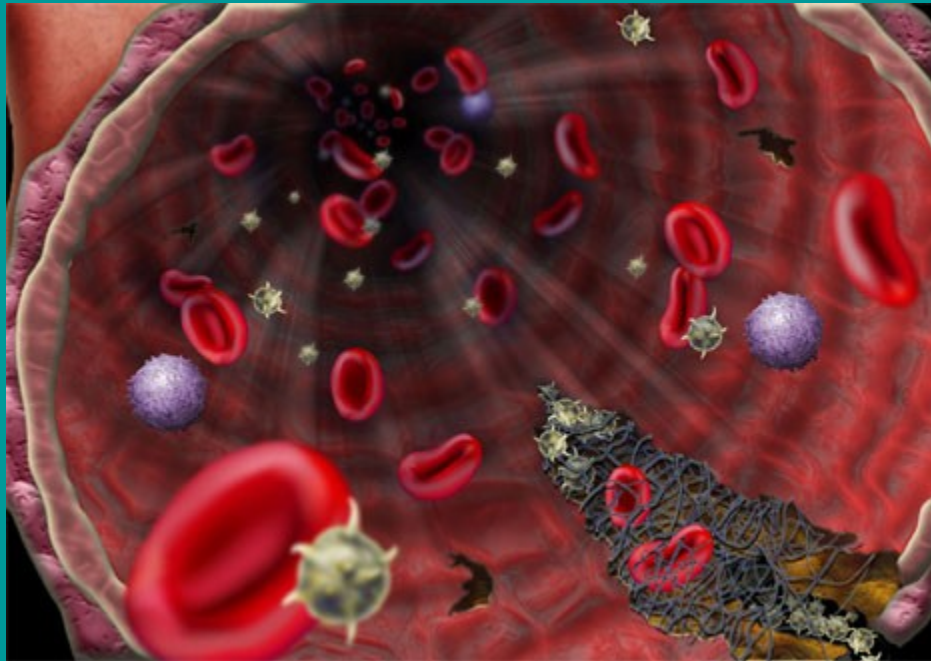


**ΡΕΑ ΧΑΤΖΗΚΥΡΙΑΚΟΥ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ**  
**ΓΠΝΑ ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ**  
**ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ**



## ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Με τη βλάβη ενός αγγείου και την αποκάλυψη του υπενδοθηλιακού κολλαγόνου ενεργοποιείται ο μηχανισμός της πήξης με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου στην περιοχή της βλάβης, που οδηγεί στη μερική ή ολική απόφραξη του αγγείου.

Παράλληλα με τη δημιουργία του θρόμβου δραστηριοποιείται το ινωδολυτικό σύστημα, που έχει σα σκοπό τη λύση του θρόμβου και την αποκατάσταση της κυκλοφορίας στο αγγείο.

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

- Βασική ουσία της ινωδόλυσης είναι μια β2-σφαιρίνη του αίματος, το πλασμινογόνο, που παράγεται στο ήπαρ και κυκλοφορεί στο αίμα προσκολλημένο πάνω στο ινωδογόνο, πράγμα που ερμηνεύει και την παρουσία του στο εσωτερικό του θρόμβου.
  - Το ινωδογόνο και το ινώδες αποτελούν το υπόστρωμα δράσης του.
  - Για να εκδηλωθεί η δράση του πλασμινογόνου πρέπει να ενεργοποιηθεί από διάφορες ουσίες, τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, και να σχηματισθεί ένα πρωτεολυτικό ένζυμο, η πλασμίνη.
- Η πλασμίνη δρα:**
- Αδρανοποιεί με διάσπαση τους παράγοντες V, VIII, XIII.
  - Η κύρια όμως δράση του εξασκείται στο ινωδογόνο και στο ινώδες.

## ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ

Οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι οι παρακάτω.

- **Ο ιστικός ενεργοποιητής (tPA)** είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.
- **Η ουροκινάση (uPA)** είναι πολυπεπτίδιο που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα.
- **Βακτηριακοί ενεργοποιητές** με κύριο εκπρόσωπο τη στρεπτοκινάση που είναι πολυπεπτίδιο το οποίο παράγεται από β-αιμολυτικούς στρεπτοκόκκους .
- **Πλασματικοί ενεργοποιητές** όπως οι παράγοντες XI, XII, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK) και η καλλικρεΐνη που δρουν κυρίως με την ενεργοποίηση της ουροκινάσης.

# ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΤΕΣ ( ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ) ΤΟΥ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ

**Στους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου εντάσσονται:**

- Ο αδρανοποιητής-1 του πλασμινογόνου (PAI-1), που παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων και στο ήπαρ, αδρανοποιεί τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου .
- Ο αδρανοποιητής-2 του πλασμινογόνου (PAI-2), που παράγεται στον πλακούντα, αδρανοποιεί κυρίως την ουροκινάση και δευτερευόντως τον ιστικό ενεργοποιητή.
- Η θρομβοσπονδίνη.
- Αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI ή Carboxypeptidase B2)  
Ο TAFI είναι ένζυμο που παράγεται στο ήπαρ, ενεργοποιείται από την θρομβίνη αλλά και από τη θρομβομοδουλίνη και επιφέρει εξασθένιση της ινωδολυτικής δραστηριότητας διότι αποκόπτει C τελικά τμήματα του ινώδους που είναι απαραίτητα για την ένωση αυτού με το πλασμινογόνο.

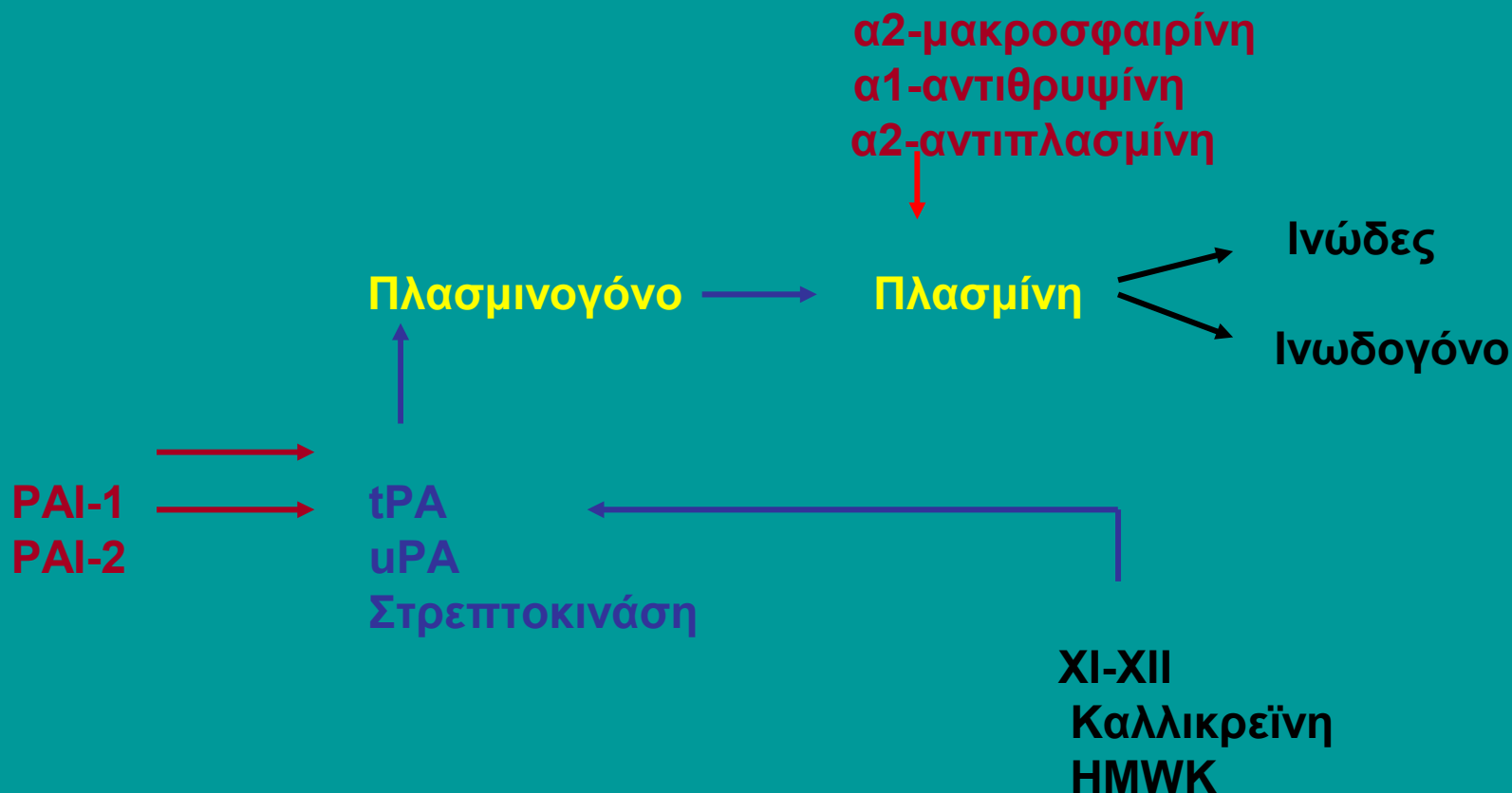
**Στους αδρανοποιητές της πλασμίνης ( αντιπλασμίνες ) εντάσσονται:**

Οι φυσιολογικές αντιπλασμίνες, στις οποίες ανήκουν:

- - α2 αντιπλασμίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ.
- - α1 αντιθρυψίνη.
- - α2 μακροσφαιρίνη

Οι φαρμακευτικές, όπως το ε-αμινοκαπρωϊκό οξύ (ΕΑΚΑ) και η απροτίνη (trasylo).  
Οι φαρμακευτικές, όπως το ε-αμινοκαπρωϊκό οξύ (ΕΑΚΑ) και η απροτίνη (trasylo).

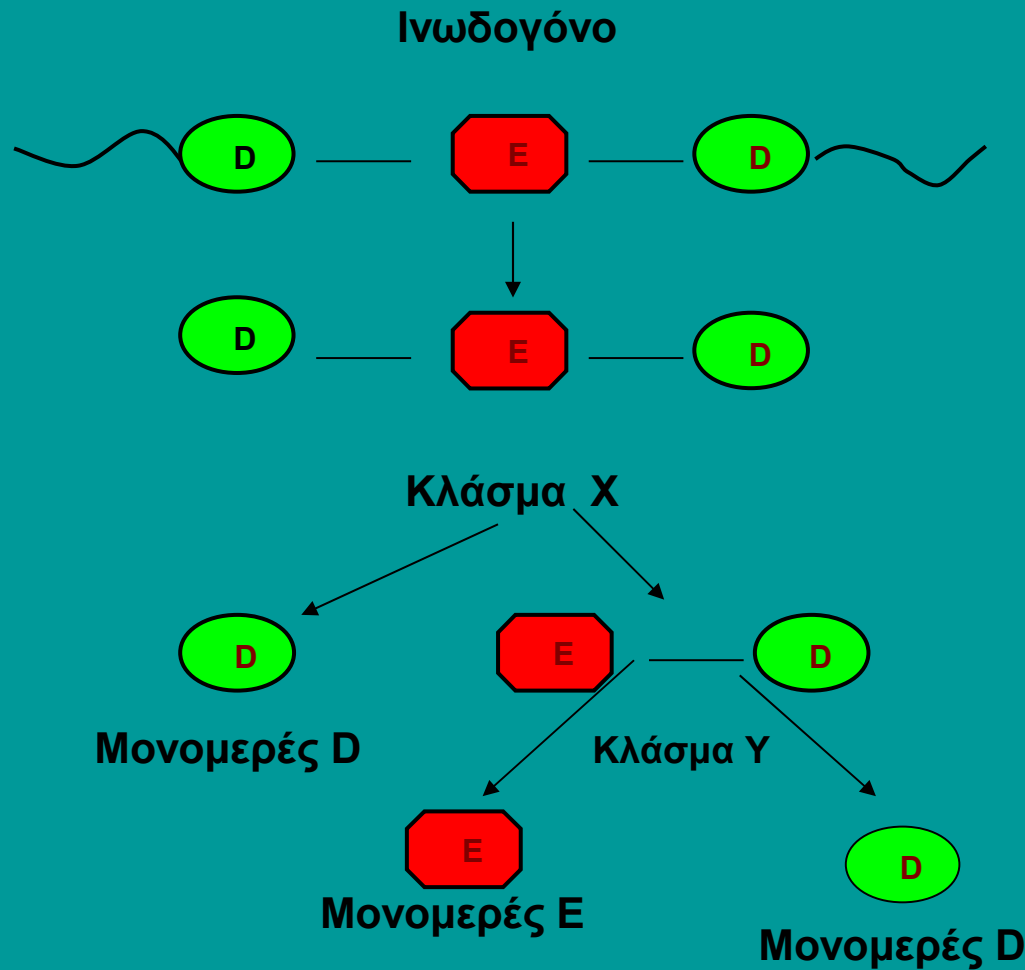
## ΣΧΗΜΑΤΙΚΑ Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ



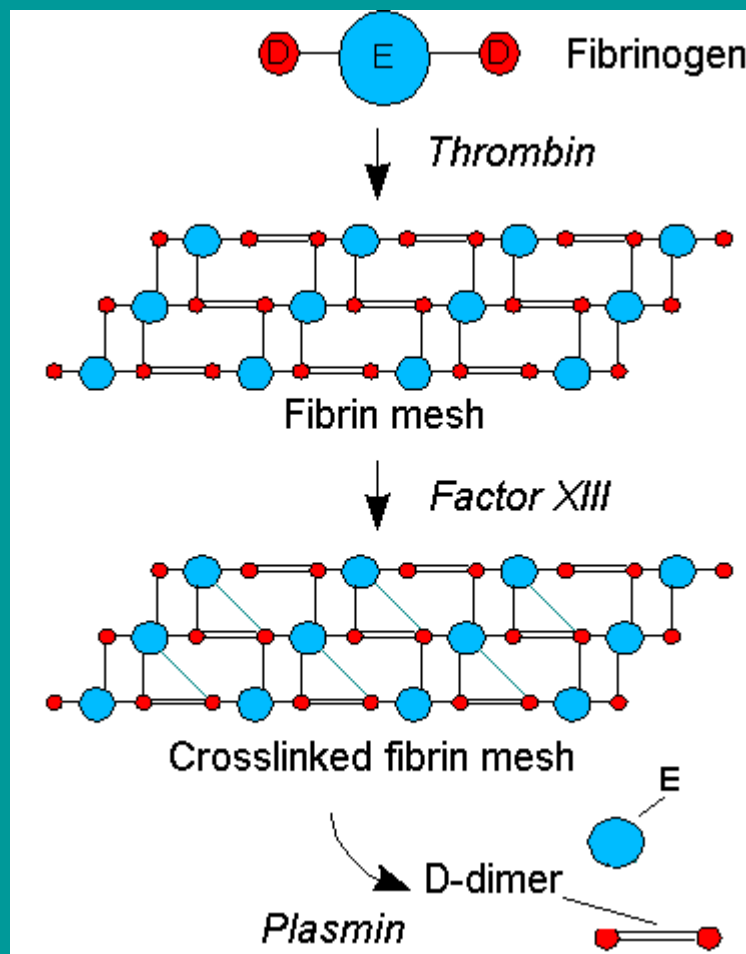
Με **μπλε** γράμματα επισημαίνονται οι ενεργοποιητές της ινωδόλυσης.

Με **κόκκινα** γράμματα επισημαίνονται οι αναστολείς της ινωδόλυσης.

# Σχηματική παράσταση της δράσης της πλασμίνης επί του ινωδογόνου (Ινωδογονόλυση)



## Διάσπαση του ινώδους από την πλασμίνη (Ινωδόλυση)





Τα διαγνωστικά αντιδραστήρια που φέρονται στο εμπόριο για την ανίχνευση FDP, ανιχνεύουν τα προϊόντα αποδομής του ινωδογόνου και του ινώδους ( τα μονομερή E προκύπτουν σαν τελικά προϊόντα διάσπασης του ινωδογόνου και του ινώδους ) ενώ ειδικά αντιδραστήρια ανιχνεύουν μόνο τα D-διμερή που είναι προϊόντα αποδομής του ινώδους. Αυξημένες συγκεντρώσεις D-διμερών στο πλάσμα παρατηρούνται κύρια

- Στο σύνδρομο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης,
- Σε πνευμονική εμβολή.
- Σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση .

# ΑΥΞΗΜΕΝΑ D-DIMERS ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

- *Σύνδρομο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (Δ.Ε.Π) (Σηψαιμία, βαριά λοίμωξη)*
- *Φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση*
- *Πνευμονική εμβολή*
- Εκτεταμένο έγκαυμα
- Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις
- Προεκλαμψία
- Μεγάλο αιμάτωμα, διαχωρισμός αορτικού τοιχώματος, ανεύρυσμα αορτής, έντονη αιμόλυση
- Καρκίνος διαφόρων οργάνων, αιματολογικές κακοήθειες
- Πνευμονία, σαρκοείδωση
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος
- Θρομβολυτική αγωγή
- Θρομβοπενία από χορήγηση ηπαρίνης (HIT-II)
- Κύηση
- Νόσοι στεφανιαίων?
- Κάπνισμα ?
- Διερευνάται η αύξηση των D-Dimers και σε άλλες καταστάσεις
- Στην καθημερινή ιατρική πρακτική τα D-Dimers χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της Δ.Ε.Π (πολύ υψηλές τιμές) και της πνευμονικής εμβολής ή DVT (πολύ υψηλές τιμές ή αποκλεισμός σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα). Για τις άλλες περιπτώσεις τα D-Dimers αποτελούν μη ειδική εξέταση και μπορεί να αποπροσανατολίσουν από την πραγματική διάγνωση

## ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗ

Ως πρωτοπαθή ινωδογονόλυση ορίζουμε τις καταστάσεις που προκαλούν ελάττωση του ινωδογόνου λόγω απελευθέρωσης στο πλάσμα ενεργοποιητών του πλασμινογόνου.

Αυτό συμβαίνει:

- Στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία,
- Σε καρκίνο του προστάτη,
- Σε αιμαγγειώματα,
- Σε χορήγηση θρομβολυτικών φαρμάκων.

Στις περιπτώσεις αυτές δε σχηματίζεται ινώδες οπότε δεν ανιχνεύονται προϊόντα διάσπασης του ινώδους

## ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗ

Ως δευτεροπαθή ινωδογονόλυση ορίζουμε τις καταστάσεις που προκαλούν ελάττωση του ινωδογόνου από το ινωδολυτικό σύστημα το οποίο ενεργοποιείται από την υπερλειτουργία του μηχανισμού πήξης, όπως συμβαίνει στη ΔΕΠ.

Στις περιπτώσεις αυτές πρώτα σχηματίζονται θρόμβοι και ακολουθεί η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, το οποίο διασπά τόσο το ινωδογόνο όσο και το ινώδες με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται στο πλάσμα τα προϊόντα αποδομής του ινωδογόνου και τα D-διμερή.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ-ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗΣ

	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗ	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗ
<b>FDP</b>	Ανιχνεύονται	Ανιχνεύονται
<b>D-D</b>	Δεν ανιχνεύονται	Ανιχνεύονται
<b>AT III</b>	Φυσιολογική	Ελαττωμένη
<b>Σχιστοκύτταρα</b>	Δεν παρατηρούνται	Παρατηρούνται
<b>Αιμοπετάλια</b>	Φυσιολογικά ή εξαρτώνται από την υποκείμενη νόσο	Ελαττωμένα

- Η διάκριση ανάμεσα σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ινωδογονόλυση έχει σημασία για την ακολουθούμενη θεραπευτική αγωγή.
- Στη πρωτοπαθή ινωδογονόλυση χορηγούμε το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, η χορήγηση του οποίου αντενδείκνυται στη δευτεροπαθή ινωδογονόλυση.

# ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

- Μεγάλη ελάττωση του ινωδογόνου.
- Ο PT, ο PTT και ο χρόνος θρομβίνης είναι παρατεταμένοι.
- Παθολογική λύση πήγματος. Αίμα λαμβανόμενο χωρίς αντιπηκτικό σε σωληνάριο δεν πήζει ή δημιουργείται ένα ψευδοπήγμα που λύεται σε λίγα λεπτά ή σε λίγες ώρες. Στο φυσιολογικό αίμα ο θρόμβος λύεται μετά από 36-72 ώρες. Η αδυναμία πήξης εν προκειμένω οφείλεται στην έλλειψη ινωδογόνου και η ταχεία λύση του ψευδοθρόμβου στην παρουσία ελεύθερης πλασμίνης.
- Ελάττωση του πλασμινογόνου, της α2 αντιπλασμίνης και αυξημένη παρουσία συμπλεγμάτων πλασμίνης-αντιπλασμίνης.
- Αύξηση του tPA.
- Μειωμένος χρόνος λύσης θρόμβου ευσφαιρινών.
- Ανίχνευση προϊόντων αποδομής ινωδογόνου (FDP) και D διμερών (D-D) από τη διάσπαση του ινώδους.

## Αίτια ΔΕΠ Ι

- ❖ **Λοιμώξεις:**
  - Σηψαιμίες από Gram(-) βακτηρίδια και κόκκους (μηνιγγιτιδόκοκκος).
  - Ελονοσία ( τεταρταίος πυρετός ).
  - Ιοί (ανεμοβλογιάς, ηπατίτιδας, HIV, κ.ά).
- ❖ **Νεοπλάσματα:**
  - Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία.
  - Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.
  - Επιθηλιακοί καρκίνοι (πνεύμονα, προστάτη, στομάχου, παγκρέατος).



## Αίτια ΔΕΠ II

- ❖ Μαιευτικές παθήσεις:
  - Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα.
  - Παλίνδρομη κύηση.
  - Τοξιναιμία της κυήσεως.
  - Νεκρό έμβρυο.
- ❖ Χειρουργικές επεμβάσεις:
  - Προστατεκτομή, πνευμονεκτομή.
  - Επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία.
- ❖ Διάφορα:
  - Μεγάλοι τραυματισμοί.
  - Δήγματα όφεων.
  - Οξεία αιμόλυση από ασύμβατη μετάγγιση αίματος.

## Μηχανισμοί ΔΕΠ

### Ενδαγγειακή ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης-ινωδόλυσης.

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης-ινωδόλυσης επισυμβαίνει με τους παρακάτω μηχανισμούς:

- Είσοδος στην κυκλοφορία ουσιών με θρομβοπλαστικές ιδιότητες όπως η ΔΕΠ που αναπτύσσεται μετά από διάφορες γυναικολογικές επεμβάσεις και επιπλοκές κατά τον τοκετό, κατά τη διάρκεια μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων
- Ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού.  
Στα σημεία όπου υπάρχει εναπόθεση ινικής από το αγγειακό ενδοθήλιο ελευθερώνεται σε μεγάλες ποσότητες ο tPA, που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, σε μια προσπάθεια του οργανισμού να διαλύσει τους θρόμβους. Εφ' όσον η ενεργοποίηση της πήξης συνεχίζεται, η πλασμίνη δεν μπορεί να εξουδετερωθεί από την κυκλοφορούσα α2 αντιπλασμίνη . Έτσι η πλασμίνη διασπά όχι μόνο το ινώδες (ινωδόλυση ) αλλά και το ινωδογόνο (δευτεροπαθής ινωδογονόλυση ).
- Η πλασμίνη μπορεί να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα (ενεργοποιεί τον C1) με επακόλουθο τη λύση των ερυθρών και αιμοπεταλίων με συνέπεια την περαιτέρω έκλυση προπηκτικών ουσιών και τη διαίωνιση του φαινομένου.

## Βλάβη αγγειακού ενδοθηλίου

Βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις σηψαιμίας από Gram(-) βακτηρίδια.

- Η βλάβη έχει σαν συνέπεια την απελευθέρωση κυτταροκινών, οι οποίες προάγουν την έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) από μακροφάγα.
- Ταυτόχρονα προκαλούν ελάττωση της έκφρασης της θρομβομοντουλίνης και του υποδοχέα της πρωτεΐνης C στο ενδοθήλιο.

Συνέπεια των μεταβολών αυτών είναι η ενεργοποίηση της πήξης και η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΟ ΔΕΠ

- Ελάττωση κυρίως του ινωδογόνου και άλλων παραγόντων πήξης (VIII, V κ.ά) και αύξηση των FPA.
- Χαμηλές συγκεντρώσεις AT III, PRC.
- Παράταση PT, aPTT. Ο PT είναι παρατεταμένος στο 75% των ασθενών ενώ ο aPTT στο 50-60% των ασθενών και αυτό λόγω της παρουσίας στο πλάσμα ενεργοποιημένων μορφών παραγόντων πήξης, όπως η θρομβίνη και ο Xa, με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα άλλων παραγόντων να μην επηρεάζουν τις δοκιμασίες αυτές.
- Ελάττωση του πλασμινογόνου, της α2 αντιπλασμίνης και αυξημένη παρουσία συμπλεγμάτων πλασμίνης-αντιπλασμίνης  
Η παρουσία συμπλεγμάτων πλασμίνης-α2 αντιπλασμίνης (PAP) εμμέσως αντανakλά την παρουσία ελεύθερης πλασμίνης και κρίνεται πιο αξιόπιστη εξέταση κυρίως στο ΔΕΠ.
- FDP (+) στο 75% της ΔΕΠ λόγω της δευτεροπαθούς ινωδογονόλυσης, D-διμερή(+) στο 93% της ΔΕΠ λόγω της ινωδόλυσης.