



ΊΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΕΙΔΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ"

υπό

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Ι. ΣΑΛΙΓΚΑΡΑ

Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας - Κλινικής Χημείας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας – Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*,

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Types of Thrombophilia and Laboratory Diagnosis.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Αλέξανδρο Τσελέπη για την πολύτιμη στήριξη της κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας για την καθοδήγησή του και τις συμβουλές του, καθώς χωρίς τη βοήθεια και την κατανόηση του δεν θα ήταν εφικτή η συγγραφή αυτής της εργασίας.

Επιπρόσθετα, ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή και Διευθυντή, κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή», όπως και όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μετέδωσαν.

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένεια μου.

Ευαγγελία Ι. Σαλιγκάρα

Περίληψη

Η θρομβοφιλία είναι μια πολυπαραγοντική προδιάθεση για θρομβώσεις, με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία του 15% του ελληνικού πληθυσμού, όπως το έμφραγμα μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Επιπλέον, υπολογίζεται ότι περίπου τα 2/3 των αυτόματων αποβολών του 1^{ου} τριμήνου της κύησης οφείλονται σε θρομβοεμβολική προδιάθεση της εγκύου. Η θρομβοφιλία μπορεί είναι να είτε κληρονομική, είτε επίκτητη, είτε συνδυαστική.

Η κληρονομική θρομβοφιλία αφορά κληρονομικές καταστάσεις, όπου αυξάνουν την πιθανότητα να αναπτυχθεί θρόμβωση, ενώ, η επίκτητη θρομβοφιλία σχετίζεται με καταστάσεις που προκύπτουν αργότερα στη ζωή κάποιου και σχετίζεται με παράγοντες, όπως, διατροφικούς, φαρμακευτικούς, εμφάνιση νόσων.

Στη συγκεκριμένη διπλωματική, έγινε καταγραφή και ανάλυση των ειδών θρομβοφιλίας, τόσο των κληρονομικών, όσο και των επίκτητων αλλά και των συνδυαστικών καθώς και της εργαστηριακής διερεύνησης, αυτών.

Λέξεις- Κλειδιά:

θρομβοφιλία, επίκτητη, θρόμβωση, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, πρωτεΐνη C και S, παράγοντας V Leiden, Von Willebrand, VII, VIII, IXa, Xa, Xia, εγκυμοσύνη.

Abstract

Thrombophilia is a multifactorial predisposition to thrombosis, with significant effects on the health of 15% of the Greek population, such as stroke, myocardial infarction and thrombophlebitis. In addition, it is estimated that about 2/3 of spontaneous miscarriages in the first trimester of pregnancy are due to thromboembolic predisposition of the pregnant woman. Thrombophilia is either congenital, acquired or combined.

Congenital thrombophilia is an inherited condition that increases the chance of developing a thrombosis, while acquired thrombophilia is associated with conditions that occur later in life and are associated with factors such as dietary, medication, and disease.

In this dissertation, the types of thrombophilia were recorded and analyzed, both hereditary or related, as well as acquired ones.

Key words:

thrombophilia, acquired, congenital, thrombosis, gene polymorphisms, protein C and S, factor V Leiden, Von Willebrand, VII, VIII, IXa, Xa, Xia, pregnancy, laboratory tests, prevention,

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1	Εισαγωγή στη Θρομβοφιλία.....	9
1.1	Ιστορική Ανδρομή.....	9
1.2	Πρωτογενής Αιμόσταση.....	10
1.3	Τα αιμοπετάλια.....	10
1.4	Θρομβοπενία.....	11
1.5	Θρομβοκυττάρωση.....	11
1.6	Πρωτογενής Αιμόσταση.....	11
1.7	Δευτερογενής Αιμόσταση.....	12
1.8	Παράγοντες του Μηχανισμού πήξης.....	13
1.9	Στάδια - Φάσεις πήξης του αίματος.....	13
1.10	Συμπεράσματα.....	14
Κεφάλαιο 2	Κληρονομικές θρομβοφιλίες.....	15
2.1	Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης.....	16
2.2	Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C.....	16
2.3	Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S.....	17
2.4	Παράγοντας V Leiden και αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C.....	17
2.5	Ο παράγοντας Leiden.....	17
2.6	Η μετάλλαξη G20210A.....	18
2.7	Υπερομοκυστεϊναιμία/μετάλλαξη MTHFR.....	18
2.8	Δυσινωδογοναιμία.....	19
2.9	Αυξημένα επίπεδα παραγόντων.....	19
2.10	Αύξηση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1, PAI-1.....	19
2.11	Ανεπάρκεια του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, t-PA.....	19
2.12	Ελαττωμένα επίπεδα του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα TFPI.....	19
2.13	Συγγενείς έλλειψη του πλασμινογόνου.....	20
2.14	Συμπεράσματα.....	20
Κεφάλαιο 3	Επίκτητες θρομβοφιλίες.....	21
3.1	Ηλικία.....	21
3.2	Αυτοάνοσες διαταραχές – αντοφωσφολιπιδικό σύνδρομο.....	21

3.3	Παχυσαρκία.....	22
3.4	Φλεγμονή - Φλεγμονώδη Νοσήματα - Σήψη.....	23
3.5	HIV.....	24
3.6	Νεοπλάσματα.....	24
3.7	Αντισυλληπτικά - Ορμονική Υποκατάσταση.....	25
3.8	Ακίνητοποίηση - Νοσηλεία - Μείζων Χειρουργική Επέμβαση.....	25
3.9	Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη - ΔΕΠ.....	26
3.10	Ηπαρίνη.....	26
3.11	Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα - Σύνδρομο Moschowitz.....	26
3.12	Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαινουρία - PNH.....	27
3.13	Αληθώς Πολυκυτταραιμία - Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση.....	27
3.14	Δρεπανοκυτταρική Αναιμία.....	27
3.15	Προηγούμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης.....	28
3.16	Κόηση.....	28
3.17	Μυελοπαραγωγικά Σύνδρομα (MYN).....	28
3.18	Συμπεράσματα.....	28
Κεφάλαιο 4	Κλινικά κριτήρια – Εργαστηριακή διερεύνηση.....	29
4.1	Έλεγχος Θρομβοφιλίας.....	29
4.2	Κριτήρια - σε ποιους ασθενείς δεν συστήνεται ο έλεγχος θρομβοφιλίας.....	30
4.3	Εργαστηριακή διερεύνηση αιμόστασης.....	31
4.4	Μεθοδολογία.....	35
4.4α)	Πηξιολογικές Εξετάσεις.....	35
4.4β)	Αιματολογικές Εξετάσεις.....	38
4.4γ)	Βιοχημικός - Μοριακός Έλεγχος.....	38
4.4δ)	Ανοσοενζυμικές Εξετάσεις.....	39
4.5	Συμπεράσματα.....	40
Κεφάλαιο 5	Σύνοψη.....	41
5.1	Σύνοψη διατριβής.....	41
5.2	Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	41
	Βιβλιογραφία.....	43

Εισαγωγή/ Introduction

Η θρομβοφιλία (ορισμένες φορές υπερπηκτικότητα ή προθρομβωτική κατάσταση) αποτελεί ανωμαλία στην πήξη του αίματος, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης (δημιουργία θρόμβου μέσα σε αγγείο).

Θρόμβωση είναι ο σχηματισμός ενός θρόμβου αίματος, μέσα σε ένα αγγείο, εμποδίζοντας τη ροή του αίματος, μέσω του κυκλοφορικού συστήματος.

Μεθοδολογία/Methods

Βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Αποτελέσματα/Results

Ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού εμφανίζει ανιχνεύσιμες ανωμαλίες, οι περισσότερες από τις οποίες όμως οδηγούν σε θρόμβωση μόνο υπό την παρουσία κάποιου επιπρόσθετου παράγοντα κινδύνου.

Συζήτηση/Discussion

Δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη θεραπεία για τις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά θα μπορούσαν να έχουν αντιμετωπιστεί προληπτικά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Θρομβοφιλία

Με τον όρο θρομβοφιλία περιγράφεται η τάση εκδήλωσης ενός θρομβωτικού επεισοδίου. Η θρομβοφιλία, εισήχθη το 1965 από τον Ο. Egeberg ο οποίος περιέγραψε την ιστορία μιας Νορβηγικής οικογένειας με περιστατικά φλεβικής θρόμβωσης, εξαιτίας της έλλειψης αντιθρομβίνης. Με το πέρας των χρόνων, ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει διαταραχές της αιμόστασης και την προδιάθεση ενός οργανισμού να εμφανίσει θρόμβωση ως αποτέλεσμα προδιαθεσικών παραγόντων, οι οποίοι δύναται να προσδιορίζονται είτε γενετικά, είτε ως επίκτητοι, είτε να συνυπάρχουν και τα δυο ενδεχόμενα μαζί(8).

1.1 Ιστορική Αναδρομή

Στα μέσα του 19ου αιώνα ο Virchow πρότεινε για την ερμηνεία των θρομβωτικών διαταραχών την τριάδα που περιλαμβάνει: στάση στην κυκλοφορία, βλάβη του αγγείου και υπερπηκτική κατάσταση.

Από τότε έως και σήμερα αναπτύχθηκε έντονα το ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα και παρατήρηση των παραπάνω μηχανισμών. Παράλληλα μόλις τα τελευταία χρόνια γνωστοποιήθηκε ο μηχανισμός του καταρράκτη της πήξης.

Ειδικότερα, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει αναπτυχθεί ακόμα περισσότερο, το ενδιαφέρον για έρευνα και μελέτη. Έχουν καταγραφεί και περιγραφεί πολλά ακόμα είδη θρομβοφιλίας, συχνότερες ή μη, επίκτητες ή κληρονομικές, ο μηχανισμός ανάπτυξης, οι κλινικές εκδηλώσεις αλλά και οι παράγοντες που ενδέχεται να συνυπάρχουν και να επιβαρύνουν μια ήδη θρομβωτική προδιάθεση.

Συμπερασματικά, η παραδοχή που ισχύει, είναι ότι οι μισοί περίπου ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία και κάποιον από τους επιβαρυντικούς παράγοντες, που θα αναλυθούν παρακάτω, θα αναπτύξουν ένα θρομβωτικό επεισόδιο, σε κάποιο στάδιο της ζωής τους(6,7).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων, φυσιολογικά κυμαίνεται, από 150.000-400.000/ μL στους ενήλικες και από 150000/ μL έως 450000 / μL σε όλη τη διάρκεια της νεογνικής, βρεφικής, παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Συστήνεται η μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος κατά τη διερεύνηση διαταραχών τόσο του αριθμού των αιμοπεταλίων, όσο το μέγεθος και η μορφολογία τους.

1.4 Θρομβοπενία

Η μείωση των αιμοπεταλίων κάτω από τα φυσιολογικά όρια καλείται θρομβοπενία. Η θρομβοπενία συνοδεύεται από αιμορραγική προδιάθεση, αιματώματα, μώλωπες. Καθυστερημένος έλεγχος της αιμορραγίας σε κοινά τραύματα, είναι χαρακτηριστικές διαταραχές της θρομβοπενίας. Μικρή ελάττωση των αιμοπεταλίων δεν συνοδεύεται συχνά από εμφανή συμπτώματα, ενώ σημαντική πτώση μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες αιμορραγίες εσωτερικών οργάνων (π.χ. αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο).

1.5 Θρομβοκυττάρωση

Ο όρος θρομβοκυττάρωση ή θρομβοκυτταραιμία αναφέρεται στον αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα. Η αύξησή τους μπορεί να οφείλεται είτε σε βλάβη των ίδιων των κυττάρων (πρωτοπαθής), είτε σε άλλες καταστάσεις όπως ως αποτέλεσμα άλλης παθολογικής κατάστασης όπως για π.χ. χρόνιες φλεγμονές (δευτεροπαθής).

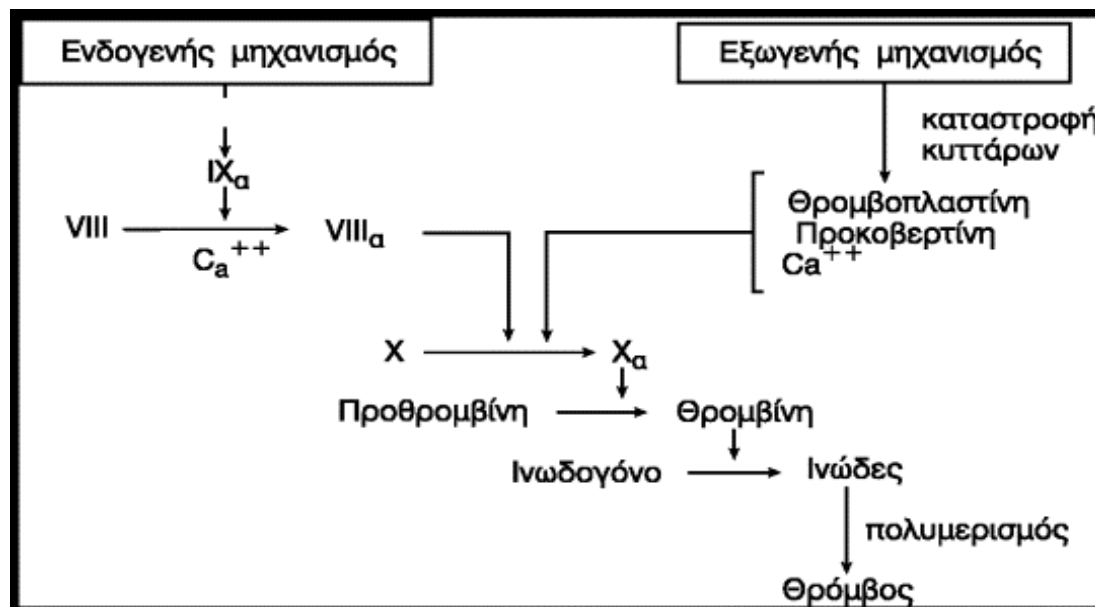
1.6 Πρωτογενής Αιμόσταση

Η πρωτογενής αιμόσταση έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου αλλά ασταθούς, άμεσα, μόλις λίγα λεπτά μετά τον τραυματισμό. Ο θρόμβος, δεν είναι αρκετά σταθερός για να αποτρέψει την αιμορραγία, καθώς η διάρκειά του είναι περιορισμένη. Η διαδικασία περιλαμβάνει:

- α) την προσκόλληση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο
- β) την αντίδραση απελευθέρωσης ή απόδοσης
- γ) τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων για τη δημιουργία του θρόμβου[2].

Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο σημείο του τραυματισμένου αγγείου, μεταβάλλοντας το σχήμα τους, από δισκοειδές σε σφαιρικό.

Τέλος, συμβάλλει η διαδικασία και η δημιουργία ινικής.



Εικόνα 2 Ο καταρράκτης της πήξης

1.7 Δευτερογενής Αιμόσταση

Ως πήξη καλείται η διαδικασία της μεταβολής του αίματος από ρευστή, σε ημιστερεή μορφή. Αφορά πολύτιμη διαδικασία, στόχος της οποίας είναι η προστασία του οργανισμού από ακατάσχετη αιμορραγία, μέσω διαδοχικών αντιδράσεων, οι οποίες περιγράφονται ως εξής:

- 1) Σύστημα επαφής-ενεργοποίηση μηχανισμού
- 2) Σχηματισμός προθρομβινάσης
- 3) Σχηματισμός θρομβίνης
- 4) Σχηματισμός ινώδους
- 5) Σταθεροποίηση ινώδους[3].

1.8 Παράγοντες του Μηχανισμού Πήξης

Πλασματικοί παράγοντες

Οι παράγοντες πήξης είναι πρωτεϊνικής φύσεως ουσίες, σε ανενεργή μορφή. Με την επίδραση ενός ενζύμου μετατρέπονται σε ενεργείς. Ως πρωτεΐνες συντίθενται στο ήπαρ. Εξάιρεση αποτελεί ο παράγοντας IV και ο III, η σύνθεση των οποίων αποτελείται από ιόντα ασβεστίου.

Τέλος, ο TF και ο παράγοντας von Willebrand παράγονται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα[1].

Φωσφολιπιδική επιφάνεια

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μετά τον τραυματισμό των κυττάρων, καταλήγει σε ανακατανομή των λιπιδίων της μεμβράνης, καθώς εκεί συντελείται η αιμόσταση[1].

1.9 Στάδια-Φάσεις Πήξης του Αίματος

1.9α) Σύστημα Επαφής

Ο παράγοντας XI ή αντι-αιμορροφιλικός παράγοντας C συμμετέχει στην παραγωγή της θρομβίνης[1,3,4].

1.9β) Σχηματισμός Προθρομβινάσης

Σχηματίζεται το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, με απώτερο στόχο τη μετατροπή του σε θρομβίνη[5].

1.9γ) Σχηματισμός Θρομβίνης

Καταλυτικό ρόλο έχουν οι εξής παράγοντες:

Ο **παράγοντας X** ονομάζεται και παράγοντας Stuart-Prower και είναι βιταμινο-K εξαρτώμενος[1].

Ο **παράγοντας V** είναι γλυκοπρωτεΐνη και βοηθά τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη[3].

Η **προθρομβίνη** ή παράγοντας II είναι βιταμινο-K εξαρτώμενη και μετατρέπεται σε θρομβίνη[1].

Η **θρομβίνη** είναι πρωτεολυτικό ένζυμο και συμβάλλει στην αιμόσταση. Ομοιάζει με τη χημική σύσταση του ινωδογόνου[1,2].

1.9δ) Σχηματισμός του Ινώδους

Το ινωδογόνο ή παράγοντας I, είναι πρωτεΐνη. Τόπος παραγωγής του είναι τα κύτταρα του ήπατος και στα μεγακαρυοκύτταρα[1,2].

1.9ε) Σταθεροποίηση του Ινώδους

Είναι ένζυμο, το οποίο παράγεται στο ήπαρ. Ο σχηματισμός του προκύπτει από την ενεργοποίηση του παράγοντα XIII, μέσω της θρομβίνης[1,2].

1.10 Συμπεράσματα

Η φυσιολογική αιμόσταση περιλαμβάνει την πρωτογενή, τη δευτερογενή αιμόσταση και την ινωδόλυση. Για να επιτευχθεί η πρωτογενής αιμόσταση χρειάζεται υγιή αγγεία, φυσιολογικός αριθμός και καλή λειτουργικότητα αιμοπεταλίων. Σήμερα ισχύει το κυτταρικό μοντέλο της πήξης.

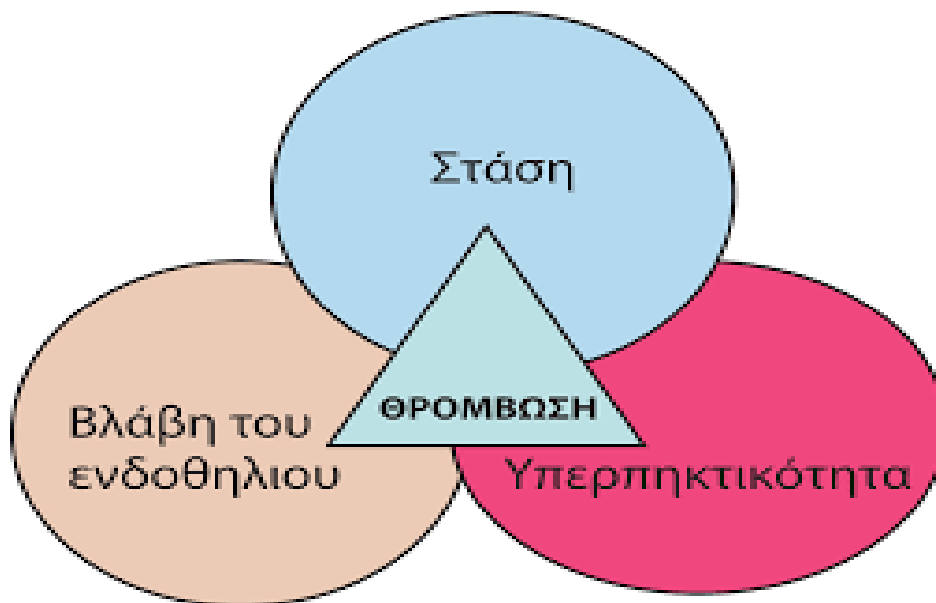
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Κληρονομική Θρόμβωση/ Θρομβοφιλική Διάθεση

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο O. Egeberg περιέγραψε πρώτος ένα περιστατικό οικογενούς θρόμβωσης. Αυτό το γεγονός αποτέλεσε το κίνητρο για την ανάπτυξη της έρευνας διαταραχών της πήξης.

Η τριάδα του Virchow, αποτελεί ορόσημο, στην παθολογία της πήξης:

- διαταραχή της ροής του αίματος,
- διαταραχή των συστατικών που συμμετέχουν στο μηχανισμό της πήξης (υπερπηκτικότητα),
- βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων [9,10,11,12].



Εικόνα 3 Τριάδα του Virchow

2.1 Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης

Η αντιθρομβίνη αποτελεί τον πιο βασικό φυσιολογικό ανασταλτή στη διαδικασία της αιμόστασης και τη συχνότερη αιτία φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αφορά στο 0,02% - 0,04% του πληθυσμού. Εμφανίζεται σχεδόν μόνο σε ετερόζυγη μορφή και σπάνια εμφανίζεται σε ομόζυγη κατάσταση η οποία είναι ιδιαίτερα θανατηφόρα, στα νεογνά. Κατά μέσο όρο, σε ηλικία 50 τους ετών, εμφανίζεται το πρώτο φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο φλεβικών[13]

Κατηγοριοποίηση:

Ανεπάρκεια τύπου I:

Μείωση δραστηριότητας της αντιθρομβίνης σε ποσοστό περίπου 50%. Αφορά συχνά πλήρη έλλειψη γονιδίου[9].

Ανεπάρκεια τύπου II:

Οφείλεται σε δυσλειτουργική πρωτεΐνη, με χαμηλή βιολογική δραστηριότητα [9,12,13].

2.2 Ανεπάρκεια της Πρωτεΐνης C

Πρόκειται για βιταμινο-Κ εξαρτώμενη πρωτεΐνη. Αφορά μόλις το 0,2-0,5% του πληθυσμού. Η ομόζυγη μορφή είναι σπάνια και χαρακτηρίζεται από πλήρη έλλειψη πρωτεΐνης C. Αντίθετα, η ετερόζυγη μορφή χαρακτηρίζεται από επίπεδα πρωτεΐνης κατά το ήμισυ, ενώ το ποσοστό θρόμβωσης υπολογίζεται ότι αυξάνει κατά 6 - 10 φορές. Κατά κανόνα οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, ενώ στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί και θρομβώσεις στη νεφρική, οφθαλμική, εγκεφαλική, πυλαία και μεσεντέριο φλέβα, ακόμα και δερματικές νεκρώσεις. Η ομόζυγη μορφή είναι εξαιρετικά σπάνια και εκδηλώνεται στα νεογνά, ως σύνδρομο νεογνικής κεραυνοβόλου πορφύρας. Σημειώνεται δε ότι η ταυτόχρονη παρουσία άλλης θρομβοφιλίας, δεν επηρεάζει την πιθανότητα θρόμβωσης[9,12,14].

2.3 Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S

Είναι επίσης, βιταμινο – Κ εξαρτώμενη και λειτουργεί σαν συμπαράγοντας στην πρωτεΐνη C. Αφορά μόλις το 0,16-0,21% του πληθυσμού, Στο 5% περίπου των

ασθενών εμφανίζεται θρομβοεμβολικό επεισόδιο θρομβοεμβολικής νόσου και σε διπλάσια περιστατικά σαν υποτροπή[9,12,14,16].

2.4 Παράγοντας V Leiden και αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

Η μετάλλαξη FV Leiden έχει αντίκτυπο στον παράγοντα Va και VIIIa, σταθεροποιώντας την προθρομβίνη, προκαλώντας υπερπηκτικότητα. Η πιθανότητα θρόμβωσης δεν έγκειται μόνο στις φυσιολογικές τιμές του παράγοντα[16].

2.5 Ο παράγοντας V Leiden

Μία από τις πιο συχνές κληρονομικές θρομβοφιλίες, αφορά στον παράγοντα V Leiden, ενώ εντοπίζεται στην Καυκάσια φυλή. Στη Μεσόγειο, πιθανολογείται δε ότι εκεί πρωτοεμφανίστηκε πριν 10.000 χρόνια περίπου και έκτοτε εξαπλώθηκε[17].

Εμφανίζεται στο 5-12% του πληθυσμού, στο 20% σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση και στο 40-50% ασθενών με θρομβώσεις οι οποίες υποτροπιάζουν. Πιο συγκεκριμένα, στην Ελλάδα εμφανίζεται στο 5% περίπου του πληθυσμού. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Οι ασθενείς με ομόζυγη μορφή εμφανίζουν 50-80 φορές αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και 3 φορές περισσότερες για υποτροπή.

Το 90% των ετεροζυγών δεν θα εμφανίσει καθόλου συμπτώματα, ενώ αν εμφανιστεί συνδέεται με έχουν άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες που συνυπάρχουν[9,12,14,18,19,20,21].

2.6 Η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης

Κατέχει τη δεύτερη θέση σε συχνότητα των κληρονομικών θρομβοφιλιών. Η μετάλλαξη εντοπίζεται στη θέση 20210 όπου αντικαθίσταται η αδενίνη (A) από τη

γουανίνη (G). Στην Ευρώπη εμφανίζεται στο 2% του πληθυσμού και ειδικότερα στη Νότια Ευρώπη. Στην Ελλάδα το ποσοστό των ασθενών αγγίζει το 2-2,7% ενώ για τους ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, φτάνει το 6,8-10%.

Η συνύπαρξη άλλων επιβαρυντικών παραγόντων αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης, έως και 2-3 φορές.

Κληρονομικά αίτια, π.χ. μετάλλαξη της προθρομβίνης.

Επίκτητοι, όπως η κύηση και η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών[9,12,14,22,23,24,25].

2.7 Υπερομοκυστεϊναιμία / Μετάλλαξη MTHFR

Οφείλεται στην ανεπάρκεια μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης οποιουδήποτε από τους παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν σε αυτόν, είτε είναι κληρονομική (σπάνια σοβαρή μορφή), είτε επίκτητη. Επί της ουσίας, η ομοκυστεϊναιμία χαρακτηρίζεται από διάφορες διαταραχές, με ποικίλες κλινικές και βιοχημικές διαφορές μεταξύ τους, αιτία των οποίων είναι η έλλειψη ή μειωμένη δραστηριότητα κάποιου ενζύμου - συνενζύμου ή συνένζυμα των οποίων η συμβολή είναι απαραίτητη, στο μεταβολισμό της μεθειονίνης και της ομοκυστεΐνης.

Επίκτητοι παράγοντες συνδέονται με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, ανεπάρκεια βιταμινών B12 και B6, κάπνισμα, ηλικία και αυτοάνοσα νοσήματα όπως ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, φάρμακα[26].

Η ομοκυστεϊναιμία διακρίνεται σε μέση, ενδιάμεσης και σοβαρής βαρύτητας.

Στους ασθενείς με ομόζυγη μορφή οι εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται ως βαριές όπως φλεβική θρόμβωση έως την ηλικία των 16 ετών, διανοητική καθυστέρηση. Οι ασθενείς με ετερόζυγη μορφή εμφανίζουν ήπια έως μέτρια ομοκυστεϊναιμία[26].

Οι απόψεις, έως τώρα, δίστανται στο αν η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί αιτία ή αποτέλεσμα της αθηροθρομβωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή της θρομβοεμβολικής νόσου[1,9,12,14,26,27,28,29,30].

2.8 Δυσινωδογοναιμία

Η διαταραχή αφορά στη δομή του μορίου του ινωδογόνου, με αποτέλεσμα το ινωδογόνο, να είναι παθολογικό. Η δυσινωδογοναιμία ενδέχεται να είναι είτε κληρονομική είτε επίκτητη.

Η επίκτητη συνδέεται με ποικίλα νοσήματα π.χ. ηπατοπάθειες.

Η δε κληρονομική είναι σπάνια.

Χαρακτηριστικό είναι ότι οι ασθενείς με ετερόζυγη μορφή, δεν εμφανίζουν συμπτώματα.

Αντίθετα, οι ασθενείς με ομόζυγη μορφή, δεν εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις σε ποσοστό 55%, ενώ σε ποσοστό 25% εμφανίζουν αιμορραγική διάθεση και το 20% αυτών εμφανίζουν θρομβωτικά επεισόδια. Η βαρύτητα της θρόμβωσης δεν είναι συγκεκριμένη, καθώς ποικίλλει[9,12].

2.9 Αυξημένα επίπεδα παραγόντων

Αύξηση του επιπέδου των IX, FV, FVII, FvW, VIII, II και XI έχουν ενοχοποιηθεί με αυξημένες πιθανότητες φλεβοθρόμβωσης[9,12,14,31,32,33].

2.10 Αύξηση αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1

Καταστάσεις βαριάς αθηρωμάτωσης, έχουν συσχετισθεί[12,14].

2.11 Ανεπάρκεια του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

Είναι εξαιρετικά σπάνια. Καταστάσεις όπως νόσος Crohn, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σακχαρώδης διαβήτης, έχουν συσχετισθεί. [12].

2.12 Ελαττωμένα επίπεδα του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα

Δεν έχει συσχετισθεί κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, σε χαμηλές τιμές του παράγοντα[34].

2.13 Κληρονομική έλλειψη του πλασμινογόνου

Εμφανίζεται πολύ σπάνια και κατηγοριοποιείται ως εξής:

- τύπος I: υποπλαμινογοναιμία (ετερόζυγη μορφή και απλασμινογοναιμία στην ομόζυγη αντίστοιχα)
- τύπος II: δυσπλασμινογοναιμία[12,14].

2.14 Συμπεράσματα

Η κληρονομική θρομβοφιλία περιγράφει, μια κληρονομική προδιάθεση για θρομβωτικό επεισόδιο. Τα αίτια αυτών, ποικίλλουν, όπως η ελλιπής παραγωγή παραγόντων και η γονιδιακή μετάλλαξη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Επίκτητη Θρομβοφιλία

Η κληρονομική θρομβοφιλία, έχει γενετικά κληρονομούμενη βάση. Επιβαρυντικά λειτουργούν και άλλα πρόσθετα αίτια ώστε να εξελιχθεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και τελικά να προκληθεί θρόμβωση. Τα αίτια τα οποία ενδέχεται να συνυπάρχουν μπορεί να είναι τόσο γενετικά, όσο και επίκτητα. Ο όρος επίκτητη θρομβοφιλία περιγράφει όλα εκείνα τα πρόσθετα αίτια τα οποία επιβαρύνουν μια ήδη υπαρκτή κατάσταση προδιάθεσης υπερπηκτικότητας[35].

3.1 Ηλικία

Αποτελεί σημαντική αιτία εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης. Τα άτομα άνω των 60 χρόνων έχουν αυξημένες πιθανότητες θρόμβωσης. Όσο βέβαια, αυξάνει η ηλικία, αυξάνεται και ο κίνδυνος.

Με το πέρασμα των χρόνων τα τοιχώματα των αγγείων γίνονται πιο άκαμπτα, ενώ παράλληλα μειώνεται η απελευθέρωση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων.

Το παραπάνω καταδεικνύουν και έρευνες, καθώς στατιστικά δεδομένα καταγράφουν, για ηλικίες μεταξύ 25-30 ετών, μόλις 1 ασθενής σε 10.000 με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ενώ αντίθετα για ηλικίες άνω των 80 χρόνων αφορά 8 στους 1.000, αντίστοιχα, για την ηλικιακή ομάδα των 80-85 χρόνων, εμφανίζονται 3,8 ασθενείς ετησίως με πνευμονική εμβολή(8,19).

3.2 Αυτοάνοσες Διαταραχές – Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ)

Το ποσοστό κινδύνου στις γυναίκες, εμφανίζεται σημαντικά αυξημένο, σε αναλογία 2:1, συγκριτικά με τους άνδρες. Η συχνότητά της, στη λευκή φυλή, αφορά σε 2/100.000 ασθενείς, περίπου σε ηλικία 34 ετών.

Παρότι είναι υποδιαγνωσμένο σύνδρομο, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL), ανιχνεύονται σε γυναίκες με νοσηρότητα κύησης και μάλιστα επαναλαμβανόμενων.

Περιγράφεται ως αυτοάνοση θρομβοφιλία και έχει συσχετισθεί με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα(2,23,26,27,29,35,52).

Διάκριση ΑΦΣ

Πρωτοπαθής: Έλλειψη κλινικών συμπτωμάτων ή/και εργαστηριακών ευρημάτων.

Δευτεροπαθές: Περιγράφεται και ως «καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο». Χαρακτηρίζεται από έντονη επιθετικότητα, έως και θανατηφόρα, καθώς παρατηρούνται πολλές και διάσπαρτες θρομβώσεις(52).

Εντοπίζονται συχνότερα στον εγκέφαλο (50%) με ισχαιμικά επεισόδια, ενώ δεν αποκλείονται επί της ουσίας όλα τα όργανα – συστήματα , όπως το νευρολογικό, αναπαραγωγικό, γαστρεντερικό με αντίστοιχες εκδηλώσεις.

Ακόμα, ασθενείς με ΑΦΣ, συσχετίζονται συχνά με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, ΣΕΛ, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ακόμα και νεοπλάσματα(54,55).

3.3 Παχυσαρκία

Ως παχυσαρκία ορίζεται το υπερβολικό βάρος και η συσσώρευση λίπους.

Αποτελεί σημαντικό παράγοντα θρομβώσεων, καθώς συνδέεται με νοσηρές καταστάσεις, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη, νεοπλάσματα, τα οποία έχουν εξίσου συνδεθεί με το αυξημένο βάρος και ως γνωστόν, αποτελούν βλαπτικά αίτια της υγείας.

Έρευνες καταδεικνύουν, ότι σε παγκόσμιο επίπεδο, η παχυσαρκία έχει αυξητικές τάσεις από τη δεκαετία του 80΄ έως σήμερα.

Ανησυχητικά, ακόμα, είναι τα στοιχεία ότι 41 εκατομμύρια παιδιά είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα και οι ενήλικες φτάνουν στο ποσοστό του 39%.

Τα τελευταία χρόνια, έχει καθιερωθεί ως αξιόπιστος δείκτης του φυσιολογικού ή βάρους, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), όπου με μία απλή υπολογιστική πράξη, διαπιστώνεται ο χαρακτηρισμός του βάρους (ελλιποβαρής, φυσιολογικός, υπέρβαρος, προ-παχυσαρκία και σταδιοποίηση της παχυσαρκίας), θέτοντας και κάποια κριτήρια όπως το φύλο και η ηλικία(57,58,59).

3.4 Φλεγμονή – Φλεγμονώδη Νοσήματα - Σήψη

Με τον όρο φλεγμονή περιγράφεται η κινητοποίηση του οργανισμού απέναντι σε οποιοδήποτε παράγοντα, συχνά βλαπτικό για τον οργανισμό. Η έντονη φλεγμονώδης

αντίδραση ορίζεται ως σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, οι κλινικές εκδηλώσεις του οποίου περιλαμβάνουν πυρετό ή υποθερμία, λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, μεταβολή της μορφής των αιμοπεταλίων, ταχυκαρδία και ταχύπνοια(60,61). Κάτω από αυτές τις συνθήκες, οι κυτοκίνες ενεργοποιούν τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια που πρόκειται να προσκολληθούν, με αποτέλεσμα να προκληθεί θρόμβωση (62,80).

Ακόμα, όπως έχει αποδειχθεί, η χρόνια φλεγμονή συνδέεται άρρηκτα με την εκδήλωση αυτοάνοσων καταστάσεων, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος(63). Σε όποιο λόγο και αν οφείλεται, η χρόνια φλεγμονή μπορεί προκαλέσει βαρύ τραυματισμό των ιστών, να αυξήσει το ρυθμό τη αθηροσκλήρυνσης, κατά συνέπεια και της θρομβοεμβολικής νόσου.

C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη

Είναι πρωτεϊνικής φύσεως η οποία υπάρχει φυσιολογικά και κυκλοφορεί στο αίμα. Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις ή μετά από τραυματισμό κάποιου ιστού, σημειώνεται σημαντική αύξηση(81).

Ακόμα και κοινοί μικροοργανισμοί όπως ο στρεπτόκοκκος έχει την ικανότητα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την πρόκληση θρόμβωσης(83).

Οι αυξημένες τιμές της CRP συνδέονται με τη διάρκεια, όσο και την βαρύτητα της φλεγμονώδους κατάστασης.

Η ενεργοποίηση, δεν περιορίζεται μόνο στην πρωτογενή αλλά και στην δευτερογενή αιμόσταση(84).

Η CRP έχει ιδιαίτερη αξία στην πρόληψη αυτοάνοσων νοσημάτων μέσω της κάθαρσης των κυκλοφορούντων νεκρών κυττάρων(79,82).

3.5 HIV

Δεδομένα που ανακοίνωσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), στα μέσα του 2010, πάνω από 36 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως φέρουν τον ιό, ο οποίος είναι υπεύθυνος για το AIDS.

Τα συμπτώματά του περιλαμβάνουν από σοβαρές λοιμώξεις έως και εκδήλωση νεοπλασιών, όπως είναι η λευχαιμία(64).

Οι ασθενείς με HIV πάσχουν από το σύνδρομο <<πρόωρης γήρανσης του ανοσοποιητικού συστήματος>>, εξαιτίας των συχνών λοιμώξεων.

Ο HIV μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση εξαιτίας των παρακάτω παραγόντων, οι οποίες διακρίνονται στις εξής τρεις κατηγορίες:

- α) υπερπηκτικότητα λόγω δυσλειτουργίας ενδοθηλιακών κυττάρων, λόγω του ξενιστού,
- β) ευκαιριακές λοιμώξεις, οι οποίες προκαλούνται λόγω HIV,
- γ) την ίδια την αντιρετροϊκή θεραπεία(63,64,65).

3.6 Νεοπλάσματα

Σύμφωνα με έρευνες, σε ποσοστό 20% - 30% που πάσχουν από κάποια νεοπλασία, εμφανίζει θρομβοεμβολικά επεισόδια, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό.

Στα ανωτέρω, συνυπολογίζεται το είδος, το στάδιο και η θεραπεία της νόσου.

Ορισμένα είδη κακοήθειας όπως του παγκρέατος, εγκεφάλου και τα λεμφώματα εμφανίζουν σημαντικές πιθανότητες θρόμβωσης(66,67,68,69,70,71).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν την τάση να διεγείρουν τον μηχανισμό της πήξης, καθώς απελευθερώνονται κυτοκίνες σε συνδυασμό με τα τραυματισμένα κύτταρα, λόγω των θεραπειών, με αποτέλεσμα πρόκλησης θρόμβωσης(72).

3.7 Αντισυλληπτικά – Ορμονική Υποκατάσταση

Οι θεραπείες με αντισυλληπτικά φάρμακα, στις οποίες περιλαμβάνονται τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα, έχουν συχνά ενοχοποιηθεί για την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης(73). Συνδέεται άμεσα δε, το σύστημα πρωτεΐνης C και η αύξηση της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C.

Χωρίς να έχει αποδειχθεί ακόμα πλήρως, θεωρείται ότι η προδιάθεση για υπερπηκτικότητα δεν εξαρτάται τόσο από την δόση των φαρμάκων, αλλά μάλλον από τη συνδυαστική χορήγηση και τη δυναμικότητα με την οποία συντίθενται[74].

3.8 Ακινητοποίηση – Νοσηλεία – Μείζων Χειρουργική Επέμβαση

Παρουσιάζεται σε άτομα, τα οποία παραμένουν σε ακινησία για μεγάλο διάστημα.

Η μετεγχειρητική θρόμβωση είναι μια κατάσταση, η οποία εμφανίζεται ως μετεγχειρητική επιπλοκή, συχνότερα μετά από ορθοπεδικά χειρουργεία(85).

Κατηγοριοποιούνται ως εξής:

- 1) Σε περιπτώσεις με παρατεταμένη κατάκλιση όπως ασθενείς με σοβαρά νοσήματα και γυναίκες με επαπειλούμενη εγκυμοσύνη. Το αίμα που λιμνάζει ιδίως στα κάτω άκρα, πυροδοτεί ένα θρομβωτικό επεισόδιο, ακόμα δηλαδή και σε υγιείς οργανισμούς.
 - 2) Σε καταστάσεις βραχείας ακινητοποίησης, επίσης αφορά και υγιείς οργανισμούς.
- Ακινητοποίηση, άνω των 7-8 ωρών, όπως, μπορεί να συμβεί σε ένα ταξίδι, ενδέχεται να πυροδοτήσει θρομβωτικό επεισόδιο(85).

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται το <<σύνδρομο οικονομικής θέσης>>, το οποίο έχει παρατηρηθεί σε αεροπορικά ταξίδια, όπου οι επιβάτες είναι σχεδόν στρυμωγμένοι και έχουν καταλήξει για νοσηλεία με φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, μετά την προσγείωση(85).

3.9 Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη - ΔΕΠ

Είναι αποτέλεσμα παθολογικών καταστάσεων και ορίζεται σαν επιπλοκή.

Η εξέλιξη και η βαρύτητα της θρόμβωσης εξαρτάται από το νόσημα που την προκάλεσε. Οφείλεται στην ινωδόλυση και τη δευτερογενή πήξη. Έτσι, ο οργανισμός οδηγείται σε υπερβολική παραγωγή θρομβίνης, αποτέλεσμα της οποίας είναι η διάσπαρτη μικροαγγειακή θρόμβωση, μειωμένη αιμάτωση και τέλος πολυοργανική ανεπάρκεια[2,86,87,88,89,90].

3.10 Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη έχει αντιπηκτική ικανότητα, ενώ σπάνια προκαλείται επιπλοκή εξαιτίας της χορήγησής της, η οποία ενδέχεται να αποβεί έως και μοιραία. Καλείται θρομβοπενία προκαλούμενη από την ηπαρίνη. Σημειώνεται, ότι οι επιπλοκές είναι φλεβικές.

Έχουν περιγραφεί δύο τύποι:

Τύπος I: Παρατηρείται στο 10% των ασθενών, την 1η και 2η ημέρα λήψης της.

Τύπος II: Έχει μικρότερη συχνότητα, τις πρώτες 14 ημέρες λήψης της και έχει έντονες κλινικές εκδηλώσεις.

Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι δεν είναι συχνή η αιμορραγική διάθεση, παρά την θρομβοπενία(91, 92, 93,94,95,96).

3.11 Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα - Σύνδρομο Moschowitz

Εμφανίζεται σε ενήλικες και εφήβους με ένα μόνο επεισόδιο, ενώ το 1/3 αυτών, θα εμφανίσει υποτροπή.

Φαίνεται συσχέτιση με λοιμώδεις καταστάσεις, αυτοάνοσα νοσήματα και κύηση, Κατά κανόνα, εκδηλώνεται με θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία[2,100,101].

3.12 Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία - PNH

Είναι πολύ σπάνια χρόνια αιμολυτική διαταραχή, χαρακτηριστικό της οποίας είναι η απλασία μυελού και η αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Έχει διάφορες μορφές εκδηλώσεων από ήπια κόπωση έως υποτροπιάζουσες θρομβώσεις. Αυτές εξαρτώνται από την μορφή της νόσου η οποία διαχωρίζεται σε ήπια, υποκλινική και την σχετιζόμενη με άλλες αιματολογικές παθήσεις[102,103,104,105].

3.13 Αληθής Πολυκυτταραιμία - Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση

Εντάσσεται στην ομάδα των μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων.

Εμφανίζονται αιμορραγικές και θρομβωτικές αγγειακές επιπλοκές, εξαιτίας της πολυκυτταραιμίας και της θρομβοκυττάρωσης, οι οποίες δύναται να προκαλέσουν ακόμα και θάνατο.

Οι αιμορραγικές εμφανίζονται συχνά στο δέρμα με τη μορφή εκχυμώσεων.

Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι οι θρομβώσεις δεν συνδέονται με τα αιμοπετάλια, λειτουργικά και αριθμητικά αλλά με τα χαρακτηριστικά των λευκών αιμοσφαιρίων.

Θεωρείται ότι η διέγερση των λευκών αιμοσφαιρίων, δρα στα θρομβοκύτταρα, με αποτέλεσμα να πυροδοτηθεί ο μηχανισμός της πήξης[55,56,57].

3.14 Δρεπανοκυτταρική Νόσος

Ανήκει στην ομάδα των αιμοσφαιρινοπαθειών.

Χαρακτηρίζεται από μετάλλαξη της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (Hb) από την παθολογική αιμοσφαιρίνη S (HbS).

Οι κλινικές εκδηλώσεις στους ασθενείς είναι τα χαρακτηριστικά έμφρακτα επεισόδια, με έντονες και επώδυνες κρίσεις όπου οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν εγκεφαλικά έμφρακτα και θρομβοεμβολική νόσος[106,107] .

3.15 Προηγούμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης

Η φλεβική θρόμβωση συνοδεύεται από επεισόδια υποτροπών, στο σημείο όπου έχει εντοπιστεί. Σε ποσοστό 4-9% των ασθενών, εκδηλώνεται σοβαρό επεισόδιο πνευμονικής εμβολής η οποία ενδέχεται να αποβεί ακόμα και μοιραία για τον ασθενή(70,71,72).

Οι ασθενείς που θα εμφανίσουν ιδιοπαθές επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης, έχουν πιο δυσμενή πρόγνωση.

Καταστάσεις που μπορούν να πυροδοτήσουν νέο επεισόδιο θρόμβωσης είναι η κύηση, η λοχεία, η λήψη αντισυλληπτικών[69].

3.16 Κύηση

Η περίοδος της εγκυμοσύνης και μόνο, χωρίς απαραίτητα να συντρέχουν άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες, ενδέχεται να προκαλέσει υπερπηκτικότητα.

Θεωρείται ότι εμφανίζεται ένα είδος προσαρμοστικής διαδικασίας για τον τοκετό(2).

3.17 Μυελοπαραγωγικά Σύνδρομα (MYN)

Χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία σε όλες τις κυτταρικές σειρές στον μυελό των οστών. Επί της ουσίας, ανήκει σε μία ομάδα συνδρόμων, με αιματολογικές διαταραχές, όπως η πολυκυτταραιμία και η θρομβοκυτταραιμία.

Στο σύνολό τους αυτά τα σύνδρομα συνδέονται με κίνδυνο θρομβώσεων, σε συχνότητα 20-40% των περιστατικών(2).

3.18 Συμπεράσματα

Η Θρομβοφιλία δεν είναι νόσος. Με τον όρο αυτό, περιγράφεται μια ομάδα συνθήκων, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα θρόμβωσης. Σε αρκετές περιπτώσεις ένας άνθρωπος ενδέχεται να μην έχει θρομβοφιλία, αλλά να υποστεί θρόμβωση, ενώ κάποιος να έχει θρομβοφιλία αλλά να μην προκύψει θρόμβωση. Η θρομβοφιλία αυξάνει τις πιθανότητες θρόμβωσης συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Έλεγχος θρομβοφιλίας

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας σήμερα διεξάγεται ευρέως, παρά το γεγονός ότι, δεν είναι λίγοι οι επιστημονικοί οργανισμοί οι οποίοι συνιστούν τον έλεγχο θρομβοφιλίας, καθώς περίπου το 50% των περιπτώσεων φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, διευκρινίζεται με τις διαθέσιμες εξετάσεις. Σημαντικός είναι ακόμα και ο οικονομικός παράγοντας. Απαιτείται συνδυασμός περίπλοκων εξετάσεων, ενώ δεν υπάρχει κάποια εξειδικευμένη.

Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες:

1. Σε ασθενείς με πρώτη κλινική εκδήλωση φλεβικής θρόμβωσης, χωρίς την ύπαρξη άλλου ενοχοποιητικού παράγοντα.
2. Σε νοσούντες από φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, σε νέα ηλικία.
3. Στις γυναίκες που πάσχουν από θρομβοεμβολική νόσο και τους χορηγούνται οιστρογόνα, με το πέρας της θεραπείας ή/και του τοκετού.
4. Στις ασθενείς που έχουν οικογενειακό ιστορικό μη προκλητής ΦΘΝ σε ηλικία μικρότερη των 60 χρόνων, για την έναρξη υποβοηθούμενης προσπάθειας με λήψη ορμονών.
5. Σε περιστατικά θρομβοφλεβίτιδας ή/και ΦΘΝ όταν υποτροπιάζουν.
6. Σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, εντοπισμένες σε διάφορα σημεία όπως πυλαία, ηπατική και αμφιβληστροειδή φλέβα.
7. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, με συγγένεια πρώτου βαθμού, ασθενών με κληρονομική νόσο, σοβαρού βαθμού.
8. Σε κεραυνοβόλο νεογνική πορφύρα και δερματική νέκρωση, σε ενήλικες.
9. Σε περιστατικά γυναικών με καθ'έξην αποβολές, εμβρυικό θάνατο και υστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου.
10. Σε γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία ή φλεβοθρόμβωση στη κύηση ή τη λοχεία.
12. Σε περιστατικά παιδιών, τα οποία εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.
13. Σε ασθενείς με επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, χωρίς κίρσους, οι οποίες υποτροπιάζουν(113,114,115,116,117).

4.2 Κριτήρια - Σε ποιους Ασθενείς δεν συστήνεται Έλεγχος Θρομβοφιλίας

- 1) Σε περιστατικά κάτω των 60 ετών, όπου παρουσιάζεται επεισόδιο ΦΘΝ, ειδικότερα εάν δεν συνυπάρχει και άλλος παράγοντας.
- 2) Σε γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.
- 3) Στον υγιή πληθυσμό, στο πλαίσιο του ετήσιου τακτικού ελέγχου(113,114,115,116,117).

Η διερεύνηση για την εκτίμηση κινδύνου ΦΘΝ, απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση. Απαραίτητος είναι ο συνδυασμός ολοκληρωμένου ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και η επιλογή στοχευμένων, εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων για την εκτίμηση υπερπηκτικότητας κατά συνέπεια και του θρομβωτικού κινδύνου, προληπτικά και διαγνωστικά της ΦΘΝ.

Η εκτίμηση και οι εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να διενεργείται από εξειδικευμένα κέντρα Θρόμβωσης, τα οποία στελεχώνουν Ιατροί Αιματολόγοι και Τεχνολόγοι Ιατρικών Εργαστηρίων.

4.3 Εργαστηριακή Διερεύνηση Αιμόστασης

Περιλαμβάνει τον έλεγχο όλων των στοιχείων που συμμετέχουν στη διαδικασία της πήξης:

- 1) γενική αίματος
- 2) τα αιμοπετάλια
- 3) τους παράγοντες της ενδογενούς και εξωγενούς πήξης
 - α) τον χρόνο προθρομβίνης (PT)
 - β) τον χρόνο θρομβίνης (TT)
 - γ) τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPPT)
 - δ) το ινωδογόνο
- 4) τον χρόνο ροής
 - 5) το ινωδολυτικό σύστημα
 - α) τον προσδιορισμό D-διμερών (D-dimers)
 - β) τον προσδιορισμό του πλασμινογόνου
 - 6) τους ανασταλτές πήξης
 - α) πρωτεΐνη S (PS)
 - β) πρωτεΐνη C (PC)
 - γ) αντιθρομβίνη (AT)

- 7) μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης
- 8) την ανίχνευση αντισωμάτων
 - α) αντικαρδιολιπινικών
 - β) β2 γλυκοπρωτεΐνης
 - γ) αντιπηκτικού του λύκου
- 9) την ομοκυστεΐνη(1,118,119,120,121).

Πιο αναλυτικά:

1) Η γενική αίματος ή αλλιώς το αιμοδιάγραμμα περιλαμβάνει τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης (Hb), του αιματοκρίτη (Ht), των ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων αριθμητικά και το λευκοκυτταρικό τύπο. Περιλαμβάνει ακόμα τους ερυθροκυτταρικούς και αιμοπεταλιακούς δείκτες καθώς και καμπύλες με τη κατανομή του πληθυσμού. Χρειάζεται ολικό αίμα σε EDTA αντιπηκτικό.

2) Ο προσδιορισμός της τιμής των θρομβοκυττάρων, προσδιορίζεται μέσω των αυτόματων αιματολογικών αναλυτών, στο πλαίσιο ελέγχου της γενικής αίματος. Συστήνεται δε και η μικροσκοπική εκτίμηση σε επίστρωση περιφερικού αίματος, μετά από χρώση για αντιπαραβολή των αποτελεσμάτων, ώστε να εξασφαλιστεί μεγαλύτερη ακρίβεια. Οι τιμές των αιμοπεταλίων, εντός των φυσιολογικών ορίων δεν διασφαλίζει και τη φυσιολογική τους λειτουργία. Πιθανές ελλείψεις γλυκοπρωτεϊνών προκαλούν λειτουργικές διαταραχές στη διαδικασία της προσκόλλησης (λ.χ. παράγοντας von Willebrand).

3) α) Χρόνος προθρομβίνης (PT). Αφορά τους παράγοντες II, VII, V και X. Έχει καθιερωθεί ευρέως η χρήση του INR. $INR = (PT \text{ ασθενούς} / PT \text{ μάρτυρα})$. Παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης συνδέεται ενδεικτικά με: λήψη κουμαρινικών, έλλειψη ή κακή απορρόφηση βιταμίνης K και ύπαρξη αυτοαντισωμάτων αντιπηκτικών του λύκου.

β) Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αφορά κυρίως στον έλεγχο των παραγόντων II, V, X, XII. Παρατεταμένος χρόνος συνδυάζεται με: έλλειψη παράγοντα VIII (Αιμορροφιλία A ή νόσος von Willebrand), έλλειψη παράγοντα IX (Αιμορροφιλία B), έλλειψη παράγοντα XI (Αιμορροφιλία C) και άλλες σοβαρές διαταραχές. Στις παραπάνω δοκιμασίες, για να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα, απαιτείται η συγκέντρωση του ινωδογόνου να είναι μέσα στις φυσιολογικές τιμές.

γ) Ο χρόνος θρομβίνης TT, αποτελεί ευαίσθητη δοκιμασία και προσδιορίζει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες.

δ) Το ινωδογόνο είναι μια ουσία πρωτεϊνικής φύσεως, στις τιμές του οποίου, παρατηρείται αύξηση σε λοιμώδεις καταστάσεις. Αδιευκρίνιστα ψηλές τιμές, αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου.

4) Παρατεταμένος χρόνος ροής είναι συνέπεια καταστάσεων όπως: διαταραχές του αγγείου, διαταραχή των αιμοπεταλίων είτε ποσοτική είτε λειτουργική, λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, νόσο von Willebrand.

5)α) Παθολογική αύξησή κατά τον προσδιορισμός D-διμερών (D-dimers), συχνά παρατηρείται μετά από έντονη ινωδολυτική δραστηριότητα και συνδέεται με καταστάσεις όπως: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Συστήνεται δε ο προσδιορισμός τους κατά την διάρκεια, αντιπηκτικής αγωγής (λ.χ. ηπαρίνης, κουμαρινικών), για την αποφυγή υποτροπής.

β) Το πλασμινογόνο είναι ένζυμο, όπου μετατρέπεται από ανενεργή σε ενεργή μορφή, με την επίδραση του ιστικού ενεργοποιητή. Μειωμένες τιμές αποτελούν παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης.

6) Η μέτρηση των επιπέδων των φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης περιλαμβάνει:

α) συστήνεται στη διάγνωση ανεπάρκειας της αντιθρομβίνης III, κληρονομικής ή/και επίκτητης. Σε δείγμα φτωχό σε αιμοπετάλια(PPP), προσδιορίζεται η δραστικότητα της αντιθρομβίνης (AT) η οποία αφορά στην πιο σοβαρή διαταραχή από τις κληρονομικές ανεπάρκειες συγκριτικά με τις πρωτεΐνες S ή C. Η δραστικότητα της αντιθρομβίνης έχει μεγάλη σημασία στις επίκτητες ανεπάρκειες, όπως διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), μετά χειρουργική επέμβαση, λήψη αντισυλληπτικών, καθώς οδηγεί σε σοβαρή κατάσταση θρομβοφιλίας κατά συνέπεια και υπερπηκτικότητας.

β) Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, είναι μία βιταμινο-K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία δρα ως συμπαράγοντας της πρωτεΐνης S. Σε δείγμα φτωχό σε αιμοπετάλια(PPP), προσδιορίζεται η αντιγονικότητάς της. Συστήνεται για τη διάγνωση καταστάσεων κληρονομικής ή επίκτητης ανεπάρκειας. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, προδιαθέτει κίνδυνο θρόμβωσης και μάλιστα σε μικρές ηλικίες, σε καταστάσεις όπως εγκυμοσύνη, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Έχει διαγνωστική αξία σε γυναίκες με επιλοκές της κύησης, αποκόλληση του πλακούντα, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, καθ' έξιν αποβολές

γ) Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη S, είναι επίσης, βιταμινο-K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη. Σε δείγμα φτωχό σε αιμοπετάλια(PPP), προσδιορίζεται η αντιπηκτική

ικανότητα του συστήματος της πρωτεΐνης S και χαρακτηρίζεται είτε με μειωμένα επίπεδα είτε με έλλειψή της. Συστήνεται σε ασθενείς με οξύ ή υποτροπιάζον επεισόδιο.

7) Ο μοριακός έλεγχος μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης, χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη διαγνωστική αξία, με τη μέθοδο PCR, καθώς οι πιθανότητες για φλεβική θρόμβωση αυξάνεται, ειδικότερα όταν συνυπάρχει και άλλος παράγοντας. Είναι συχνότερα κληρονομούμενη στην Καυκάσια φυλή. Συστήνεται σε καταστάσεις όπως καθ'έξην αποβολές, προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα, ενδομήτριο θάνατο, αλλά και κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου.

8) Έλεγχος για την παρουσία:

α) το αντιπηκτικού του λύκου, χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της παρουσίας του αντιπηκτικού λύκου (LAC). Αν και συχνά σχετίζεται και με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, έχει συσχετιστεί με τη φλεβική θρόμβωση, αποβολές και πνευμονική εμβολή. Σημαντική διαγνωστική αξία έχει και η ταυτόχρονη διερεύνηση ενός παρατεταμένου χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης για ασθενείς με σημαντική πιθανότητα αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου, ειδικά όταν συνδυάζεται με άλλες διαταραχές πήξης.

β) αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (ACA / aCL). Διακρίνονται σε τρία είδη αντισωμάτων: IgG, IgM και IgA, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης με υποτροπές. Συνδυαστικά με το LAC, αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους δείκτες του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου .

γ) αντισωμάτων έναντι της β₂ γλυκοπρωτεΐνης 1 (anti-β₂-GP1). Η β₂ γλυκοπρωτεΐνη 1 (β₂-GP1, ονομάζεται επίσης απολιποπρωτεΐνη). Χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό βοήθημα στη διερεύνηση του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου (APS). Συστήνεται μετά από κλινικές εκδηλώσεις του APS.

9) Η ομοκυστεΐνη αποτελεί σημαντικό δείκτη ενδοαγγειακής φλεγμονής, από γενετικά ή/και επίκτητα αίτια. Τα επίπεδά της είναι ανάλογα με την πιθανότητα θρόμβωσης(1,118,119,120,121).

4.4 Μεθοδολογία

4.4α) Πηξιολογικές Εξετάσεις:

1) PT (χρόνος προθρομβίνης). Η πήξη εξελίσσεται με την επώαση του πλάσματος με την καθορισμένη ποσότητα θρομβοπλαστίνης και ασβεστίου και προσδιορίζεται ο

χρόνος σχηματισμού θρόμβου ινώδους. Τέλος, σκοπός της εξέτασης είναι η διάγνωση κληρονομικών ανεπαρκειών παραγόντων πήξης.

2) aPTT (χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης). Η διαδικασία γίνεται, με επώαση του πλάσματος με προσθήκη ιόντων ασβεστίου, ενός ενεργοποιητή και καθορισμένη ποσότητα φωσφολιπιδίων. Στη συνέχεια μετράται ο ρυθμός-χρόνος σχηματισμού θρόμβου ινώδους. Το aPTT ελέγχει την ενδογενή οδό της πήξης (FVIII, FIX, FXI, FXII) για την θεραπεία με κλασική ηπαρίνη. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση κληρονομικών διαταραχών παραγόντων πήξης όπως π.χ. έλλειψη FVIII=, αιμορροφιλία A, έλλειψη FIX=αιμορροφιλία. Επίσης για τη διάγνωση ύπαρξης αντιπηκτικών λύκου και για την έλλειψη του παράγοντα XII.

3) Ινωδογόνο, απαιτείται ολικό αίμα μετά από φλεβοκέντηση σε σωληνάριο, με citrate αντιπηκτικό. Φθάνει σε διαδικασία πήξης με μεγάλη ποσότητα θρομβίνης. Το ινωδογόνο έχει ως σκοπό τον έλεγχο και τη διάγνωση της υποινωδογοναιμίας, δυσινωδογοναιμίας, DIC (Disseminates intravascular Coagulation) και την ινωδόλυση. Τέλος, χρησιμοποιείται για τη διάγνωση φλεγμονών, κακοηθειών και συστηματικών νοσημάτων (πρωτεΐνη οξείας φάσης και φλεγμονής).

4) D-Dimer, αφορά σωματίδια πολυστυρενίου επικαλυμμένα ομοιοπολικά με μονοκλωνικό αντίσωμα τα οποία δημιουργούν συσσωματώματα, όταν αναμιχθούν με δείγματα που περιέχουν D-Dimer. Αυτά μπορούν να ανιχνευθούν θολοσιμετρικά μέσω της θολερότητας. Το D-Dimer αυξάνεται σε DIC, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, κακοήθειες, κίρρωση και αιμορραγία.

5) Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 (PAI-1), συστήνεται στη διάγνωση κληρονομικών νόσων με αυξημένες ή μειωμένες τιμές της ινωδόλυσης και ως προγνωστικός δείκτης εμφάνισης ή υποτροπής θρόμβωσης.

6) Πρωτεΐνη-C, βρίσκεται στο πλάσμα και δρα σαν αντιπηκτική ουσία.

Υπάρχουν δύο μέθοδοι διερεύνησης:

α) Η μέτρηση της δραστικότητας (PrC) χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Απαιτείται πλάσμα αίματος μετά από φυγοκέντρηση. Προτιμάται δε η διπλή φυγοκέντρηση του δείγματος, ώστε να επιτευχθεί κατά το δυνατόν η λήψη πλάσματος φτωχού σε αιμοπετάλια ώστε να μην προκύψουν ψευδή αποτελέσματα. Η PrC στο πλάσμα, ενεργοποιείται με την επίδραση ενός δηλητηρίου από φίδι.

β) Η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R) όπου και πάλι απαιτείται πλάσμα μετά από διπλή φυγοκέντρηση, κατά προτίμηση. Απαιτείται επώαση του

πλάσματος με δηλητήριο έχιδνας και έναν παράγοντα ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C. Η πήξη ενεργοποιείται με την προσθήκη ιόντων ασβεστίου. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C σε συνδυασμό με την ενδογενή πρωτεΐνη S αδρανοποιεί τους προπηκτικούς συμπαράγοντες, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση σχηματισμού θρόμβου. Σε κάθε περίπτωση, αύξηση παρατηρείται σε σακχαρώδη διαβήτη, νεφρωσικό σύνδρομο ενώ μείωση στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, ηπατική νόσο και ανεπάρκεια βιταμίνης K. Υψηλή διαγνωστική αξία έχει ακόμα, σε γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξίν αποβολών, αποκόλληση πλακούντα, εμβρυϊκό θάνατο και άλλες σοβαρές επιπλοκές κύησης.

7) Πρωτεΐνη S, βρίσκεται επίσης στο πλάσμα. Θεωρείται παθολογική μόνο όταν καταναλώνεται όπως στην διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, νεφρική νόσο, ανεπάρκεια βιταμίνης K και εγκυμοσύνη.

8) Αντιθρομβίνη III (AT-III) - δραστικότητα. Η περίσσεια των παραγόντων πήξης που παραμένουν μετά την αιμόσταση, αδρανοποιούνται, όταν δεν είναι απαραίτητοι πια. Αυτός είναι και ο ρόλος της αντιθρομβίνης III, (πρωτεϊνικής φύσεως). Αύξηση έχουμε σε ανεπάρκεια της βιταμίνης K και με τη λήψη ορισμένων φαρμάκων όπως στεροειδή, ανδρογόνα και αντισυλληπτικά χάπια. Μείωση σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, κίρρωση ήπατος, υποσιτισμό, νεφρωσικό σύνδρομο, πνευμονική εμβολή κ.ά.

9) Αντιπηκτικό Λύκου (LA), είναι αντίσωμα αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων. Για την εργαστηριακή διερεύνησή του απαιτούνται τα ακόλουθα βήματα:

1^ο) Τεστ LA-sensitive PTT (PTT-LA) και/ή dilute Russell viper venom test. Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, συστήνεται επανάληψη χωρίς περαιτέρω διερεύνηση. Αν διαπιστωθεί παρατεταμένο, θεωρείται πιθανή η παρουσία ανασταλτή και ακολουθείται το επόμενο βήμα

2^ο) Mixing study, αναμιγνύεται ίσος όγκος πλάσματος του ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα και γίνεται επανάληψη PTT DRVVT. Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, τότε το αρχικό τεστ θεωρείται ότι ήταν παρατεταμένο λόγω άλλης αιτίας και όχι εξ' αιτίας της παρουσίας του ανασταλέα. Αν όμως το αποτέλεσμα είναι παρατεταμένο, τότε η μείξη του πλάσματος ασθενούς με το πλάσμα αναφοράς δεν διορθώνει το αποτέλεσμα και η παρουσία LA θεωρείται πιθανή ως αιτία, ενώ συνεχίζεται η διερεύνηση με το επόμενο βήμα, ώστε να επιβεβαιωθεί η παρουσία του.

3^ο) Επιβεβαίωση (correction or neutralization test): επαναλαμβάνονται οι perform PTT-LA ή DRVVT αλλά με περίσσεια φωσφολιπιδίων (hexagonal phase phospholipid). Αν το αποτέλεσμα διορθώνεται σε φυσιολογικό ή είναι σημαντικά ελαττωμένο,

επιβεβαιώνεται η παρουσία αντιπηκτικού λύκου. Αν όμως εξακολουθεί να είναι παρατεταμένο, διαπιστώνεται η παρουσία ανασταλτή άλλου εκτός Lac.

Το LA ανιχνεύεται κυρίως σε περιστατικά με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ). Σχετίζεται και με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις.

4.4β) Αιματολογικές Εξετάσεις:

Η γενική αίματος είναι η εργαστηριακή εξέταση η οποία πληροφορεί για τρεις κυρίως τύπους κυττάρων στο αίμα, ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια. Ακόμα, δίνει πληροφορίες για τον αιματοκρίτη, την αιμοσφαιρίνη, το σχήμα και το μέγεθος των ερυθρών και των αιμοπεταλίων καθώς και για το είδος των λευκών αιμοσφαιρίων. Με την γενική αίματος διαγιγνώσκεται η αναιμία, πολυκυτταραιμία, λοιμώξεις, αλλά και προδιάθεση αιμορραγιών ή θρομβώσεων ανάλογα με τον αριθμό τους αντίστοιχα. Απαιτείται ολικό αίμα, μετά από φλεβοκέντηση, σε σωληνάριο με αντιπηκτικό EDTA.

4.4γ) Βιοχημικός - Μοριακός Έλεγχος:

PCR - polymerase chain reaction, η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης είναι ένας απλός τρόπος πολλαπλασιασμού συγκεκριμένων τμημάτων του αρχικού γενετικού υλικού. Μιμείται τη διαδικασία της αντιγραφής του DNA και με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνει την *in vitro* παραγωγή πολυάριθμων (χιλιάδων ή εκατομμυρίων) αντιγράφων μιας συγκεκριμένης DNA περιοχής, σε σύντομο χρονικό διάστημα και μάλιστα από μια αρχική ποσότητα DNA που μπορεί να είναι τόσο λίγη όσο ένα και μόνο μόριο DNA. Απαιτείται και πάλι ολικό αίμα, με προσθήκη EDTA αντιπηκτικού. Ανιχνεύεται ο παράγοντας II (προθρομβίνης), η μετάλλαξη G20210A και η μετάλλαξη παράγοντα V Leiden, μετάλλαξη FV Leiden. Ο μοριακός αυτός έλεγχος βοηθά στην αξιολόγηση κινδύνου θρομβώσεων σε ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία αλλά με οικογενειακό ιστορικό ή μετά από υποτροπή.

4.4δ) Ανοσοενζυμικές Εξετάσεις:

Πραγματοποιούνται στον ορό του αίματος, μετά από φυγοκέντρηση.

Αφορά τον έλεγχο της:

1) Καρδιολιπίνης, οι καρδιολιπίνες προσδιορίζουν τα τρία είδη αντισωμάτων καρδιολιπίνης (IgG, IgM και IgA). Είναι επίκτητα αυτοαντισώματα, τα οποία επηρεάζουν την ισορροπία της πηκτικότητας. Ανευρίσκονται συχνά σε αυτοάνοσες καταστάσεις.

2) β₂- γλυκοπρωτεΐνης, B₂-GP1. Ανιχνεύεται η IgG, στον ορό του αίματος. Η ανοσολογική αυτή εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας ένα σύνθετο υπόστρωμα που αποτελείται από B₂-GP1 μαζί με ανιονικά φωσφολιπίδια (π.χ. φωσφατιδυλοσερίνη). Παθολογικά επίπεδα υπάρχουν σε ασθενείς με APS, επιλοκές εγκυμοσύνης, κ.ά.

3) Ομοκυστεΐνης. Φυσιολογικά έχει μειωμένες συγκεντρώσεις. Είναι επίσης βιοχημική εξέταση και πραγματοποιείται στον ορό του αίματος. Είναι προϊόν του μεταβολισμού της μεθειονίνης. Για αυτόν τον μεταβολισμό είναι απαραίτητη και η ύπαρξη βιταμίνης B₆, B₁₂ και F_{ολ} (φυλλικού οξύ). Ασθενείς με έλλειψη αυτών έχουν αυξημένα επίπεδα, τα οποία έχουν συσχετισθεί με θρομβώσεις, οδηγώντας σε έμφραγμα μυοκαρδίου, απόφραξη αγγείων κ.ά.

Ενδεδειγμένη τεχνική, με υψηλή ευαισθησία, αποτελεί η ELISA, ενζυμική ανοσοδοκιμασία ή Δοκιμασία ΕνζυμοΣυζευγμένης Ανοσοπροσρόφησης, μέθοδος ανίχνευσης της παρουσίας ενός αντισώματος ή ενός αντιγόνου σε ένα δείγμα.

4.5 Συμπεράσματα

Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι επιβεβλημένος όταν συντρέχουν μεμονωμένοι ή συνδυαστικοί επιβαρυντικοί παράγοντες ανάπτυξης θρόμβωσης. Η εργαστηριακή διερεύνηση διακρίνεται σε: αιματολογικό, βιοχημικό, ανοσολογικό και γονιδιακό έλεγχο και η λήψη επαρκούς ιστορικού. Η εργαστηριακή διερεύνηση, συνιστά μία από τις πιο σημαντικές εργαστηριακές διεργασίες και το επιστημονικό προσωπικό, το οποίο στελεχώνει το εργαστήριο αιμόστασης θα πρέπει να διαθέτει υψηλή κατάρτιση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Σύνοψη διατριβής

Ο πηκτικός μηχανισμός είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός που στοχεύει ειδικά στον περιορισμό της αιμορραγίας μέσω της διαδικασίας σχηματισμού θρόμβου.

Οποιαδήποτε εκτροπή της παραπάνω διαδικασίας έχει σαν αποτέλεσμα την εκδήλωση παθολογικής κατάστασης. Έτσι ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης ή αυξημένη δραστηριότητα της ινωδόλυσης επιφέρει αιμορραγία, ενώ ανεπάρκεια των αναστολέων της αιμόστασης ή αυξημένη δραστηριότητα της πηκτικής διαδικασίας προκαλεί θρομβωτικό επεισόδιο. Σύμφωνα με τη θεωρία του Virchow, η παθογένεια της θρόμβωσης οφείλεται σε διαταραχή της ροής του αίματος ή σε βλάβη στο ενδοθήλιο ή σε υπερπηκτικότητα.

Η όλη διαδικασία της αιμόστασης επιτελείται περισσότερο μέσω διαδοχικών και αλληλοκαλυπτόμενων σταδίων, παρά από συγκεκριμένες οδούς.

5.2 Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η θρομβοφιλία μπορεί να είναι κληρονομική. Οι πιο συχνοί τύποι κληρονομικής θρομβοφιλίας οφείλονται σε πηκτικούς παράγοντες, ενώ συχνά είναι ήπιες.

Υπάρχει και η επίκτητη η οποία μπορεί να προκύψει από διάφορες καταστάσεις (διαβήτης, παχυσαρκία, ακινησία, εγκυμοσύνη, τοκετός). Ενώ ενδέχεται να συνυπάρχουν και παράλληλα.

Όσον αφορά τη διερεύνηση της θρομβοφιλίας σημαίων ρόλο παίζει η λήψη ενός πλήρους ιστορικού του ασθενούς αλλά και η εργαστηριακή διερεύνηση σε ένα Εργαστήριο Θρόμβωσης με τη συμβολή Ιατρού Αιματολόγου και Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων. Ενδεικτικά συστήνεται ο έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης (PT), τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (APPT), και την μέτρηση του ινωδογόνου, καθώς και την μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και των D-διμερή (D-dimers).

Σε όσους ασθενείς ο κίνδυνος είναι αυξημένος, συνιστάται η χορήγηση αντιθρομβωτικής θεραπείας παροδικά ή εφόρου ζωής. Εκτιμάται, πάντα, το ισοζύγιο αιμορραγίας - θρόμβωσης(1, 12, 112, 116, 120).

Βιβλιογραφία

- [1] Γεωργούλης Ι. Αιμόσταση, διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Θεσσαλονίκη 2004, σελ 1-8, 85-116, 119-134, 585-591
- [2] Τραυλού Σ.Α. Αιμόσταση. Σημειώσεις μαθημάτων του κλινοεργαστηριακού τομέα της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Αθήνα 2007, σελ 5-16, 26-31, 41-49.

- [3] Ηλιόπουλος Γ. φυσιολογία και Φυσιοπαθολογία του Αίματος και των αιμοποιητικών Οργάνων. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, Ηράκλειο 1999, σελ 617-621, 577-605.
- [4] Adcock M.D. The revised Model of Blood Coagulation. Clinical Hemostasis Review.2002;16(6):1-5
- [5] Τραυλού Σ.Α., Γρουζή Ι.Ε. Μηχανισμός αιμόστασης. Κεφάλαιο 33 από το βιβλίο «Εξελίξεις στην Καρδιολογία-Δ.Κρεμαστινός», Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, ISBN-SET: 978-960-399-763-4, Αθήνα 2009, σελ 1227-1237.
- [6] Virchow R. Gesammalte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medtzin. Frankfurt, Germany: Medinger Sohn; 1856:219-732.
- [7] Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh. 1965; 13:516-530.
- [8] Esmon T.C. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. Blood Reviews 2009;23:225-229.
- [9] Σταμούλης Κ. Κληρονομική θρομβοφιλία. Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση Διαταραχών της Αιμόστασης σε Γενικό Νοσοκομείο. Ημερίδα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Τμήμα Αιμόστασης, Κεφαλονιά 2008, σελ 14-36
- [10] Θεοδοσιάδης Γ. Έλεγχος για θρομβοφιλία: Σε ποιόν, πότε, με τι κόστος; Αίμα 2009, 12(2), 225-231.
- [11] Κώτση Π. Έλεγχος για θρομβοφιλία: Ποιες είναι οι καταλληλότερες εξετάσεις. Αίμα 2009, 12(2), 217-224.
- [12] Τραυλού Σ.,Α. Κληρονομική θρομβοφιλία. Κεφάλαιο 36 από το βιβλίο «Εξελίξεις στην Καρδιολογία-Δ.Κρεμαστινός», Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, ISBN-SET: 978-960-399-763-4, Αθήνα 2009, σελ 1257-1268.
- [13] Patnaik M.M. and Moll S. Inherited antithrombin deficiency a review.
- [14] Haemophilia 2008; 14: 1229-1239.Khan S. and Dickerman D.J. Hereditary thrombophilia. Thrombosis Journal 2006;4(15):1-17.
- [15] Goldenberg A.N. and Manco-Johnson J.M. Protein C deficiency. Haemophilia 2008;14:1214-1221.
- [16] M.K.Ten Katen and J.Van Der Meer. Protein S deficiency: a clinical perspective. Haemophilia 2008;14:1222-1228
- [17] Jadaon M.M. Epidemiology of Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden Mutation in the Mediterranean Region. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 2011;3.

- [18] Castoli E. and Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009;8:445-453.
- [19] Cramer J.T and Gale J.A. The anticoagulant function of coagulation factor V. *Thrombosis and Haemostasis* 2012;107:15-21.
- [20] Shaheen K. et al. Factor V Leiden: How great is the risk of venous thromboembolism? *Cleveland Clinic journal of Medicine*;79(4):265-272.
- [21] Rosendorff A. and Dorfman M.D. Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:866-871
- [22] Jadaon M.M. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2011;3.
- [23] Martinelli I. et al. Interaction Between the G20210A Mutation of the Prothrombin Gene and Oral Contraceptive Use in Deep Vein Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19:700-703
- [24] Marchiori A. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007;92(8):1107-1114.
- [25] Wai Khoom Ho et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Common Thrombophilia. *Arch Intern Med* 2001;166:729-736
- [26] Eldibany M.M and Caprini A.J. Hyperhomocysteinemia and Thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:872-884.
- [27] Dedoussis V.G. et al. Effect of interaction between adherence to a Mediterranean diet and methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation on homocysteine concentrations in healthy adults: the ATTICA study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:849-854.
- [28] Antoniadis T. et al. Prevalence of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and MTHFR C677T Mutations in a Greek Population of Blood Donors. *American Journal of Hematology* 1999;61:265-267
- [29] Tsai W.A. et al. Serum Homocysteine, Thermolabile Variant of Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR), and Venous Thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE).
- [30] Den Heijer M. et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 1996;334:759-762
- [31] Tsai W.A et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous

- thromboembolism: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *The American Journal of Medicine* 2002;113(8):636-642.
- [32] Cushman M et al. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Blood* 2009;114(14):2878:2883.
- [33] Ohira T. et al. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5:1455-1461.
- [34] Zakai A.N. et al. Total Tissue Factor Pathway Inhibitor and Venous Thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost* 2010;104(2):207-212.
- [35] Mary Cushman, MD, MSc Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis *Semin Hematology*. 2007 April 44 (2): 62-69
- [36] M. J. Engbers A. van Hylckama Vlieg F. R. Rosendaal Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups Chapter 2.
- [37] Sellier E, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Thiel H, Couturier P, Bosson JL. Risk factors for deep vein thrombosis in older patients: a multicenter study with systematic compression ultrasonography in postacute care facilities in France. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 224-30.
- [38] Wade R. Wilkerson, M.S.,¹ and David C. Sane, Aging and Thrombosis, *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 (6): 555-568
- [39] Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94.
- [40] Chris I. Jones¹, Platelet function and ageing, *Mamm Genome* (2016) 27:358– 366
- [41] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, Folsom AR. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002; 113: 636-40.
- [42] B Jani, C Rajkumar, Ageing and vascular ageing, *Postgrad Med J* 2006;82:357– 362.
- [43] A. Duarte-Garcia, M. Pham, C. S. Crowson, K. Moder, Rajiv Pruthi, E. L.Matteson, Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome:A population-based study, *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69

- [44] Ferreira E, Bettencourt PM, Moura LM. Valvular lesions in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: an old disease but a persistent challenge. *Rev Port Cardiol.* 2012;31:295-299.
- [45] Shruti Chaturvedi¹ and Keith R. McCrae² The antiphospholipid syndrome: still an enigma, December 5, 2015 vol. 2015 no. 1 53-60
- [46] Cassyenne L. Aguiar a, Danieli Andrade b, Hannah Cohen c, d, Maria J. Cuadrado e, Adriana Danowski f, Roger A. Levy g, Thomas L. Ortel h, Anisur Rahman c, d, Jane E. Salmona, Maria G. Tektonidou i, Rohan Willis j, Michael D. Lockshin a 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends AUTREV01538;
- [47] Shi W, Krilis SA, Chong BH, et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med.* 1990;20:231-236.
- [48] De Groot PG, Lutters B, Derksen RH, et al. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1993-1997.
- [49] Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000;15:145-151.
- [50] Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006;295:1050-1057.
- [51] Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C and Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992; 21: 275.
- [52] E Nigel Harris, M.Phil., M.D., D.M.,¹ and Silvia S. Pierangeli Primary, Secondary, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: What's in a Name?
- [53] Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366.
- [54] S. Miyakis, M. D. Locksain, T. Atsui, D. W. Brach, § R. L. Brey, – R. Cervera, R. H. W. M. Dersen, P. G. De Groot, T. Koike, P. L. Meroni, G. Reber. Shoenfeld, A. Tincani, P. G. Vlachoyiannopoulos and S. A. Krilis* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4: 295–306
- [55] Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of the 144 patients. *Am J Med.* 1994; 96: 3.

- [56] Rand JH, Wu XX, Andree HA, Ross A et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting Annexin V binding to antibodies: A “Lupus procoagulant» phenomenon. *Blood* 1998;.
- [57] Hubert H, Feinleib M, Mcnamara P, Castelli W. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1983;67:968e977.
- [58] Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:295e304.
- [59] Sowers Jr. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl. 8A):37Se41S.
- [60] Levi M, van der Poll T, Schultz M. Infection and inflammation as risk factors for thrombosis and atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38:506–514. [PubMed: 22399308]
- [61] Levi M, van der Poll T, ten Cate H. Tissue factor in infection and severe inflammation. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32:33–39. [PubMed: 16479460]
- [62] Ilya O, Blokhin and Steven R. Lentz Mechanisms of thrombosis in obesity *Curr Opin Hematol.* 2013 September ; 20 (5): 437–444.
- [63] Kenan Aksu*, Ayhan Donmez, and Gokhan Keser Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 1478-1493
- [64] Michele Bibas, Gianluigi Biava and Andrea Antinori. HIV-Associated Venous Thromboembolism *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011,
- [65] Jacobson MC, Debuze BJ, Aboulafia DM. Thrombotic complications in patients infected with HIV in the era of Highly active antiretroviral therapy: a case series. *Clin Infect Dis* 2004;39:1214-22.
- [66] Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer.* 2010;103 (7):947-953.
- [67] Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (6):1404-1413.
- [68] Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9 (7):e1001275.

- [69] Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166 (4):458-464.
- [70] Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999;78 (5):285-291.
- [71] Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66, 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4 (3): 529-535.
- [72] S Noble and J Pasi Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis *British Journal of Cancer* (2010) 102, S2–S9.
- [73] Svetlana N. Tchaikovski, Jan Rosing Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism *Thrombosis Research* 126 (2010) 5–11
- [74] Odlind V, Milsom I, Persson I, et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:482–90.
- [75] Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor VLeiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004;103:927–33.
- [76] Harris GM, Stendt CL, Vollenhoven BJ, et al. Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor in women taking combined oral contraceptives. *Am J Hematol* 1999;60:175–80.
- [77] Olivieri O, Friso S, Manzato F, et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 1995;91:465–70.
- [78] Malm J, Laurell M, Dahlback B. Changes in the plasma levels of vitamin Kdependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br J Haematol* 1988;68:437–43.
- [79] Kenan Aksu*, Ayhan Donmez, and Gokhan Keser Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 1478-1493
- [80] Levi M, van der Poll T. Inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2010; 38 (Suppl): S26-S34.

- [81] Lippi G, Emmanuel J, Favalaro EJ, Montagnana M, Franchini M. C-reactive protein, and venous thromboembolism: causal or casual association? *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1693-701.
- [82] Yoshizumi M, Kurihara H, Morita T, et al. Interleukin 1 increases the production of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166: 324-9.
- [83] Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 265-70.
- [84] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12
- [85] Παντελής Ε Μακρής Αιμόσταση ΙΙΙ – Θρομβοεμβολικές Παθήσεις Α΄ έκδοση, 2002, ISBN 960–9528–2–7 – Β΄ έκδοση, 2003
- [86] Γιαλεράκη Α. Διαταραχές ινωδόλυσης. Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση Οξειών Αιμορραγικών Διαταραχών. Ημερίδα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Τμήμα Αιμόστασης, Αθήνα 2009, σελ 74-79
- [87] Γρουζή Ι.Ε. Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη. 14ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αίμα 2003;6:47-57.
- [88] Χριστοφορίδου Α. Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη. Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση Διαταραχών της Αιμόστασης σε Γενικό Νοσοκομείο. Ημερίδα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Τμήμα Αιμόστασης, Κεφαλονιά 2008, σελ 90-97.
- [89] Toh H.C and Hoots K. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5:604-606.
- [90] British Society for Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology* 2009;145:24-33.
- [91] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost.* 1999;82:439–447.
- [92] Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, Bartholomew J, Sham R, Lerner RG, Zeigler ZR, Rustagi PK, Jang IK, Rifkin SD, Moran J, Hursting MJ, Kelton JG; for the ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2001;103:1838 –1843.

- [93] Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2003;163:1849–1856.
- [94] Ik-Kyung Jang, MD, PhD; Marcie J. Hursting, PhD When Heparins Promote Thrombosis 2005 American Heart Association, Inc
- [95] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. *Chest.* 2004;126:311S–337S.
- [96] Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001;344:1286–1292.
- [97] Μιχάλη Ε. Διαταραχές αιμόστασης στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. 19ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αίμα 2008;11(2):402-408.
- [98] Finazzi G. and Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109(12):5104-5111.
- [99] Finazzi G. and Barbui. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22:1494-1502. 58. Βακαλοπούλου Σ. Υπερπηκτικότητα. 19ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αίμα 2008;11(2):88-95.
- [100] Μαρκάκης Κ. Το σύνδρομο Moschowitz ως επείγον θεραπευτικό πρόβλημα. 14ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αίμα 2003;6:58-61.
- [101] George N.J. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* 2006;354:1927-1935.
- [102] Σολωμού Η.Ε. Κλωνικές Διαταραχές σε Σύνδρομο Μυελικής Ανεπάρκειας. 19ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αίμα 2008;11(2):204-208.
- [103] Συμεωνίδης Α. Ανοσολογικής αρχής σύνδρομα υποπλασίας μυελού: μοριακή παθογένεια και ειδική θεραπεία. Μοριακή Παθογένεια και Σύγχρονες Θεραπευτικές Εξελίξεις στη Μυελική Ανεπάρκεια και τις Μυελικές Κακοήθειες. Ημερίδα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Τμήμα Οξείων Λευχαιμιών-Μυελοϋπερπλαστικών Συνδρόμων και Τμήμα Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων-Μυελικής Ανεπάρκειας, Αθήνα 2007, σελ 108-119.
- [104] Brodsky A.R. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Reviews* 2008;22:65-74.
- [105] Parker C et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699-3709.
- [106] Βακαλοπούλου Σ. Υπερπηκτικότητα. 19ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο,

Αίμα 2008;11(2):88-95.

[107] Ataga I.K and Key S.N. Hypercoagulability in Sickle Cell Disease: New Approaches to an Old Problem. American Society of Hematology Education Book 2007;91-96.

[108] Γρουζή Ε. Συστάσεις για τον έλεγχο Κληρονομικής Θρομβοφιλίας. Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κατευθυντήριες Οδηγίες– 13ο Θεματικό Συνέδριο. Ιατρικές εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, ISBN:978-960-489-110-8, Αθήνα Νοέμβριος 2010, σελίδες 1571-1581.

[109] Zhu T. et al. Venous Thromboembolism, Risk Factors for Recurrence. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2009;29:298-310.

[110] Christiansen C.S. et al. Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events. JAMA 2005;293(19):2352-2361.

[111] Prandoni P. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients.

Haematologica 2007;92(02):199-205.

[112] Ιωάννης Επ. Γεωργούλης Αιμόσταση, διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Εκδοσεις 2004

[113] Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism-International Consensus Statement. Int Angiol. 2013; 32:111-260.

[114] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ACCP, Chest. 2012; 141(Suppl 2):e691-736.

[115] Pernoda G, Biron-Andreanib C, Morange P-E, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline-GEHT. Journal des Maladies Vasculaires. 2009; 34:156-203.

[116] De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines. J Thromb Haemost. 2013; 11:1779–1781.

[117] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines: a rebuttal. J Thromb Haemost. 2013; 11:1782-1784.

[118] Schulze, H., Shivdasani, R.A.(2005) Mechanisms of thrombopoiesis. J Thromb Haemost 3:1717-1724. Furie, B., Furie, B.C. (2008) Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 359:938-949.

[119] e-σύνδεσμοι <http://labmed.oxfordjournals.org/content/labmed/33/12/948.full.pdf>

[120] Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, De Pablo R, Torrado C, Renes E, Garcia-Avello A, Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest 1993, 103: 1536-42

[121] Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, Sakakura M, Nakasaki T, Mori Y. Activity, and antigen levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation Thromb Res 2001 104: 1-6

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Εικόνα 1 <https://mde.biologia.gr/tsiki/2017/04/22/εγχειρίδιο-χάρτης-για-την-πήξη-του/>

Εικόνα2 <https://www.ioanninamed.gr/updating/2/medicines/new-drugs/newer-oral-anticoagulants-dabigatran>

Εικόνα3 https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3087/1/Chapter_17_Loukopoulou.pdf