



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο διαγνωστικός ρόλος της θρομβοελαστογραφίας στα  
αιματολογικά νοσήματα»

Όνομα φοιτήτριας: Ρεμπή Δέσποινα

A.M. : 20678267

Όνομα εισηγήτριας: Παύλου Ευθυμία

ΑΘΗΝΑ, 2024



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



Ι Π Π Ο Κ Ρ Α Τ Ε Ι Ο

**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
FACULTY OF HEALTH AND CARING PROFESSIONS  
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES  
DIVISION “MEDICAL LABORATORIES SCIENCE”**

DISSERTATION

«The diagnostic role of thromboelastography in  
hematological diseases»

Name of student: Rempi Despoina  
Registration number : 20678267  
Name of supervisor: Pavlou Efthymia

ATHENS, 2024







**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**



«Ο διαγνωστικός ρόλος της θρομβοελαστογραφίας στα  
αιματολογικά νοσήματα»

Μέλη εξεταστικής επιτροπής

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι  
εξεταστική επιτροπή:

Α/Α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΚΡΙΕΜΠΑΡΔΗΣ	
2	ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΡΥΛΛΗΣ	
3	ΕΥΘΥΜΙΑ ΠΑΥΛΟΥ	

## Δήλωση συγγραφέα διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΡΕΜΠΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ του ΦΩΤΙΟΥ, με αριθμό μητρώου 20678267, φοιτήτρια της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία έλαβα για την ολοκλήρωσή της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, όσες πηγές χρησιμοποιήθηκαν, ιδέες ή λέξεις, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με εκτενή αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επιπλέον, βεβαιώνω πως αυτή η εργασία αποτελεί αποκλειστικά δική μου συγγραφή και είναι προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Τυχόν παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Ρεμπή Δέσποινα



## ***ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ***

*Στην γιαγιά μου, που έπασχε από Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο...*

*Στην οικογένειά μου με αγάπη!*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», όπου πραγματοποιήθηκε και η πρακτική μου άσκηση κατά το χρονικό διάστημα του εαρινού εξαμήνου 2024, στο τμήμα Νοσοκομειακής Αιμοδοσίας και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών, Τμήμα Αιμόστασης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του εργαστηρίου και τους συμφοιτητές μου για την πολύτιμη βοήθειά τους στην εκμάθηση των εργαστηριακών τεχνικών που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία και στην ανεύρεση του δείγματος αναφοράς.

Επίσης, ένα ξεχωριστό ευχαριστώ στην κυρία Παύλου, η οποία με έκανε ήδη από τα μαθήματα στη σχολή να αγαπήσω τον τομέα της Αιματολογίας τόσο, που να δουλεύω πλέον επάνω στο αντικείμενο. Ακόμη, την ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη της και την ψυχική ενδυνάμωση που μου προσέφερε απλόχερα. Είμαι ευγνώμων!

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Αναστάσιο Κριεμπάρδη, Διευθυντή του Εργαστηρίου Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, καθώς και τον κύριο Γεώργιο Δρύλλη για την συμμετοχή τους στην Τριμελή Επιτροπή.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Είναι γεγονός, πως αυτό που δίνει ζωή στον άνθρωπο είναι το αίμα. Κάποια από τα βασικά συστατικά του αποτελούν τα αιμοπετάλια. Πρόκειται για “πολυεργαλεία” που ρυθμίζουν τις διαδικασίες της αιμόστασης και της θρόμβωσης σε συνεργασία με τους παράγοντες πήξης, σύμφωνα με τα ερεθίσματα που στέλνει σε αυτά ο οργανισμός. Ιδίως σε περιπτώσεις ασθενών με αιματολογικά νοσήματα, η ενδεδειγμένη διερεύνηση της διαδικασίας πήξης του αίματος είναι απαραίτητη, διότι παρατηρούνται αρκετές αυξομειώσεις στις τιμές των αιμοπεταλίων, που ίσως οδηγήσουν σε ανάγκη μετάγγισης ή χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων. Η διερεύνηση αυτή πραγματοποιείται πλέον συνδυάζοντας τις βασικές εξετάσεις πήξης με νέα διαγνωστικά τεστ, πιο εξειδικευμένα ως προς την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, την αντοχή του θρόμβου και την επίδραση της ηπαρίνης σε αυτά. Αντιλαμβανόμαστε, λοιπόν, πως θα πρέπει να ελέγχονται οι ασθενείς συχνά ως προς την πήξη τους, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση πιθανής θρόμβωσης ή αιμορραγίας.

**Σκοπός της μελέτης:** Η παρούσα ερευνητική εργασία πραγματοποιήθηκε με σκοπό την συσχέτιση των αιματολογικών νοσημάτων με την τάση για αιμορραγία ή θρομβωτικά επεισόδια των ασθενών, μέσα από την διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων πήξης του αίματος με τη μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας.

**Υλικό και μέθοδος:** Μελετήθηκαν 16 κλινικές περιπτώσεις ασθενών με αιματολογικά νοσήματα (οξείες και χρόνιες λευχαιμίες, Λέμφωμα Hodgkin, Λέμφωμα non-Hodgkin, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, λέμφωμα MALT) και 10 υγιών, που αξιοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Για κάθε ασθενή γινόταν συλλογή φλεβικού αίματος σε σωληνάριο κιτρικών και ηπαρίνης. Μετρήθηκαν αρχικά οι τιμές του screening για καθέναν από τους ασθενείς και στη συνέχεια ακολούθησε η μέθοδος υπολογισμού των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφίας.

**Αποτελέσματα:** Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS. Προέκυψε συσχέτιση του PT και του aPTT με τις παραμέτρους CK-R και CKH-R του αναλυτή, οι οποίες σχετίζονται με την ενεργοποίηση και τους παράγοντες της πήξης, από την αρχή έως τον σχηματισμό του θρόμβου.

**Συμπεράσματα:** Συμπεραίνουμε, λοιπόν, πως η θρομβοελαστογραφία μπορεί να αποτελέσει το “χρυσό κλειδί” στα χέρια κλινικών και εργαστηριακών γιατρών, καθώς συμβάλλει στην ακριβέστερη, έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση προβλημάτων πήξης σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα.

## ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:

Αιμοπετάλια, αιματολογικά νοσήματα, πήξη, αιμόσταση, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση, αιμορραγία, θρομβοελαστογραφία

## ABSTRACT

**Introduction:** It is a true that what gives life to human is blood. Some of its main components are platelets. These are "multitools" that regulate the processes of hemostasis and clotting in collaboration with the clotting factors, according to the signals sent to them by the body. Especially in cases of patients with hematological diseases, a thorough investigation of the blood coagulation process is necessary, because several fluctuations in platelet values are observed, which may lead to the need for transfusion or the administration of anticoagulant drugs. This investigation is now carried out by combining basic coagulation tests with new diagnostic tests, more specific in terms of platelet functionality, clot strength and the effect of heparin on them. We understand, therefore, that patients should be checked frequently in terms of their coagulation, with the aim of early diagnosis of possible thrombosis or bleeding.

**Purpose of the study:** This research work was carried out with the purpose to correlate hematological diseases with the tendency for bleeding or thrombotic episodes of the patients, through the performance of blood coagulation diagnostic tests with the thromboelastography method.

**Materials and method:** 16 clinical cases of patients with hematological diseases (acute and chronic leukemias, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, myelodysplastic syndrome, MALT lymphoma) and 10 healthy ones were studied, which were used as controls. For each patient, venous blood was collected in a citrate and heparin tube. Initially, the screening values were measured for each of the patients, and then followed the method of calculating the thromboelastography parameters.

**Results:** The statistical analysis of the results was performed with the SPSS program. PT and aPTT were correlated with analyte parameters CK-R and CKH-R, which are related to activation and coagulation factors, from initiation to thrombus formation.

**Conclusions:** We conclude, therefore, that thromboelastography can be the "golden key" in the hands of clinical and laboratory doctors, as it contributes to a more accurate, timely and valid diagnosis of coagulation problems in patients with hematological diseases.

## KEY-WORDS:

Platelets, hematological diseases, coagulation, hemostasis, thrombocytopenia, thrombocytosis, bleeding, thromboelastography

## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα διπλωματικής εργασίας .....	v
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	viii
ABSTRACT .....	ix
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	xii
Συντμήσεις .....	xiv
I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	0
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:ΑΙΜΑ .....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	3
2.1 Έμμορφα και άμορφα συστατικά του αίματος.....	3
2.2 Αιμοπετάλια .....	4
2.3 Παθολογία αιμοπεταλίων .....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ .....	8
3.1 Εισαγωγή στην αιμόσταση .....	8
3.2 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση .....	10
3.3: ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ: ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΗ ΩΣ ΤΟ ΤΕΛΟΣ .....	12
3.3.1 Θεωρία του καταρράκτη .....	12
3.3.2 Πλασματικοί παράγοντες πήξης.....	12
3.3.3 Ενδογενής, εξωγενής και κοινή οδός .....	14
3.3.4 Αναστολή της αιμόστασης / Ολοκλήρωση της διαδικασίας .....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....	17
4.1 Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα .....	17
4.2 Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ).....	19
4.3 Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) .....	21
4.4 Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία.....	22
4.5 Hodgkin και non-Hodgkin Λεμφώματα .....	24
4.6 Λέμφωμα MALT .....	26
II. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	29
6.1 Εργαστηριακός εξοπλισμός.....	29
6.1.1 Αναλώσιμα υλικά.....	29
6.1.2 Αντιδραστήρια.....	29
6.1.3 Εργαστηριακά όργανα.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ .....	30
7.1 Συλλογή δείγματος .....	30

7.2 Επεξεργασία δείγματος .....	30
7.2.1 Έλεγχος πήξης.....	30
7.2.2 Θρομβοελαστογραφία .....	32
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	35
8.1 Αποτελέσματα ελέγχου πήξης .....	35
8.2 Αποτελέσματα TEG 6s μαρτύρων.....	35
8.3 Αποτελέσματα TEG 6s ασθενών .....	36
8.4 Στατιστική ανάλυση.....	45
IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	47

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1: Το αίμα αποτελεί το βασικό συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού

ΕΙΚΟΝΑ 2: Συστατικά του αίματος

ΕΙΚΟΝΑ 3: Ο ρόλος της αιμόστασης

ΕΙΚΟΝΑ 4: Κατηγοριοποίηση των ουσιών που ενεργοποιούν και αναστέλλουν την δράση των αιμοπεταλίων

ΕΙΚΟΝΑ 5: Η διαδικασία της πήξης

ΕΙΚΟΝΑ 6: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 1

ΕΙΚΟΝΑ 7: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 2

ΕΙΚΟΝΑ 8: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 3

ΕΙΚΟΝΑ 9: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 4

ΕΙΚΟΝΑ 10: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 5

ΕΙΚΟΝΑ 11: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 6

ΕΙΚΟΝΑ 12: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 7

ΕΙΚΟΝΑ 13: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 8

ΕΙΚΟΝΑ 14: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 9

ΕΙΚΟΝΑ 15: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 10

ΕΙΚΟΝΑ 16: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 11

ΕΙΚΟΝΑ 17: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 12

ΕΙΚΟΝΑ 18: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 13

ΕΙΚΟΝΑ 19: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 14

ΕΙΚΟΝΑ 20: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 15

ΕΙΚΟΝΑ 21: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 16

ΕΙΚΟΝΑ 22 : Διάγραμμα σύγκρισης των μέσων τιμών των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφίας που μας αφορούν μεταξύ δείγματος υγιών και ασθενών (μπλε χρώμα= δείγματα υγιών, πορτοκαλί χρώμα= δείγματα ασθενών)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ονοματολογία πλασματικών παραγόντων πήξης

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Κοινές παράμετροι που υπολογίζονται και στις δύο κασέτες στον αναλυτή TEG 6s

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Παρουσίαση χαρακτηριστικών και αποτελεσμάτων ελέγχου πήξης των ασθενών

## Συντμήσεις

AA	Αραχιδονικό οξύ
OMΛ	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
XΜΛ	Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία
ΧΛΛ	Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
ActF	Activator F
ADP	Διφωσφορική αδενοσίνη
aptt	Χρόνος ενεργοποιημένης μερικώς θρομβοπλαστικής
AT	Αντιθρομβίνη
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
CK	Citrated Kaolin
CKH	Citrated Kaolin with heparinase
CRT	Citrated Rapid
CFF	Citrated Functional Fibrinogen
DOB	Ημερομηνία γέννησης
EDTA	Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ
FISH	In situ υβριδισμός
HKH	Heparinase Kaolin
HMWK	Υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο
IL-3	Ιντερλευκίνη 3
IL-6	Ιντερλευκίνη 6
IL-11	Ιντερλευκίνη 11
MDS	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
NO	Παράγοντας μονοξειδίου του αζώτου
PAF	Platelet activating factor
PDGF	Platelet delivered growth factor
PLTs	Αιμοπετάλια
PT	Χρόνος προθρομβίνης
RBCs	Ερυθρά αιμοσφαίρια
RT-PCR	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφάσης
SCF	Παράγοντας βλαστικών κυττάρων
TAFI	Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor-PATXA
TF	Ιστικός παράγοντας
TFPI	Αναστολέας ιστικού παράγοντα
t-PA	Tissue-Plasminogen Activator
TXA2	Thromboxane A2
WBCs	Λευκά αιμοσφαίρια

# I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:ΑΙΜΑ

Είναι γεγονός, πως αυτό που δίνει ζωή στον άνθρωπο είναι το αίμα. Αυτό το οργανοιστός όγκου 5 περίπου λίτρων, που χωρίς εκείνο ο οργανισμός δεν είναι ικανός να λειτουργήσει. Ο ρόλος του αίματος είναι διττός, καθώς λειτουργεί ως μεταφορέας αλλά και ως ρυθμιστής της ομοιόστασης. Μεταφορέας, διότι μεταφέρει οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες προς τα κύτταρα και τους ιστούς διαμέσου της καρδιάς, απομακρύνει το διοξείδιο του άνθρακα και άλλα άχρηστα προϊόντα από τα κύτταρα και τα όργανα και, τέλος, διανέμει ορμόνες, ένζυμα και βιταμίνες στα όργανα-στόχους. Από την άλλη πλευρά λειτουργεί ως ρυθμιστής της ομοιόστασης, καθώς ρυθμίζει την θερμοκρασία του σώματος, διατηρεί την οξεοβασική ισορροπία και προστατεύει τον οργανισμό από απώλεια αίματος διαμέσου του μηχανισμού της πήξης και από την εισβολή παθογόνων ουσιών διαμέσου της ανοσολογικής απόκρισης.



*ΕΙΚΟΝΑ 1: Το αίμα αποτελεί το βασικό συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού*

Έτσι, λοιπόν, όταν κάτι δυσλειτουργεί στον οργανισμό μας, η εντόπιση και διάγνωσή του γίνεται από το συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων. Οι εργαστηριακές εξετάσεις στην συντριπτική πλειοψηφία τους έχουν ως δείγμα συλλογής το αίμα. Σε αυτό γίνονται η βασική εξέταση της γενικής αίματος, πιο απλές, όπως για παράδειγμα ένας βιοχημικός έλεγχος (γλυκόζη, ηπατικός έλεγχος), έλεγχος αναιμίας, έως πιο εξειδικευμένες, όπως αιμοκαλλιέργειες ή εντοπισμός ειδικών αντιγόνων και ποσοτικοποίηση συγκεκριμένων συστατικών του.

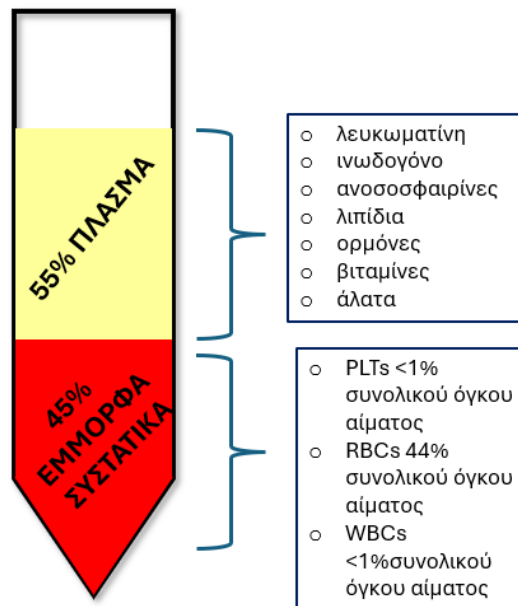
Η γενική αίματος αδιαμφισβήτητα αποτελεί το “χρυσό κλειδί” γιατρών και εργαστηριακών. Δίνει την πρώτη εικόνα, προειδοποιεί, προβληματίζει και πολλές φορές ερμηνεύει και πιστοποιεί την κλινική εξέταση. Για παράδειγμα, οι διακυμάνσεις των λευκών αιμοσφαιρίων υποδηλώνουν λοίμωξη ή κάποιου είδους κακοήθεια, χαμηλή αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης εμφανίζονται σε περίπτωση αναιμίας ή αιμορραγίας. Επίσης, οι τιμές των αιμοπεταλίων είναι καθοριστικές για προβλήματα αιμόστασης, είτε αιμορροφιλίας είτε θρομβοφιλίας.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

## 2.1 Έμμορφα και άμορφα συστατικά του αίματος

Τα συστατικά του αίματος διακρίνονται στα έμμορφα και τα άμορφα. Τα έμμορφα αποτελούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια, ενώ το άμορφο συστατικό του αίματος είναι το πλάσμα.

Κάθε ένα από τα συστατικά του επιτελεί και έναν διαφορετικό ρόλο και όλα μαζί αλληλεπιδρώντας αρμονικά οδηγούν στην ομαλή λειτουργία ολόκληρου του οργανισμού. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι υπεύθυνα για την ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ των ιστών και των πνευμόνων και τα λευκά αιμοσφαίρια είναι η “ασπίδα” του οργανισμού απέναντι σε κάθε παθογόνο μικροοργανισμό. Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος, ενώ το πλάσμα από την άλλη είναι το υγρό στοιχείο του, στο οποίο περιέχονται συστατικά και πρωτεΐνες απαραίτητα για τις διαδικασίες της πήξης του αίματος, την αντικατάσταση του όγκου σε περίπτωση μεγάλης απώλειας, καθώς και της παραγωγής λευκωματίνης.



ΕΙΚΟΝΑ 2: Συστατικά του αίματος

## 2.2 Αιμοπετάλια

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, τα αιμοπετάλια (PLTs) αποτελούν μια από τις κατηγορίες των έμμορφων συστατικών του αίματος και χαρακτηρίζονται ως πολυεργαλεία. Πρόκειται για μικρά κύτταρα δισκοειδή, χωρίς πυρήνα και με διάμετρο 2-3 μm. Η ποσότητά τους είναι μεγάλη, 150-400 x 10<sup>9</sup> PLTs ανά λίτρο αίματος, δηλαδή στον οργανισμό ενός ενήλικα ανέρχονται στα 1 τρισεκατομμύρια. Προέρχονται από κάποια κύτταρα που βρίσκονται στον μυελό των οστών, τα μεγακαρυοκύτταρα και καθημερινά παράγονται έως και 100 δισεκατομμύρια νέα αιμοπετάλια. Βρίσκονται στην κυκλοφορία για 5-7 ημέρες, διαδραματίζοντας πρωταγωνιστικό ρόλο στην ρύθμιση της αιμόστασης και της θρόμβωσης. [1] [2]

Πρόδρομη μορφή του αιμοπεταλίου, λοιπόν, αποτελεί το μεγακαρυοκύτταρο. Η διαφοροποίηση είναι η διαδικασία εκείνη, η οποία προσδίδει στο αιμοπετάλιο τις χαρακτηριστικές του ιδιότητες. Πραγματοποιείται με την συνεργική δράση υποδοχέων, θρομβοποιητίνης και αυξητικών παραγόντων, όπως είναι για παράδειγμα η ιντερλευκίνη 3 (IL-3), ο παράγοντας βλαστικών κυττάρων SCF, η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη 11 (IL-11). [2] Η θρομβοποιητίνη μάλιστα είναι και ο κύριος ρυθμιστής της θρομβοποίησης.

Τα αιμοπετάλια περιέχουν στο εσωτερικό τους δύο ειδών κοκκία, με τα οποία επιτελούν τον ρόλο τους στην αιμόσταση. Τα α-κοκκία ανέρχονται σε 40-80 σε κάθε αιμοπετάλιο και περιέχουν πρωτεΐνες, απαραίτητες για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων κατά την διάρκεια της αγγειακής αποκατάστασης (π.χ. ινωδογόνο, παράγοντες πήξης, προαγγειογενετικοί και αντιαγγειογενετικοί παράγοντες). Το δεύτερο είδος είναι τα πυκνά κοκκία, που λειτουργούν με στόχο την προσέλκυση επιπλέον αιμοπεταλίων σε θέσεις αγγειακής βλάβης (π.χ. ιόντα ασβεστίου, σεροτονίνη, ATP, ADP).

Σε συνθήκες ηρεμίας τα αιμοπετάλια δεν είναι δυνατόν να προσδεθούν στο ενδοθήλιο, καθώς κυκλοφορούν σε απόσταση από αυτό με τη δράση της προστακυκλίνης. Όταν, όμως, τραυματιστεί ένα αγγείο, προσκολλώνται αιμοπετάλια στους υποενδοθηλιακούς ιστούς στην θέση τραυματισμού, δημιουργούν συσσωματώματα και έτσι ενεργοποιείται η διαδικασία της πήξης.

Γενικά, στις λειτουργίες των αιμοπεταλίων αναφέρονται και η αποθήκευση και απελευθέρωση βιολογικά δραστικών ουσιών, όπως είναι οι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες. Έχει παρατηρηθεί, ότι τα αιμοπετάλια ίσως συμμετέχουν και στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Ορισμένα κύτταρα, δηλαδή, εξελίσσονται όχι μόνο ως αιμοστατικά, αλλά και ως κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αναγνωρίζοντας αντιγόνα. Αυτό μπορεί εύκολα να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι ένα τραύμα, στο οποίο συσσωρεύονται αιμοπετάλια, αποτελεί εστία μόλυνσης. Άρα, τα αιμοπετάλια που ήδη βρίσκονται εκεί έρχονται σε επαφή με διάφορα παθογόνα μικροσωματίδια. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει ότι στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων αποθηκεύονται μικροβιοκτόνες πρωτεΐνες, οι οποίες απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, παρουσιάζοντας αντιβακτηριδιακή δράση, ιδίως θανατηφόρα για τους παθογόνους μικροοργανισμούς *Escherichia coli* και *Cryptococcus neoformans*. Ακόμη, σε περίπτωση φλεγμονής τα αιμοπετάλια επηρεάζουν τα λευκά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα την δημιουργία

συσσωματωμάτων με ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα και σε περίπτωση καρκίνου προάγουν τις μεταστάσεις. [3]

Όταν ολοκληρώσουν τα αιμοπετάλια την αποστολή τους, είτε παρέμειναν άθικτα μέσα στο αγγείο για όλο το χρόνο ζωής τους είτε ενεργοποιήθηκαν και ενσωματώθηκαν σε θρόμβο, απομακρύνονται από το αγγείο με τη συμβολή ουδετερόφιλων και μακροφάγων και στη συνέχεια μεταφέρονται στον σπλήνα για την τελική τους απομάκρυνση από το σώμα.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως η σημαντικότητα των αιμοπεταλίων διαπιστώνεται και από το γεγονός ότι γίνεται και μετάγγιση αυτών ξεχωριστά. Η διαδικασία συλλογής, όμως, του δείγματος αιμοπεταλίων προς μετάγγιση διαφέρει από την γνωστή διαδικασία αιμοδοσίας. Υπάρχουν δύο τρόποι:

- 1) Συλλογή αιμοπεταλίων με απευθείας διαχωρισμό ( το αίμα που αφαιρείται από τον δότη διαχωρίζεται, κρατάμε τα αιμοπετάλια και το υπόλοιπο επιστρέφει σε αυτόν).
- 2) Συγκέντρωση κλάσματος buffy coat τεσσάρων φυγοκεντρημένων μονάδων ολικού αίματος. [4]

## 2.3 Παθολογία αιμοπεταλίων

Η ισορροπία μεταξύ φυσιολογικής λειτουργίας και παθολογικής δράσης των αιμοπεταλίων παρομοιάζει με την ισορροπία πάνω σε μια λεπτή κλωστή. Σε καταστάσεις οξείας λοίμωξης, χρόνιας λευχαιμίας, καρδιακών νοσημάτων, φλεγμονών, σιδηροπενικής αναιμίας ή ακόμη και σε εγκυμοσύνη τα αιμοπετάλια έχουν την τάση να αυξάνονται, δημιουργώντας μια κατάσταση γνωστή ως θρομβοκυττάρωση. Από την άλλη πλευρά, ακόμη και όταν τα αιμοπετάλια μειώνονται αρκετά οδηγούμαστε σε μια εξίσου παθολογική κατάσταση, την θρομβοπενία. Προκύπτει σε περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας, AIDS , διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, πολλαπλού μυελώματος ή και κακοήθους αναιμίας.

Γενικά, οποιαδήποτε τιμή αιμοπεταλίων εκτός της φυσιολογικής, πρόκειται για παθολογία. Μπορεί να είναι πλασματική λόγω της λήψης φαρμάκων που επηρεάζουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων ή ακόμη να είναι πραγματική και να υποδηλώνει την ύπαρξη φλεγμονής έως και μια πιο σοβαρή κατάσταση όπως αυτή της αθηροσκλήρωσης. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων αποτελεί «οδηγό» στην εξέταση και αξιολόγηση ασθενών ειδικά με αιματολογικό καρκίνο, καθώς τιμή μικρότερη των  $50 \times 10^9$ /λίτρο αίματος σε συνδυασμό με μειωμένο αριθμό ανώριμων αιμοπεταλίων έχει συσχετιστεί με εκδήλωση αιμορραγίας εντός του επόμενου 24ώρου. [5] Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι θρομβοπενικοί ασθενείς με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ) ή Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) παρουσιάζουν μειωμένη ενεργότητα αιμοπεταλίων. Σε κάθε περίπτωση, ο κίνδυνος αιμορραγίας εξαρτάται κάθε φορά από το υποκείμενο νόσημα, με τους καρκινοπαθείς ασθενείς με αιμοπετάλια λιγότερα των  $6-10 \times 10^9$ /λίτρο αίματος να είναι πιο ευάλωτοι σε αιμορραγικά επεισόδια.

Από την άλλη πλευρά, ορισμένες φορές αξιοποιούμε την «παθολογία» των αιμοπεταλίων σαν θεραπεία. Για παράδειγμα, η καταστολή της παραγωγής αιμοπεταλίων χωρίς να παρεμβαίνει στην αιμοστατική λειτουργία τους, μπορεί να προσφέρει μια ασφαλή εναλλακτική λύση στις τρέχουσες θεραπείες για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακών προσβολών που προκαλούνται από την πήξη του αίματος. [2] Μία ακόμη αρνητική δράση των αιμοπεταλίων που όμως ταυτόχρονα έχει και θετικό πρόσημο, είναι ο σχηματισμός ενδοαγγειακών θρόμβων. Η ελεγχόμενη θρομβογένεση των αιμοπεταλίων που συμμετέχουν στην ανοσολογική απόκριση έχει ως αποτέλεσμα την παγίδευση των μικροβίων, καθώς ο θρόμβος δρα ως βάση πρόσδεσης λευκών αιμοσφαιρίων, αντιμικροβιακών πρωτεϊνών και λυτικών ενζύμων.

## **ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ**

Ως θρομβοπενία ορίζεται η νοσηρότητα εκείνη στην οποία η τιμή των αιμοπεταλίων είναι μικρότερη των  $150 \times 10^9$ /λίτρο αίματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η θρομβοπενία είναι ψευδής και σε άλλες αληθής. Ψευδή αποτελέσματα προκύπτουν από αιμοπεταλιακή συσσώρευση, η οποία είναι συχνή σε δείγματα αίματος σε σωληνάριο που περιέχει ως αντιπηκτικό EDTA. Όταν όμως υπάρχει όντως θρομβοπενία, τότε αυτή είναι δυνατόν να οφείλεται σε:

- A) **Μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων**, λόγω κληρονομικών διαταραχών αυτών, επίκτητων διαταραχών του μυελού (διατροφικές ανεπάρκειες και θρομβοπενία που προκαλείται από την κατανάλωση αλκοόλ, αιματολογικά νοσήματα, αναιμίες, μεταστατικών όγκων, φάρμακα).
- B) **Αυξημένη καταστροφή αιμοπεταλίων**, σε περιπτώσεις διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, φαρμακευτικής αγωγής, νόσου von Willebrand τύπου 2B, αιμαγγειωμάτων.
- Γ) **Μη φυσιολογική κατανομή αιμοπεταλίων**, που εκδηλώνεται σε καταστάσεις υπερσπληνισμού, υποθερμίας, μαζικών μεταγγίσεων αίματος και υπερβολικών εγχύσεων υγρών.

## **ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ**

Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ξεπερνά το ανώτατο φυσιολογικό όριο των  $350-450 \times 10^9$ /λίτρο αίματος, τότε γίνεται λόγος για θρομβοκυττάρωση. Η θρομβοκυττάρωση διαχωρίζεται σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- A) **Κλωνική θρομβοκυττάρωση**, όπου εντοπίζεται πρωτοπαθής θρομβοκυτταραιμία ή άλλες μυελοπολλαπλασιαστικές διαταραχές (χρόνια μυελογενής λευχαιμία, αληθής πολυκυτταραιμία)
- B) **Οικογενής θρομβοκυττάρωση**
- Γ) **Αντιδραστική θρομβοκυττάρωση**, με βασικές αιτίες την οξεία απώλεια αίματος, την έλλειψη σιδήρου, κακοήθειες, σπληνεκτομή, αιμολυτική αναιμία.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

### 3.1 Εισαγωγή στην αιμόσταση

Από τα αρχαία χρόνια, γινόταν προσπάθεια να εξηγηθεί η διαδικασία πήξης του αίματος. Μάλιστα, ο Ιπποκράτης είχε αναφέρει πως «το αίμα όταν εκτίθεται στον αέρα πήζει μέσα σε λίγα λεπτά» και τον Πλάτωνα να συμπληρώνει ότι «μόλις το αίμα φύγει από την θερμότητα του σώματος σχηματίζει ίνες». [6]

Ως πήξη ορίζεται η διαδικασία εκείνη κατά την οποία το αίμα μετατρέπεται σε μορφή γέλης, σταματάει την ροή αίματος έξω από το αγγείο και αποκαθιστά την βλάβη και την συνέχεια του ενδοθηλίου. Με άλλα λόγια οι λειτουργίες της πήξης συμπληρώνουν την αιμόσταση.

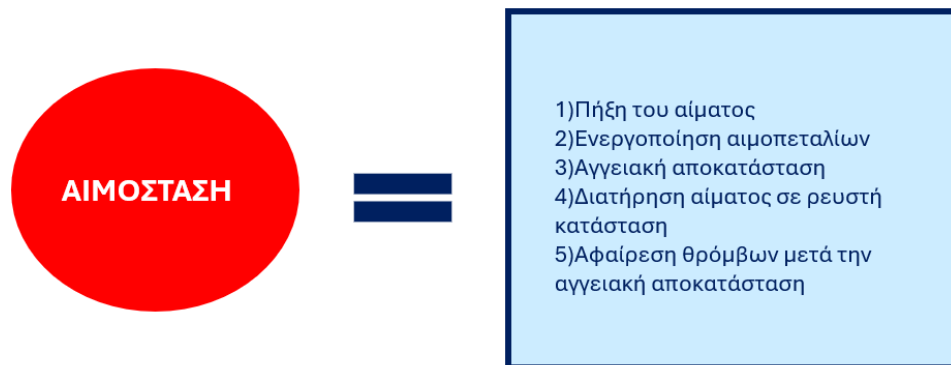
Το αιμοστατικό σύστημα είναι ένας ζωτικός προστατευτικός μηχανισμός, υπεύθυνος για την πρόληψη απώλειας αίματος «σφραγίζοντας» σημεία τραυματισμού στο αγγειακό σύστημα, ο οποίος θα πρέπει να ελέγχεται έτσι ώστε να μην πήζει το αίμα ενδοαγγειακά, γεγονός που θα περιόριζε την φυσιολογική ροή του αίματος. Αυτό επιτυγχάνεται διατηρώντας ισορροπία μεταξύ των προπηκτικών και αντιπηκτικών δυνάμεων. Σε περίπτωση αγγειακής βλάβης, ενεργοποιείται η διαδικασία σχηματισμού θρόμβου και ενός συμπλέγματος αιμοπεταλίων και ινικής με στόχο τον περιορισμό της απώλειας αίματος. Στη συνέχεια, όταν η αιμορραγία έχει σταματήσει, ξεκινάει ένας νέος κύκλος διαδικασιών, ο οποίος περιλαμβάνει τον περιορισμό του θρόμβου, την αποκατάσταση της αγγειακής βλάβης, την λύση του θρόμβου, την ανάπλαση του ιστού και τέλος την αναδιαμόρφωση του αγγείου που είχε υποστεί τον τραυματισμό. Σε συνθήκες ηρεμίας και απουσίας τραυματισμού, τα αιμοπετάλια αδυνατούν να προσκολληθούν στο ενδοθήλιο κι έτσι διατηρείται η ρευστότητα του αίματος.

Η αιμόσταση διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες. Αρχικά, διαχωρίζεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή αιμόσταση. Στην πρωτοπαθή, βασικός σκοπός είναι να κλείσει το «κενό» που έχει δημιουργηθεί στο αγγείο. Όταν έχουμε βλάβη σε μικρά αγγεία, αυτά συσπώνται και τα αιμοπετάλια αρχίζουν να κινητοποιούνται και να συσσωρεύονται προς το υποενδοθήλιο. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία ενός ασταθούς προσωρινού αιμοπεταλιακού λευκού θρόμβου. Στην συνέχεια με την δευτεροπαθή αιμόσταση, δημιουργείται ο σταθερός θρόμβος που εν τέλει αποκαθιστά την αγγειακή βλάβη. Ιδίως, όταν πρόκειται για βλάβη μεγάλων αγγείων ενεργοποιείται το σύστημα της πήξης και συγκεκριμένα οι πρωτεΐνες του πλάσματος, δημιουργείται θρομβίνη και ινική, δηλαδή αυτός ο σταθερός θρόμβος που σταματά οριστικά την αιμορραγία. Η ινωδόλυση αποτελεί το τελευταίο στάδιο της αιμόστασης, κατά το οποίο το αγγείο έχει αποκατασταθεί και ο θρόμβος θα πρέπει να λυθεί, προκειμένου να εμφανιστεί ξανά το ομαλό τοίχωμα του αγγείου. [7]

Σε καθεμία από τις τρεις κατηγορίες σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το αγγειακό τοίχωμα. Σε αυτό υπάρχουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, χάρη στα οποία εκκρίνονται αγγειοσυσπαστικές και αγγειοδιασταλτικές ουσίες, δημιουργείται ο αιμοστατικός θρόμβος μέσω των προπηκτικών τους δράσεων, προστατεύεται ο οργανισμός από την δημιουργία παθολογικών θρόμβων που θα προκαλούσαν πρόβλημα στην φυσιολογική ροή του αίματος και τέλος λύεται ο θρόμβος όταν αποκατασταθεί το τραύμα. Επίσης,



όταν υπάρξει τραυματισμός ενός αγγείου, αυτό συσπάται έτσι ώστε να παρεμποδιστεί η απώλεια αίματος. Αντιλαμβανόμαστε, λοιπόν, πως το αγγειακό τοίχωμα είναι υπεύθυνο τόσο για την ενεργοποίηση όσο και για την παύση της αιμόστασης.



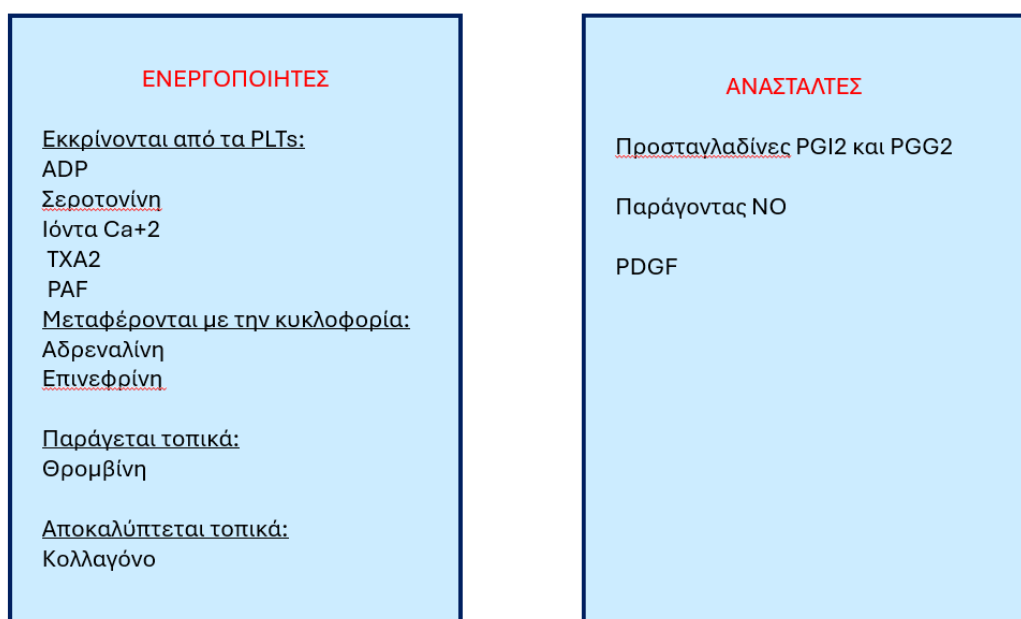
*ΕΙΚΟΝΑ 3: Ο ρόλος της αιμόστασης*

### 3.2 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση

Τα αιμοπετάλια αποτελούν τον θεμέλιο λίθο στην διαδικασία της αιμόστασης και της πήξης του αίματος. Σε συνθήκες ηρεμίας, χάρη στην προστακυκλίνη δεν προσκολλώνται στα αγγεία και κυκλοφορούν σε ανενεργό μορφή. Ενεργοποιούνται όταν:

- Για κάποιο λόγο, κυρίως τραυματισμό, γίνει ρήξη του ενδοθηλίου
- Αλλάξει η ροή του αίματος
- Προκληθεί αρτηριοσκλήρυνση
- Δράσουν χημικοί διεγέρτες

Η ενεργοποίηση ή η αναστολή της δράσης τους πραγματοποιείται από εξειδικευμένες ουσίες και εξαρτάται από τα αντίστοιχα ερεθίσματα.



*ΕΙΚΟΝΑ 4: Κατηγοριοποίηση των ουσιών που ενεργοποιούν και αναστέλλουν την δράση των αιμοπεταλίων*

Τα αιμοπετάλια φέρουν στην επιφάνειά τους ειδικούς υποδοχείς, συγκεκριμένα τους Πb/IIIa και Ib/IX, οι οποίοι συνδέονται με ουσίες που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος όταν υπάρξει ρήξη αυτού. Με τον παράγοντα von Willebrand συνδέεται η γλυκοπρωτεΐνη – υποδοχέας Ib και με το κολλαγόνο η γλυκοπρωτεΐνη Πb/IIIa. Οι συνδέσεις με το ινωδογόνο, τον παράγοντα von Willebrand και τα ιόντα ασβεστίου ( $Ca^{+2}$ ) έχουν σαν αποτέλεσμα την προσέλκυση παραπάνω αιμοπεταλίων στο σημείο τραυματισμού κι έτσι ξεκινά η διαδικασία της αιμόστασης. Η κύρια προσκολλητική ουσία είναι το ινωδογόνο, διότι συνδέεται στους υποδοχείς γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa δύο ήδη ενεργοποιημένων διαφορετικών αιμοπεταλίων και είναι ο πολυπληθέστερος στην επιφάνειά τους.

Όταν, λοιπόν, τα αιμοπετάλια ενεργοποιηθούν και αρχίσουν να συσσωρεύονται αλλάζουν σχήμα, από δισκοειδές σε στρογγυλό προεκβάλλοντας ψευδοπόδια. Με αυτόν τον τρόπο παράγεται θρομβίνη είτε μέσω σύνθεσης ή ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) είτε μέσω της έκθεσης του παράγοντα πήξης V (FV). Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, τα αιμοπετάλια στο εσωτερικό τους περιέχουν α-κοκκία και πυκνά κοκκία. Έτσι, η θρομβίνη που έχει παραχθεί, πυροδοτεί την έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων αυτών. Συγκεκριμένα, τα α-κοκκία εκκρίνουν:

- προσδετικές ουσίες, οι οποίες είναι το ινωδογόνο, η ινωδονεκτίνη, η θρομβοσπονδίνη, η βιτρονεκτίνη και ο παράγοντας von Willebrand
- ένζυμα, όπως α2-αντιπλασμίνη, παράγοντες πήξης V, VIII και XI
- αντιηπαρίνη (αιμοπεταλιακός παράγοντας 4)

Από τα πυκνά κοκκία εκκρίνονται αγωνιστές, όπως η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και η σεροτονίνη.

Όλες αυτές οι αλληλεπικαλυπτόμενες διεργασίες οδηγούν τελικά στην σταθεροποίηση του θρόμβου και την αναχαίτιση της αιμορραγίας. Αντιλαμβανόμαστε, λοιπόν, πως αν διαταραχθεί στο ελάχιστο η λειτουργικότητα και η δράση των αιμοπεταλίων οδηγούμαστε στα δύο βασικά κλινικά σύνδρομα: θρόμβωση ή αιμορραγία! [8]

## 3.3: ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ: ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΗ ΩΣ ΤΟ ΤΕΛΟΣ

Στην πρωτοπαθή αιμόσταση, δημιουργείται ένας προσωρινός ασταθής θρόμβος. Για να αναχαιτιστεί η αιμορραγία, αυτός ο θρόμβος δεν είναι επαρκής, ειδικά αν πρόκειται για βλάβη ενός μεγάλου αγγείου, πόσο μάλλον αρτηρίας. Έτσι, επιστρατεύονται οι πλασματικοί παράγοντες της πήξης, για να ξεκινήσει η δευτεροπαθής αιμόσταση. Ο στόχος των παραγόντων είναι η ενίσχυση του αρχικού αιμοπεταλιακού θρόμβου και η αποτελεσματική αναχαίτιση της αιμορραγίας.

### 3.3.1 Θεωρία του καταρράκτη

Η διαδικασία της πήξης του αίματος αποτυπώνεται σωστά μέσα από το μοντέλο του καταρράκτη, σύμφωνα με το οποίο όλοι οι παράγοντες πήξης κυκλοφορούν στο αίμα σε ανενεργό μορφή. Όταν υπάρξει ρήξη του αγγείου ή λύση της συνέχειας του ενδοθηλίου, ενεργοποιείται κάθε παράγοντας μέσω αλυσιδωτών αντιδράσεων, με τον ανενεργό παράγοντα κάθε φορά να αποτελεί το υπόστρωμα και τον ενεργοποιημένο να δρα ως καταλύτης της αντίδρασης. Ο τελικός στόχος είναι η δημιουργία θρομβίνης, η οποία θα μετατρέψει το ινωδογόνο σε ινώδες.

Πλέον το μοντέλο του καταρράκτη έχει ενισχυθεί από την θεωρία πως η πήξη τελείται σε 3 οδούς: την ενδογενή, την εξωγενή και την κοινή οδό. Η ενεργοποίηση της πήξης είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί είτε από την ενδογενή είτε από την εξωγενή οδό, ανάλογα με τα σήματα που στέλνονται από το σημείο της αγγειακής βλάβης. Άσχετα με την οδό που θα ξεκινήσει, ο τελικός προορισμός είναι η κοινή οδός, στην οποία ενεργοποιείται ο παράγοντας X και σχηματίζεται το ινώδες. [9]

### 3.3.2 Πλασματικοί παράγοντες πήξης

Οι παράγοντες της πήξης κατηγοριοποιούνται βιοχημικά σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις πρωτεάσες σερίνης και τους συμπαράγοντες-πρωτεάσες σερίνης. Στην πρώτη κατηγορία (πρωτεάσες) συγκαταλέγονται η (προ)θρομβίνη, ο παράγοντας VIIa, IXa, Xa, XIa και η πρωτεΐνη C. Στους συμπαράγοντες ανήκουν η θρομβομοντουλίνη, ο ιστικός παράγοντας, ο παράγοντας Va και VIIIa. Επίσης, ορισμένοι παράγοντες χαρακτηρίζονται ως «εξαρτώμενοι από την βιταμίνη-K». Αυτοί είναι οι παράγοντες II, VII, IX και X. Η βιταμίνη-K είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που απορροφάται από το έντερο, μεταφέρεται στο ήπαρ συνδεδεμένη με λευκωματίνη και συμμετέχει στην καρβοξυλίωση αυτών των παραγόντων, καθώς επίσης και των πρωτεϊνών C και S. Όλοι οι παράγοντες της πήξης παράγονται στο ήπαρ, με εξαίρεση τον von Willebrand, ο οποίος παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων. [7]

Όσον αφορά την ενδογενή και εξωγενή οδό, καθεμία έχει ξεχωριστούς παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα στην ενδογενή οδό κατατάσσονται οι παράγοντες VIII, IX, XI, XII και με τις ενεργές μορφές τους, ενώ στην εξωγενή οδό ανήκουν ο ιστικός παράγοντας και ο παράγοντας VII και η ενεργός μορφή του.

ΟΝΟΜΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΠΗΞΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	I
ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗ	II
ΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	III
ΙΟΝΤΑ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	IV
ΠΡΟΑΞΕΛΕΡΙΝΗ	V
ΠΡΟΚΟΝΒΕΡΤΙΝΗ	VII
ΑΝΤΙ-ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	VIII
CHRISTMAS FACTOR	IX
STUART- PROWER FACTOR	X
ΡΤΑ (PLASMA THROMBOPLASTIN ANTECEDENT)	XI
HAGEMAN FACTOR	XII
FSF (FIBRIN STIBLING FACTOR)	XIII
ΠΡΟΚΑΛΛΙΚΡΕΪΝΗ	
ΥΨΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΙΝΙΝΟΓΟΝΟ	

*ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ονοματολογία πλασματικών παραγόντων πήξης*

### 3.3.3 Ενδογενής, εξωγενής και κοινή οδός

Η **ενδογενής οδός** ενεργοποιείται όταν το αίμα έρθει σε επαφή με μία αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια, όπως είναι για παράδειγμα η μεμβράνη ενός ενεργοποιημένου αιμοπεταλίου. Πρόκειται για έναν καταρράκτη πρωτεϊνικών αντιδράσεων που ξεκινούν από παράγοντες που υπάρχουν μέσα στο αίμα. Η πρώτη αντίδραση που πραγματοποιείται είναι η μετατροπή του παράγοντα XII στην ενεργό του μορφή, με το υψηλού μοριακού βάρους κινογόνο (HMWK) να δρα ως συμπαράγοντας στην αντίδραση. Η πρωτεάση XIIa που παράγεται μετατρέπει την προκαλκρεΐνη σε καλκικρεΐνη. Αυτή με τη σειρά της επιταχύνει την διαδικασία μετατροπής του παράγοντα XII σε XIIa. Η πρωτεάση XIIa διασπά τον παράγοντα XI σχηματίζοντας την πρωτεάση XIa, η οποία θα ενισχύσει την μετατροπή του παράγοντα IX στην ενεργό του μορφή, δηλαδή την πρωτεάση IXa. Έπειτα, οι πρωτεάσες IXa και Xa με την συμβολή της θρομβίνης θα ενεργοποιήσουν τον παράγοντα VIII. Έτσι, δημιουργείται το σύμπλεγμα τενάσης, ένα τριμοριακό σύμπλοκο που αποτελείται από τις πρωτεάσες IXa, VIIIa και ιόντα  $Ca^{+2}$ . Τέλος, το σύμπλεγμα αυτό καταλήγει στην ενεργοποίηση του παράγοντα X. [7]

Εργαστηριακά, η ενδογενής οδός αξιολογείται με τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικώς θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time, **aPTT**).

Η **εξωγενής οδός** ενεργοποιείται από την δημιουργία ενός συμπλέγματος μεταξύ του ιστικού παράγοντα στις κυτταρικές επιφάνειες και πρωτεάσης VIIa που βρίσκεται έξω από το αγγειακό σύστημα. Η διαδικασία ξεκινά με τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, όπου ο παράγοντας VII έρχεται σε επαφή με τον ιστικό παράγοντα και προκύπτει το προαναφερθέν σύμπλοκο, που στη συνέχεια θα ενεργοποιήσει τον παράγοντα X στην κοινή οδό.

Εργαστηριακά, η εξωγενής οδός αξιολογείται με τον χρόνο προθρομβίνης (Prothrombin Time, **PT**). [10]

Ανεξάρτητα από το αν ο ενεργοποιημένος παράγοντας X προκύπτει από την εξωγενή ή ενδογενή οδό, ο καταρράκτης της πήξης προχωρά κατά μήκος της **κοινής οδού**. Η πρωτεάση Xa αποτελεί την πρώτη πρωτεάση της κοινής οδού, η οποία μαζί με τον παράγοντα V, τα ιόντα  $Ca^{+2}$  και φωσφολιπίδια μετατρέπει την προθρομβίνη στην ενεργό μορφή της, που είναι η θρομβίνη.

Η θρομβίνη αποτελεί βασικό συστατικό της πήξης, καθώς ενεργοποιεί:

1. τα αιμοπετάλια
2. τους παράγοντες V, VIII και την πρωτεΐνη C, παρουσία θρομβομοντουλίνης
3. τον παράγοντα XIII (σταθεροποίηση ινώδους)
4. την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες
5. τον υποδοχέα TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

Σχετικά με την εργαστηριακή αξιολόγηση της κοινής οδού, επειδή συμμετέχουν οι παράγοντες X, V και II θα πρέπει να πραγματοποιείται συνδυαστικά με το PT και aPTT, διότι η ανεπάρκεια των παραπάνω παραγόντων είναι συνυφασμένη με αιμορραγική διάθεση.

### 3.3.4 Αναστολή της αιμόστασης / Ολοκλήρωση της διαδικασίας

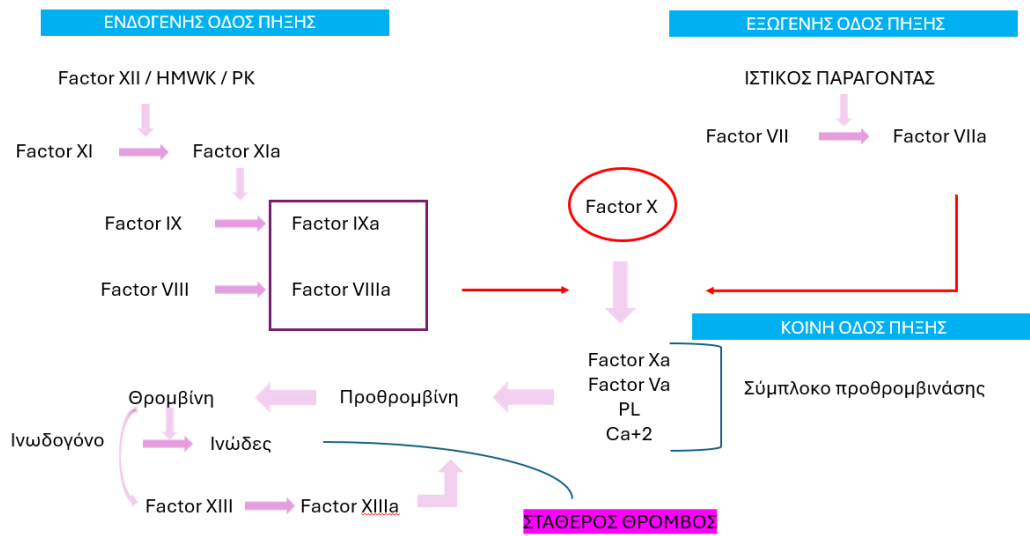
Με τη δημιουργία ενός σταθερού θρόμβου στο σημείο τραυματισμού του αγγειακού ενδοθηλίου επιτυγχάνεται η παύση της αιμορραγίας. Αργότερα, αποκαθίσταται πλήρως η συνέχεια του ενδοθηλίου και ο θρόμβος μπορεί πλέον να «απορροφηθεί» και η αιμοστατική λειτουργία να ανασταλθεί. Αυτό έχει ως σκοπό, τον περιορισμό της θρομβογένεσης στο υπόλοιπο καθόλα υγιές ενδοθήλιο έτσι ώστε να μην επηρεαστεί η φυσιολογική ροή του αίματος.

Η **αναστολή της αιμόστασης** πραγματοποιείται από φυσικούς ανασταλτές της πήξης, οι οποίοι είναι:

- Η αντιθρομβίνη (Antithrombin, AT),  
-συντίθεται στο ήπαρ και αδρανοποιεί την θρομβίνη και τους παράγοντες IXa, Xa, XIa, XIIa.
- Η πρωτεΐνη C (Protein C) και η πρωτεΐνη S (Protein S)  
-συντίθενται στο ήπαρ και είναι παράγοντες εξαρτώμενοι από την βιταμίνη-K. Αδρανοποιούν τους παράγοντες Va και VIIIa, με σκοπό την αδυναμία δημιουργίας συμπλόκων τενάσης και προθρομβινάσης. Η πρωτεΐνη C έχει αντιπηκτική και ινωδολυτική δράση, καθώς αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και προωθεί την δραστηριότητα του ιστικού πλασμινογόνου.
- Ο ανασταλτής του ιστικού παράγοντα (Inhibitor of tissue pathway, TFPI)  
Παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων και αναστέλλει την εξωγενή οδό της πήξης περιορίζοντας την δράση του παράγοντα Xa. [7]

### ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Το τελευταίο στάδιο στην διαδικασία της αιμόστασης επέρχεται μετά από λίγες μέρες, όπου ο θρόμβος πλέον δεν χρειάζεται να υπάρχει, καθώς η πληγή έχει επουλωθεί. Γι' αυτό το λόγο, θα πρέπει να διασπαστεί το ινώδες που είχε δημιουργηθεί. Υπεύθυνη για αυτή την διαδικασία είναι η ινωδόλυση. Βασικό ρόλο στην διαδικασία της ινωδόλυσης διαδραματίζει η πλασμίνη. Βρίσκεται σε μικρή ποσότητα σε ανενεργό μορφή στο εσωτερικό του θρόμβου. Όταν ο θρόμβος θα πρέπει να απορροφηθεί δρουν δύο ουσίες γνωστές ως επαγωγείς. Η ουροκινάση και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (Tissue plasminogen activator, t-PA) επάγουν την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Μόλις ολοκληρώσουν την απορρόφηση του θρόμβου, η δράση της πλασμίνης αναστέλλεται μέσω της  $\alpha_2$ -αντιπλασμίνης, της  $\alpha_2$ -μακροσφαιρίνης και του αναστολέα της ινωδόλυσης TAFI (Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor). [11]



*ΕΙΚΟΝΑ 5: Η διαδικασία της πήξης*



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα αιματολογικά νοσήματα αποτελούν μια μεγάλη ομάδα νοσημάτων. Πολλά από αυτά είναι πολυπαραγοντικά και θα πρέπει να αξιολογούνται συνδυαστικά με εξετάσεις πήξης, καθώς η αιμόσταση του πάσχοντος ασθενούς είναι δυνατόν να επηρεαστεί είτε από το νόσημα είτε από την θεραπεία που λαμβάνει. Παρακάτω αναλύονται ορισμένα από αυτά τα νοσήματα, που ήταν και αντικείμενο μελέτης στην παρούσα εργασία.

### 4.1 Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

#### ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) είναι μια ετερογενής ομάδα μυελογενών κακοηθειών που χαρακτηρίζονται από κυτταροπενία περιφερικού αίματος και διαίμοποιηση και συχνά εξελίσσονται σε Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία. [12]

#### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Πρόκειται για κλωνικές αιμοποιητικές κακοήθειες, που προκαλούν δυσπλασία στο μυελό σε συνδυασμό με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Υπάρχει ανωμαλία και στις τρεις σειρές κυττάρων αίματος και στην πλειοψηφία των ασθενών ανευρίσκονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Οι υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, η παρατεταμένη έκθεση σε βενζόλιο και το κάπνισμα αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες εκδήλωσης ενός μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου.

Επιδημιολογικά, το νόσημα είναι πιο συχνό στον ανδρικό πληθυσμό με αναλογία 1,5:1 (αρσενικό : θηλυκό), με την μέση ηλικία εμφάνισης να αυξάνεται από την ηλικία των 40 έως 85 ετών. Η εκδήλωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου σε άτομα νεαρής ηλικίας, συνήθως αποτελεί συνέπεια χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας για κάποιο άλλο νεόπλασμα ή αυτοάνοσο νόσημα. [13]

#### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✚ Αναιμία σε περισσότερο από το 85% των ασθενών
- ✚ Αιμοσφαιρίνη <11g/dL
- ✚ Ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα <1500/μL)
- ✚ Θρομβοπενία (<100.000/μL) ή κατά περιόδους θρομβοκυττάρωση
- ✚ Ανωμαλίες μυελού (υπερκυττάρωση, 5-19% μυελοβλάστες, παθολογικά μορφολογικά μεγακαρυοκύτταρα)

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Ο ασθενής ίσως εμφανίσει απώλεια της αίσθησης ευεξίας, δύσπνοια, κόπωση, εύκολες μώλωπες, αργή επούλωση τραυμάτων, χωρίς όμως η εκδήλωση συμπτωμάτων να είναι απαραίτητη. Συνήθως, η διάγνωση τίθεται με αξιοπιστία από τις εργαστηριακές εξετάσεις και την παρακολούθηση στο μικροσκόπιο επιχρίσματος περιφερικού αίματος και μυελού των οστών. Σε κάθε περίπτωση, ο ιατρός θα πρέπει να αποκλείσει οποιαδήποτε πιθανότητα να πρόκειται για Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ), να μην υπάρχουν άλλες αιματολογικές διαταραχές, ιογενείς λοιμώξεις ή λήψη φαρμάκων που θα δικαιολογούσαν την κατάσταση ή ελλείψεις βιταμινών και σιδήρου. [12] [13]

Η πορεία και θεραπεία του νοσήματος εξαρτάται από την κλινική συνεκτίμηση του ποσοστού των βλαστών, το ποσοστό κινδύνου σύμφωνα με την κυτταρογενετική εξέταση και τον αριθμό των κυτταροπενιών. Θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η μετάγγιση αίματος και αιμοπεταλίων, η ανοσοκαταστολή, η χορήγηση αντιβιοτικών, καθώς και η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων.

## 4.2 Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία αποτελεί μια κακοήθεια των αιματολογικών βλαστοκυττάρων όπου χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή ανώριμων μυελοειδών κυττάρων στον μυελό των οστών και οδηγεί σε ανεπάρκεια αυτού. [14]

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Εμφανίζεται με αρκετές διαφορετικές φαινοτυπικές παραλλαγές, καθώς διαθέτει υπόβαθρο μοριακής βιολογίας και είναι συχνή σε ασθενείς με ορισμένες συγγενείς ή κληρονομικές ανωμαλίες όπως είναι το σύνδρομο Down ή η αναιμία Fanconi, αντίστοιχα. [13] Αν αφεθεί χωρίς θεραπεία συνήθως οδηγεί σε θάνατο εντός εβδομάδων ή μηνών από την κλινική της εμφάνιση. Είναι ο πιο συχνός τύπος οξείας λευχαιμίας και μπορεί να προκληθεί από:

1. ακτινοβολία υψηλής δόσης
2. χρόνια έκθεση σε βενζόλιο
3. θεραπεία άλλων καρκίνων ή σοβαρών αυτοάνοσων συνδρόμων
4. παρατεταμένο κάπνισμα

Μέση ηλικία εμφάνισης οξείας λευχαιμίας είναι τα 70 έτη και η αξιολόγηση γίνεται με βάση τόσο την ηλικία όσο και τον καρυότυπο, τον τύπο της μετάλλαξης και τις συννοσηρότητες που ίσως έχει ο ασθενής.

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✚ Αναιμία
- ✚ Θρομβοπενία (αιμοπετάλια  $<50 \times 10^9/L$ )
- ✚ Λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια  $<5,0 \times 10^9/L$ )
- ✚ Ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα  $<1,0 \times 10^9/L$ )
- ✚ Μυελοβλάστες 3-95% στο αίμα
- ✚ Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ)

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Η διάγνωση πραγματοποιείται συνδυαστικά με τα εργαστηριακά ευρήματα και τα συμπτώματα που συχνά εμφανίζει ο ασθενής. Χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΟΜΛ είναι το χλωμό δέρμα, η κόπωση, η αδυναμία, το αίσθημα παλμών καθώς και η δύσπνοια κατά την άσκηση. Σε περιπτώσεις βαριάς θρομβοπενίας υπάρχουν εκχυμώσεις και πετέχειες στο δέρμα του ασθενούς, αιμορραγία των ούλων, του επιπεφυκότα και παρατεταμένη αιμορραγία μετά από μικρούς τραυματισμούς. Ακόμη μπορεί να έχουμε ανορεξία, απώλεια βάρους και χαμηλό πυρετό κατά την έναρξη.

Όσον αφορά την πορεία της νόσου, αντιλαμβανόμαστε πως θα πρέπει να υπάρχει ένας λεπτομερής έλεγχος του ασθενούς σε κάθε επίσκεψη. Συγκεκριμένα ο αριθμός των αιμοπεταλίων και οι δοκιμασίες πήξης θα πρέπει να μετρούνται καθημερινά έτσι ώστε να περιορίζεται ο κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς. Ο έλεγχος της πήξης του αίματος θα πρέπει να πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς μελέτες έχουν δείξει πως η σοβαρή ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης πλάσματος XIII συμμετέχει στην αιμορραγία που προκαλείται από χημειοθεραπεία στην οξεία λευχαιμία. Από την άλλη πλευρά, όμως, υπάρχει και ο κίνδυνος της θρόμβωσης που σε αιματολογικούς ασθενείς μπορεί να είναι παρόμοιος ή και υψηλότερος από αυτόν που παρατηρείται σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. [15] Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα λευχαιμικά κύτταρα απελευθερώνουν προθρομβωτικά προϊόντα, όπως είναι τα μικροκυτίδια και ο ιστικός παράγοντας, ή ακόμη και σε λοιμώξεις στις οποίες είναι ευάλωτοι οι ασθενείς λόγω ανοσοκαταστολής.

Σχετικά με τη θεραπεία της ΟΜΛ υπάρχουν αρκετά σχήματα, που με βάση νέες μελέτες και δοκιμές διαμορφώνονται και εμπλουτίζονται. Επίτευξη ύφεσης με τυπική χημειοθεραπεία παρουσιάζει το 50 με 85% των ασθενών, αλλά η πλειοψηφία αυτών θα υποτροπιάσει και θα πεθάνει εντός 2 ετών από την ύφεση. Γενικά η επίτευξη της ύφεσης εξαρτάται και από την ηλικία, τις μοριακές αλλαγές που έχουν συμβεί στα χρωμοσώματα, καθώς επίσης και σε προηγούμενες διαταραχές του μυελού των οστών, όπως είναι για παράδειγμα τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Ωστόσο σημαντική είναι και η θεραπεία συντήρησης μετά την ύφεση. Αυτή η θεραπεία συντήρησης αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης του ασθενούς και αφορά χημειοθεραπεία ή αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Παρ' όλα αυτά και η συντήρηση εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, τις συννοσηρότητες, αλλά και την πιθανότητα υποτροπής με βάση την κυτταρογενετική ή την εμφάνιση τοξικότητας που είναι δυνατόν να εκδηλώσει ο ασθενής στο φάρμακο συντήρησης που θα λάβει, συνδυαστικά με την ηλικία του και την δόση που αυτή ορίζει. [14]

## 4.3 Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) είναι μια ασθένεια αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, που χαρακτηρίζεται από αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του χρωμοσώματος της Φιλαδέλφειας (Ph). Έτσι, προκύπτει η BCR-ABL1-θετική χρόνια μυελογενής λευχαιμία, με χαρακτηριστικό το ογκογονίδιο σύντηξης BCR-ABL1. [13]

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Συμπτώματα δεν εμφανίζονται σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάγνωση. Συνήθως, αντιλαμβανόμαστε πως υπάρχει ΧΜΛ ύστερα από ιατρική αξιολόγηση, όταν θα υπάρξει ένας αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων. Τα συμπτώματα θα αρχίσουν να εμφανίζονται σταδιακά κατά την έναρξη της νόσου και θα περιλαμβάνουν καταστάσεις όπως εύκολη κόπωση, αδιαθεσία, ανορεξία, κοιλιακή δυσφορία, πρόωρο κορεσμό, απώλεια βάρους και υπερβολική εφίδρωση. Ακόμη θα παρατηρηθεί ωχρότητα και σπληνομεγαλία.

Μέση ηλικία εμφάνισης αποτελούν τα 67 έτη.

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✚ Μειωμένη αιμοσφαιρίνη
- ✚ Αυξημένα λευκοκύτταρα και ιδίως βασεόφιλα
- ✚ Αιμοπετάλια φυσιολογικά στην αρχή, με εκθετική τάση αύξησης όσο εξελίσσεται η νόσος
- ✚ Υπερκυτταρικός μυελός
- ✚ Ανίχνευση γονιδίου BCR-ABL1 με τεχνικές φθορίζοντος υβριδισμού in situ (FISH) και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφάσης (RT-PCR).

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Η διάγνωση τίθεται με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα και την μελέτη στο μικροσκόπιο επιχρίσματος περιφερικού αίματος και μυελού των οστών όπου παρατηρείται ουδετεροφιλική κοκκιοκυττάρωση και βασεοφιλία. Προτεινόμενες θεραπείες είναι οι αλλογενείς μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και η χορήγηση θεραπείας με αναστολείς κινάσης τυροσίνης. Βέβαια, στις μέρες μας, η μεταμόσχευση μειώθηκε σημαντικά χάρη στην πλήρη ύφεση που προσέφερε η θεραπεία με αναστολείς. Επίσης, η μεταμόσχευση ήταν και κάπως περιοριστική, διότι ναι μεν θα είχε θετικά αποτελέσματα ως ένα βαθμό, αλλά ο πλήττων πληθυσμός έχει μια μέση ηλικία 70 ετών.

## 4.4 Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι μια κακοήθεια των CD5 B κυττάρων που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση μικρών, ώριμων λεμφοκυττάρων στο αίμα, το μυελό και τους λεμφικούς ιστούς. [16]

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η ΧΛΛ είναι κοινός τύπος λευχαιμίας στους ενήλικες. Εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες από τις γυναίκες, με συχνότητα εμφάνισης 2:1 αντίστοιχα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως πλέον η διάγνωση τίθεται πριν την ηλικία των 55 ετών.

Σε αντίθεση με άλλους τύπος λευχαιμίας, η παθογένεσή της δεν οφείλεται σε εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά σχετίζεται με γενετική και οικογενειακή προδιάθεση. Αυτό σημαίνει ότι οι απόγονοι ενός ατόμου με ΧΛΛ υπάρχει περίπτωση να εκδηλώσουν τη νόσο νωρίτερα, καθώς και τα συμπτώματα και η πορεία της να είναι πιο σοβαρά.

Ορισμένοι ασθενείς θα εμφανίσουν ήπια συμπτώματα, όπως κόπωση ή αδιαθεσία στην αρχή της νόσου ή δεν θα εμφανίσουν καθόλου. Σε πιο σοβαρές καταστάσεις ασθενείς με προχωρημένη νόσο θα εκδηλώσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις στο αναπνευστικό, απώλεια βάρους, νυχτερινές εφιδρώσεις, πυρετό και αναιμία. Η σπληνομεγαλία που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς είναι ικανή να προκαλέσει θρομβοπενία.

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✚ Λεμφοκύτταρα  $>5 \times 10^9/L$  σε επίχρισμα περιφερικού αίματος
- ✚ Μονοκλωνικά β-κύτταρα  $>5.000 \times 10^9/L$
- ✚ Θρομβοπενία προκαλούμενη από αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα
- ✚ Δηθημένος μυελός από μικρά λεμφοκύτταρα
- ✚ Στον ανοσοφαινότυπο: έκφραση CD5CD19 μαζί με CD23 και χαμηλή έκφραση της επιφανειακής ανοσοσφαιρίνης
- ✚ Υπογαμμασφαιριναιμία σε ανοσοηλεκτροφόρηση
- ✚ Εντοπισμός κλωνικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών με την μέθοδο FISH

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα είναι πιο εύκολη η έγκυρη διάγνωση της ΧΛΛ καθώς και η σταδιοποίηση της. Η θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά συμπτώματα ή όταν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων αυξάνεται κατά 50% σε διάστημα 2 μηνών, αν υπάρχει ταχεία διόγκωση των λεμφαδένων του σπλήνα ή του ήπατος, ή όταν τα κύτταρα μετασχηματίζονται σε μια πιο επιθετική μορφή. Θεραπεία με απόλυτη επιτυχία για το συγκεκριμένο τύπο λευχαιμίας δεν έχει ακόμη βρεθεί κι έτσι, μόνο η πιθανή αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων αποδίδει σε ένα θετικό αποτέλεσμα.

Η ΧΛΛ είναι ένα αιματολογικό νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από αρκετές επιπλοκές κατά την εξέλιξή του. Μπορεί να υπάρχουν επίμονες και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, αυτοάνοσες επιπλοκές, ακόμη και η εμφάνιση δευτερευουσών κακοηθειών με πιο συχνές το μελάνωμα και το σάρκωμα του παχέος εντέρου και του πνεύμονα ή την εμφάνιση πολλαπλού μυελώματος. Άσχετα με το αν ο ασθενής λαμβάνει ή όχι θεραπεία, η ΧΛΛ είναι δυνατόν να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΟΜΛ ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. [13]

## 4.5 Hodgkin και non-Hodgkin Λεμφώματα

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Το νεόπλασμα του λεμφοειδούς ιστού προέρχεται από βλαστικό κέντρο των B κυττάρων που ορίζεται από την παρουσία των κυττάρων Reed-Sternberg ή των μονοπύρηνων παραλλαγμένων κυττάρων Hodgkin, με ένα χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο και ένα κατάλληλο κυτταρικό υπόβαθρο. [17]

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Το λέμφωμα Hodgkin και το λέμφωμα μη-Hodgkin είναι κοινές κακοήθειες στα παιδιά και είναι πλέον εξαιρετικά θεραπεύσιμες. Η απεικόνιση παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, σταδιοποίηση και ανταπόκριση χρησιμοποιώντας συμβατική αξονική και μαγνητική τομογραφία και μεταβολική απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)/CT και PET/MRI.



Η κλασική ασθένεια Hodgkin αντιπροσωπεύει το 95% των περιπτώσεων και διακρίνεται σε 4 τύπους [13]:

1. Οζώδης σκλήρυνση (συνηθέστερη σε νεαρές ηλικίες)
2. Μικτή κυτταρικότητα ( επικρατής σε μεγαλύτερες ηλικίες)
3. Πλούσια σε λεμφοκύτταρα
4. Φτωχή σε λεμφοκύτταρα

Non-Hodgkin λέμφωμα αναπτύσσουν συνήθως ασθενείς που είναι ήδη ανοσοκατασταλμένοι. Έτσι, ασθενείς με HIV, μεταμοσχευμένοι, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία υψηλής δόσης ή με κληρονομικά σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας ή αυτοάνοσων νοσημάτων έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υψηλού βαθμού μη-Hodgkin λεμφώματος. [18]

Το νόσημα θα εκδηλωθεί είτε στην ηλικία 15 έως 35 ετών ή σε ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών. Χαρακτηρίζεται από κύτταρα με σωματικές μεταλλάξεις και εντοπίζονται μάζες ή οιδήματα στους λεμφαδένες. Τα οιδήματα αυτά εντοπίζονται πιο συχνά στους αυχενικούς λεμφαδένες σε ποσοστό 70% των ασθενών, τους μασχαλιαίους σε ποσοστό 12% και 9% στους βουβωνικούς λεμφαδένες.

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

-  Ουδετεροπενία
-  Θρομβοπενία



## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Η διάγνωση πραγματοποιείται με ταυτόχρονη αξιολόγηση εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, προκειμένου να αποκλειστεί οποιαδήποτε άλλη μη νεοπλασματική κατάσταση που προσομοιάζει στο λέμφωμα όπως είναι για παράδειγμα ιογενείς λοιμώξεις. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες αποτελούν το αρσενικό φύλο, ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών, σταδιοποίηση 4 της νόσου, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων πάνω από  $15 \times 10^9/L$ , πολύ χαμηλά λεμφοκύτταρα και αιμοσφαιρίνη μικρότερη των 10 g/dL.

Πλέον υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, η οποία όμως ορισμένες φορές μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως:

- η εκδήλωση οξείας λευχαιμίας ή μυελοδυσπλασίας
- ανάπτυξη non-Hodgkin λεμφώματος
- ανάπτυξη καρκίνου σε μαστό, πνεύμονα, στομάχι ή τα οστά
- η εκδήλωση καρδιακής νόσου
- η ανώμαλη λειτουργία του θυροειδούς αδένα

## 4.6 Λέμφωμα MALT

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Το λέμφωμα MALT αποτελεί ένα ιστολογικό υποτύπο του πρωτοπαθούς γαστρικού λεμφώματος το οποίο πρόκειται για non-Hodgkin λέμφωμα. Είναι ένα λέμφωμα των β κυττάρων του λεμφικού ιστού με χαμηλού βαθμού νεοπλασία το οποίο εισβάλλει και καταστρέφει τους γαστρικούς αδένες. Το λέμφωμα MALT είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τη λοίμωξη από το *Helicobacter pylori*.

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* προκαλεί γαστρίτιδα, αλλά δεν οδηγεί απαραίτητα στην ανάπτυξη λεμφώματος, απλά οι ασθενείς με αυτού του είδους τη λοίμωξη είναι πιο ευάλωτοι στην εκδήλωση του. Αν όμως προκληθεί λέμφωμα MALT, ο ασθενής θα έχει ήπια συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο, δυσπεψία, επιγάστριο άλγος ή πιο σοβαρά όπως γαστρική αιμορραγία ή μαζική αιμορραγία.

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✚ Θρομβοπενία
- ✚ Διαβρώσεις και έλκη στα γαστρικά τοιχώματα

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Η διάγνωση πραγματοποιείται με ενδοσκόπηση και βιοψία. Με αυτό τον τρόπο γίνεται σταδιοποίηση της νόσου, έτσι ώστε ο ιατρός να φτιάξει ένα αποτελεσματικό πλάνο θεραπείας, διότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα σε αυτό το νόσημα είναι υψηλές, παρά το γεγονός ότι το συγκεκριμένο λέμφωμα είναι χαμηλού βαθμού.

Ως θεραπεία πρώτης γραμμής επιλέγεται η εκρίζωση του *Helicobacter pylori* και η χορήγηση προβιοτικών σαν επικουρική θεραπεία. Η επιλογή της γαστρεκτομής γίνεται αποδεκτή μόνο σε περιπτώσεις στένωσης ή διάτρησης, σε μεγάλη αιμορραγία και εφόσον τα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα δεν έδωσαν αποτέλεσμα. [19]

## II. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, τα αιματολογικά νοσήματα όσο και να διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τα χαρακτηριστικά, την κλινική εκδήλωση και την παθογένειά τους, έχουν ένα κοινό: τις διαταραχές της πήξης του αίματος. Στους αιματολογικούς ασθενείς, οι αυξομειώσεις των αιμοπεταλίων αποτελούν συχνές επιπλοκές. Έτσι, γίνονται επιρρεπείς σε θρομβώσεις όταν τα αιμοπετάλια αυξάνονται και σε αιμορραγίες όταν μειώνονται. Οι επιπλοκές αυτές οφείλονται συνήθως είτε στο ίδιο το νόσημα, που όσο εξελίσσεται γίνεται πιο επιθετικό προς τον οργανισμό, είτε στην θεραπεία που χορηγείται για να αντιμετωπιστεί. Γι' αυτό τον λόγο, η εργαστηριακή διερεύνηση της πήξης εντάσσεται στον βασικό έλεγχο των ασθενών, με σκοπό την πρόληψη σοβαρών και δυσάρεστων επιπλοκών.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η μελέτη και η συσχέτιση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του χρόνου ενεργοποιημένης μερικώς θρομβοπλαστίνης (aPTT) (παράμετροι που εξετάζονται κατά τον έλεγχο ρουτίνας-screening στο εργαστήριο) με τις παραμέτρους που υπολογίζονται με την μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθούν τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν και η πορεία της έρευνας, που πραγματοποιήθηκε στο Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» στο τμήμα Νοσοκομειακής Αιμοδοσίας και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών, Τμήμα Αιμόστασης. Συλλέχθηκαν δείγματα ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και συγκεκριμένα με ΟΜΛ, ΧΜΛ, ΧΛΛ, Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, Hodgkin και non-Hodgkin Λέμφωμα και Λέμφωμα MALT, από την Β' Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική του νοσοκομείου.

Αρχικά επεξεργάστηκαν κατάλληλα και έγινε ο βασικός έλεγχος ρουτίνας της πήξης στο εργαστήριο (μέτρηση PT, aPTT, Ινωδογόνου και D-dimers). Στη συνέχεια, γινόταν ο έλεγχος της πήξης με την μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας.

### 6.1 Εργαστηριακός εξοπλισμός

#### 6.1.1 Αναλώσιμα υλικά

- ✚ Φιαλίδιο κενού γυάλινο σιλικοναρισμένο με αντιπηκτικό Sodium Citrate των 2,7 ml.
- ✚ Φιαλίδιο κενού με ηπαρίνη.
- ✚ BD Vacutainer Push Button Collection set με διάμετρο βελόνας 21G.
- ✚ TEG 6s Test Cartridges Global Hemostasis
- ✚ TEG 6s Test Cartridges Platelet Mapping
- ✚ Πλαστικές πιπέτες Pasteur χωρητικότητας 3mL

#### 6.1.2 Αντιδραστήρια

Για τον βασικό έλεγχο της πήξης χρησιμοποιήθηκαν τα αντιδραστήρια:

- ✚ INNOVANCE Tromborel S Reagent (εργαστηριακός έλεγχος PT)
- ✚ INNOVANCE Pathromtin SL Reagent (εργαστηριακός έλεγχος APTT)
- ✚ INNOVANCE Multifibren U Reagent (εργαστηριακός έλεγχος Ινωδογόνου)
- ✚ INNOVANCE D-Dimer Reagent (εργαστηριακός έλεγχος D-Dimer)
- ✚ INNOVANCE Control Plasma N+P

#### 6.1.3 Εργαστηριακά όργανα

- ✚ Ψυχόμενη φυγόκεντρος HERAUS
- ✚ Αναλυτής εξετάσεων πήξης / Screening BCS-XP Siemens
- ✚ TEG 6s

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

### 7.1 Συλλογή δείγματος

Για την διεξαγωγή της έρευνας πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία σε 16 ασθενείς της Β' Παθολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών, τα οποία στη συνέχεια αναλύθηκαν στο τμήμα Αιμόστασης του νοσοκομείου. Για κάθε ασθενή γινόταν λήψη τριών σωληναρίων αίματος, δύο που είχαν σαν αντιπηκτικό Sodium Citrate και ένα με ηπαρίνη. Η αιμοληψία έγινε με χρήση πεταλούδας push button vacutainer, με διάμετρο βελόνας 21G. Οι συνθήκες αιμοληψίας ήταν ιδανικές, ενώ η περίδεση δεν ξεπερνούσε τα 2 λεπτά.

### 7.2 Επεξεργασία δείγματος

#### 7.2.1 Έλεγχος πήξης

Ο έλεγχος της πήξης στο εργαστήριο γινόταν στον αναλυτή BCS-XP Siemens. Στην αρχή, γινόταν φυγοκέντρηση του ενός σωληναρίου με αντιπηκτικό Sodium Citrate, το οποίο και χρησιμοποιούσαμε για την μέτρηση των παραμέτρων πήξης PT, INR, aPTT, ινωδογόνου και D-dimers.

#### **Μέτρηση χρόνου προθρομβίνης PT/INR**

Αντιδραστήριο: «Tromborel», που περιέχει ανθρώπινη θρομβοπλασίνη με ασβέστιο.

Αρχή μεθόδου: Επωάζεται το πλάσμα με το αντιδραστήριο και γίνεται η έναρξη της πήξης. Έπειτα μετράται ο χρόνος σχηματισμού θρόμβου ινώδους.

Εξετάζεται η εξωγενής οδός της πήξης.

#### **Μέτρηση aPTT**

Αντιδραστήριο: Pathromtin

Αρχή μεθόδου: Επωάζεται το δείγμα με την βέλτιστη ποσότητα φωσφολιπιδίων και έναν ενεργοποιητή επιφανείας κι έτσι ενεργοποιούνται οι παράγοντες πήξης της ενδογενούς οδού.

Εξετάζεται η ενδογενής οδός της πήξης.

### **Μέτρηση ινωδογόνου**

Αντιδραστήριο: «Multifibren» (βόεια θρομβίνη)

Αρχή μεθόδου: Η μέτρηση του ινωδογόνου στηρίζεται στην μέθοδο Claus, όπου όταν το δείγμα επέρχεται σε κατάσταση πήξης υπάρχει περίσσεια θρομβίνης. Οπότε ο χρόνος πήξης εξαρτάται από την ποσότητα του ινωδογόνου στο αίμα.

### **Μέτρηση D-dimers**

Αντιδραστήριο: «D-dimer reagent»

Αρχή μεθόδου: Χρησιμοποιούνται ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των διμερών του ινώδους, τα οποία δεν αντιδρούν με το ινωδογόνο.

Προσδιορίζονται ποσοτικά τα D-dimers.





## 7.2.2 Θρομβοελαστογραφία

Η θρομβοελαστογραφία αποτελεί μία ιξωδοελαστική μέθοδο, κατά την οποία ερευνάται η δυναμική και η κινητική του θρόμβου αίματος, από την αρχή της δημιουργίας του έως την λύση του. Προσφέρει ταχεία, ολοκληρωμένη και ακριβή αναγνώριση της αιμόστασης του ασθενούς σε πραγματικό χρόνο, είτε στον χώρο του εργαστηρίου είτε στο χώρο φροντίδας του ασθενούς.

Με τον αναλυτή TEG 6s πραγματοποιείται ταυτόχρονη εκτέλεση πολλαπλών δοκιμασιών από ένα μικρό δείγμα ολικού αίματος, το οποίο εισάγεται σε ένα φυσίγγιο κασέτας, που περιέχει 4 δοκιμασίες. Χρησιμοποιούνται δύο κασέτες, η TEG 6s Global Hemostasis στην οποία εισάγουμε αίμα από το σωληνάριο που έχει ως αντιπηκτικό Sodium Citrate και η TEG 6s Platelet Mapping στην οποία εισάγουμε αίμα από το σωληνάριο με την ηπαρίνη. Οι πλάκες πριν την χρήση τους θα πρέπει να βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου. Η διαδικασία της θρομβοελαστογραφίας είναι σύντομη, καθώς διαρκεί περίπου μία ώρα. Ωστόσο, η εφαρμογή του μέχρι στιγμής περιορίζεται σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης ήπατος και κάρδιο-πνευμονικού bypass.

### TEG 6s Global Hemostasis





Διαθέτει 4 δοκιμασίες:

-  Kaolin TEG (CK)
  - Ενεργοποιητής aPTT
  - Προσδιορίζεται ο κίνδυνος αιμορραγίας ή θρόμβωσης
  
-  Kaolin TEG with heparinase (CKH)
  - Ελέγχεται η επίδραση της ηπαρίνης στο προς εξέταση δείγμα
  
-  Rapid TEG (CRT)
  - Αξιολόγηση του θρόμβου
  
-  TEG Functional Fibrinogen (CFF)
  - Αξιολογείται η συμβολή των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου στην συνολική αντοχή του θρόμβου



## TEG 6s Platelet Mapping

Διαθέτει 4 δοκιμασίες:

-  Heparinase Kaolin (HKH)  
-Δείχνει την λειτουργικότητα του θρόμβου
  
-  Activator F (Act F)  
-Αξιολογεί την δυναμικότητα του θρόμβου χωρίς την δράση των αιμοπεταλίων
  
-  ADP  
-Αξιολογείται η δυναμικότητα του θρόμβου με ενεργοποιημένα αιμοπετάλια
  
-  Αραχιδονικό οξύ (AA)  
-Αξιολογεί την διεγερμένη από AA ισχύ του αιμοπεταλιακού θρόμβου

Και στις δύο κασέτες οι παρακάτω παράμετροι είναι κοινές και αξιολογούν:

<b>ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ</b>	<b>ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ</b>
R	Χρόνος δράσης από την αρχή έως τον σχηματισμό του θρόμβου
K	Χρόνος σχηματισμού του θρόμβου
ANGLE	Ταχύτητα σχηματισμού του θρόμβου
MA	Μέγιστο πλάτος / αντοχή θρόμβου
LY30	Ποσοστό λύσης του θρόμβου μετά το τέλος του MA
TEG-ACT	Χρόνος ενεργοποίησης από το R
FLEV	Λειτουργικότητα ινωδογόνου με βάση το MA
% INHIBITION	Μείωση αιμοπεταλίων στον θρόμβο
% AGGREGATION	Συσσωματώματα αιμοπεταλίων

*ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Κοινές παράμετροι που υπολογίζονται και στις δύο κασέτες στον αναλυτή TEG 6s*

### III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

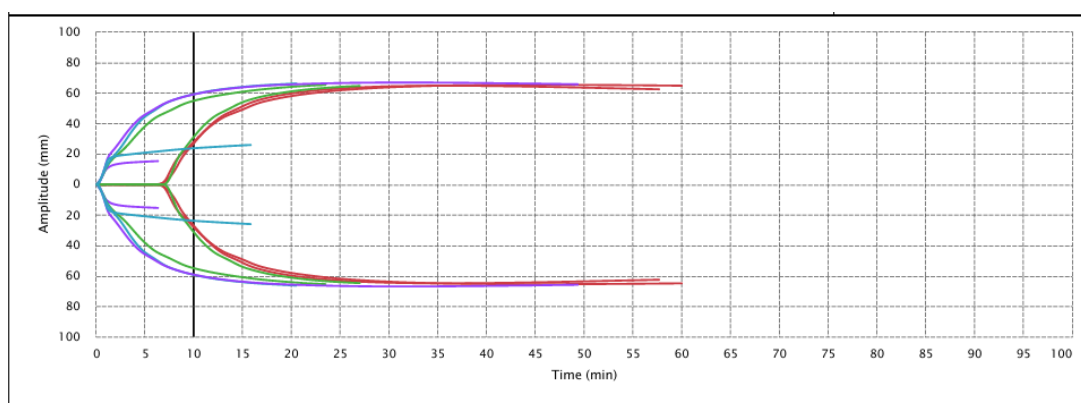
Ο συνολικός αριθμός του δείγματος ήταν 16 κλινικές περιπτώσεις ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και 10 υγιών που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η πλειοψηφία ήταν άνδρες ασθενείς, ενώ η ηλικία των ασθενών ήταν μεταξύ 45 και 88 ετών και ένας ασθενής ήταν 23 ετών.

### 8.1 Αποτελέσματα ελέγχου πήξης

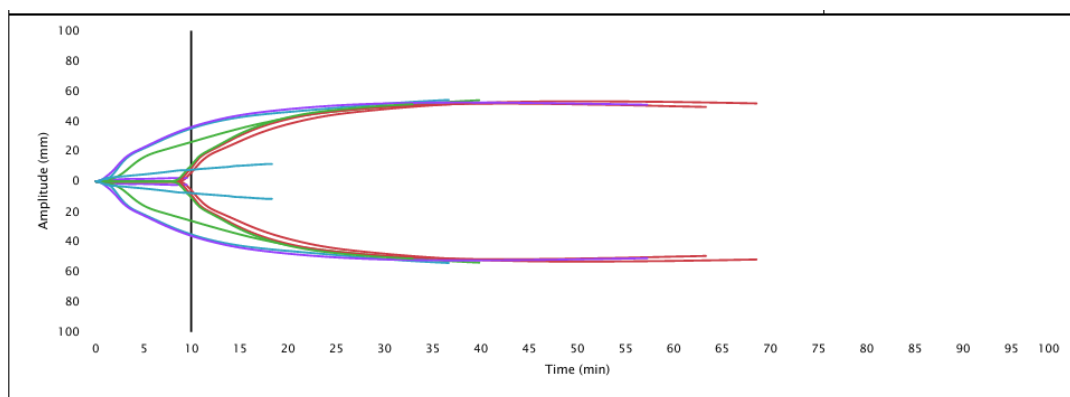
Παρατηρήσαμε ότι οι τιμές PT και aPTT των ασθενών βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Εξαιρέση αποτελεί ένας μόνο ασθενής με τιμές PT και aPTT αυξημένα.

### 8.2 Αποτελέσματα TEG 6s μαρτύρων

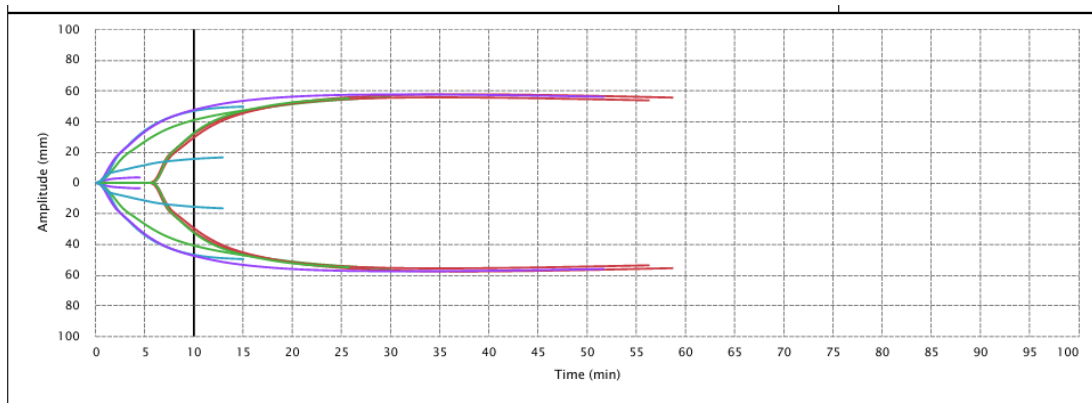
Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα από τα αποτελέσματα των υγιών μαρτύρων.



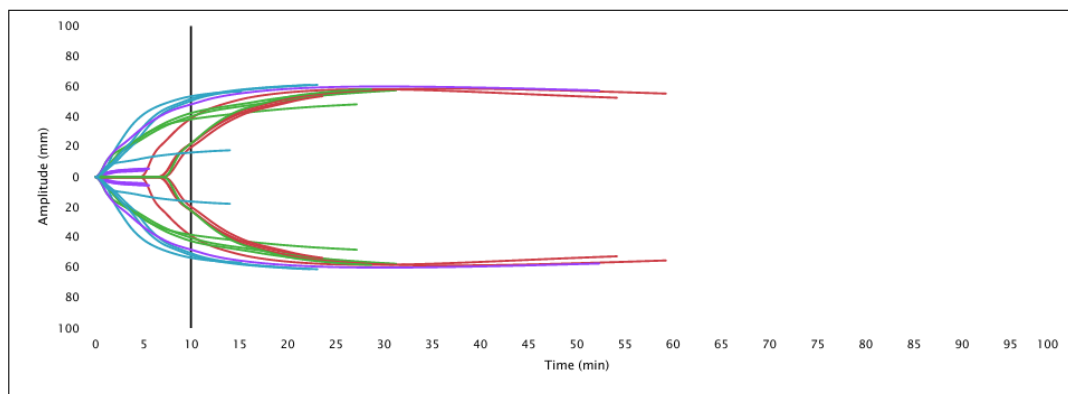
Γράφημα 1



Γράφημα 2



Γράφημα 3

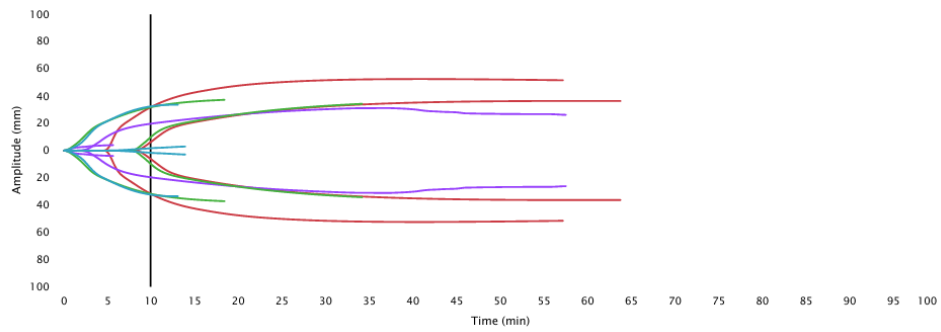


Γράφημα 4

### 8.3 Αποτελέσματα TEG 6s ασθενών

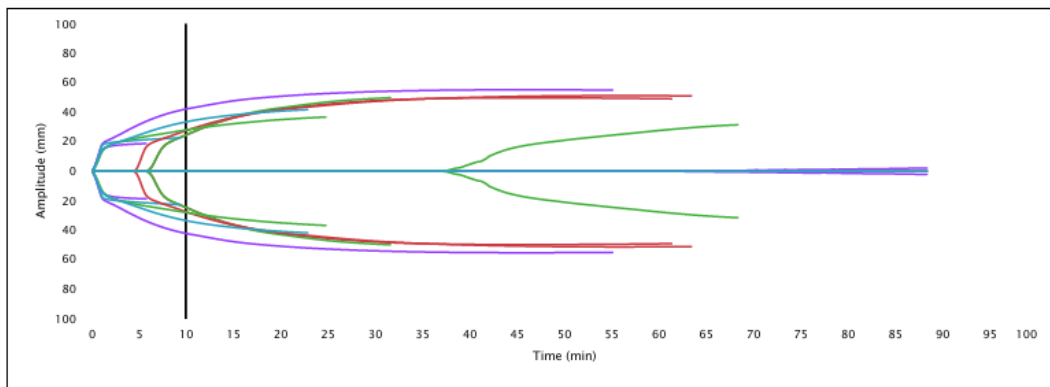
Τα αποτελέσματα των ασθενών θα παρουσιαστούν αναλυτικά για κάθε ασθενή με τα αντίστοιχα διαγράμματα που προέκυψαν.

➤ Για τον ασθενή 1:



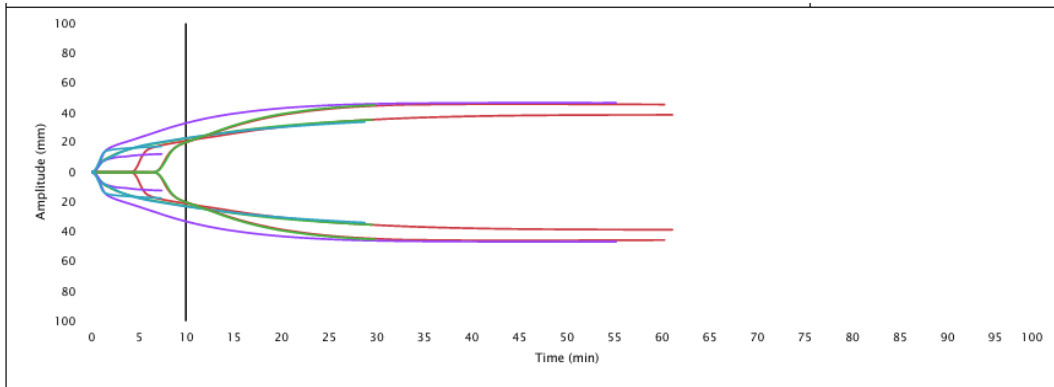
*ΕΙΚΟΝΑ 6: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 1*

➤ Για τον ασθενή 2:



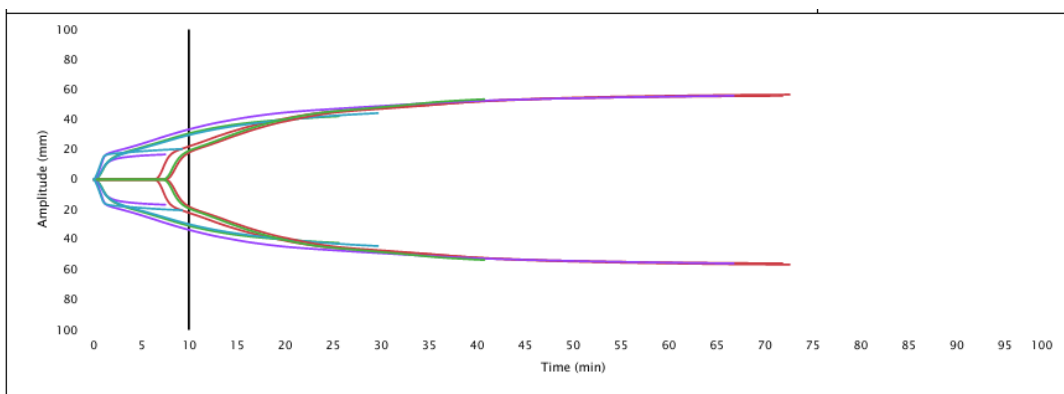
*ΕΙΚΟΝΑ 7: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 2*

➤ Για τον ασθενή 3:



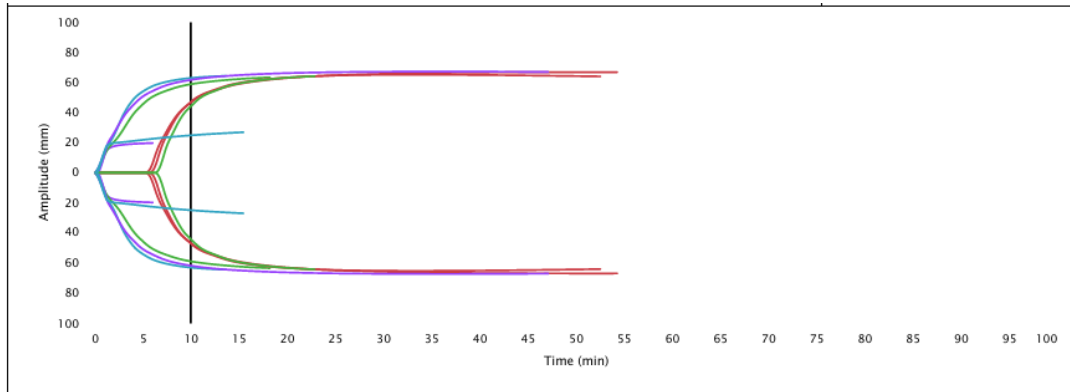
*ΕΙΚΟΝΑ 8: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 3*

➤ Για τον ασθενή 4:



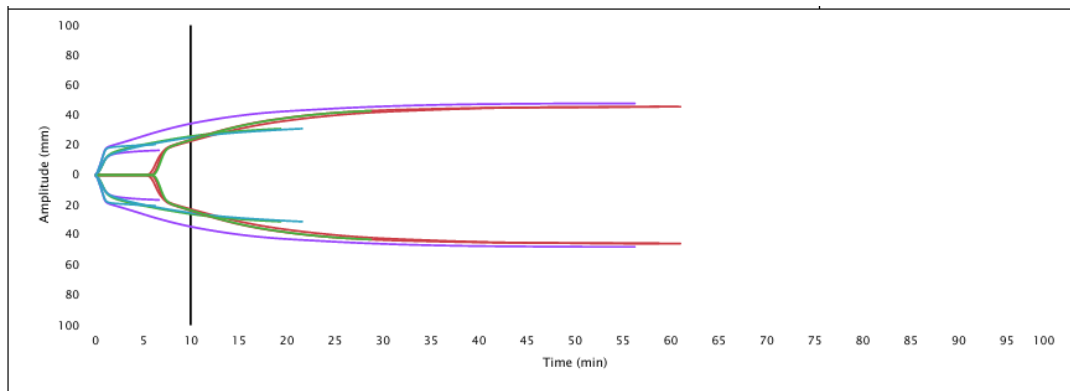
*ΕΙΚΟΝΑ 9: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 4*

➤ Για τον ασθενή 5:



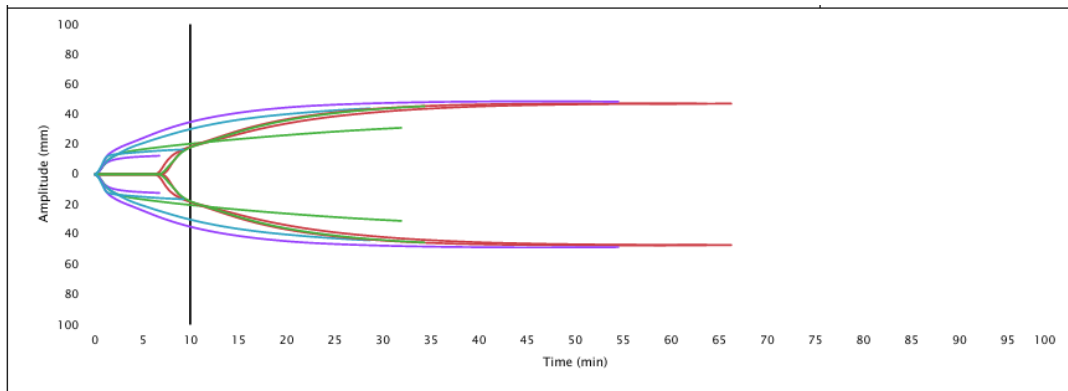
*ΕΙΚΟΝΑ 10: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 5*

➤ Για τον ασθενή 6:



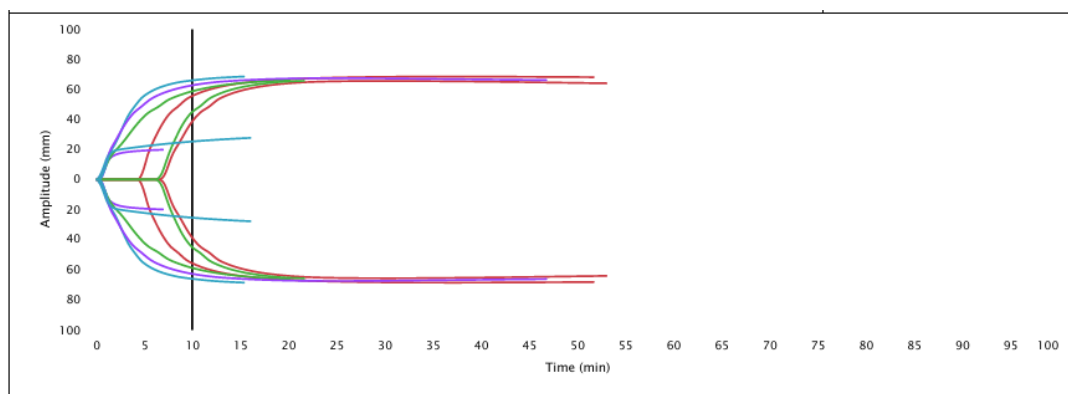
*ΕΙΚΟΝΑ 11: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 6*

➤ Για τον ασθενή 7:



*EIKONA 12: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 7*

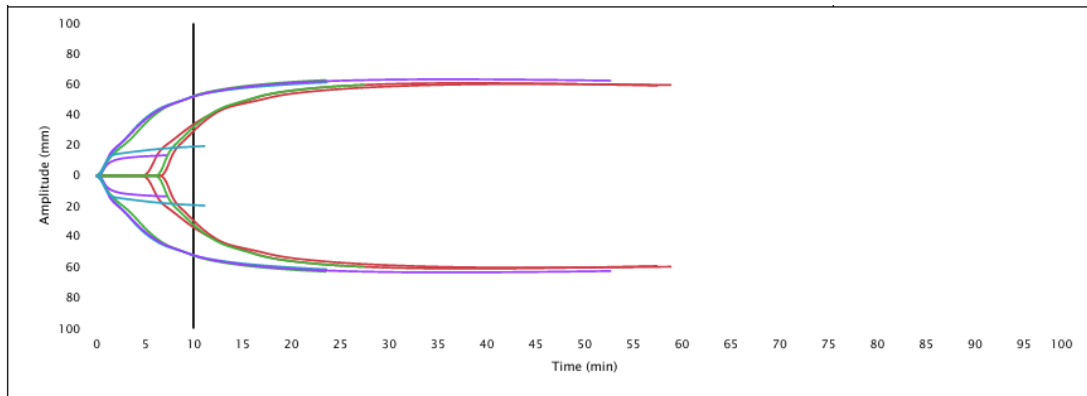
➤ Για τον ασθενή 8:



*EIKONA 13: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 8*

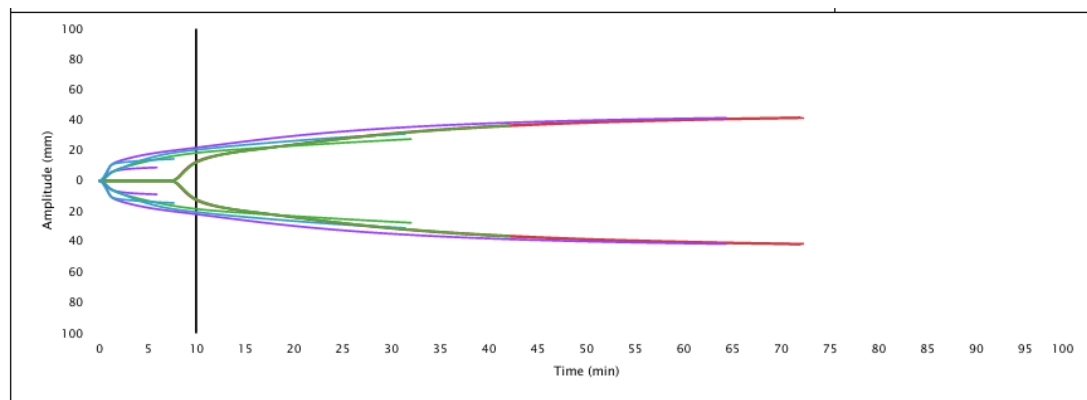


➤ Για τον ασθενή 9:



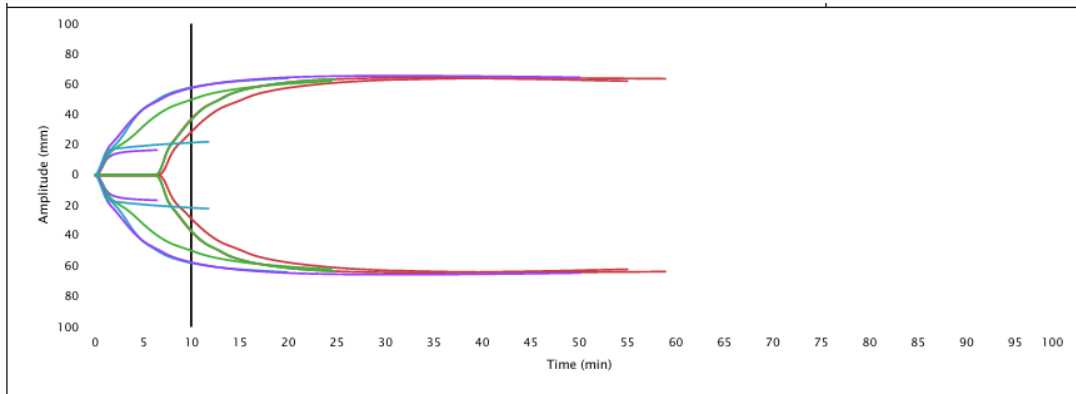
*EIKONA 14: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 9*

➤ Για τον ασθενή 10:



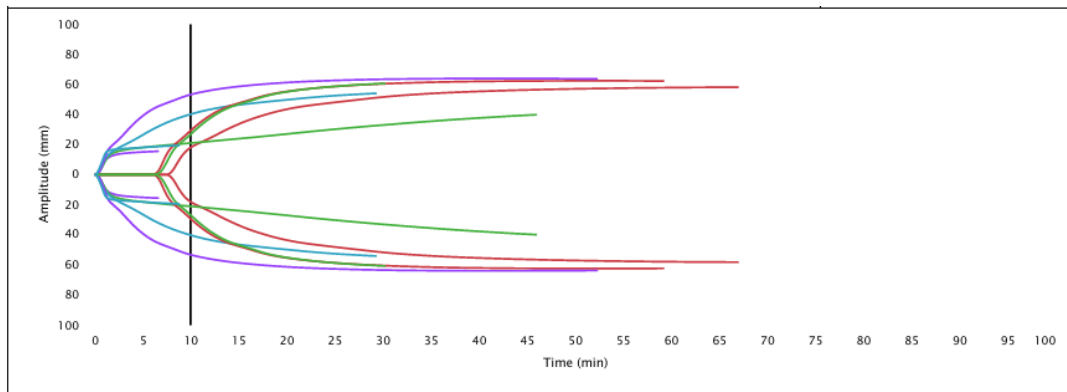
*EIKONA 15: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 10*

➤ Για τον ασθενή 11:



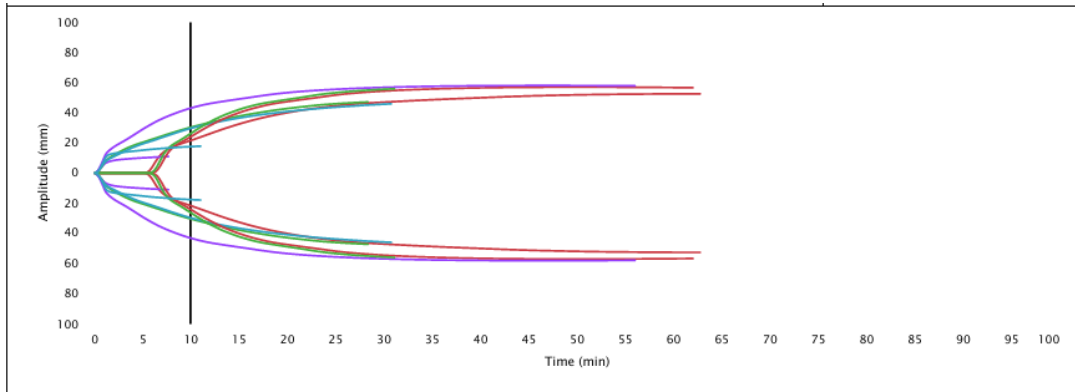
*EIKONA 16: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 11*

➤ Για τον ασθενή 12:



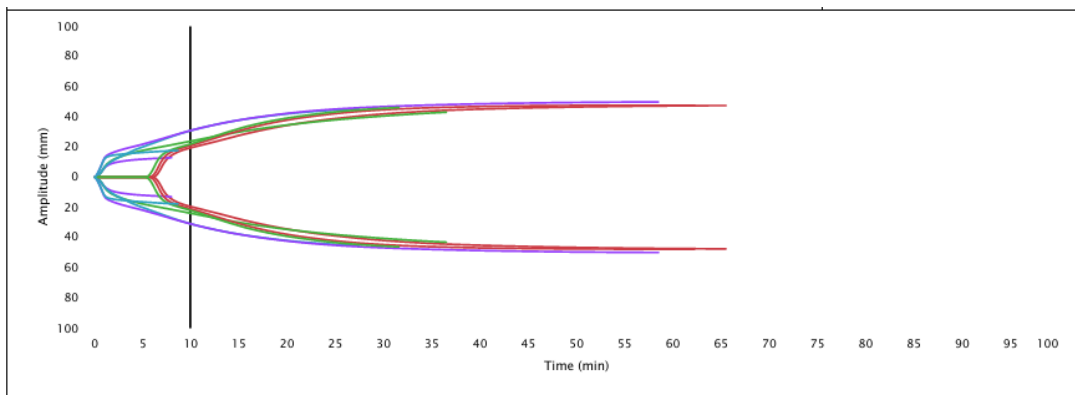
*EIKONA 17: Γράφημα και αποτελέσματα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 12*

➤ Για τον ασθενή 13:



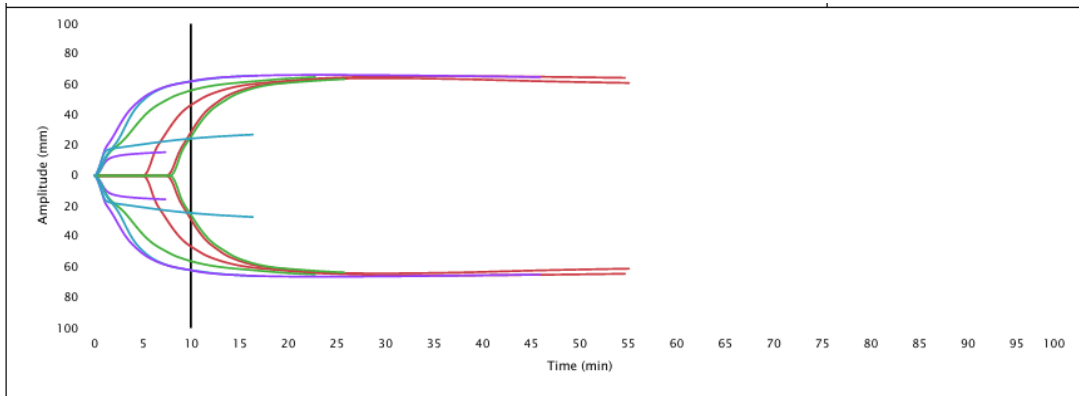
*EIKONA 18: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 13*

➤ Για τον ασθενή 14:



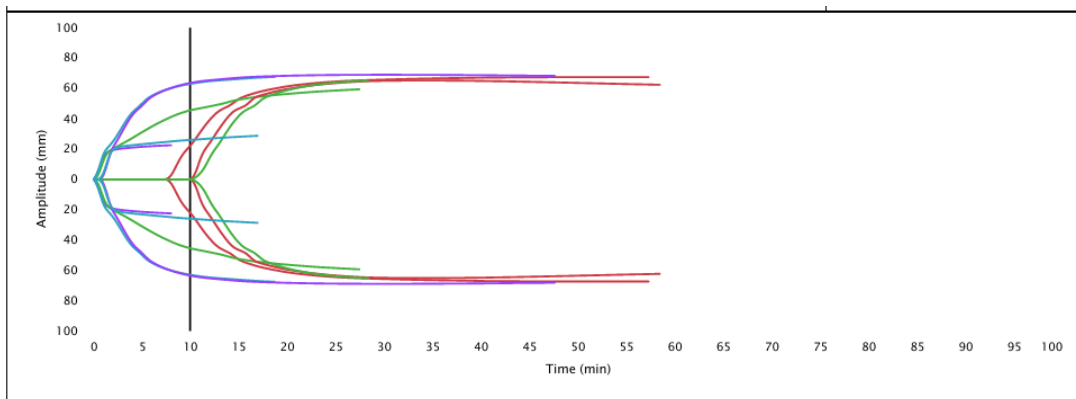
*EIKONA 19: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 14*

➤ Για τον ασθενή 2015:



*EIKONA 20: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 15*

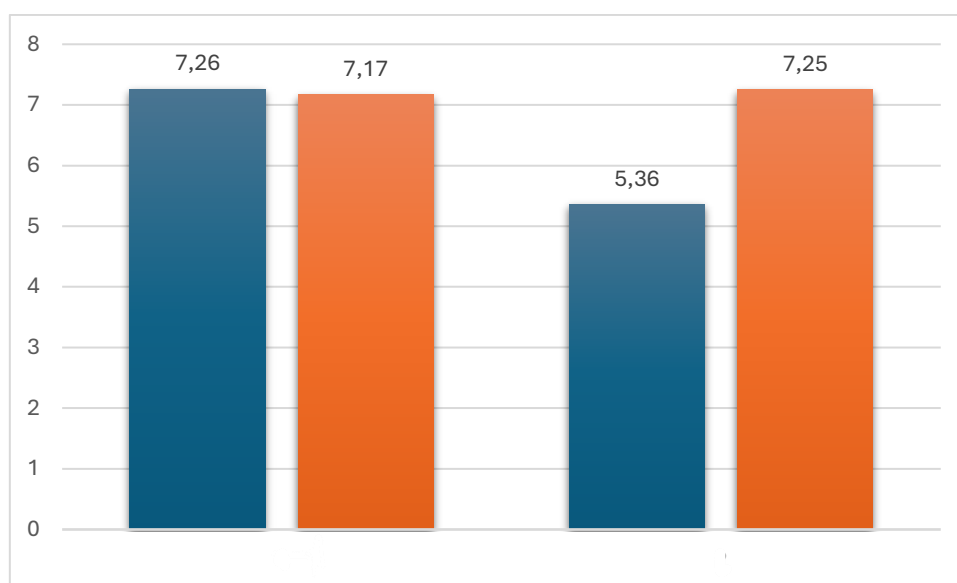
➤ Για τον ασθενή 16:



*EIKONA 21: Γράφημα θρομβοελαστογραφίας για τον ασθενή 16*

## 8.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το σύστημα SPSS. Προέκυψε ότι  $p_{\text{value}} > 0,05$ , οπότε η κατανομή χαρακτηρίζεται ως κανονική και γίνεται συσχέτιση κατά Pearson. Για να υπάρχει συσχέτιση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) του screening με τις παραμέτρους του αναλυτή TEG6s θα πρέπει η τιμή συσχέτισης να είναι  $\leq 0,05$ . Τελικά, προέκυψε συσχέτιση του PT και του aPTT με τις παραμέτρους CK-R και CKH-R του αναλυτή, οι οποίες σχετίζονται με την ενεργοποίηση και τους παράγοντες της πήξης, από την αρχή έως τον σχηματισμό του θρόμβου.



*EIKONA 22 : Διάγραμμα σύγκρισης των μέσων τιμών των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφίας που μας αφορούν μεταξύ δείγματος υγιών και ασθενών (μπλε χρώμα= δείγματα υγιών, πορτοκαλί χρώμα= δείγματα ασθενών)*

Παρατηρούμε πως παρά τις φυσιολογικές τιμές PT και aPTT, η θρομβοελαστογραφία έφερε στην επιφάνεια μικρές παθολογίες της αιμόστασης των ασθενών. Φαίνεται πως η παθολογία εντοπίζεται κυρίως στην δοκιμασία CK-R, δηλαδή στην ενεργοποίηση του aPTT. Πρόβλημα στην ενεργοποίησή του υποδηλώνει πρόβλημα στην ενδογενή οδό της πήξης και μελλοντική ανίχνευση αιμορραγικών διαταραχών, λόγω έλλειψης πλασματικών παραγόντων πήξης.

Επίσης, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι οι ασθενείς που πάσχουν από κάποια μορφή λευχαιμίας (ΟΜΛ, ΧΜΛ, ΧΛΛ) παρουσίασαν παθολογικές όλες τις δοκιμασίες θρομβοελαστογραφίας και στην δύο κάρτες του αναλυτή. Αντίθετα, οι ασθενείς με λεμφώματα (Hodgkin, non-Hodgkin, MALT) ή Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο εμφάνισαν φυσιολογικές τις ίδιες δοκιμασίες ή ήπια παθολογικές.

## IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, πως η θρομβοελαστογραφία αποτελεί αξιόπιστη και ακριβή μέθοδο ως προς τη διάγνωση και πρόληψη εκδήλωσης θρομβωτικών ή αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα. Και αυτό γιατί σε περιπτώσεις που ο βασικός έλεγχος πήξης ρουτίνας εμφανίζει φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης και φυσιολογικό χρόνο ενεργοποιημένης μερικώς θρομβοπλαστίνης, η θρομβοελαστογραφία θα μας εμφανίσει την παθολογία που κρύβεται πίσω από αυτά τα αποτελέσματα. Θα πρέπει να έχουμε πάντοτε στο νου μας, πως οι αιματολογικοί ασθενείς χρειάζονται λεπτομερή εργαστηριακό έλεγχο ως προς την αιμόσταση τους, διότι η μετάβαση από την φυσιολογική κατάσταση σε μια παθολογική μπορεί να γίνει σχεδόν ακαριαία. Τα περισσότερα αιματολογικά νοσήματα σε προχωρημένο στάδιο είναι αρκετά επιθετικά επηρεάζοντας τον αριθμό των αιμοπεταλίων, είτε αυξάνοντας τον είτε μειώνοντας τον. Ακόμη και οι θεραπείες που λαμβάνουν μερικές φορές επηρεάζουν την πήξη του αίματος. Έτσι οι ασθενείς έρχονται αντιμέτωποι με τον κίνδυνο της θρόμβωσης ή της αιμορραγίας.

Κρίνεται αναγκαίο να υπάρξει μια εξέλιξη ως προς την ταχύτερη και ακριβέστερη αξιολόγηση της πήξης, με σκοπό ο κλινικός και ο εργαστηριακός ιατρός να είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν το αιματολογικό νόσημα σωστά και έγκαιρα. Να μπορέσουν να φτιάξουν ένα αποτελεσματικό πλάνο θεραπείας και ταυτόχρονα να έχουν τη δυνατότητα ανά πάσα στιγμή και σε σύντομο χρονικό διάστημα να το τροποποιήσουν ανάλογα με τις εξετάσεις και τις ανάγκες του ασθενούς. Ένα ιδανικό μέσο που θα μπορούσε να παρέχει όλα τα παραπάνω είναι η θρομβοελαστογραφία, καθώς με τη μέθοδο αυτή λαμβάνουμε όλες τις απαραίτητες πληροφορίες που χρειαζόμαστε για έναν αιματολογικό ασθενή σχετικά με την ταχύτητα και τη δυναμική του θρόμβου. Είναι μια διαδικασία ταχύτατη, έγκυρη και αποτελεσματική.

Από τη στιγμή που παρουσιάζεται συσχέτιση των παραμέτρων του TEG 6s με τον κλασικό έλεγχο πήξης, θα ήταν καλό να υπάρξουν περισσότερες σχετικές έρευνες, προκειμένου να διερευνηθεί η αξία της θρομβοελαστογραφίας στα αιματολογικά νοσήματα σε βάθος.

Εν κατακλείδι, διαπιστώνουμε πως η παράλληλη αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων, ειδικά της πήξης, και της κλινικής εικόνας του ασθενούς, αποτελεί το «χρυσό κλειδί» στα χέρια των ιατρών!

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] M. Holinstat, «Normal platelet function».
- [2] J. E. I. Jonathan N Thon, «Platelets: production, morphology and ultrastructure».
- [3] B. T.-D. W. D. A Trzeciak-Ryczek, «Platelets--an important element of the immune system».
- [4] S. Thomas, «Platelets: handle with care».
- [5] P. J. Vinholt, «The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease».
- [6] B. E. A. C. M. D. P. L. James P Riddel Jr, «Theories of blood coagulation».
- [7] Φ. Τζωρτζάτου-Σταθοπούλου, Παιδιατρική Αιματολογία - Ογκολογία, Π.Χ. Πασχαλίδης / BROKEN HILL Publishers, 2020.
- [8] M. McMichael, «Introduction: Coagulation disorders».
- [9] S. A. Smith, «The cell-based model of coagulation».
- [10] Y. L. Chee, «Coagulation».
- [11] a. K. A. H. John C. Chapina, «Fibrinolysis and the control of blood coagulation».
- [12] N. Hosono, «Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS».
- [13] M. A. J. T. M. M. L. J. J. O. Kenneth Kaushansky, Williams Αιματολογία.
- [14] G. F. G. B. Sergio Siragusa, «Antithrombotic therapy in cardiovascular and haematological diseases: new perspectives».
- [15] D. D. P. A. V. Maria Ilaria Del Principe, «Thrombosis in adult patients with acute leukemia».
- [16] F. K. S. , C. J. W. , C. M. C. , G. P. , W. G. W. , S. O. , J. G. , K. R. Thomas J Kipps, «Chronic lymphocytic leukaemia».
- [17] H. R. N. , B. L. S. , S. Y. C. Kathleen M McCarten, «Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma».
- [18] J. O. A. B. W. H. Kate R Shankland, «Non-Hodgkin lymphoma».
- [19] D. C. , L. S. D. , A. M. V. , C. S. P. Petruta Violeta Filip, «MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment».
- [20] A. P. D. , R. M. , S. C. , M. J. S. , G. L. D. , D. C. , M. D. , A. B. , G. S. , L. B. , R. C. Antonio Gidaro, «Platelet Microvesicles, Inflammation, and Coagulation Markers: A Pilot Study».
- [21] J. A. D. David Whiting 1, «TEG and ROTEM: technology and clinical applications».
- [22] G. L. S. G. L. Giuseppe Banfi, «The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes».

- [23] K. S. A. , J. S. D. , R. J. L. Akihiro Onishi, «Heparin and anticoagulation».
- [24] M. R. B. d. L. P. G. d. G. a. D. H. Yaqiu Sang, «Interplay between platelets and coagulation».
- [25] E. M. B. T. L. Johan W M Heemskerk, «Platelet activation and blood coagulation».
- [26] J. W. M. H. M. L. P. H. R. Henri H Versteeg, «New fundamentals in hemostasis».
- [27] B. E. A. C. M. D. P. L. James P Riddel Jr, «Theories of blood coagulation».
- [28] M. Schlesinger, «Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis».
- [29] A. C. a. J. W. Aime T. Franco, «Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer».
- [30] P. J. Vinholt, «The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease».
- [31] L. F. T. M. F. S. A. K. K. G F Nash, «Platelets and cancer».
- [32] M. L. R. J. F. Markus Schmugge, «Platelets and von Willebrand factor».
- [33] E. Khodadi, «Platelet Function in Cardiovascular Disease: Activation of Molecules and Activation by Molecules».
- [34] A. C. Wilkinson, «Hope for hematological diseases».
- [35] J. N. B. Joshua L Shipley, «Acute myelogenous leukemia».
- [36] V. M. Aquino, «Acute myelogenous leukemia».
- [37] A. L. Hugo Ten Cate, «Management of Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemias».
- [38] V. A. I. S. Arturo J Martí-Carvajal, «Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia».
- [39] T. G. D. Aditi Choudhry, «Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia».
- [40] A. M. , M. N. , C. W. , R. S. , S. A.-B. , G. K. , S. E.-S. , M. O. Ghada Araji, «Acute cardiovascular complications of disseminated intravascular coagulation in acute myeloid leukemia».
- [41] Z.-J. L. Xia-Ye Lv, «Reduced plasma coagulation factor XIII in patients with acute leukemia in remission during consolidation chemotherapy cycles».
- [42] I. D. U. M. O. K. A. S. Zinaida Stupakova, «Primary hemostasis dysfunctions and bleeding risk in newly diagnosed acute myeloid leukemia».
- [43] G. H. K. , S. S. , H. F. , C. N. Pernille Just Vinholt, «Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia».
- [44] R. K. , D. S. K. Valentina R Minciacchi, «Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future».
- [45] C. N. A. M. A. J. A. E. B. D. J. D. S. D. A. T. F. J. G. M. J. J. O. M. J. P.-I. J. P. R. V. V. B. R. N. P. S. P. J. S. Susan O'Brien, «Chronic myelogenous leukemia».



- [46] M. T. Alissa A Weber, «Hematology clinic: chronic myelogenous leukemia».
- [47] L. A. ., G. E. ., A. A. ., F. S. A. Farjah H AlGahtani, «Bleeding Diathesis as the Initial Presentation of Chronic Myeloid Leukemia: A Case Series».
- [48] J. W. Weisel, «Fibrinogen and fibrin».
- [49] M. C. Berrak Güven, «Fibrinogen: Structure, abnormalities and laboratory assays».
- [50] A. S. W. ., M. Y. L. Jori E May, «Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis».
- [51] N. Hosono, «Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS».
- [52] J. T. Mikkael A Sekeres, «Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review».



