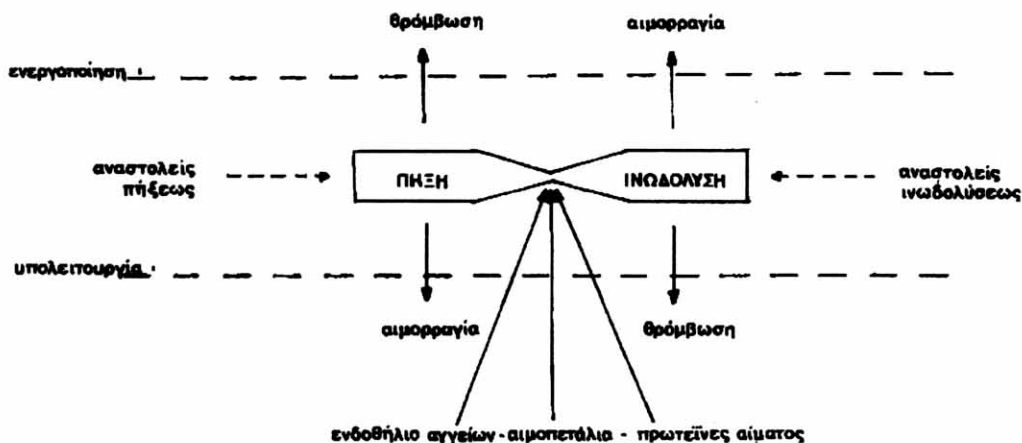


Κεφάλαιο 1

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΕΩΣ

Η παρεμπόδιση της αιμορραγίας επί αγγειακής ρήξεως αλλά και η διατήρηση ομαλής της κυκλοφορίας του αίματος δίχως απώλειες ή εμπόδια είναι ο βασικός σκοπός της αιμοστάσεως και στηρίζεται στην ισορροπία μηχανισμών οι οποίοι προάγουν ή αναστέλλουν την πήξη του αίματος ή διαλύουν τους σχηματιζόμενους θρόμβους. Από τους μηχανισμούς αυτούς άλλοι ευνοούν την πήξη του αίματος και άλλοι την αναστέλλουν, συνεργαζόμενοι σε μία σοφή ισορροπία - προϊόν συστήματος αυτορρυθμίσεως.

Διαταραχή της ευαίσθητης ισορροπίας προς τη μία ή την άλλη πλευρά οδηγεί σε αιμορραγία ή σε θρόμβωση. Το όλο οικοδόμημα της αιμοστάσεως δυνατόν επομένως να αναπαραχθεί ως ένα διπολικό σύστημα (Σχήμα 1) με τον ένα πόλο στην πήξη και τον άλλο στην



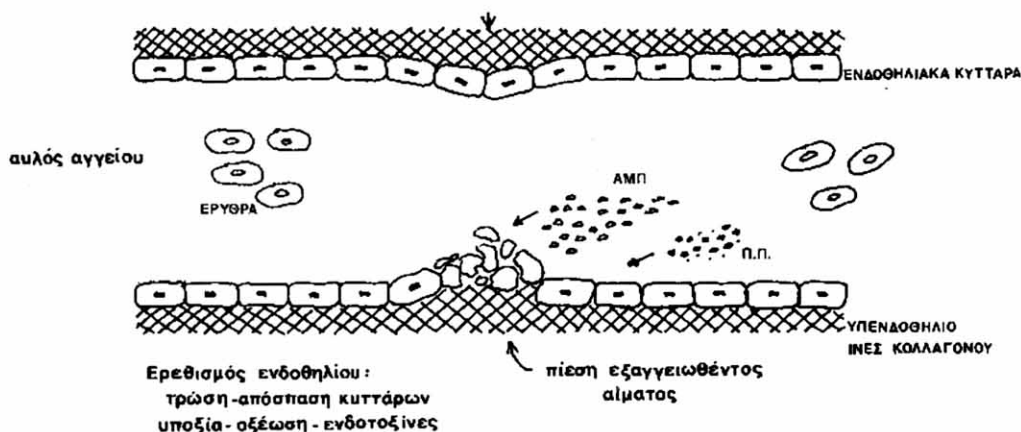
Σχήμα1. Σχηματική αναπαράσταση της ισορροπίας πήξεως-ινωδολύσεως.

ινωδόλυση, ενώ και γιά τα δύο αυτά φαινόμενα διατίθενται αντίστοιχα συστήματα αναστολέων.

Τα τρία βασικά στοιχεία, ακρογωνιαίοι λίθοι, στα οποία στηρίζονται οι ως άνω μηχανισμοί είναι: το ενδοθήλιο των αγγείων, τα αιμοπετάλια και πρωτεΐνες του αίματος οι οποίες προάγουν ή αναστέλλουν την πήξη. Τα τρία αυτά στοιχεία εμπλεκόμενα, σε άλλοτε άλλον βαθμό, στα διάφορα επί μέρους φαινόμενα, εξασφαλίζουν την απρόσκοπτη λειτουργία της φυσιολογικής αιμοστάσεως.

Επί ρήξεως ενός αγγείου λαμβάνουν χώραν τα ακόλουθα βασικά φαινόμενα τα οποία σχηματικώς έχουν ως εξής: Το τρωθέν αγγείο συσπάται ενώ υφίσταται και έξωθεν πίεση από τους περίξ ιστούς και το εξαγγειωμένο αίμα. Ακολουθεί συρροή των αιμοπεταλίων (Σχήμα 2) γιά την κατάληψη του κενού με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου (πρωτογενής αιμόσταση) και η παράλληλη κινητοποίηση του μηχανισμού της πήξεως με τη διαδοχική κινητοποίηση ουσιών του πλάσματος - παραγόντων πήξεως και τελικό σχηματισμό ινικής, προς την οποία εμπλέκονται τα συρρεύσαντα αιμοπετάλια γιά τον σχηματισμό του δευτερογενούς θρόμβου.

Συγχρόνως, σύστημα φυσικών αναστολέων της πήξεως επαγρυπνά γιά την αποφυγή της υπέρμετρης κινητοποιήσεως του φαινομένου. Τέλος, η διάλυση του θρόμβου, εφ'όσον δεν χρειάζεται πιά, ή ο περιορισμός της επεκτάσεώς του, μέσω του ινωδολυτικού μηχανισμού,



Σχήμα 2. Σχηματική αναπαράσταση ενδοθηλίου αγγείων και αιμοπεταλίων.

ή η οργάνωσή του, με μηχανισμούς επουλώσεως, συμπληρώνουν το όλο φαινόμενο ενώ και εδώ παρεμβαίνουν οι σχετικοί αναστολείς.

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει μία σύντομη περιγραφή των αναφερθέντων μηχανισμών. Σύντομη γιά δύο λόγους. Ο ένας είναι ότι ο σκοπός του παρόντος βιβλίου δεν είναι η εκτενής ανάπτυξη των μηχανισμών της αιμοστάσεως, σκοπός που άλλωστε πραγματοποιείται λεπτομερέστερα σε πολύ γνωστά σχετικά συγγράμματα ελληνικά και ξενόγλωσσα, αλλά η υπενθύμιση απαραίτητων στοιχείων, χρησίμων γιά την κατανόηση της υπερπηκτικότητας και της θρομβώσεως, που είναι και ο σκοπός του παρόντος. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι, στα οικεία κεφάλαια (π.χ.: περί επί μέρους αναστολέων της πήξεως, περί ινωδογόνου, περί αιμοπεταλίων κλπ), δίδονται περισσότερες λεπτομέρειες γιά τα ως άνω.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, δύο είναι οι βασικοί μηχανισμοί του φαινομένου της αιμοστάσεως: ο μηχανισμός της πήξεως και ο μηχανισμός της ινωδολύσεως.

Μηχανισμός της πήξεως

Στον σχηματισμό του θρόμβου συμμετέχουν, όπως ήδη αναφέρθηκε, το αγγειακό ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και οι παράγοντες πήξεως με τους αναστολείς τους [1, 1a].

Το **ενδοθήλιο** των αγγείων συμμετέχει (Πίνακας 1) με αγγειοσυστολή στην οποία πρωτοστατεί η σεροτονίνη, ουσία που εκλύεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ενώ και η θρομβοξάνη (TXA₂), προσταγλανδίνη των αιμοπεταλίων με ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες, εκλύεται κατά την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο και την με ταξύ τους συγκόλληση.

Άλλη σημαντική ουσία γιά τον τόνο των αγγείων είναι η ενδοθηλίνη η οποία συγκεντρώνει σήμερα το ερευνητικό ενδιαφέρον [2]. Εξ άλλου η ενεργοποίηση του π. XII (Hageman) του συστήματος επαφής προκαλεί, από το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (high molecular weight kininogen - HMWK), έκλυση βραδυκινίνης η οποία αυξάνει την διαπερατότητα και σύσπαση των αγγείων [3], ενώ ανάλογη δράση έχει και το ινωδοπεπτιδιο Β (FPB), προϊόν του ινωδογόνου αποσπώμενο απ'αυτό με την επίδραση της θρομβίνης [4].

Πίνακας 1. Η Συμμετοχή του Ενδοθηλίου των Αγγείων στην Αιμόσταση

Αγγειοσύσπαση	<ul style="list-style-type: none"> • Σεροτονίνη • Ισταμίνη • Θρομβοξάνη (TXA₂) • Ενδοθηλίνη • Επινεφρίνη
Αγγειοδιαστολή	<ul style="list-style-type: none"> • Προστακυκλίνη (PGI₂) • EDRF (NO) (Ενδοθηλιακός Παράγων Χαλαρώσεως)
Πήξη και Έλεγχος Πήξεως	<ul style="list-style-type: none"> • Ιστικός Παράγων και Αναστολείς • π.V • π.VIII - π. von Willebrand • Γλυκοσαμινογλυκάνες (GAG) • Θρομβομοδουλίνη • Αναστολέας PC (PCI) • Παράγων Συγκολλήσεως των Αιμοπεταλίων (PAF) • Ενεργοποίηση π.XII & π.XI
Ινωδόλυση και Έλεγχος της Ινωδολύσεως	<ul style="list-style-type: none"> • Ιστικός Ενεργοποιητής PG (tPA) • Αναστολέας του tPA (PAI-1)

Το υγιές ενδοθήλιο δεν ευνοεί τη θρόμβωση λόγω ποικιλίας ουσιών του με αντιπηκτικές, αντιαιμοπεταλιακές και ινωδολυτικές ιδιότητες. Η προστακυκλίνη (PGI₂) είναι προσταγλανδίνη που προκαλεί αγγειοδιαστολή και αναστολή της συγκολλήσεως των αιμοπεταλίων [5], ενώ και ο EDRF (endothelium derived relaxing factor-NO), παράγων αγγειοχαλαρωτικός, συμβάλλει σ' αυτό.

Άλλες ηπαρινοειδείς ουσίες, οι γλυκοσαμινογλυκάνες (GAG), όπως ηθειική ηπαράνη και ηθειική δερματάνη, συντελούν στην ανασταλτική επί των παραγόντων Χα και θρομβίνης δράση των φυσικών αναστολέων της πήξεως, ATIII και HCII, η δε θρομβομοδουλίνη των ενδοθηλιακών κυττάρων παίζει ανάλογο ρόλο για την εκδήλωση της δράσεως του συστήματος των αναστολέων πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S πάνω στους παράγοντες Va και VIIIa [6,7]. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα,

τέλος, εκκρίνουν ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, tPA, και τον αναστολέα του, PAI-I, συμμετέχοντας με αυτόν τον τρόπο στη ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού [8]. Τα ίδια αυτά κύτταρα όμως διαθέτουν και προ-πηκτικές ιδιότητες εφ' όσον συνθέτουν, εναποθηκεύουν και εκλύουν τους παράγοντες V και von Willebrand και τον PAI-I [9].

Ερεθισμός του ενδοθηλίου ακολουθείται από έκλυση ιστικού παράγοντος που ταχέως ενεργοποιεί τον σχηματισμό θρόμβου, αλλά και από έκθεση των υπενδοθηλιακών ινών κολλαγόνου [10], φέρνοντας αυτές σε επαφή με αιμοπετάλια, τα οποία, ενεργοποιούμενα, εκλύουν ουσίες που προσελκύουν και άλλα αιμοπετάλια τα οποία τελικώς προσκολλώνται και μεταξύ τους [10a]. Ο ερεθισμός του ενδοθηλίου δεν είναι μόνο μηχανικός (ρήξη, λύση συνεχείας, απόσπαση κυττάρων) αλλά δύναται να προκληθεί και από άλλα ερεθίσματα όπως η υποξία, η οξέωση, ενδοτοξίνες, κυτοκίνες (ιντερλευκίνη 1), ο ιστικός παράγων νεκρώσεως (TNF) [11,12,13], καθιστώντας έτσι εμφανή την αλληλεπίδραση της φλεγμονώδους αντιδράσεως και του μηχανισμού της πήξεως.

Τέλος, η σχηματιζόμενη κατά την πήξη θρομβίνη διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε παραγωγή του παράγοντος ενεργοποίησης ή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (platelet activating or aggregating factor - PAF), όπως απεδείχθη πειραματικώς [14].

Τα **αιμοπετάλια**, γιά τα οποία γίνεται εκτενής λόγος στο κεφάλαιο περί αιμοπεταλίων και θρομβώσεως, συμμετέχουν στην πήξη με την προσκόλλησή τους στο υπενδοθήλιο των αγγείων (κυρίως μέσω του παράγοντος von Willebrand) και την μεταξύ τους συγκόλληση (κυρίως μέσω του ινωδογόνου), με τη μεσολάβηση ειδικών αιμοπεταλιακών υποδοχέων. Αιμοπεταλιακές ουσίες που συμμετέχουν στα φαινόμενα προσκόλλησης, συγκόλλησης, μεταμορφώσεως, εκλύσεως (Πίνακας 2) είναι η ADP, η ATP, ιόντα ασβεστίου και σεροτονίνη από τα πυκνά σωμάτια και η β-θρομβογλοβουλίνη (β-TG), ο αιμοπεταλιακός παράγων 4 (PF4), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων (PDGF), ο π. von Willebrand, ο π. V, το ινωδογόνο και η θρομβοσπονδίνη από τα α-κοκκία. Η μεταμόρφωση των αιμοπεταλίων με την αλλαγή του σχήματός τους και την προσεκβολή ψευδοποδίων προωθεί ακόμη περισσότερο την μεταξύ τους συγκόλληση στην οποία συντελεί και η αιμοπεταλιακή θρομβοξάνη (TXA₂). Η έκλυση TXA₂ γίνεται κατά τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω των φωσφολιπασών που ενεργ-