIa. Η ηπαρίνη ενισχύει την δράση της AT III επί της θρομβίνης κατά 2300 φορές (σχήμα).
- Άτομα με κληρονομική έλλειψη AT III έχουν θρομβοφιλική διάθεση.
- Επίκτητη ελάττωση της AT III παρατηρείται στην ηπατική ανεπάρκεια, στο νεφρικό σύνδρομο, στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

ΠΡΩΤΕΪΝΗ C (PC)



- Η πρωτεΐνη C είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ παρουσία βιταμίνης K.
- Η PRC ενεργοποιείται και μετατρέπεται σε PCa από την θρομβίνη και από τη θρομβομοντουλίνη παρουσία ιόντων Ca (σχήμα). Η PCa παρουσία της πρωτεΐνης S αναστέλλει τη δράση των Va και VIIIa, δηλαδή αναστέλλει τη δράση των επιταχυντών της πήξης.
- Η κληρονομική έλλειψη της πρωτεΐνης C συνοδεύεται από θρομβοφιλική διάθεση.
- Επίκτητη ελάττωση της PC παρατηρείται στην ηπατική ανεπάρκεια, μετεγχειρητικά και στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

ΠΡΩΤΕΪΝΗ S (PS)

- Η πρωτεΐνη S είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ παρουσία βιταμίνης K.
- Δρα κύρια ως συμπαράγοντας της PCa επιτείνοντας την αντιπηκτική της δράση. Όμως η PS δρα και ανεξάρτητα από την PC, αδρανοποιώντας το σύμπλεγμα της ενδογενούς οδού και της προθρομβινάσης συνδεδεμένη άμεσα με τη φωσφολιπιδική επιφάνεια και με τους παράγοντες VIIIa, Va και Xa.
- Κληρονομική έλλειψη πρωτεΐνης S συνοδεύεται από θρομβοφιλική διάθεση.