



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ  
ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΣΤΗ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ  
ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΕΩΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Δ. ΚΟΥΤΣΟΝΙΚΟΛΑ**  
**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014**



« Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)»







Στους γονείς μου





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Την τελευταία δεκαετία υπάρχει έντονο ενδιαφέρον των ερευνητών για τη διερεύνηση των επιδράσεων της λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος στους μηχανισμούς πήξης και αιμόστασης. Ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, οι διαταραχές λειτουργίας της υπόφυσης, η ανεπάρκεια των επινεφριδίων, η καρκινογένεση και οι μεταστάσεις και τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένα, μελετώνται, αλλά σε πολλές περιπτώσεις τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνητών αφήνουν πολλά ερωτήματα αναπάντητα και υπάρχουν πολλές αντικρουόμενες απόψεις και ασάφειες ως προς την δράση των ορμονών στο αιμοστατικό σύστημα (Kahaly G.J. και συν. 2000, Johnson J.L. και συν. 2002).

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί ένα τμήμα μιας ευρύτερης ερευνητικής προσπάθειας με κλινικές προεκτάσεις, η οποία έχει στόχο τη μελέτη και τον έλεγχο των μηχανισμών και των παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν την διαδικασία της αιμόστασης και της πήξης του αίματος σε ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από διαταραχές λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων και ιδιαίτερα του θυρεοειδή αδένα. Σε διάφορες κλινικές μελέτες και ερευνητικές εργασίες έχουν αναφερθεί και αξιολογηθεί ανωμαλίες οι οποίες αφορούν στον αριθμό και στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, στους παράγοντες πήξης και στο ινωδολυτικό σύστημα, που συνδυάζονται με διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό (Ford και συν. 1990, Murup και συν. 1995, Hoefbauer και συν. 1997, Squizzato και συν. 2007, Francini και συν. 2010). Αυτές οι διαταραχές συνήθως είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας, όμως μπορεί μερικές φορές να προκαλέσουν σοβαρού βαθμού αιμορραγική διάθεση ή θρομβωτικά επεισόδια στον ασθενή και να δημιουργήσουν σύγχυση και προβλήματα στη διαφορική διάγνωση. Αυτή η μελέτη αξιολογεί και εξετάζει τις κλινικές επιπτώσεις των ενδοκρινικών διαταραχών όπως ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός, που αφορούν στη συμμετοχή των αιμοπεταλίων (ενεργοποίηση, προσκόλληση, συσσώρευση) και στη συγκέντρωση των παραγόντων της πήξης του αίματος στο πλάσμα, δηλ. στο μηχανισμό στην αιμόσταση. (Francini και συν. 2010).

Διαταραχές της πήξης του αίματος διαφορετικής βαρύτητας παρατηρούνται σε ασθενείς με νοσήματα και άλλων ενδοκρινών αδένων (Masunaga R. και συν.1997, Chandaverian R. και συν.2001). Όμως ιδιαίτερα οι ασθενείς με παθήσεις του θυρεοειδή αδένου, εμφανίζουν διαταραχές της πήξης του αίματος, που μπορεί να κυμαίνονται από υποκλινικές μέχρι κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες όμως σπάνια συνδυάζονται με μεγάλη αιμορραγία ή θρομβοεμβολικά επεισόδια (Rodondi και συν.2006). Μία κατηγορία από τα κύτταρα του αίματος των οποίων η λειτουργικότητα επηρεάζεται σημαντικά είναι τα αιμοπετάλια. Η παθογένεια των διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (θρομβοπαθειών) οι οποίες συνδέονται με νοσήματα του θυρεοειδή αδένου, μπορεί να οφείλονται σε:

1. Άμεσες ή έμμεσες επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών που βρίσκονται σε περίσσεια ή έλλειψη .
2. Στο βαθμό της ωρίμανσης και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.
3. Στη σύνθεση και στη δράση των παραγόντων πήξης και
4. στις αλλαγές της ρευστότητας-ιξώδους του αίματος (J. J. M. L. Hoffmann 1990).

Η επίδραση των διαταραχών λειτουργίας του θυρεοειδούς στην αιμόσταση είναι αμφιλεγόμενη, έχουν αναφερθεί τόσο καταστάσεις ελαττωμένης πήκτικότητας όσο και υπερπηκτικές καταστάσεις. Δεδομένου ότι τόσο ο υποκλινικός όσο και ο κλινικά εμφανής υποθυρεοειδισμός έχουν συσχετιστεί με την αθηροσκλήρωση, μια κατάσταση υπερπηκτικότητας θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν παράγοντα υψηλού κινδύνου για ενδεχόμενη θρομβοεμβολική νόσο (Müller B. και συν.2001).

Υπάρχουν μελέτες στις οποίες αναφέρεται ότι οι διαταραχές της πήξης του αίματος σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή αδένου, μπορεί να σχετίζονται με μία ευαισθησία ενός ατόμου να αναπτύξει αυτοάνοσα νοσήματα (Hollowell J.G. και συν.2002). Στην παρούσα μελέτη θα προσπαθήσουμε να ερευνήσουμε τη σχέση η οποία υπάρχει ανάμεσα στις διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου του αριθμού και της

λειτουργίας των αιμοπεταλίων (συγκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση), της αιμόστασης, (προσωρινής και μόνιμης) αλλά και γενικότερα της συγκέντρωσης των παραγόντων της πήξης του αίματος στο πλάσμα, σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών που επιλέχθηκαν τυχαία, με νοσήματα του θυρεοειδή αδένος, συμβάλλοντας στην πρόοδο της κατανόησης των ανωτέρω μηχανισμών.

Η διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού αποτελεί βασικό στοιχείο της επιβίωσης και στηρίζεται στις λειτουργίες άμυνας, όπως αυτές εκφράζονται μέσα από τις λειτουργίες μεμονωμένων κυττάρων, οργάνων ή συστημάτων. Η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί την ρευστότητα του αίματος μέσα σε φυσιολογικά όρια και να ελέγχει την ροή του μετά από τον τραυματισμό ενός αγγείου, είναι ίσως η σημαντικότερη λειτουργία για τη διατήρηση της ζωής και την επιβίωση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν το εσωτερικό των αγγείων ασκούν αντιθρομβωτικές δράσεις. Παράλληλα, παράγουν πλήθος αυξητικών παραγόντων και αγγειοδραστικών ουσιών, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η ενδοθηλίνη -1 και οι αγγειοτασίνες I και II, που ρυθμίζουν τις προσκολλητικές ιδιότητες του ενδοθηλίου (Daugherty και συν.2005). Οι παραπάνω ουσίες απελευθερώνονται ως απάντηση σε μια σειρά χημικών διεγερτών όπως η θρομβίνη, η βραδυκινίνη, ή το ADP καθώς και σε αλλαγές σε αιμοδυναμικές δυνάμεις, όπως αλλαγές στην πίεση ή τη ροή του αίματος (Brophy CM. και συν. 1993). Οι λειτουργίες του μηχανισμού της πήξης του αίματος και η διάλυση του αιματικού θρόμβου μετά την αποκατάσταση της ρήξης του τοιχώματος του αγγείου, ανήκουν στην αιμόσταση. Η αιμόσταση, ως λειτουργία, απαρτίζεται από μία αλληλουχία γεγονότων τα οποία ακολουθούν την απώλεια της ακεραιότητας του τοιχώματος (βλάβη) των αγγείων. Η πρώτη φάση της διαδικασίας της αιμόστασης περιλαμβάνει, την μείωση της διαμέτρου των αγγείων, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της απώλειας αίματος στην περιοχή του τραύματος (Robert W. Colman - 2006). Η δεύτερη φάση, περιλαμβάνει την ενεργοποίηση, την συσσώρευση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, μέσω της ενεργοποίησης της θρομβίνης στην περιοχή της βλάβης σχηματίζοντας έναν λευκό, προσωρινό, χαλαρό,

αιμοπεταλιακό θρόμβο. Το ινωδογόνο, θεωρείται ο κύριος παράγοντας πήξης του αίματος, οποίος παρεμβαίνει και ενισχύει το μηχανισμό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια δεσμεύονται από το κολλαγόνο, το οποίο βρίσκεται εκτεθειμένο μετά την ρήξη του ενδοθηλίου του τοιχώματος των αγγείων (Chen J, López JA και συν.2005., Moraes LA, και συν.2010). Αυτός καθαυτός ο αγγειακός τραυματισμός οδηγεί στην απελευθέρωση ενός μεγάλου αριθμού μορίων, τόσο από το ενδοθήλιο, όσο και από τα διατοιχωματικά λευκοκύτταρα, ενός μεγάλου αριθμού σηματοδοτικών μορίων τα οποία προσλαμβάνονται από τα διερχόμενα αιμοπετάλια και τα ενεργοποιούν (βιβλιογραφία). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει τρεις διακριτές λειτουργικές αντιδράσεις : την αλλαγή σχήματος, την έκλυση του περιεχομένου των αιμοπεταλιακών κοκκίων και τέλος την συσσώρευση, όπως θα περιγράψουμε αναλυτικά στις επόμενες σελίδες. Κατά την αντίδραση έκκλυσης των κοκκίων τους τα αιμοπετάλια, απελευθερώνουν πολλούς αποθηκευμένους σε αυτά αγωνιστές, όπως επινεφρίνη, 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), θρομβοξάνη  $A_2$ , παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), σεροτονίνη και άλλα μόρια, τα οποία δρουν επίσης ως ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων. Απελευθερώνουν ακόμη αρκετούς πρωτεϊνικούς παράγοντες σημαντικούς για το μηχανισμό της πήξης του αίματος. Η απελευθέρωση όλων αυτών των μορίων διαδίδει την διέγερση σε μεγάλους αριθμούς αιμοπεταλίων δίνοντας έτσι γένεση σε ένα θετικό feedback που κορυφώνεται με την αντίδραση της συσσώρευσης κατά την οποία τα διερχόμενα αιμοπετάλια συνενώνονται σε ένα οργανωμένο συγκρότημα που σταθεροποιείται ισχυρά στην περιοχή της αγγειακής ρήξης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκβάλλουν ψευδοπόδια και συνενώνονται μεταξύ τους, διατηρώντας για λίγα λεπτά την δομική τους ακεραιότητα, ενώ κατόπιν αρχίζουν την λεγόμενη γλοιώδη παραμόρφωση, κατά την οποία οι μεμβράνες τους συντήκονται με απώλεια του ατομικού σχήματός τους και τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Ο χαλαρός αιμοπεταλιακός θρόμβος που σχηματίζεται αρχικά, σταθεροποιείται, ενισχυόμενος από την συμμετοχή ενός δικτύου ινικής. Το δίκτυο περιβάλλει τον αιμοπεταλιακό θρόμβο και παράλληλα εγκλωβίζει και τα υπόλοιπα έμμορφα στοιχεία του αίματος, τα ερυθροκύτταρα, και τα λευκά αιμοσφαίρια μετατρέποντας τον

λευκό θρόμβο (που αποτελείται μόνο από αιμοπετάλια) σε ερυθρό, (με τη συμμετοχή και όλων των άλλων κυκλοφορούντων κυττάρων). Εφ' όσον ο θρόμβος δημιουργηθεί αρχίζει και συστέλλεται, ενδεχομένως μέσω σύσπασης των συσταλτών πρωτεϊνικών στοιχείων (ακτίνης και μυοσίνης) των αιμοπεταλιακών κυτταροσκελετών, οπότε οι αναπτυσσόμενες μηχανικές δυνάμεις εξαναγκάζουν τα χείλη του αγγειακού ρήγματος να συμπλησιάσουν και να συνενωθούν, πράγμα που έχει ως συνέπεια την εμπόδιση της περαιτέρω απώλειας αίματος. Στην τελευταία φάση του μηχανισμού πήξης του αίματος, ο θρόμβος πρέπει να συρρικνωθεί και να διαλυθεί, έτσι ώστε να επανέλθει στα φυσιολογικά η ροή του αίματος που είχε διακοπεί, μετά την αποκατάσταση της ρήξης του αγγείου. Η διάλυση του θρόμβου οφείλεται στη δράση της πλασμίνης.

Γενικότερα οι διαταραχές λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στους μηχανισμούς αιμόστασης, πήξης και ινωδόλυσης. Σε αρκετούς ασθενείς με αύξηση ή ελάττωση των επιπέδων των ορμονών στο αίμα έχουν περιγραφεί διαταραχές στον πήκτικό μηχανισμό. Έχουν περιγραφεί δύο μείζονες οδοί της πήξης του αίματος:

Η εξωγενής οδός με ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα (TF) και η ενδογενής ή εξ' επαφής οδός ενεργοποίησης (Furie B και συν 2008). Αυτές οι δύο οδοί ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης συγκλίνουν και καταλήγουν σε μία «τελική κοινή» οδό, η οποία οδηγεί στην παραγωγή του κυρίου ένζυμου πήξης, της θρομβίνης. Η θρομβίνη όχι μόνο καταλύει την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες, αλλά ασκεί επίσης έναν σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση του μηχανισμού της πήξης από ενεργοποίηση ανατροφοδότησης των παραγόντων πήξης σε διάφορες θέσεις (Furie B, και συν 2008). Οι φυσιοπαθολογικοί και αντιθρομβωτικοί μηχανισμοί ενεργούν συνεργικά και εμποδίζουν την πήξη του αίματος υπό κανονικές συνθήκες. Η βέλτιστη δραστηριότητα του καθενός από τα αντιπηκτικά συστήματα εξαρτάται από την ακεραιότητα του αγγειακού ενδοθηλίου. Οι φυσιολογικοί αντιθρομβωτικοί μηχανισμοί, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η αντιθρομβίνη, το σύστημα της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της θρομβομοδουλίνης, δρουν σε διαφορετικές θέσεις στα διαδοχικά βήματα του

μηχανισμού της πήξης του αίματος την δημιουργία και τη σταθερότητα της ινικής .Το ινώδες δίκτυο το οποίο σχηματίζεται παρά την δράση των αντιπηκτικών μηχανισμών, λύεται εν τέλει και αποδομείται από το ινωδολυτικό σύστημα. Το πλασμινογόνο είναι η ανενεργός μορφή της πλασμίνης, η οποία αποτελεί το κύριο ινωδολυτικό ένζυμο του πλάσματος, με ιδιότητες πρωτεάσης, που διασπά και αποδομεί το ινώδες.

Η εργασία αυτή ξεκίνησε το 2009 στο εργαστήριο της Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ολοκληρώθηκε το 2014.

Καταθέτοντάς την θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ Σπύρο Καρκαμπούνα, βιολόγο, επίκουρο καθηγητή Φυσιολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον Δρ Άγγελο Ευαγγέλου, ιατρό παθολόγο, καθηγητή Φυσιολογίας του ιδίου εργαστηρίου με τον επιβλέποντα, που συντόνισε την μελέτη και τον Δρ Γιώργο Ανωγειανάκι, ιατρό, καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, οι οποίοι συναποτέλεσαν την τριμελή επιτροπή επίβλεψης της διατριβής μου. Θα ήθελα να κάνω μια ιδιαίτερη μνεία της συνεισφοράς του Δρ. Γιώργου Ανωγειανάκι που μου έδωσε πρωτότυπες και ισχυρές ιδέες στην πορεία της εργασίας, αλλά και με βοήθησε στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων και την ερμηνεία των κλινικών αποτελεσμάτων. Θεωρώ ότι με την βοήθεια των ανωτέρω επιστημόνων το έργο της διατριβής μου απέκτησε όλα τα κρίσιμα χαρακτηριστικά μιας ποιοτικής και ρηξικέλευθης ερευνητικής μελέτης που αναδεικνύει αξιόλογες συσχετίσεις των φαινομένων στα οποία εστίασα. Εύχομαι τα δεδομένα και οι επισημάνσεις των σχέσεών τους να αποτελέσουν μια ουσιαστική συνεισφορά στην πρόοδο της επιστημονικής αλήθειας.

## Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
Ο ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ .....	11
Ανατομία και Εμβρυολογία του θυρεοειδή αδένου.....	11
Η Φυσιολογία του θυρεοειδή αδένου.....	13
Η σύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών .....	13
Η ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου .....	17
Η θυρεοτροπίνη ή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH).....	18
Οι ορμόνες του θυρεοειδή αδένου και η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, η σχέση τους με το φύλο και την ηλικία. ....	20
Μηχανισμός δράσης των θυρεοειδικών ορμονών .....	22
Οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών .....	24
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ .....	33
Υποθυρεοειδισμός - Υπερθυρεοειδισμός.....	33
Διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου και η αιμόσταση .....	39
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ .....	45
Η μορφολογία των αιμοπεταλίων.....	52
Ο παράγοντας του von Willebrand (VWF) .....	59
Κινητική συμπεριφορά των αιμοπεταλίων σε συνθήκες <i>in vivo</i> αιματικής ροής.....	60
Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων .....	64
Η πρόσφυση και η συγκόλληση των αιμοπεταλίων .....	75

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Ιστορικά στοιχεία) .....	77
Το ινωδογόνο και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων .....	86
Εργαστηριακή μελέτη συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.....	88
Κλινικές εφαρμογές της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων .....	94
Η επίδραση των φαρμάκων στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων .....	96
Άλλα φάρμακα αναστολείς της δράσης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων .....	97
Η ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ .....	99
Η προσωρινή αιμόσταση.....	99
Ο μηχανισμός της πήξης του αίματος.....	103
Ενδογενής και εξωγενής οδός της πήξης του αίματος .....	103
Η ινωδόλυση.....	110
Οι δοκιμασίες της πήξεως του αίματος.....	110
Ο θυρεοειδής αδένας και το ασβέστιο .....	113
Ο θυρεοειδής αδένας και η προθρομβίνη.....	113
Το ινωδογόνο και οι διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα .....	114
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	117
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ .....	117
Επιλογή των Ομάδων Μελέτης .....	117
Υλικό και Μέθοδος .....	129
Δοκιμασίες λειτουργίας του θυρεοειδούς.....	131
Στατιστική ανάλυση των δεδομένων μας .....	144



Δημογραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης μας.....	154
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	155
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	169
ΤΕΛΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ .....	175
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	177
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	189
Παράρτημα Α: Πίνακας των δεδομένων της μελέτης μας .....	245



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

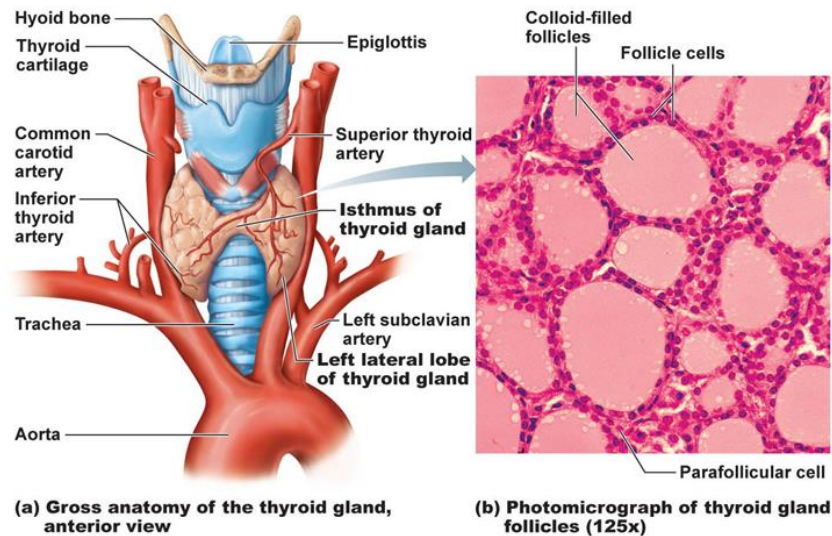
### Ο ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ

#### Ανατομία και Εμβρυολογία του θυρεοειδή αδένα

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας του ανθρώπινου σώματος. Τοπογραφικά εντοπίζεται στην πρόσθια περιοχή του τραχήλου και καλύπτει από μπροστά την τραχεία. Στον ενήλικα το βάρος του είναι περίπου 25- 30 gr και συνήθως αποτελείται από δύο λοβούς τον δεξιό και τον αριστερό, οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους με τον ισθμό. Σπάνια ανευρίσκεται ένας τρίτος επικουρικός λοβός (πυραμοειδής) στο μέσον, που ξεκινάει από τον ισθμό και αποτελεί μια προσεκβολή του θυρεοειδή αδένα προς τα πάνω. Ο θυρεοειδής αδένας συνδέεται με την τραχεία και τον κρικοειδή χόνδρο, και περιβάλλεται από μία κάψα την θυρεοειδική περιτονία. Έχει πλούσια αιμάτωση από δύο ζεύγη αρτηριών την άνω και την κάτω θυρεοειδή αρτηρία, οι οποίες εκφύονται από την αορτή. Οι φλέβες του σχηματίζουν ένα πλούσιο δίκτυο το οποίο εντοπίζεται κυρίως στην επιφάνεια του αδένα. Η αρχική ονομασία του θυρεοειδή αδένα ήταν "λαρυγγικός αδένας". Την ονομασία θυρεοειδής την έδωσε ο Warton το 1656 λόγω του σχήματός του, το οποίο θυμίζει πεταλούδα ή οικόσημο-θυρεό. Η πρώτη αναφορά σε παθολογικές καταστάσεις του θυρεοειδή αδένα έγινε το 1786, από τον Parry ο οποίος αναφέρθηκε στον υποθυρεοειδισμό και την βρογχοκήλη.

Η ανάπτυξη του θυρεοειδή αδένα στο έμβρυο ολοκληρώνεται την 11<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, και από αυτή τη χρονική περίοδο μπορεί να παράγει και να εκκρίνει φυσιολογικά τις ορμόνες του. Από την έναρξη λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα στο έμβρυο μέχρι τον τοκετό, η είσοδος της θυροξίνης ( $T_4$ ) και της τριϊωδοθυρονίνης ( $T_3$ ) μέσω του πλακούντα στο μητρικό οργανισμό είναι πολλή μικρή (Fisher DA. 1997). Η ανάπτυξη του θυρεοειδή αδένα ξεκινάει από τη βάση της γλώσσας με εμβρυολογική προέλευση την νευρική ακρολοφία. Το θυρεοειδικό εκκόλπωμα, σχηματίζει τον θυρεοογλωσσικό πόρο ξεκινώντας από μία μέση προεκβολή του φάρυγγα, (το θυρεοειδικό

εκκόλπωμα εξαφανίζεται φυσιολογικά μέχρι τη γέννηση, ενώ η παραμονή του αποτελεί το θυρεογλωσσικό συρίγγιο ή τη θυρεογλωσσική κύστη που είναι συγγενή μορφώματα της μέσης γραμμής του τραχήλου). Αμέσως μετά τη γέννηση, στη διάρκεια του πρώτου 24ώρου, το νεογνό εμφανίζει μία παροδική αύξηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών θυροξίνης ( $T_4$ ) και τριϊωδοθυρονίνης ( $T_3$ ).

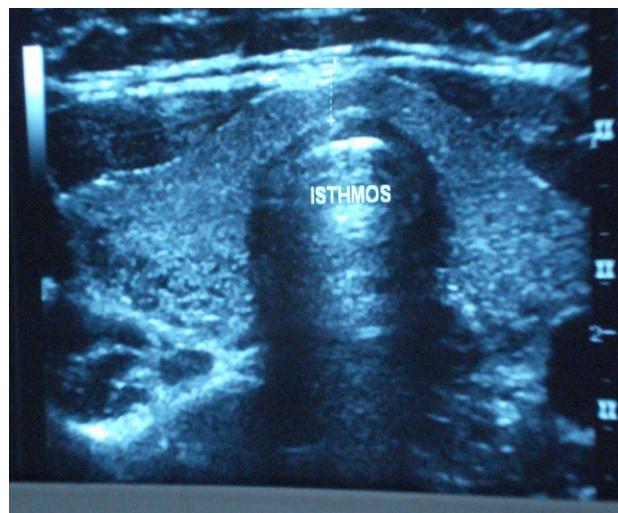


Εικ.1. (a)Ανατομική εικόνα (Δύο πλάγιοι λοβοί που συνδέονται με τον ισθμό)και (b) ιστολογική εικόνα (κυστίδια περιέχοντα κολλοειδές θυρεοσφαιρίνης και ιωδίου) του θυρεοειδή αδένος. Παρακυστοειδή κύτταρα τα οποία παράγουν την ορμόνη καλσιτονίνη (Austin 2013)

Όταν περάσουν οι πρώτες 24 ώρες, τότε οι τιμές των ορμονών θυρεοτρόπου, θυροξίνης και τριϊωδοθυρονίνης επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Ο θυρεοειδής είναι ένας ενδοκρινής αδένος που παράγει τις ορμόνες θυροξίνη ( $T_4$ ) και τριϊωδοθυρονίνη ( $T_3$ ), οι οποίες ρυθμίζουν το μεταβολισμό όλων των ιστών (Yen PM 2001), αλλά και την καλσιτονίνη η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου του αίματος (Orpenheimer J,1987 Yen PM 2001). Η λειτουργία του βρίσκεται φυσιολογικά κάτω από τον έλεγχο της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη που

παράγεται στην αδενούπόφυση, εξαρτάται από την έκκριση μιας ρυθμιστικής ορμόνης την (TRH), που παράγεται στον υποθάλαμο. (Zulewski H και συν. 1997, Refetoff S και συν. 1993).



Εικ.2. Υπερηχογραφική εικόνα φυσιολογικού θυρεοειδή αδένου. Αριστερός και δεξιός λοβός και ο ισθμός. (Ασθενής της μελέτης μας).

### **Η Φυσιολογία του θυρεοειδή αδένου**

Οι ορμόνες του θυρεοειδή αδένου σε συνεργασία με άλλες ορμόνες συμμετέχουν στη ρύθμιση της λειτουργίας πολλών κυττάρων, οργάνων και συστημάτων, συμμετέχοντας παράλληλα στον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός χρησιμοποιεί και αποθηκεύει ενέργεια, ρυθμίζοντας κυρίως τον μεταβολισμό (Yen PM. 2001, Cheng SY. και συν 2010).

### **Η σύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών**

Οι θυρεοειδικές ορμόνες ανήκουν, μαζί με τις κατεχολαμίνες, στην κατηγορία των ορμονών που είναι παράγωγα αμινοξέων (εν προκειμένω το αμινοξύ τυροσίνη). Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή αδένου περιλαμβάνει τα παρακάτω βασικά στάδια:

α) Την ενεργητική μεταφορά του Ιωδίου διαμέσου της βασικής μεμβράνης στο εσωτερικό του θυρεοειδικού κυττάρου (παγίδευση του ιωδίου) και τη δέσμευση των ιωδιούχων ιόντων του πλάσματος από τον θυρεοειδή αδένου.

β) Την οξειδωση των ιωδιούχων ιόντων και την ιωδίωση των υπολειμμάτων της τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης.

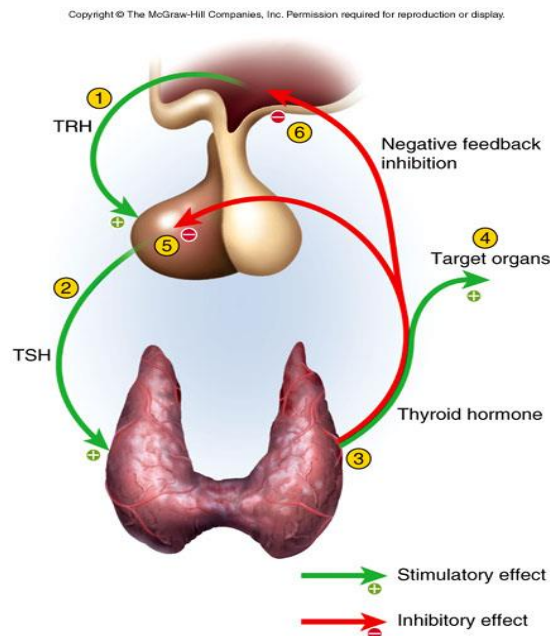
γ) Τη σύζευξη των μορίων της ιωδοτυροσίνης μέσα στη θυρεοσφαιρίνη για το σχηματισμό των θυρεοειδικών ορμονών, της θυροξίνης και της τριϊωδοθυρονίνης.

δ) Την πρωτεόλυση της θυρεοσφαιρίνης, που έχει σαν αποτέλεσμα την απόσπαση και απελευθέρωση των ελεύθερων ορμονών  $fT_4$  και  $fT_3$  στην κυκλοφορία.

ε) Την αποϊωδίωση των ιωδοτυροσινών μέσα στο θυρεοειδικό κύτταρο για τη διατήρηση και την επαναχρησιμοποίηση του ιωδίου που απελευθερώθηκε.

στ) Την 5'-αποϊωδίωση των ορμονών θυροξίνης ( $T_4$ ) και τριϊωδοθυρονίνης ( $T_3$ ) κάτω από ειδικές συνθήκες μέσα στο θυρεοειδή αδένα.

Στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών συμμετέχει μία γλυκοπρωτεΐνη η θυρεοσφαιρίνη και ένα απαραίτητο ένζυμο η θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO).



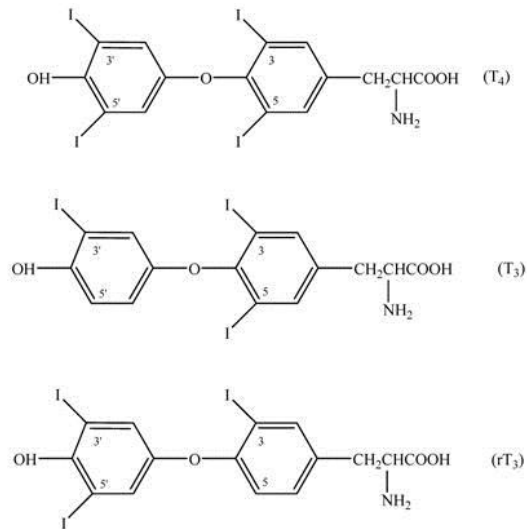
Εικ.3.Σχηματική παράσταση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης-θυρεοειδή αδένα (Mc Graw Hill.Thyroid Function 2009)

Το ιώδιο εισέρχεται στον θυρεοειδή αδένα διαμέσου της βασικής μεμβράνης του θυρεοειδικού κυττάρου με τη βοήθεια μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης συµμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  με την ενεργοποίηση της  $\text{K}^+ \text{Na}^+$  ATPάσης που είναι η κινητήρια δύναμη της μεταφοράς από το αίμα όπου βρίσκεται με τη μορφή του ανόργανου ή ιοντικού ιωδίου και το οποίο προέρχεται από δύο πηγές:

1. Από ανακύκλωση μετά την αποϊωδίωση των ορμονών του θυρεοειδή αδένα.
2. Από το ιώδιο το οποίο προσλαμβάνεται με την τροφή.

Τα ιόντα ιωδίου προσλαμβάνονται εκλεκτικά από τα θυρεοειδικά κύτταρα με έναν ενεργητικό μηχανισμό ο οποίος διεγείρεται από την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) ή από αντισώματα (νόσο του Graves) που διεγείρουν τους υποδοχείς της θυρεοτόπου ορμόνης (TSH-RAb stiml). Αυτό το σύστημα ενεργητικής μεταφοράς επιτρέπει στο θυρεοειδή αδένα να διατηρεί τη συγκέντρωση του ιωδίου 30-40 φορές μεγαλύτερη από την συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Τα θυρεοειδικά κύτταρα σε περιόδους έντονης διέγερσης μπορούν να προσλάβουν και να αποθηκεύσουν ιώδιο σε ποσότητα μέχρι 250 φορές μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος. Η ενέργεια που απαιτείται για τη μεταφορά των ιόντων ιωδίου εξαρτάται από τον οξειδωτικό μεταβολισμό μέσα στον θυρεοειδή αδένα. Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο μόνος ιστός που μπορεί να οξειδώσει τα ιόντα ιωδίου προς ανώτερο σθένος. Η οξείδωση των ιωδίου γίνεται από μια υπεροξειδάση (TPO), η οποία χρησιμοποιεί το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) το οποίο παράγεται κατά τον οξειδωτικό μεταβολισμό μέσα στον αδένα. Το οξειδωμένο ιώδιο αντιδρά με τα υπολείμματα του αμινοξέος τυροσίνη μέσα στην θυρεοσφαιρίνη (TG), με αποτέλεσμα το σχηματισμό αδρανών, από ορμονική άποψη, πρόδρομων ουσιών, που είναι συνδεδεμένες με πεπτίδια, όπως η μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) και η διϊωδοτυροσίνη (DIT). Στη συνέχεια οι ιωδοτυροσίνες συμπυκνώνονται οξειδωτικά και πάλι με τη βοήθεια της υπεροξειδάσης μέσα στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης και το αποτέλεσμα είναι μια ποικιλία από ιωδοθυρονίνες

στις οποίες περιλαμβάνονται η θυροξίνη ( $T_4$ ) και η τριϊωδοθυρονίνη ( $T_3$ ) πχ. ( $DIT + DIT = T_4$ ) και ( $DIT + MIT = T_3$ ).



Εικ.4. Η χημική δομή της θυροξίνης ( $T_4$ ), της τριιωδοθυρονίνης ( $T_3$ ) και  $rT_3$  (Wang X, 2007).

Περίπου 100  $\mu\text{gr}$  των θυρεοειδικών ορμονών εκκρίνονται από τον θυρεοειδή αδένά κάθε ημέρα, κυρίως με τη μορφή της τετραϊωδοθυρονίνης-θυροξίνης ( $T_4$ ) περίπου το 90% και το υπόλοιπο 10% ως τριϊωδοθυρονίνη ( $T_3$ ). Το 80% της θυροξίνης ( $T_4$ ) μετατρέπεται στο ήπαρ και στους νεφρούς στην πιο ενεργό μορφή που είναι η τριιωδοθυρονίνη ( $T_3$ ). Η τριϊωδοθυρονίνη- $T_3$  είναι 10 φορές πιο δραστική από την θυροξίνη- $T_4$  και την  $RT_3$  (Reverse  $T_3$ ) η οποία έχει πολύ μικρή έως μηδενική βιολογική δραστικότητα (Silva JE, και συν. 1985-2001, Larsen PR και συν.1977). Πολύ μικρές ποσότητες άλλων ιωδιωμένων μορίων, όπως το MIT και DIT καθώς επίσης και η θυρεοσφαιρίνη, είναι επίσης μετρήσιμα στην κυκλοφορία. Η θυρεοσφαιρίνη προέρχεται από την κανονική διαδικασία της έκκρισης, και η μέτρησή της στον ορό χρησιμοποιείται, σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος θυροξίνη- $T_4$  ως θεραπεία υποκατάστασης, για την ανίχνευση της ενδογενούς έκκρισης του θυρεοειδή αδένά. Η απελευθέρωση των δραστικών θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα ακολουθείται από πινοκύτωση του κολλοειδούς με τη μορφή σταγονιδίων, από τα θυλάκια που βρίσκονται στα κορυφαία άκρα των κυττάρων. Τα σταγονίδια του κολλοειδούς συντήκονται με λυσοσώματα και



σχηματίζουν φαγολυσοσώματα, μέσα στα οποία η θυρεοσφαιρίνη υδρολύεται από πρωτεάσες και πεπτιδάσες. Με την υδρόλυση της θυρεοσφαιρίνης παράγονται η θυροξίνη, η τριϊώδοθυρονίνη, η μονοϊώδοτυροσίνη και η διϊώδοτυροσίνη. Οι ορμόνες τριϊώδοθυρονίνη και θυροξίνη εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, ενώ η μονοϊώδοτυροσίνη και η διϊώδοτυροσίνη αποϊώδιώνονται αποβάλλοντας το ιώδιό τους το οποίο επαναχρησιμοποιείται για τη σύνθεση νέων ορμονών. Τα φυσιολογικά επίπεδα των ορμονών είναι διαφορετικά για τα δύο φύλα. Η συγκέντρωση των ορμονών μειώνεται με την ηλικία σε τα δύο φύλα, αλλά η πτώση είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι τους άνδρες (Razzak, M.A και συν. 1992). Η επίδραση των εποχών για τη συγκέντρωση της  $T_3$ ,  $T_4$  και TSH φαίνεται ότι παίζει κάποιον ρόλο και το υψηλότερο επίπεδο της θυροτροπίνης-TSH, καταγράφεται το χειμώνα και το φθινόπωρο, ενώ της τριϊώδοθυρονίνης- $T_3$  είναι σχεδόν ίδιο σε όλες τις εποχές, με ελαφρώς υψηλότερες τιμές το χειμώνα και λίγο χαμηλότερες το φθινόπωρο. Όσον αφορά στα επίπεδα της θυροξίνης- $T_4$  δεν διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με τις εποχές, με ελαφρώς χαμηλότερες τιμές το χειμώνα και υψηλότερες το καλοκαίρι (Khan A. και συν.2001).

### **Η ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου**

Η λειτουργία του θυρεοειδή αδένου ελέγχεται από τους παρακάτω τέσσερις μηχανισμούς.

#### **1. Από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής.**

Ξεκινώντας με τον υποθαλαμικό ρυθμιστικό παράγοντα (TRH) που ρυθμίζει την σύνθεση και απελευθέρωση της θυροτροπίνης ορμόνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενουπόφυση). Ο παράγοντας TRH, συντίθεται στον υποθάλαμο και η έκκρισή του αυξάνεται με την ελάττωση της συγκέντρωσης των ορμονών οι οποίες κυκλοφορούν στο αίμα. Μεταφέρεται στην υπόφυση με το πυλαίο σύστημα αγγείων του υποθαλάμου-υπόφυσης, και συνδέεται με υποδοχείς στη μεμβράνη των θυροτροπικών κυττάρων της υπόφυσης. Μετά τη σύνδεση προκαλείται η παραγωγή και έκκριση της θυροτροπίνης ορμόνης η οποία με τη σειρά της συνδέεται με εξειδικευμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων των θυλακίων, και έχει ως αποτέλεσμα την

ενεργοποίηση του ενζύμου αδενυλ-κυκλάση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Η αύξηση του κυκλικού AMP (c-AMP) προκαλεί την έναρξη των περισσότερων επιδράσεων της θυρεοτρόπου ορμόνης διεγείροντας την ορμονική λειτουργία και έκκριση του θυρεοειδή αδένος μέσα από:

2. Από τις υποφυσιακές και περιφερικές αποϊωδινάσες που τροποποιούν τις δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών θυροξίνης και τριϊωδοθυρονίνης.

3. Από την αυτορρύθμιση της ορμονικής σύνθεσης από τον ίδιο τον θυρεοειδή αδένος ανάλογα με τα αποθέματα του ιωδίου.

4. Από την διέγερση ή αναστολή της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος, από την παρουσία αυτοαντισωμάτων του υποδοχέα της θυρεοτρόπου ορμόνης ή από την επίδραση μη θυρεοειδικών αγωνιστών ή ανταγωνιστών της τριϊωδοθυρονίνης.

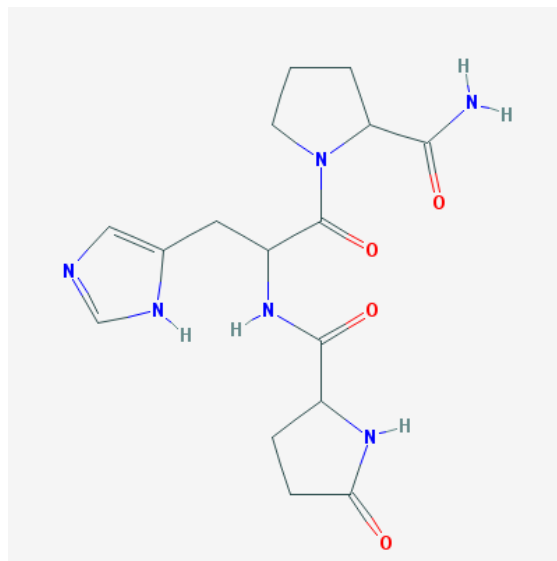
Ο υποθάλαμος όσον αφορά στην έκκριση της TRH (Ρυθμιστικός υποθαλαμικός παράγοντας για την έκκριση της θυρεοτρόπου ορμόνης) επηρεάζεται από διάφορα ερεθίσματα που προέρχονται από ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα (ψυχικοί παράγοντες), ή από την περιφέρεια (μεταβολές της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος). Σημαντική είναι η ύπαρξη ενός συστήματος αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, μεταξύ υπόφυσης και του επιπέδου των θυρεοειδικών ορμονών (κυρίως της  $T_3$ ) στο πλάσμα (Jackson I M. και συν. 1995). Η αντιδραστική υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών στο ψύχος, είναι υποθαλαμικής αιτιολογίας, ενώ το stress, οποιασδήποτε αιτιολογίας, που αναστέλλει την έκκριση της TSH, δρά όχι μόνο μέσω του υποθαλάμου, αλλά και με απ'ευθείας δράση στον θυρεοειδή αδένος, λόγω διέγερσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος, το οποίο μεταβάλλει το ρυθμό αιμάτωσης του αδένος, με αποτέλεσμα την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών  $T_3$ , και  $T_4$ .

### **Η θυρεοτροπίνη ή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)**

Η θυρεοτροπίνη ή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται και εκκρίνεται από τα θυρεοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ή αδενούπόφυσης. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη έχει

μοριακό βάρος 28.000 και αποτελείται από δύο μη ομοιοπολικά συνδεδεμένες υπομονάδες τις α και β. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη είναι ο κυριώτερος παράγοντας ελέγχου της αύξησης του θυρεοειδικού κυττάρου και της σύνθεσης και έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών. Αυτό επιτυγχάνεται με πρόσδεση σε έναν ειδικό υποδοχέα (TSH-R) για τη θυρεοτρόπο ορμόνη στη μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων και την ενεργοποίηση του συστήματος πρωτεΐνη G-αδενυλ-κυκλάση-cAMP και του συστήματος της φωσφολιπάσης C. Στις δράσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης συμμετέχουν επίσης το σύστημα φωσφατιδυλικής ινοσιτόλης (PIP<sub>2</sub>), με την αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου.

Η θυρεοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη, συμμετέχει σε όλες της φάσεις του μεταβολισμού του ιωδίου, από την αυξημένη πρόσληψη και μεταφορά, μέχρι την αποϊωδίωση της θυρεοσφαιρίνης και την αυξημένη έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Φυσιολογικά στο ορό του αίματος ανιχνεύονται μόνο η ακέραια θυρεοτρόπος ορμόνη και η α- υπομονάδα αυτής. Τα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης στον ορό αίματος ενηλίκων είναι περίπου 0.5-5 μIU/L. Τα επίπεδά της είναι αυξημένα στον υποθυρεοειδισμό και μειωμένα στον υπερθυρεοειδισμό (ενδογενή ή οφειλόμενο σε υπερβολική πρόσληψη θυρεοειδικών ορμονών από το στόμα).



Εικ.5. Η χημική δομή της θυρεοτροπίνης ή θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH).

Η ημιπερίοδος ζωής της θυρεοτρόπου ορμόνης είναι περίπου 30 min και ο ημερήσιος ρυθμός παραγωγής της, που πραγματοποιείται κατά ώσεις σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου, ανεβάζει την συγκέντρωσή της στο πλάσμα στις 40-150 mIU/ ml .

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση και έκκριση της θυρεοτρόπου ορμόνης είναι:

1. Τα επίπεδα της τριιωδοθυρονίνης στο εσωτερικό των θυρεοτρόπων κυττάρων τα οποία ελέγχουν το mRNA για τη σύνθεση και την απελευθέρωση της θυρεοτρόπου ορμόνης.

2. Η υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη της θυρεοτρόπου ορμόνης ή θυρεοτροπίνης η οποία ελέγχει τη γλυκοζυλίωση και την απελευθέρωση της θυρεοτρόπου ορμόνης.

Η σύνθεση και έκκριση της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) αναστέλλονται ή διεγείρονται από τα υψηλά ή χαμηλά επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών  $T_3$  και  $T_4$  στον ορό (υπερθυρεοειδισμός-υποθυρεοειδισμός) και από την δράση ορισμένων ορμονών ή φαρμακευτικών ουσιών όπως η ντοπαμίνη, η σωματοστατίνη, η βρωμοκρυπτίνη, και τα γλυκοκορτικοειδή.

Καταστροφή των κυττάρων και όγκοι του υποθαλάμου ή της υπόφυσης μπορεί να διαταράξουν την παραγωγή και την έκκριση της θυρεοτρόπου ορμόνης με αποτέλεσμα τον δευτεροπαθή (καταστροφή θυρεοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης) ή τον τριτοπαθή υποθυρεοειδισμό λόγω καταστροφής των νευρώνων που εκκρίνουν την υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη της θυρεοτρόπου ορμόνης (TRH).

### **Οι ορμόνες του θυρεοειδή αδένου και η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, η σχέση τους με το φύλο και την ηλικία.**

Η θυροξίνη ( $T_4$ ) και η τριιωδοθυρονίνη ( $T_3$ ) είναι οι δύο μεταβολικά ενεργές ορμόνες του θυρεοειδή αδένου. Διαπιστώθηκε ότι κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής ανθρώπινης ζωής, η τριιωδοθυρονίνη ( $T_3$ ) του ορού είναι χαμηλή κατά τη στιγμή της γέννησης, αυξάνεται σημαντικά κατά την πρώιμη

βρεφική ηλικία, παραμένει σε υψηλά επίπεδα κατά την παιδική ηλικία, και μειώνεται (κατά τη διάρκεια) ή μετά την εφηβεία. Στη συνέχεια τα επίπεδά της παραμένουν σταθερά μέχρι την μέση ηλικία και τελικά μειώνονται κατά το γήρας. Η σχέση του θυροξειδίου αδένου με τη διαδικασία της γήρανσης είναι ενδιαφέρουσα λόγω της συμμετοχής του συγκεκριμένου αδένου στη ρύθμιση των διαφόρων λειτουργιών του σώματος (Van den Beld AW, και συν. 2005). Οι αναφορές που αφορούν στις αλλαγές στα επίπεδα της θυροξίνης ( $T_4$ ) στον ορό σε σχέση με την ηλικία είναι αντικρουόμενες. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν σταθεροποίηση των επιπέδων της θυροξίνης ( $T_4$ ) για τους άνδρες καθ' όλη τους τη ζωή, και θεωρούν ότι οι τιμές της θυροξίνης ( $T_4$ ) είναι χαμηλότερες στις γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών (Lipson A, και συν. 1979 Michand P, και συν. 1991).

Οι τιμές της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) αυξάνονται σημαντικά στις γυναίκες με ηλικία άνω των 60 ετών. Σε όλες τις δεκαετίες, τα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης TSH στους άνδρες είναι σταθερά ή ελαφρώς υψηλότερα από ό,τι στις γυναίκες ηλικίας κάτω των 60 ετών (Van den Beld AW, και συν. 2005., Westgren U, και συν. 1976). Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο ότι τα οιστρογόνα προκαλούν αυξημένη έκκριση της θυρεο-δεσμευτικής σφαιρίνης (TBG) σε αντίθεση με τους άνδρες στους οποίους τα επίπεδα της TBG έχουν χαμηλότερες τιμές λόγω και της δράσης των ανδρογόνων (Ganong WF. 2005).

Μια πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε ένα δείγμα υγιούς πληθυσμού της Νέας Υόρκης σε μετα-ανάλυση των δεδομένων NHANES III και χρησιμοποιώντας την ηλικία, το φύλο και τα όρια αναφοράς της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) βάσει της εθνικότητας, απέκλεισε 144 από 13,344 άτομα επειδή τα επίπεδα της TSH σε αυτά ήταν μεγαλύτερα των 10 mU / L ή μικρότερα των 0,1 mU / L, με αποτέλεσμα να δημιουργούν μεγάλο αριθμό λαθών (4671 λάθη) στην στατιστική ανάλυση.

Από το δείγμα αυτής της μελέτης στην 97,5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση οι ανώτερες φυσιολογικές τιμές της TSH σε λευκούς υπερήλικες (από 70 έως 79 ετών) προσδιορίστηκαν στο 5.6 mU / L, και για όσους ήταν άνω των 80 ετών η τιμή προσδιορίστηκε στο 6,6 mU / L. Σε μια ανάλογη εργασία στην Αυστραλία σε

14,347 άτομα ηλικίας 70 έως 79 ετών, διαπίστωσαν ότι γι' αυτούς που βρίσκονταν στην 97,5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση, τα φυσιολογικά επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) προσδιορίστηκαν στα 4,5 mU / L και για 8417 άτομα ηλικίας άνω των 80, αντίστοιχα στο επίπεδο των 5,0 mU / L. Η αύξηση των επιπέδων της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας στην Αυστραλία δεν ήταν τόσο μεγάλες όσο αυτές που βρέθηκαν στα στοιχεία της μετα-ανάλυσης της NHANES III. Μια σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο μελέτες είναι το πολύ μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος στην Αυστραλιανή μελέτη, αλλά και οι διαφορές στη μέθοδο υπολογισμού της TSH, τη γεωγραφική κατανομή, και την ομοιογένεια του πληθυσμού. (Kaharola-Arachchige KM και συν.2012).

Μέχρι πρόσφατα, οι κατασκευαστές αυτόματων συσκευών μέτρησης της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) είχαν φυσιολογικές τιμές αναφοράς μεταξύ 0,4 - 4,0 mU / L (όπως προσδιορίζεται με τον αυτόματο αναλυτή Elecsys 2010 της Roche) και έχει διαπιστωθεί ότι τα φυσιολογικά επίπεδα της TSH σε ένα υγιές άτομο δεν διαφέρουν πολύ από αυτές τις τιμές.

Μερικά από τα γονίδια που επηρεάζουν την παραγωγή, τα επίπεδα στο αίμα και τις δράσεις της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) φαίνεται ότι αλλάζουν με την αύξηση της ηλικίας και επηρεάζουν:

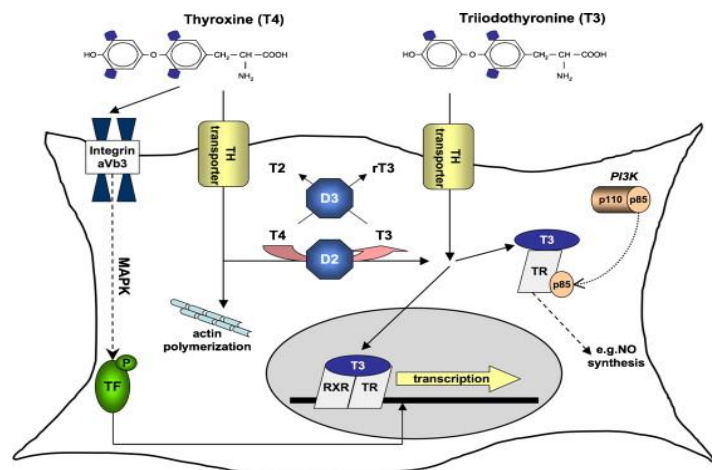
- 1) Την βιοδραστικότητα της TSH.
- 2) Την θυρεοειδική ανταπόκριση στην θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH).
- 3) Τους παράγοντες που ρυθμίζουν την δράση των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου στο μεταβολισμό.
- 4) Τους υποδοχείς των ορμονών του θυρεοειδούς, και
- 5) Τους συμπαράγοντες που διαμορφώνουν τη θέση επίδρασης ενός γονιδίου σε έναν συγκεκριμένο ιστό (Boucai L και συν.2011).

### **Μηχανισμός δράσης των θυρεοειδικών ορμονών**

Οι θυρεοειδικές ορμόνες μεταφέρονται στο αίμα συνδεδεμένες με τρεις πρωτεΐνες μεταφορείς, την δεσμευτική σφαιρίνη της θυροξίνης (TBG), την δεσμευτική προλευκωματίνη (προ-αλβουμίνη) της θυροξίνης (TBPA), ή τρανσθυρετίνη και την αλβουμίνη. Αν και μόνο το 0,04% της θυροξίνης και το

0,4% της τριϊωδοθυρονίνης είναι ελεύθερο (μη συνδεδεμένο με πρωτεΐνες) στο πλάσμα, αυτό το κλάσμα είναι υπεύθυνο για την ορμονική δραστηριότητα.

Η ελεύθερη ορμόνη διέρχεται με παθητική διάχυση ή συνδέεται με ειδικούς μεταφορείς και προσδένεται σε έναν ειδικό υποδοχέα στον πυρήνα του κυττάρου. Στο εσωτερικό του κυττάρου στόχος, η θυροξίνη μετατρέπεται σε τριϊωδοθυρονίνη από την 5'-αποϊωδινάση, και ουσιαστικά συμπεριφέρεται ως προορμόνη της T<sub>3</sub>, η οποία αποτελεί τη δραστική μορφή της ορμόνης. Οι πυρηνικοί υποδοχείς ανήκουν στην ίδια οικογένεια με τους υποδοχείς των στεροειδών ορμονών δηλ. των γλυκοκορτικοειδών, των αλατοκορτικοειδών, των οιστρογόνων, της προγεστερόνης, της βιταμίνης D<sub>3</sub> και του ρετινοϊκού οξέος (Van der Deure WM. και συν.2010, Schwartz HL και συν.1983).



Εικ.6. Σχηματική παράσταση μηχανισμού δράσης των θυρεοειδικών ορμονών

Στον άνθρωπο έχουν βρεθεί δύο γονίδια για τον υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών το TRα και το TRβ. Το γονίδιο TRα ανιχνεύεται στο χρωμόσωμα 17 και το TRβ στο χρωμόσωμα 3. Κάθε γονίδιο παράγει δύο προϊόντα, τα TRα<sub>1</sub> και TRα<sub>2</sub> και τα TRβ<sub>1</sub> και TRβ<sub>2</sub> (Katz D και συν 1995). Το καθένα από αυτά έχει ένα αμινοτελικό άκρο που είναι ανεξάρτητο από το πρόσδεμα και μια κεντρική περιοχή πρόσδεσης του DNA με δυο ενεργείς περιοχές, κυστεΐνης – ψευδαργύρου και ένα καρβοξυτελικό άκρο, που είναι η περιοχή σύνδεσης του προσδέματος. Η συγκέντρωση αυτών των υποδοχέων στους ιστούς ποικίλει ανάλογα με την ανάπτυξη και το είδος του ιστού. Μεταλλάξεις στην περιοχή

σύνδεσης του προσδέματος για το γονίδιο TRβ οδηγούν στην εμφάνιση του συνδρόμου αντίστασης στις θυρεοειδικές ορμόνες (GRTH-σύνδρομο Reffetoff). Οι υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών, σε αντίθεση με τους υποδοχείς των στεροειδών ορμονών, δεσμεύονται μέσω μιας αλληλεπίδρασης ορμόνης-υποδοχέα, που τον ενεργοποιεί, αυξάνοντας παράλληλα την συγγενεία του με ειδικές θέσεις (hormone regulatory elements-HRE) στο μόριο του πυρηνικού DNA.

Η δέσμευση της τριιωδοθυρονίνης στον υποδοχέα, οδηγεί σε διέγερση ή αναστολή της μεταγραφής των γονιδίων, με αποτέλεσμα την μεταβολή των επιπέδων του mRNA που μεταγράφεται από αυτά. Οι αλλαγές στα επίπεδα του mRNA μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις των πρωτεϊνικών προϊόντων αυτών των γονιδίων. Αυτοί οι υποδοχείς λειτουργούν συχνά ως ετεροδιμερή για άλλους μεταγραφικούς παράγοντες όπως είναι ο υποδοχέας X των ρετινοϊδών και του ρετινοϊκού οξέος. Οι μεταγραφικές δράσεις της τριιωδιθυρονίνης ( $T_3$ ) ολοκληρώνονται μέσα σε ένα χρονικό διάστημα λίγων ωρών ή ημερών. Οι γονιδιακές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών που οφείλονται στην αυξημένη δράση της  $K^+-Na^+$  ATPάσης και την αυξημένη παραγωγή των αδρενεργικών υποδοχέων οδηγούν, σε:

- α) Αύξηση των ιστών.
- β) Ωρίμανση του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- γ) Αύξηση παραγωγής θερμότητας και της κατανάλωσης οξυγόνου.

Μερικές από τις δράσεις της τριιωδιθυρονίνης όμως δεν είναι γονιδιακές, όπως:

- α) Η μείωση της τύπου 2 αποϊωδινάσης της υπόφυσης.
- β) Η αύξηση της μεταφοράς της γλυκόζης και των αμινοξέων.

### **Οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών**

Οι ορμόνες του θυρεοειδή αδένος θυροξίνη- $T_4$  και τριιωδοθυρονίνη- $T_3$ , χαρακτηρίζονται από πολλαπλές δράσεις με κύρια συμμετοχή στην ανάπτυξη



και στο μεταβολισμό του οργανισμού (Yen PM 2001, Cheng SY και συν.2010).

Οι σημαντικότερες δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών που σχετίζονται με τις μεταβολές της μορφολογίας του θυρεοειδικού κυττάρου είναι:

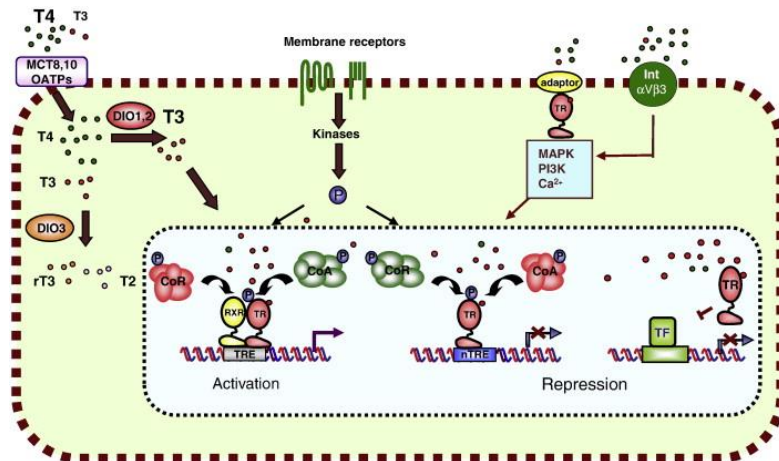
1. Η εκβολή ψευδοποδίων.
2. Η αύξηση πρόσληψης θυρεοσφαιρίνης.
3. Η μείωση του κολλοειδούς μετά το σχηματισμό κολλοειδών σταγονιδίων και λυσοσωμάτων.
4. Η αύξηση υδρόλυσης της θυρεοσφαιρίνης.
5. Η αύξηση σε μέγεθος των θυρεοειδικών κυττάρων και η αύξηση της αγγείωσης του αδένου.

Οι επιδράσεις αυτών των ορμονών και τα αποτελέσματά τους, είναι εμφανή κυρίως κατά την **εμβρυϊκή ανάπτυξη** και την **πρώιμη παιδική ηλικία**. Στον άνθρωπο, ο πρώιμος αναπτυξιακός ρόλος αυτών των ορμονών (όταν δεν παράγονται σε επαρκείς ποσότητες-υποθυρεοειδισμός), συναντάται στα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά των περιπτώσεων κρετινισμού.

Για την περιγραφή των δράσεων των θυρεοειδικών ορμονών κυρίως στο μεταβολικό ρυθμό, έχουν προταθεί εδώ και 100 χρόνια διάφορες θεωρίες με στόχο την ερμηνεία του μηχανισμού δράσης αυτών των ορμονών. Οι θεωρίες που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν:

1. Την οξειδωτική φωσφορυλίωση.
2. Την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης με την ενεργοποίηση της αντλίας Νατρίου-Καλίου ( $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPάσης).
3. Την άμεση διαμόρφωση των μεταφορέων των θυρεοειδικών ορμονών και των ενζύμων στην μεμβράνη πλάσματος και τα μιτοχόνδρια.

Υπάρχουν αναφορές και ενδείξεις για μη γονιδιωματικές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών που διενεργούνται μέσω των πυρηνικών υποδοχέων και προκαλούν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση.



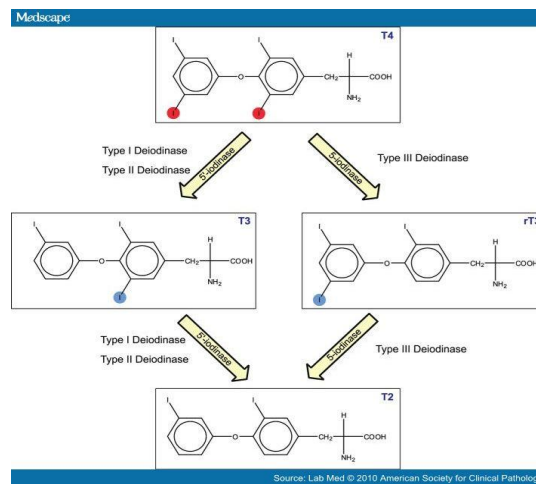
Εικ.7. Σχηματική παράσταση μηχανισμού δράσης της  $T_4$  και  $T_3$

Από το 1964, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών συνδυάζονται με αυξημένη γονιδιακή έκφραση και παράλληλη αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και της δραστηριότητας διαφόρων ενζύμων (Tata JR, 1964). Το 1972 επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη θέσεων σύνδεσης υψηλής συγγένειας για τις θυρεοειδικές ορμόνες στον πυρήνα και κυρίως για την τριιωδοθυρονίνη (Schadlow AR και συν. 1972, Samuels HH και συν. 1974). Η συγγένεια του υποδοχέα δέσμευσης των θυρεοειδικών ορμονών σχετίζεται με την βιολογική τους δράση που διενεργείται μέσω του πυρηνικού υποδοχέα (Koerner D και συν. 1975 - Schwartz HL και συν. 1983). Η βιολογική δραστηριότητα των ορμονών του θυρεοειδή αδένος δεν εξαρτάται μόνο από τα επίπεδα αυτών των ορμονών στον ορό, αλλά και από την έκφραση και τη δραστηριότητα των διωδινασών, οι οποίες ενεργοποιούν τις ορμόνες του θυρεοειδούς ή μεσολαβούν για την αποδόμησή τους στους ιστούς. (Zavacki AM και συν. 2013)

Πριν από λίγα χρόνια, επικρατούσε η άποψη ότι η μεταφορά των θυρεοειδικών ορμονών, ήταν μια παθητική διεργασία διάχυσης. Όμως

σήμερα έχει αποδειχθεί ότι οι ορμόνες του θυρεοειδή αδένος χρειάζονται την ενεργό μεταφορά, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης για να μεταφέρουν τις βιολογικές λειτουργίες των. Η σημασία της ενεργού μεταφοράς για τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών τονίστηκε ιδιαίτερα μετά από την ανακάλυψη του μονοκαρβοξυλικού μεταφορέα 8 (MCT<sub>8</sub>), ενός πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ιόντων (OATP-1), του συστήματος των L μεταφορέων των αμινοξέων (LAT1, LAT2) και της τρανσλοκάσης λιπαρών οξέων (CD<sub>36</sub>), που είναι μεταφορείς των θυρεοειδικών ορμονών και ρυθμίζουν την πρόσληψη της θυροξίνης-T<sub>4</sub> και της τριιωδοθυρονίνης-T<sub>3</sub> στα κύτταρα. Η δραστηριότητα των συγκεκριμένων μεταφορέων των ορμονών του θυρεοειδή αδένος, είναι καθοριστική ως ένα βαθμό και για την ενδοκυττάρια συγκέντρωσή τους. ( Jansen και συν. 2005 ).

Από πολλούς ερευνητές η θυροξίνη-T<sub>4</sub> θεωρείται ότι είναι μια προορμόνη για την πιο ισχυρή ορμόνη την τριιωδοθυρονίνη-T<sub>3</sub>. Οι περισσότεροι από τους υποδοχείς που δεσμεύονται οι θυρεοειδικές ορμόνες αντιστοιχούν στη μορφή της τριιωδοθυρονίνης όπως αυτή εκκρίνεται στην κυκλοφορία από το θυρεοειδή αδένος ή προέρχεται από τη μετατροπή της θυροξίνης σε τριιωδοθυρονίνη με τη δράση της 5'-μονοϊωδινάσης.



Εικ.8. Η δράση των διωδινάσων στη μετατροπή της θυροξίνης-T<sub>4</sub> σε τριιωδοθυρονίνη-T<sub>3</sub> και διιωδοθυρονίνη-T<sub>2</sub>.

Η τριιωδοθυρονίνη έχει υψηλότερη συγγένεια περίπου κατά 10-15 φορές από ότι η θυροξίνη με τους υποδοχείς που συνδέεται. Το 75% των πυρηνικών υποδοχέων στον εγκέφαλο και την υπόφυση είναι κορεσμένοι με θυρεοειδικές ορμόνες, ενώ στο ήπαρ και τους νεφρούς είναι μόνο το 50%. Οι υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών συνδέονται ισχυρά με χρωματίνη και τις DNA-δεσμευτικές πρωτεΐνες, ρυθμίζοντας έτσι την έκφραση γονιδίων. Οι θυρεοειδικές ορμόνες δεσμεύονται από τους ανάλογους υποδοχείς σε συγκεκριμένα γονίδια-στόχους.(Dumitrescu AM και συν.2004., Brent GA 2012). Μετά τη σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών, ο υποδοχέας προκαλεί αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση, αυξάνοντας ή μειώνοντας την μεταγραφική δραστηριότητα των γονιδίων στόχων.

Μελέτες ρύθμισης θυρεοειδικών ορμονών σε ηπατικά γονίδια σε επίμυες, οδήγησαν στην ταυτοποίηση ενός μεγάλου αριθμού νέων γονιδιακών στόχων (τόσο θετικά όσο και αρνητικά ρυθμιζόμενους) (Feng X και συν ,2000 Flores-M A και συν.2002). Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών οδών και λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της γλυκονεογένεσης, της λιπογένεσης, της σηματοδότησης της ινσουλίνης, της σηματοδότησης της αδενυλικής κυκλάσης, του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των κυττάρων. Πολλές από τις δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών ως προς την έκφραση των γονιδίων, ρυθμίζονται άμεσα ή έμμεσα μέσα από ενδιάμεσα γονίδια. Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρούν κυρίως στο επίπεδο της μεταγραφής, και μπορούν να επηρεάσουν τη σταθερότητα του mRNA και τη μεταφραστική αποτελεσματικότητα (Leedman PJ και συν. 1995, Van Rooij E και συν. 2008).

Οι θυρεοειδικές ορμόνες ενεργούν σε πολλαπλά επίπεδα και μπορούν να τροποποιήσουν την έκφραση μιας πρωτεΐνης. Σε αντίθεση με τα θετικά ρυθμιστικά γονίδια στόχους, τα αρνητικά ρυθμιστικά γονίδια διεγείρονται σε περίπτωση απουσίας θυρεοειδικών ορμονών και καταστέλλονται από την παρουσία τους.Υπάρχουν αρκετές πληροφορίες, εκτός αυτών που αφορούν στην μεταγραφή, για τις μη γονιδιακές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών, που προκαλούνται από τους πυρηνικούς θυρεοειδικούς υποδοχείς (Cheng SY και συν.2010). Πολλοί ερευνητές αναφέρουν ότι υπάρχει συνεχής μετάθεση για ένα μικρό ποσοστό των θυρεοειδικών υποδοχέων, μεταξύ του

κυτταροπλάσματος και του πυρήνα. Αυτές οι μη-γονιδιωματικές δράσεις πιθανόν να είναι το αποτέλεσμα μεσολάβησης των κυτταρικών πρωτεϊνών δέσμησης πέρα από τους θυρεοειδικούς υποδοχείς.

Για τη δέσμηση των θυρεοειδικών ορμονών έχουν εντοπιστεί σε διάφορους ιστούς και κύτταρα στόχους, θέσεις μη πυρηνικών υποδοχέων που αν και δεν είναι λειτουργικής σημασίας μελετήθηκαν αρκετά καλά. Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν:

α) Τη μεμβράνη πλάσματος που σχετίζεται με τους μεταφορείς της τριιωδοθυρονίνης ( $T_3$ ).

β) Την ΑΤΡάση.

γ) Το ασβέστιο.

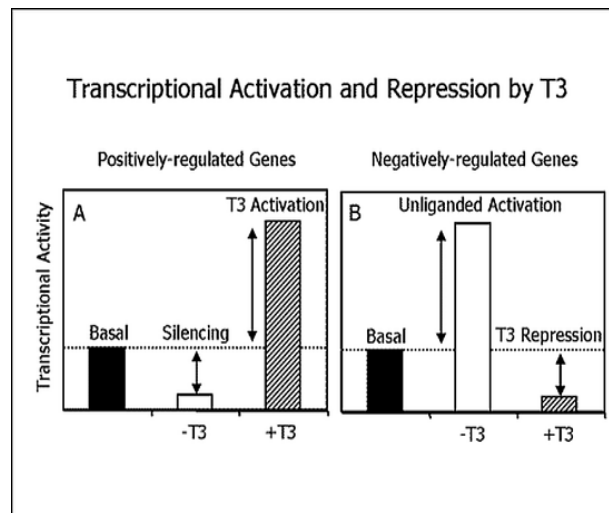
δ) Την αδενυλ-κυκλάση.

ε) Τους μεταφορείς της γλυκόζης. Οι θυρεοειδικές ορμόνες εμφανίζουν ισχυρή δράση στα μιτοχόνδρια αυξάνοντας την δραστηριότητά τους μεταβάλλοντας την κυτταρική ενεργειακή κατάσταση. Πρόσφατα, έχει αναγνωρισθεί ως θέση πρόσδεσης των θυρεοειδικών ορμονών στη μεμβράνη του πλάσματος η ιντεγκρίνη  $\alpha\beta_3$ , (Cheng S.Y και συν., 20107, Bergh J.J και συν.2005). Αποδείχθηκε ότι η θυροξίνη, και όχι η τριιωδοθυρονίνη, θεωρείται υπεύθυνη της προώθησης του πολυμερισμού της F-ακτίνης σε συνδυασμό με αλληλεπίδραση της ιντεγκρίνης με τη λαμινίνη στα νευρικά κύτταρα (Farwell A.P και συν.1995, Suh JH και συν.2013). Η θυροξίνη αλλά και η τριιωδοθυρονίνη ενεργοποιούνται από τη μιτογόνο δραστηριότητα της ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK), και καταλήγουν τελικά σε οξειδωτική φωσφορυλίωση (Davis P.J και συν. 2005). Ο θυρεοειδικός υποδοχέας (TR) μετά την πρόσδεση στο DNA, μεταβάλλει τη μεταγραφική του δραστηριότητα επιδρώντας άμεσα ή έμμεσα σε μια σύνθετη σειρά μεταγραφικών παραγόντων. Σε περιπτώσεις με χαμηλές συγκεντρώσεις των ορμονών, όπως στον **υποθυρεοειδισμό**, οι αδέσμευτοι υποδοχείς μάλλον καταστέλλουν τη μεταγραφή, παρά λειτουργούν ως ανενεργοί παθητικοί υποδοχείς (Brent Ga και συν. 1989.). Αυτό το φαινόμενο αναφέρεται ως μεταγραφική σιγή (Damm K και συν. 1989, Baniahmad A, και συν. 1992.). Η προσθήκη θυρεοειδικών ορμονών αντιστρέφει την καταστολή και αυξάνει μεταγραφική ενεργοποίηση πάνω από τα βασικά επίπεδα που

παρατηρήθηκαν σε απουσία υποδοχέα. Μετά από τη δέσμευση της τριιωδοθυρονίνης, ο θυρεοειδικός υποδοχέας αλλάζει μορφή και μεταβάλλει το επίπεδο της γονιδιακής μεταγραφής με αποτέλεσμα σημαντικές συνέπειες για την φυσιολογία των θυρεοειδικών ορμονών.

Τα γονίδια που ρυθμίζονται θετικά από την τριιωδοθυρονίνη είναι:

1. Της συνθετάσης λιπαρών οξέων.
2. Της αυξητικής ορμόνης (GH).
3. Της λυσοζύμης.
4. Του μηλικού ενζύμου.
5. Της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης.
6. Της φωσφο-ενολοπυροσταφυλικής καρβοξυκινάσης.
7. Της βαριάς αλυσίδας α της μυοσίνης.
8. Της τύπου I 5'-διωδινάσης.
9. Του αποσυνδέτη της πρωτεΐνης (Feng X και συν.2000, Williams GR και συν 1994).



Εικ.9. Σχηματική παράσταση της μεσολάβησης υποδοχέα σε μεταγραφική παύση-σιγή και ενεργοποίηση θετικών γονιδίων μέσω των των θυρεοειδικών ορμονών.

Τα γονίδια που ρυθμίζονται αρνητικά από την τριιωδοθυρονίνη είναι :

1. Του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF).
2. Της μυοσίνης με βαριά αλυσίδα β.

3. Της προλακτίνης.
4. Της θυροξίνης.
5. Της τριιωδοθυρονίνης.
6. Της (TRH) εκκλυτικού υποθαλαμικού παράγοντα της θυρεοτροπίνης.
7. Της τύπου II 5'-διωδινάσης .





## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ**

### **Υποθυρεοειδισμός - Υπερθυρεοειδισμός**

Κλινικά, η δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένα μπορεί να επιβεβαιωθεί με εργαστηριακές εξετάσεις που ελέγχουν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, της τριϊωδοθυρονίνης (T<sub>3</sub>), της θυροξίνης (T<sub>4</sub>) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στο πλάσμα. Ήπιες μορφές δυσλειτουργίας του θυρεοειδή αδένα, όπως είναι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ή υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός δημιουργούν σοβαρά διαγνωστικά προβλήματα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του υποθυρεοειδισμού και υπερθυρεοειδισμού οφείλονται στις πολλαπλές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών σε πολλά κύτταρα, όργανα και συστήματα στόχους. Τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στο πλάσμα, αποτελούν έναν ευαίσθητο και ποσοτικό κλινικό δείκτη της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών μέσα από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση, όμως δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης της ενδοκυττάριας δράσης των θυρεοειδικών ορμονών ή της δράσης σε περιφερικά όργανα στόχους (Zulewski H και συν.1997, Refetoff S και συν 1993). Το αποτέλεσμα της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών στο βασικό μεταβολισμό υπολογίζεται με μετρήσεις της ενεργειακής δαπάνης ηρεμίας (Resting Energy Expenditure-REE). Σε ασθενείς που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό και λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη, υπάρχει ισχυρή αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ της ενεργειακής δαπάνης ηρεμίας και των επιπέδων της θυρεοτρόπου ορμόνης (Al-Adsani H, και συν.1997).

### **Υποθυρεοειδισμός**

Ο υποθυρεοειδισμός είναι η συχνότερη διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας. Είναι ένα κλινικό μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη παραγωγή και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών αλλά και από αυξημένα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης στο αίμα που οδηγούν σε

μια γενικευμένη επιβράδυνση των μεταβολικών διεργασιών (Cooper D.S. 2001). Ο υποθυρεοειδισμός οφείλεται σε δομικές ή λειτουργικές διαταραχές του θυρεοειδή αδένος και χαρακτηρίζεται ως **πρωτοπαθής**, **δευτεροπαθής** ή **τριτοπαθής** και εμφανίζεται 2 φορές συχνότερα στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες.

Ο **πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός** αποτελεί το 99% στο σύνολο των περιπτώσεων υποθυρεοειδισμού και προσβάλλει το 2% των ενήλικων γυναικών και το 0,1-0,2% των ανδρών και οφείλεται συνήθως σε:

1. Καταστροφή του θυρεοειδικού ιστού.
2. Χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (ατροφική μορφή με βροχοκήλη έπειτα από θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ή νόσο του Graves).
3. Μετακτινική (θεραπεία υπερθυρεοειδισμού με ραδιενεργό Ιώδιο, I<sup>131</sup>).
4. Εξωτερική θεραπευτική ακτινοβολία τραχήλου (λεμφώματα κλπ.).
5. Υφολική ή ολική θυρεοειδεκτομή.
6. Ιωδοπενία.
7. Λήψη φαρμάκων με αντιθυρεοειδική δράση (προπυλ-θειουρακίλη, λίθιο, ιώδιο, αμιοδαρόνη).
8. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο για τη νόσο του Graves.

Ο **δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός** οφείλεται συνήθως σε :

1. Υποθαλαμιοϋποφυσιακά νοσήματα (εκτομή αδενώματος ή καταστροφή της υπόφυσης).
2. Ήπια- σιωπηρή θυρεοειδίτιδα.
3. Θυρεοειδίτιδα μετά από τον τοκετό. (θυρεοειδίτιδα Post partum)

Ο **τριτοπαθής υποθυρεοειδισμός** οφείλεται σε :

1. Αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες.
2. Συγγενή υποθυρεοειδισμό που οφείλεται σε υποθαλαμική δυσλειτουργία και η συχνότητά του είναι 1/3500 γεννήσεις).

Ο **υποθυρεοειδισμός** ταξινομείται κλινικά ανάλογα με το αν υπάρχει εμφανής συμπτωματολογία ή όχι (υποκλινικός υποθυρεοειδισμός Subclinical hypothyroidism-SH) και ανάλογα με το αν υπάρχει ή όχι βροχοκήλη. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από ενδιάμεση θυρεοειδική ανεπάρκεια και είναι ένα συχνό πρόβλημα με επίπτωση στο γενικό πληθυσμό από 3% - 8% ο οποίος δεν γνωρίζει ότι πάσχει από θυρεοειδική

νόσο (Hollowell J.G. και συν. 2002, Karmisholt J. και συν. 2008). Τα ποσοστά του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού αυξάνονται με την πρόοδο της ηλικίας και είναι υψηλότερα στις γυναίκες φθάνοντας μετά την ηλικία των 60 ετών στο 10%. Στο 80% των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ανιχνεύονται αντιθυρεοειδικά αντισώματα και στο 80% αυτών των ασθενών έχουν στον ορό του αίματος τιμές της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) < 10mIU/L. Αυτή η ταξινόμηση, που χρησιμοποιείται κυρίως από κλινικούς ιατρούς, θεωρείται ανεπαρκής επειδή η θυρεοειδίτιδα Hashimoto μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό με ή χωρίς βρογχοκήλη. Η έλλειψη των ορμονών του θυρεοειδούς επηρεάζει όλους τους ιστούς και τα όργανα του σώματος γι' αυτό η συμπτωματολογία ποικίλει. Το πιο χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό είναι η εναπόθεση γλυκοζαμινογλυκανών και κυρίως υαλουρονικού οξέος στους διάμεσους ιστούς. Η αυξημένη συσσώρευση των γλυκοζαμινογλυκανών, που οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή και την ελαττωμένη καταστροφή αυτών, και η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών στις αλβουμίνες, ευθύνονται για το χαρακτηριστικό διάμεσο οίδημα (**μυξοίδημα**). Το μυξοίδημα είναι ιδιαίτερα εμφανές στο δέρμα, στο μυοκάρδιο και τους γραμμωτούς μύες.

Ο **υποθυρεοειδισμός** με τις εκδηλώσεις του (που εξαρτώνται κυρίως από το επίπεδο της ορμονικής ανεπάρκειας ) επηρεάζει όλα τα συστήματα του οργανισμού.



Εικ.10. Υπερηχογραφική εικόνα θυρεοειδή αδένος με ευμεγέθη κυστικό σχηματισμό στο δεξιό λοβό σε γυναίκα ασθενή μας με κλινικά εμφανή υποθυρεοειδισμό.

Ο υποθυρεοειδισμός στα **νεογνά** και στα **βρέφη** μπορεί να εμφανιστεί με θορυβώδη συμπτωματολογία όπως: Αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, ίκτερο, αδυναμία λήψης τροφής, τραχύ κλάμμα, ομφαλοκήλη.

Στην **παιδική ηλικία** όπως αναφέραμε παραπάνω, είναι χαρακτηριστική η καθυστέρηση της ανάπτυξης, με στοιχεία νοητικής υστέρησης και χαρακτηριστική οιδηματώδη εμφάνιση προσώπου που συνδυάζονταν συχνά με κωφαλαλία, παθολογική κατάσταση, που περιγράφεται με τον όρο **κρετινισμός**.

Στους **εφήβους** παρατηρείται πρώιμη έναρξη της ήβης και χαμηλό ανάστημα, τα οποία συνδυάζονται με αποπλάτυση του τουρκικού εφίππιου, ενδεχομένως λόγω υπερτροφίας της υπόφυσης, κατάσταση που σχετίζεται με υπερβολική έκκριση της θυρεοτρόπου ορμόνης.

Η συμπτωματολογία του υποθυρεοειδισμού στους **ενήλικες ασθενείς** χαρακτηρίζεται ως ήπια αρχικά, με προοδευτική επιδείνωση στην πορεία της νόσου και χαρακτηρίζεται από:

1. Εύκολη κόπωση, υπνηλία- λήθαργο.
2. Κατάθλιψη, νοητική έκπτωση.
3. Δυσανεξία-ευαισθησία στο ψύχος.
4. Ξηρό, ψυχρό δέρμα και μυξοίδημα.
5. Αλλαγή χροιάς, βράγχος φωνής και κολλώδης ομιλία.
6. Μειωμένη όρεξη, αύξηση του σωματικού βάρους και δυσκοιλιότητα.
7. Διαταραχές του καταμήνιου κύκλου.
8. Αρθραλγίες, παραισθησίες, βραδέα αντανακλαστικά.
9. Βραδυκαρδία.

Τα **αντικειμενικά ευρήματα** σε ενήλικες ασθενείς με υποθυρεοειδισμό αναλυτικά ανά σύστημα είναι:

- **Δέρμα:** Το δέρμα είναι οιδηματώδες, συνήθως ξηρό και τραχύ, παρουσιάζει αγγειοσύσπαση, ελαφρά κυάνωση, ψυχρότητα και χαρακτηρίζεται από βραδεία επούλωση τραυμάτων, εμφανίζει το σημείο της Αγίας Άννας, τα νύχια είναι εύθραυστα και παρατηρείται αργή ανάπτυξη θαμπών και εύθρυπτων τριχών.

- **Οστά:** Αυξημένα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση των επιπέδων του ασβεστίου, ανάπτυξη οστεοπόρωσης και συχνά κατάγματα στα οστά.
- **Κυκλοφορικό-Καρδιαγγειακό σύστημα :** Παρατηρείται αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και ελαττωμένος όγκος παλμού, λόγω απουσίας της ινότροπης και χρονότροπης δράσης των θυρεοειδικών ορμονών(Masunaga, R και συν. 1997, Surks M.I. και συν.2004).
- **Αναπνευστικό σύστημα :** Οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά επεισόδια υπνικής άπνοιας (Sleep apnea syndrome).
- **Γαστρεντερικό σύστημα:** Οι ασθενείς παραπονούνται για μειωμένη όρεξη με αύξηση του σωματικού βάρους, δυσκοιλιότητα, γαστρικό φόρτο, δυσπεψία-αχλωρυδρία.
- **Αίμα:** Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων συνήθως δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό (Song SH και συν. 1998) αλλά πολύ συχνά διαπιστώνεται αναιμία που μπορεί να οφείλεται σε:
  1. Μειωμένη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης λόγω έλλειψης θυροξίνης.
  2. Έλλειψη σιδήρου και φυλλικού οξέος, λόγω μειωμένης εντερικής απορρόφησης και λόγω συζημένων απωλειών αίματος από με τις μηνορραγίες.
  3. Κακοήθης μεγαλοβλαστική αναιμία του Biermer, λόγω έλλειψης της βιταμίνης B<sub>12</sub>.
- **Νευρικό (Κεντρικό και περιφερικό):** Η παρουσία των θυρεοειδικών ορμονών είναι απαραίτητη για την αύξηση και ολοκλήρωση της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς ανιχνεύονται ελαττωμένα τενόντια αντακλαστικά, συχνή εμφάνιση συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα καθώς και επιβράδυνση όλων των μεταβολικών διεργασιών.

## Υπερθυρεοειδισμός

Υπερθυρεοειδισμός ονομάζεται το κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH), λόγω της αύξησης των επιπέδων της ελεύθερης θυροξίνης (fT<sub>4</sub>) και της ελεύθερης τριϊωδοθυρονίνης (fT<sub>3</sub>) στο περιφερικό αίμα. Συνηθέστερη αιτία του υπερθυρεοειδισμού είναι η διάχυτη τοξική βρογχοκήλη (Νόσος Graves), η οποία είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας και είναι συχνότερη σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Άλλες αιτίες υπερθυρεοειδισμού είναι, το τοξικό αδένωμα, η πολυοζώδης τοξική βρογχοκήλη, η υποξεία θυρεοειδίτιδα και η εξωγενής λήψη μεγάλων δόσεων θυρεοειδικών ορμονών. Ο υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται με συχνότητα κατά 8 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Μία σοβαρή επιπλοκή του υπερθυρεοειδισμού είναι η **θυρεοτοξίκωση** που εμφανίζεται όταν οι ιστοί εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, σε ασθενείς με υπερβολική λειτουργικότητα του θυρεοειδή αδένου, με υπερβολική λήψη θυροξίνης ή με αυξημένη έκτοπη έκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Οι επιδράσεις των διαταραχών λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου στο καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνουν:

1. Την μειωμένη αγγειακή αντίσταση στη συστηματική κυκλοφορία, λόγω της μείωσης του τόνου λείων μυϊκών ινών των αγγείων,
2. Την αυξημένη καρδιακή συχνότητα και καρδιακή παροχή, λόγω της αύξησης διαστολικής χάλασης του κοιλιακού μυοκαρδίου (Brent, G, 2012).

Τα συνηθέστερα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, είναι το αίσθημα παλμών (ταχυκαρδία), η νευρική κατάσταση, η εύκολη κόπωση-μυϊκή αδυναμία (από σοβαρή απώλεια μυϊκής μάζας), η υπερκινητικότητα, οι διάρροιες, η υπερβολική εφίδρωση, η δυσανεξία στην ζέστη και η σημαντική απώλεια βάρους που δεν συνοδεύεται συνήθως από απώλεια της όρεξης. Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με υπερθυρεοειδισμό κατά την αντικειμενική εξέταση συχνά διαπιστώνεται, συνήθως διογκωμένος θυρεοειδής αδένου, ομαλός ή οζώδης (βρογχοκήλη), θερμό και υγρό δέρμα, εξόφθαλμος, ταχυκαρδία και τρόμος των χεριών και σε πολλούς ασθενείς παρατηρείται ζωηρό υγρό, στίλβον όμμα, (λαμπερό βλέμμα). Οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό δεν είναι απαραίτητο να

εμφανίζουν ταυτόχρονα όλα τα συμπτώματα, αλλά ανάλογα με την ηλικία και την κατάστασή τους μπορεί να παρουσιάσουν μόνο ένα από αυτά, (πχ. στους ηλικιωμένους ασθενείς χαρακτηριστική είναι η έντονη μυϊκή αδυναμία, ή οι αρρυθμίες).

### **Διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος και η αιμόσταση**

Η σχέση μεταξύ των ορμονών του θυρεοειδούς αδένος και του συστήματος πήξης του αίματος αναφέρεται σε μελέτες από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα (Squizzato A και συν.2007,). Έχουν προταθεί διάφοροι βιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι προσπαθούν να εξηγήσουν τις επιπτώσεις των ορμονών του θυρεοειδούς στη σύνθεση των παραγόντων πήξης του αίματος, καθώς και κατά πόσον οι αυτοάνοσες διεργασίες του θυρεοειδούς σχετίζονται με τις διαταραχές λειτουργίας του αιμοστατικού συστήματος και του μηχανισμού πήξης (Franchini M και συν. 2009, Erem C και συν.2009 ).

Οι διαταραχές της πήξης του αίματος και της ινωδολύσης σε ασθενείς που πάσχουν από κλινικά εμφανή υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό χαρακτηρίζονται από ήπιες έως μέτριες, και, σπάνια εμφανίζουν σοβαρές εργαστηριακές ανωμαλίες (π.χ. αιμορραγική διάθεση στον κλινικό υποθυρεοειδισμό, κυρίως λόγω της νόσου του von Willebrand τύπου I). Οι διαταραχές του μηχανισμού πήξης του αίματος είναι αναστρέψιμες σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την θεραπευτική υποκατάσταση και της ορμονικής δυσλειτουργίας, και γι'αυτό αυτό θεωρούνται ότι είναι συνήθως περιορισμένου ενδιαφέροντος από κλινική πρακτική. Κλινικές δοκιμές σε μεγάλες σειρές ασθενών είναι απαραίτητες για την καλύτερη αποσαφήνιση των αιμοστατικών διαταραχών σε ασθενείς με δυσλειτουργίες του θυρεοειδούς αδένος. Μελέτες ελέγχου έδειξαν ότι η επίδραση των διαταραχών λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος στον μηχανισμό της πήξης του αίματος και στην ινωδολύση, εξαρτάται κυρίως από το είδος της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος. Οι ασθενείς με κλινικά εμφανή υποθυρεοειδισμό, φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ εκείνοι με υπερθυρεοειδισμό κινδυνεύουν από θρόμβωση. Πολύ λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τις διαταραχές αιμόστασης σε ασθενείς με υποκλινικό

υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Υπάρχει ένας μικρός αριθμός από μελέτες οι οποίες έχουν δείξει διάφορες ανωμαλίες της πήξης και της ινωδόλυσης σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό (Gardikas et al, 1972; Edson et al, 1975 and O'Regan & Frong, 1978). Η νόσος του Von Willebrand είναι η πιο συχνή σχετική διαταραχή της πήξης του αίματος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό (Dalton RG και συν.1990, Thornton JG και συν. 198, Franchini M, και συν 2005)., and it is mainly Οι διαταραχές αυτές χαρακτηρίζονται κυρίως από μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του παράγοντα του von Willebrand και των επιπέδων της ριστοκετίνης .

Έχει διαπιστωθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός από ενδοκρινικές παθήσεις, ευθύνονται για διαταραχές της αιμόστασης που εμφανίζονται κλινικά με τη μορφή εκχυμώσεων, επίσταξης, ή αιμορραγίας από τους βλεννογόνους. Επειδή ο **υποθυρεοειδισμός**, μπορεί να έχει ήπια κλινική συμπτωματολογία, η διάγνωση των διαταραχών της πήξης του αίματος είναι δύσκολη, δεδομένου ότι συνήθως δεν ελέγχεται πάντοτε με τις συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις.

Η ορθή διάγνωση δεν καθορίζεται συνήθως από την αιμορραγική διάθεση των ασθενών, αλλά διαπιστώνεται τυχαία σε μεγάλες μετατραυματικές ή μετεγχειρητικές αιμορραγίες. Σε μία μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών (1342) με διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα, που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή, στον προεγχειρητικό έλεγχο, που συμπεριλάμβανε τον χρόνο προθρομβίνης (PT), τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), τον αριθμό και τον έλεγχο λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, διαπιστώθηκε ότι μόνο 39 ασθενείς δηλ.το 2,9% εμφάνιζαν διαταραχές της πήξης του αίματος, και οι 35 από αυτούς έπασχαν από τη νόσο του von Willebrand (Franchini M, και συν 2004). Αυτό δείχνει ότι η νόσος του von Willebrand αποτελεί την πρώτη ένδειξη ενός αδιάγνωστου υποθυρεοειδισμού, και γι' αυτό στα άτομα που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα του παράγοντα του von Willebrand στο πλάσμα, θα πρέπει να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών



ορμονών στο αίμα και η λειτουργική κατάσταση του θυρεοειδή. (Franchini M, και συν 2005).

Η παθογένεση του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς με νόσο του von Willebrand είναι ακόμα και σήμερα ασαφής. Οι πιο πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι η μείωση σύνθεσης της πρωτεΐνης του παράγοντα von Willebrand ή μια μειωμένη απάντηση σε αδρενεργική διέγερση, δύο καταστάσεις που θεωρούνται υπεύθυνες για την αύξηση της απελευθέρωσης του παράγοντα von Willebrand από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Franchini M, και συν 2004, Bruggers CS και συν 1994). Εκτός από τα μειωμένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand στο πλάσμα, οι ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό συνήθως έχουν μικρό αριθμό μεγακαρυοκυττάρων, λόγω σοβαρού βαθμού αναστολής της παραγωγής αυτών, από την ανάπτυξη μυξοιδήματος στο μυελό των οστών (Ford HC & Carter JM 1990). Σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό επίσης έχουν αναφερθεί σημαντικές ποιοτικές ανωμαλίες των αιμοπεταλίων (Myrup B. και συν., 1995, Edson JR και συν. 1975). Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 21 ασθενείς με υποθυρεοειδισμό μετά από θυρεοειδεκτομή, παρατήρησαν διαταραχές της δραστηριότητας και της συσσώρευσης στα αιμοπετάλια που αφορά στην ριστοκετίνη (Gardikas et al, 1972; Edson et al, 1975 and O'Regan & Frong, 1978), στο κολλαγόνο και στην αδρεναλίνη, η οποία όμως αποκαταστάθηκε πολύ γρήγορα μετά τη θεραπεία υποκαταστάσεως με χορήγηση της L-θυροξίνης (Palareti και συν 1989). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν μία σημαντική παράταση του χρόνου ροής, και μειωμένη ανταπόκριση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων με ριστοκετίνη, και αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ως απάντηση στην 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) σε μια ομάδα 19 ασθενών με υποθυρεοειδισμό, σε σύγκριση με ευθυρεοειδικούς μάρτυρες (Myrup και συν. 1995).

Οι αιμοστατικές διαταραχές ομαλοποιούνται μετά από θεραπεία με L-θυροξίνη (L-T<sub>4</sub>) γεγονός που υποδηλώνει ότι η παραταση της πρωτογενούς αιμόστασης που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό μπορεί να είναι άμεση συνέπεια ορμονικής δυσλειτουργίας. Όσον αφορά τις

ανωμαλίες πήξης και ινωδολύσης (Erem, 2011) σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό, διάφοροι συγγραφείς αναφέρουν ότι αυτές οφείλονται στη σημαντική μείωση των επιπέδων και της δραστηριότητας των παραγόντων πήξης VIII, IX και XI (Egeberg και συν 1963, Simone και συν.1965). Αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα VIII (αιμοφιλία A) μπορούν να οδηγήσουν περιστασιακά σε υποθυρεοειδισμό όπως και οι χρόνιες αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες.

#### **Αιμοπεταλιακοί δείκτες σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς**

Αριθμ. Αιμοπεταλίων:	Ανεπηρέαστος- χωρίς μεταβολή ή Ελαττωμένος ή Αυξημένος
Συσσώρευση αιμοπεταλίων:	Ελαττωμένη
Συγκόλληση αιμοπεταλίων:	Ελαττωμένη
Παραγωγή θερμοκρασίας:	Ελαττωμένη
MPV:	Ανεπηρέαστος- χωρίς μεταβολή ή Ελαττωμένος ή Αυξημένος
PDW:	Ανεπηρέαστος- χωρίς μεταβολή ή Ελαττωμένος ή Αυξημένος
Χρόνος ροής αίματος:	Αυξημένος
Απάντηση στην ασπιρίνη:	Μη φυσιολογική

Πίνακας:1. Αιμοπεταλιακοί δείκτες σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς (Ford H.C. and Carter 1990)

Σε μελέτες που αφορούν στο ινωδολυτικό σύστημα σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό ανφέρεται μια αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα του πλάσματος που έχει σχέση με τα χαμηλότερα επίπεδα της αλφα-2

αντιπλασμίνη και των d-διμερών (Chadarevian και συν.1998). Άλλες μελέτες ασθενών και μαρτύρων επιβεβαίωσαν την παρουσία μειωμένης ινωδολυτικής δραστηριότητας σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (Erem, 2011) υποστηρίζοντας ότι αυτή η κατάσταση θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Gomborg-Maitland & Frishman, 1998). Διαταραχές που αφορούν στον αριθμό και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με εμφανή πρωτοπαθή υπερθυρεοειδισμό (Farid NR, και συν, 1976 Erem C, και συν 2002). Ένας αριθμός από μελέτες σε ασθενείς εμφανίζουν συσχέτιση μεταξύ υπερθυρεοειδισμού και της ιδιοπαθούς ή αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας (AITP) (Hymes K, και συν.1981, Hofbauer LC και συν. 1997) και άλλοι ανέφεραν ότι το 14,2 % δηλ. 6 από 42 ασθενείς με ιδιοπαθή ή αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα ανέπτυξαν υπερθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της μελέτης (Marshall και συν.1967) ενώ άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το 80% των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό και θρομβοπενία είχε αυτοαντισώματα κατά των αιμοπεταλίων (Cordiano και συν 1998). Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι ήπιες έως μέτριες διαταραχές δραστηριότητας του μηχανισμού πήξης και ινωδολύσης που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κλινικό υπερθυρεοειδισμό, προδιαθέτουν τους ασθενείς αυτούς σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και όχι σε μια αυξημένη αιμορραγική διάθεση (Franchini M, και συν 2005). Αύξηση στα επίπεδα του παράγοντα VWF στο πλάσμα με αυξημένη δραστηριότητα στη λειτουργία των αιμοπεταλίων σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς σε σύγκριση με ευθυρεοειδικά άτομα αναφέρονται σε μελέτη του Homoncik και συν.2000) .

Οι αλλαγές που διαπιστώνονται σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό δηλαδή αύξηση των επιπέδων των παραγόντων πήξης II, VII, VIII και X στο πλάσμα διορθώνονται μετά θεραπεία με μεθιμαζόλη (Loeliger και συν. 1964, Rogers και συν.1982). Επίσης σε ένα μεγάλο δείγμα από 1329 τυχαία επιλεγμένους ενήλικες εξωτερικούς ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, παρατηρήθηκε μείωση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και υψηλότερα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα σε σύγκριση με ευθυρεοειδικούς μάρτυρες. Σε άλλη μελέτη ασθενών με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό

αναφέρθηκε ότι διαπιστώθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις του παράγοντα X, που είναι ένας δείκτης της υπερπηκτικότητας του αίματος (Erem C. και συν. 2006). Οι ίδιοι συγγραφείς που μελέτησαν την πήξη του αίματος και την ινωδολύση σε 41 ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό (Erem C, και συν. 2002) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου, του παράγοντα IX και του παράγοντα VWF στο πλάσμα σε συνδυασμό με μειωμένα επίπεδα της πλασμίνης και μειωμένη ινωδολυτική δράση σε σύγκριση με ευθυρεοειδικούς μάρτυρες (Morishita E και συν 1998, Chadarevian R και συν 1999).

## ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Τα **αιμοπετάλια** ή **θρομβοκύτταρα (TCs)**, ανήκουν στην κατηγορία των έμμορφων συστατικών του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα, λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα). Τα **αιμοπετάλια** είναι απύρρηνα μικρά, σφαιρικά, αποπεπλατυσμένα δισκοειδή, ωοειδή ή επιμήκη σωματίδια με διάμετρο 2 έως 4  $\mu\text{m}$ , περίπου το 1/3 με 1/4 αυτής των ερυθροκυττάρων. Παράγονται στον μυελό των οστών (περίπου  $10^{11}$  ημερησίως) μέσα από μία οδό εξελικτικής κυτταρικής διαφοροποίησης (White JG 1993). Συνήθως αποθηκεύονται στο σπλήνα και ο αριθμός τους φυσιολογικά στο περιφερικό αίμα ανέρχεται σε  $150.000-450.000/\text{mm}^3$ . Στους συνήθεις αιματολογικούς ελέγχους σε κάθε δείγμα αίματος από τους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές παρέχονται προσεγγιστικά οι μέσες βασικές μορφολογικές παράμετροι (δείκτες) των αιμοπεταλίων.

<b>MPV (Mean Platelet Volume)</b>	Μέσος όγκος αιμοπεταλίων σε μονάδες fl	7,7-11,2 fl
-----------------------------------	--	-------------

Αποτελεί σημαντικό **δείκτη του όγκου των αιμοπεταλίων** και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση αιματολογικών και αιμορραγικών διαταραχών.

<b>PDW (Platelet Distribution Width)</b>	Εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων σε μονάδες fl	12-28 fl
--	---	----------

**Δείκτης μεγέθους αιμοπεταλίων** (αναλογία μεγάλων αιμοπεταλίων). Είναι ένας χρήσιμος δείκτης διερεύνησης αιμορραγικών διαταραχών.

<b>PLCR (Platelet Large Cell Ratio)</b>	%	0.190-0.290
---	---	-------------

Δείκτης αναλογίας των αιμοπεταλίων μεγάλου μεγέθους. Είναι χρήσιμος για τη διερεύνηση αιμορραγικών διαταραχών.

Οι παράμετροι αυτές μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμους προγνωστικούς δείκτες, όχι μόνο για παθήσεις του μυελού των οστών όπως η θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση, η οξεία λευχαιμία, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, αλλά και για άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η προεκλαμψία και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η μορφολογία των αιμοπεταλίων είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη λειτουργία τους και σε πολλές παθολογικές καταστάσεις στις οποίες εμπλέκονται τα αιμοπετάλια, οι μορφομετρικοί δείκτες αυτών μεταβάλλονται. Οι μεταβολές αυτές μπορούν να αξιοποιηθούν από τον κλινικό ιατρό στην εξαγωγή συμπερασμάτων για την παθογένεια και την πορεία της νόσου. Ωστόσο, και παρά τον αυξανόμενο όγκο βιβλιογραφίας που αναφέρεται στην κλινική τους χρησιμότητα, δεν αξιολογούνται σε ευρεία κλίμακα στην κλινική πράξη. Αυτό ίσως οφείλεται στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων που δίνουν διαφορετικά εργαστήρια, εξαιτίας της διακύμανσης προαναλυτικών παραγόντων που επηρεάζουν τη μέτρησή τους.

Ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) με φυσιολογικές τιμές να κυμαίνονται μεταξύ 7.7 - 11.2 fl.(Briggs C και συν.2007), μπορεί να σχετίζεται με την δραστηριότητα αυτών, γιατί τα μεγαλύτερα αιμοπετάλια είναι πιο δραστικά ενζυματικά και αιμοστατικά (Gasparyan AY και συν.2011, Bath PM και συν.1996). Περιέχουν περισσότερα προθρομβωτικά μόρια (ο παράγοντας αιμοπεταλίων  $PGF_4$  και η σεροτονίνη), και έχουν αυξημένη ικανότητα συσσώρευσης με τη δράση της 5'-αδενοφωσφορικής αδενοσίνης ADP(Coller BS 1989, Sims PJ και συν.1991, Hunter RW και συν.2009, Gasparyan AY και συν.2011, Martin JF και συν.1991) .Ο αυξημένος μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή προθρομβωτική κατάσταση μέσω της θρομβοξάνης  $A_2$  ( $TXA_2$ ) και  $TXB_2$  και της αυξημένης έκφρασης των μορίων προσκόλλησης, της P-σελεκτίνης και της γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa σε συνδυασμό με την απελευθέρωση της β-θρομβοσφαιρίνης (Giesen PL και συν.1999, McEver RP και συν. 1989, 1990, Harwell DW, και συν. 1999, Gasparyan AY και συν.2011, Bath PM και συν.1996).

Υψηλός δείκτης PDW είναι ενδεικτικό αυξημένης ετερογένειας όγκου αιμοπεταλίων, ενώ χαμηλός PDW παρατηρείται σε ομοιογενή πληθυσμό. Στα φυσιολογικά άτομα ο δείκτης PDW σχετίζεται άμεσα και γραμμικά με τον MPV.

Σε καταστάσεις ανώμαλης θρομβοποίησης, η ετερογένεια των αιμοπεταλίων αυξάνεται και αυτό αντανακλά σε αυξημένο PDW, ενώ ο δείκτης MPV μπορεί να παραμένει φυσιολογικός. Ο δείκτης PLCR αντιστοιχεί στο λόγο του αριθμού των αιμοπεταλίων με μέγεθος μεγαλύτερο από το κατώφλι των 12 fl προς τον συνολικό αριθμό των αιμοπεταλίων.

Οι παράγοντες που καθορίζουν τον όγκο των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα είναι οι παρακάτω:

1. Η ηλικία των αιμοπεταλίων
2. Η ετερογένεια και η ωριμότητα του μεγακαρυοκυτταρικού πληθυσμού στο μυελό των οστών
3. Η περιφερική κατακράτηση στον σπλήνα. ( Patel SR και συν. 2005).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων διατηρείται σταθερός, επειδή η παραγωγή τους ελέγχεται από την ρυθμιστική δράση της θρομβοποιητίνης ή του παράγοντα TSF στον ερυθρό μυελό των οστών.

Όταν ο αριθμός αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα είναι κάτω από τα φυσιολογικά όρια δηλ. για τιμές από:

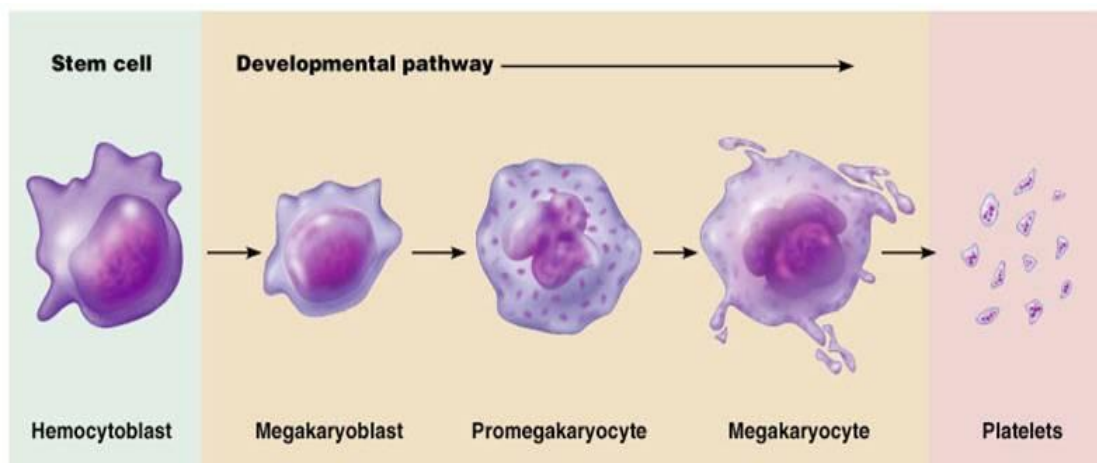
150.000-50.000/mm<sup>3</sup> συνήθως δεν υπάρχουν συμπτώματα,

50.000-20.000 /mm<sup>3</sup> παρατηρείται έναρξη συμπτωματολογίας

20.000-10.000/mm<sup>3</sup> η κατάσταση είναι σοβαρή, απειλητική για τη ζωή (life threatening), και όταν ο αριθμός τους είναι <10.000 (σοβαρού βαθμού θρομβοπενία) τότε ο ασθενής εμφανίζει αυξημένη αιμορραγική διάθεση και υπάρχει κίνδυνος απρόκλητης (spontaneous) ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Όταν ο αριθμός είναι πάνω από τα φυσιολογικά όρια (θρομβοκυττάρωση) υπάρχει κίνδυνος θρομβώσεων και απόφραξης των αγγείων (Η θρομβοκυττάρωση ως παθολογική κατάσταση, ορίζεται αυθαίρετα όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι > 450.000 / mm<sup>3</sup> ή  $\mu\text{L}$ , τιμή που έχει επιλεγεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και από ερευνητές ως ένα από τα κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση των βασικών θρομβοπαθειών).

Οι συνήθεις επιπλοκές της θρομβοκυττάρωσης περιλαμβάνουν θρόμβωση και αιμορραγία. Η φλεβική θρόμβωση μετά από σπληνεκτομή συνδέεται συνήθως με αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων (PLT > 600.000 έως 800.000 /  $\mu\text{L}$  σύμφωνα με τους Hayes DM και συν. 1963, Hirsh J και συν. 1966) και εμφανίζεται περίπου στο 5% των ασθενών (Palwasha N. Khan και συν. 2009 Stamou KM και συν. 2006) ενώ η θρομβοκυττάρωση ευθύνεται, με μικρότερη συχνότητα, για την αρτηριακή θρόμβωση που οδηγεί σε εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (Kim BJ και συν. 2005, Daya SK και συν. 2004). Ανεξάρτητα από την αιτία, η θρομβοκυττάρωση οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Στην πρώτη γραμμή της θεραπείας είναι η χορήγηση φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη, που δρουν κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Για ακραίες περιπτώσεις θρομβοκυττάρωσης με ενδείξεις αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης, στους ασθενείς μπορεί να χορηγηθούν κυτταρομειωτικοί παράγοντες όπως η υδροξουρία ή αναγρελίδη με παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων (Harrison CN και συν. 2005, Storen EC και συν. 2001).



Εικ.11.Σχηματική παράσταση της οδού παραγωγής των αιμοπεταλίων (θρομβοκυττάρων)

Η εξέλιξη των αρχέγονων κυττάρων σε αιμοπετάλια στον ερυθρό μυελό των οστών γίνεται ακολουθώντας την παρακάτω σειρά διαφοροποιήσεων :

Πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο (PHSC)→μονοδύναμο αρχέγονο κύτταρο (CFUMeg)→μεγακαρυοβλάστη→προμεγακαρυοκύτταρο→μεγακαρυοκύτταρο



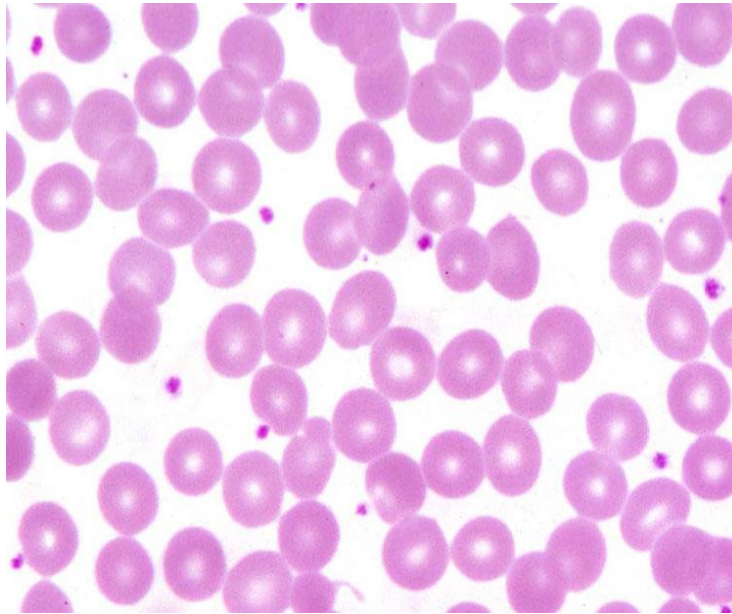
→αιμοπετάλιο. Τα μητρικά κύτταρα των αιμοπεταλίων είναι, συνεπώς, τα μεγακαριοκύτταρα, τα οποία είναι ευμεγέθη (30-90  $\mu\text{m}$ ), εντοπίζονται κατά κύριο λόγο, στο μυελό των οστών και εμφανίζουν το συνηθέστερο ικανή πολυπλοειδία (με περισσότερους του ενός πυρήνες που μπορεί να φθάσουν μέχρι και τους 16).

Τα μεγακαριοκύτταρα κατά τα στάδια της ωρίμανσης και της εξέλιξής τους, στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης εμφανίζουν πολλά επιμήκη ψευδοπόδια ("finger-like"), μέσα στα οποία εγκλωβίζεται μία ποσότητα του κυτταρικού παρεγχύματος (Italiano JE και συν. 1999). Με τη δημιουργία περισφίξεων και όταν αυτά αποκόπτονται δημιουργούνται τα αιμοπετάλια. Κάθε μεγακαριοκύτταρο μπορεί να δώσει 1.000 μέχρι 4.000 αιμοπετάλια στους ενήλικες (Kickler TS,2006). Μόνο τα 2/3 από τα παραγόμενα αιμοπετάλια απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος και το υπόλοιπο 1/3 συνήθως αποθηκεύεται στον σπλήνα. Όταν ένα ώριμο αιμοπετάλιο εισέλθει στην κυκλοφορία, έχει διάρκεια ζωής που κυμαίνεται φυσιολογικά από 7 έως 10 ημέρες (Becker RC,2008).

Μορφολογικά τα αιμοπετάλια είναι κύτταρα μικρού μεγέθους, δισκοειδή, με μορφή αμφίκυρτου φακού διαμέτρου από 1,5 έως 5  $\mu\text{m}$ , χωρίς πυρήνα, περιέχοντα ένα εκτεταμένο δίκτυο μικροσωληνίσκων καθώς και μεγάλο πλήθος συσταλτών πρωτεϊνών ακτίνης και μυοσίνης (Behnke O 1970, Nurden P και συν.1994). Όταν τα αιμοπετάλια δεν είναι ενεργοποιημένα, η κυτταρική τους μεμβράνη έχει πολλές πτυχώσεις προς την εσωτερική της πλευρά (George JN και συν. 1986, Michelson AD 1992). Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων η κυτταρική τους μεμβράνη εκπτύσσεται προς το μέρος του περιβάλλοντος αιματικού πλάσματος, αποκαλύπτοντας ένα πλήθος υποδοχέων διαφορετικής εξειδίκευσης τόσο ως προς τα κυκλοφορούντα μόρια, όσο και ως προς μόρια που ήδη ενυπάρχουν στα αιμοπεταλιακά κοκκία. Μέσα στους διάφορων τύπων υποδοχείς υπάρχουν και εκείνοι του Platelet Activating Factor (PAF), οι οποίοι είναι εξειδικευμένοι για το συγκεκριμένο φωσφολιπιδικό μόριο γλυκεριναιθερικής φύσεως, που είναι κρίσιμης σημασίας για τη διαδικασία της πήξης, μαζί και με άλλα φωσφολιπίδια (Suzuki H. και συν 1992, Marathe GK. Και συν 1999, Prescott St M και συν.2000)].

Ο παράγοντας TSF (θρομβοποιητίνη) επιδρά στις αιμοκυττοβλάστες με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, που στόχο έχει τη διατήρηση των ορίων της αιμοπεταλιακής παραγωγής σε επιθυμητά επίπεδα. Ο παράγοντας TSF (θρομβοποιητίνη) έχει σχέση με τον αριθμό των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων και με το αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός ή τα επίπεδά τους στον ορό του αίματος παραμένουν χαμηλά (Cramer EM. και συν.1997). Όταν μειώνεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων, τότε αυξάνονται τα επίπεδα της θρομβοποιητίνης στον ορό, έτσι ώστε παράλληλα να αυξηθεί η παραγωγή των αιμοπεταλίων. Η θρομβοποιητίνη παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρές ποσότητες στους νεφρούς και τον ερυθρό μυελό των οστών.

Σε διαφορετικό επίπεδο παραγωγής των αιμοπεταλίων συμμετέχει ένας άλλος ρυθμιστικός παράγοντας, ο Meg-CSA, ή παράγοντας διέγερσης των αποικιών των μεγακαρυοκυττάρων, που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των αιμοποιητινών. Ο παράγοντας αυτός με τη δράση του διεγείρει κυρίως τη μιτογόνο δραστηριότητα των ανώριμων κυττάρων, των μεγακαρυοβλαστών, συμβάλλει στην διαφοροποίηση των κυττάρων του τελικού σταδίου ωρίμανσης που εξελίσσονται σε μεγακαρυοκύτταρα, και επιπλέον ενισχύει τις βασικές λειτουργίες των μεγακαρυοκυττάρων (Kawahara RS και συν.1989). Η επίδραση διαφόρων ορμονών φαίνεται ότι παίζει κάποιο ρόλο στην παραγωγή των αιμοπεταλίων όπως αυτό συνάγεται από μελέτες σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με οιστρογόνα και οι οποίες δείχνουν μια αύξηση στον πληθυσμό των μεγακαρυοκυττάρων στον μυελό των οστών. Η ικανότητα των μεγακαρυοκυττάρων να συνθέτουν ένα ισχυρό μιτογόνο, τον παράγοντα (TGFbeta) στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, δείχνει ότι σε αυτά τα κύτταρα μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο η μεσολάβηση των οιστρογόνων προκαλώντας επιδράσεις στο μυελό των οστών (Bord S., και συν. 2000).



Εικ.12.Επίχρισμα αίματος σε πλακίδιο οπτικού μικροσκοπίου με ερυθρά αιμοσφαίρια και φυσιολογικά αιμοπετάλια (X 1000).

Κατά την δεκαετία του '90 αποδείχθηκε ότι η ευοδωτική δράση της IL-6 στην μεγακαρυοκυτταρική σειρά, ενισχύεται σημαντικά επί παρουσίας IL-3. Με πειράματα *in vitro* είχε φανεί αρχικά η ισχυρή δράση της (Brown KD και συν.1989, Kimura H και συν. 1990, Asano S και συν.1990), που δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους ερευνητές όταν χρησιμοποιήθηκε μόνη της, ενώ σε συνέργεια με την IL-3, ενισχύθηκε θεαματικά.

Οι διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων των διαφόρων ομάδων εξηγείται από τις διαφορές στις συνθήκες της καλλιέργειας αφενός, και της χρησιμοποιούμενης συγκέντρωσης της κυτταροκίνης αφετέρου.

Με καλλιέργειες προγονικών κυττάρων ομφαλίου λώρου σε μεθυλοκυτταρίνη αποδείχθηκε συνέργεια των δυο κυτταροκινών στον σχηματισμό αποικιών μεγακαρυοκυτταρικής σειράς. Οι συγγραφείς διατυπώνουν την υπόθεση ότι η IL-3 δρα σε πρωιμότερα στάδια ανάπτυξης και η IL-6 απαιτείται στη συνέχεια για επαγωγή του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των μεγακαρυοκυττάρων (Orpenheim JJ και συν.1991, Imai T. και συν, 1991).

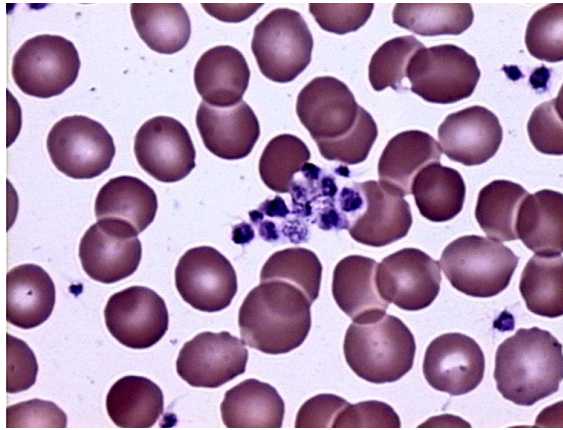
Η ανάπτυξη και τελική ωρίμανση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει και την έκφραση των υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια της κυτταρικής ή πλασματικής τους μεμβράνης. Οι υποδοχείς αυτοί διευκολύνουν την

προσκόλληση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, και προωθούν την εξέλιξη της σύνδεσης υποδοχέα-συνδέτη, μέσω αλληλεπιδράσεων στον αιμοπεταλιακό θρόμβο. Στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην υπενδοθηλιακή μήτρα, υπάρχουν αρκετοί υποδοχείς όπως τα σύμπλοκα γλυκοπρωτεϊνών και παραγόντων πήξεως του αίματος (GP Ib / V / IX, GP /VI, και GP Ia / Iia) οι οποίοι αποτελούν τα σημεία πρόσδεσης για τις διαλυτές πρωτεΐνες που υπάρχουν στην κυκλοφορία και οι υποδοχείς αυτοί είναι σημαντικοί για την φυσιολογική συσσώρευση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων.

Τα αιμοπετάλια καταστρέφονται φυσιολογικά κυρίως στον σπλήνα, και σε μικρότερο βαθμό στο ήπαρ και στους πνεύμονες. Υπολειπόμενη ή κακή λειτουργία του σπλήνα, σε απουσία αυτού λόγω σπληνεκτομής ή συγγενούς ασπληνίας, μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον αριθμό αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία. Αντίθετα, η υπερλειτουργία του σπλήνα (υπερσπληνισμός) μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη καταστροφή των αιμοπεταλίων και μείωση του αριθμού τους. Ερευνητές ανέφεραν ότι σε ασθενείς που πάσχουν από τη θρομβασθένεια του Glanzmann, η παρουσία των μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων μειώθηκε προοδευτικά στο 0,8% την 4<sup>η</sup> ημέρα, ποσότητα που αντιστοιχούσε σε ημιπερίοδο ζωής 2,6 ημέρες. Μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο Bernard Soulier διαπίστωσαν ότι την 1<sup>η</sup> ώρα μετά τη μετάγγιση, μόνο το 53% από τον πληθυσμό των αιμοπεταλίων αντιστοιχούσε σε φυσιολογικά αιμοπετάλια και παρατηρήθηκε μια προοδευτική καταστροφή μέχρι την 6<sup>η</sup> ημέρα γεγονός το οποίο αντιστοιχούσε σε ένα χρόνο ημισείας ζωής 4,6 ημέρες.

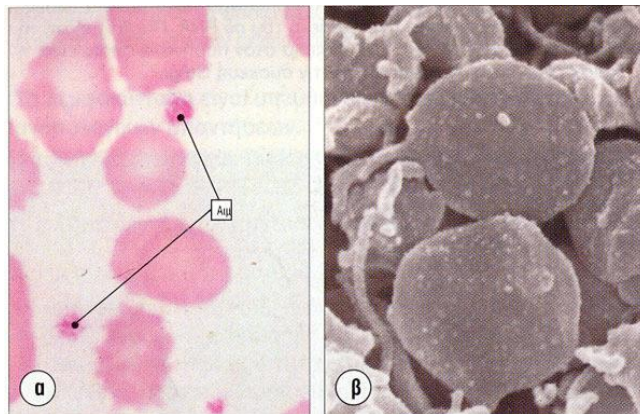
### **Η μορφολογία των αιμοπεταλίων**

Σε αντικειμενοφόρο πλάκα με επίστρωση αίματος που έχει υποστεί χρώση, τα αιμοπετάλια εμφανίζονται ως μικρά κυανέρυθρα κοκκία, ανάμεσα στα ερυθροκύτταρα με τη μορφή αθροισμάτων.



**Εικ.13.** Φωτογραφία από οπτικό μικροσκόπιο σε μεγάλη μεγέθυνση αθροίσματος αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα που έχουν υποστεί χρώση Wright .

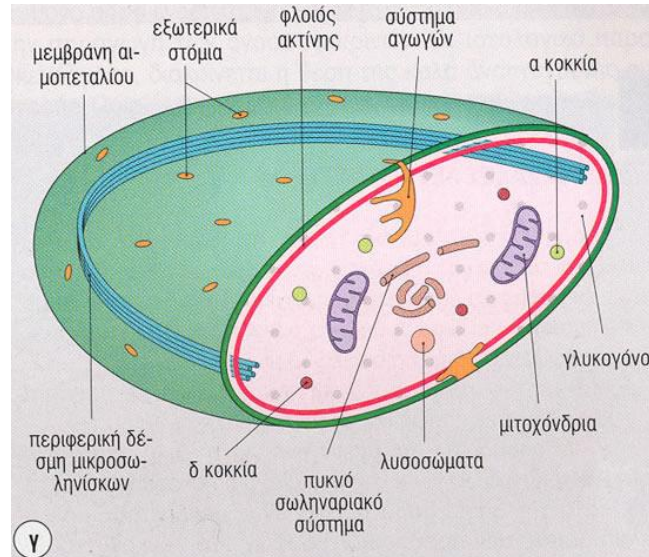
Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα χαρακτηρίζονται από δύο ομόκεντρες ζώνες, μια περιφερική αραιοχρωματική που ονομάζεται **υαλομερές** και μια κεντρική πυκνότερη ζώνη που ονομάζεται **κοκκιομερές** και περιέχει κοκκία χρώματος ερυθροϊώδους.



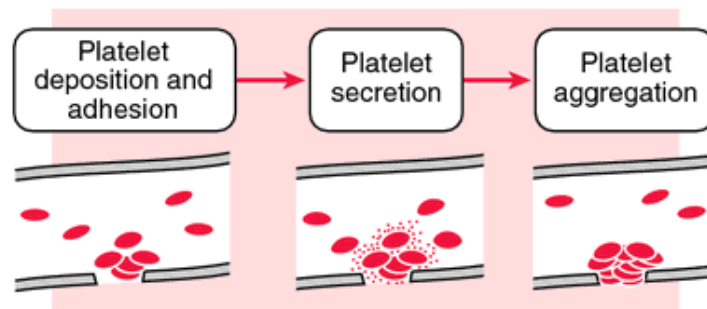
**Εικ.14.** α) Αιμοπετάλια (A) με διάμετρο 1,5-3-5μm, στο περιφερικό αίμα. β) Φωτογραφία ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης που απεικονίζει το λείο δισκοειδές σχήμα ενός αδρανούς αιμοπεταλίου.

Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα έχουν προσαρμοσθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να προσκολλώνται μεταξύ τους και με το τραυματισμένο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων και παράλληλα να προάγουν την παραγωγή της θρομβίνης. Οι δράσεις αυτές συμβάλλουν στην αιμόσταση με το σχηματισμό

αρχικά του αιμοπεταλιακού θρόμβου ο οποίος στη συνέχεια ενισχύεται με τη δράση της θρομβίνης και τη μετατροπή του ινωδογόνου σε δίκτυο ινώδους. Για την ολοκλήρωση όλων αυτών των διεργασιών τα αιμοπετάλια έχουν



Εικ.15. Σχηματική απεικόνιση της δομής του αιμοπεταλίου. Η κυτταρική του μεμβράνη φέρει έναν αναπτυγμένο γλυκοκάλυκα, που περιέχει μόρια απαραίτητα για την κυτταρική προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Επίσης υπάρχουν άφθονα εξωτερικά στόμια, που χρησιμεύουν για την επικοινωνία των αλληλοσυνδεόμενων μεμβρανών του ανοικτού συστήματος αγωγών



Εικ.16..Σχηματική παράσταση της απάντησης των αιμοπεταλίων(προσκόλληση, έκκριση κοκκίων και συσσώρευση) στην αγγειακή βλάβη. (From Malarkey and McMorow, 2000).

επιφανειακούς υποδοχείς οι οποίοι δεσμεύουν τις συγκολλητικές γλυκοπρωτεΐνες (GP) ( Soslau, G. και συν.2001). Η δράση των αιμοπεταλίων στον πηκτικό μηχανισμό, μετά από την έκθεσή τους σε φωσφολιπίδια και μικροσωματίδια (μικροκυστίδια) αρνητικά φορτισμένα, ενισχύεται από την απελευθέρωση και ενεργοποίηση του παράγοντα πήξης του αίματος V και των ειδικών υποδοχέων στην επιφάνειά τους για άλλους παράγοντες πήξης. Τα αιμοπετάλια λειτουργούν ως αποθήκες για πολλά χημικά μόρια που επηρεάζουν τη συμπεριφορά και τη λειτουργικότητά τους στη φλεγμονή, στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, στην ινωδόλυση και στην επούλωση των τραυμάτων.

Οι παράγοντες αυτοί απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια μπορούν να επηρεάζονται και να επικοινωνούν με άλλα κύτταρα του αίματος και τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω βιοχημικών αλληλεπιδράσεων. Έχει διαπιστωθεί ότι οι ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές των αιμοπεταλίων συνδέονται με διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Σε παθολογικές καταστάσεις, ο ανεξέλεγκτος σχηματισμός αιμοπεταλιακών θρόμβων μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των αγγείων – αποκλεισμό ροής αίματος (vasoocclusion) και ισχαιμική νέκρωση, όπως στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στα αποφρακτικά εγκεφαλικά επεισόδια. Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν σαφώς στην μετάσταση κακοήθων όγκων, μέσω συσσώρευσής τους από τα κυκλοφορούντα νεοπλασματικά κύτταρα, (Urral Abhineet και συν.2014, Athina Stravodimou and Ioannis A. Voutsadakis, 2013, Lian Lian, και συν. 2013, Honn K, και συν 1992, Terranova T, Choissone F, 1952, Lacour F και συν. 1955). Η ύπαρξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων ως σημείο υποκρυπτόμενης νεοπλασματικής νόσου είχε προταθεί ήδη από πολύ παλαιά (1865) εκ μέρους του Γάλλου γιατρού Armand Trousseau (Trousseau A. 1865, Billroth T. 1878, Varki A. 2007). Έκτοτε ένας μεγάλος αριθμός μελετών κατέδειξε την σημασία των αλληλεπιδράσεων μεταξύ αιμοπεταλίων και κυκλοφορούντων νεοπλασματικών κυττάρων στην διαδικασία της αιματογενούς μεταστατικής διασποράς (Jurasz P και συν 2004)

Η κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων φέρει έναν αναπτυγμένο γλυκοκάλυκα (14-20 $\mu$ m) ο οποίος περιέχει γλυκοζαμινογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες (White JG, 1993).

Αυτές περιλαμβάνουν:

α) Το σύμπλοκο GPIb / IX / V, το οποίο ενισχύει την πρόσφυση των αιμοπεταλίων μέσω σύνδεσης με τον παράγοντα von Willebrand ακόμη και σε συνθήκες υψηλής διάτμησης και ροής του αίματος και

β) Το σύμπλοκο υποδοχέα GPIIb / IIIa, το οποίο δρώντας επιλεκτικά μεσολαβεί στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και μέσω σύνδεσης του ινωδογόνου και του παράγοντα von Willebrand.

Το σύμπλοκο GPIc / IIa και η λαμινίνη συμβάλλουν επίσης στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων, όμως χωρίς ο ρόλος του να είναι πλήρως καθορισμένος.

Τα αιμοπετάλια, περιέχουν ένα σύστημα διαμεμβρανικών σωληναρίων μέσω του οποίου επικοινωνούν με το εξωτερικό περιβάλλον, η δε κυτταροπλασματική επιφάνειά τους μέσω των διαμεμβρανικών αγωγών συνδέεται με την ακτίνη (Hartwig JH και συν.1999). Αυτό το σύστημα των αγωγών όταν είναι ανοικτό διευκολύνει την απελευθέρωση του περιεχομένου των  $\alpha$ -κοκκίων (Rendu, F. και συν.2001). Τα μικροσωληνάρια βοηθούν στη διατήρηση του σφαιρικού ή ωοειδούς σχήματος των αιμοπεταλίων και αποπολυμερίζονται σε στοιχεία νηματίων, κατά τη φάση έναρξης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (Fox JE, 1993).

Σε μια περιοχή εσωτερικά της περιφερικής ζώνης των μικροσωληναρίων υπάρχει ένα άλλο πυκνό σωληναριακό σύστημα, το οποίο εκτείνεται σε όλο το υαλομερές. Οι ιστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι το σωληναριακό σύστημα, του οποίου η λειτουργία ακόμη και σήμερα είναι άγνωστη, περιέχει ένα ειδικό αιμοπεταλιακό ισοένζυμο υπεροξειδάσης (Jurk, K. και συν.2005).

Πιθανολογείται ότι το σύστημα αυτό μπορεί να αποτελεί τη θέση της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Με τη χρήση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων



έχουν ανιχνευθεί στο υαλομερές οι συσταλτές πρωτεΐνες, ακτίνη και μυοσίνη (θρομβοσθενίνη). Η ακτίνη φυσιολογικά βρίσκεται με τη μορφή μονομερών, αλλά μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και κατά την πήξη του αίματος πολυμερίζεται σε νημάτια και έρχεται σε επαφή με τη μυοσίνη, για το σχηματισμό ενός συσταλτού συστήματος (Hartwig JH και συν.1999). Το σύστημα αυτό, στο οποίο συμμετέχουν κι άλλα ινιδικά στοιχεία, συμβάλλει στην μετακίνηση, στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στη λειτουργία συστολής του θρόμβου αλλά και στην αποβολή του περιεχομένου των κοκκίων τους. Το κοκκιομερές της κεντρικής ζώνης περιέχει, μια ποικιλία κοκκίων, μικρό αριθμό μιτοχονδρίων, κοκκίων γλυκογόνου, ελάχιστα στοιχεία από τη συσκευή Golgi, λίγα ριβοσώματα και ενζυμικά στοιχεία για την αερόβια και αναερόβια γλυκόλυση (Picot D και συν.1994, Gerrard JM, και συν.1976).

Τα είδη των κοκκίων διακρίνονται σε :

#### **A-κοκκία (α granules).**

Είναι τα πολυπληθέστερα σε αριθμό, βρίσκονται στο κοκκιομερές και διακρίνονται με το οπτικό μικροσκόπιο. Τα **α-κοκκία** ποικίλλουν σε μέγεθος και σχήμα, έχουν διάμετρο 300-500 nm και περιέχουν ουσίες που είναι απαραίτητες για τον μηχανισμό της πήξης του αίματος. Οι ουσίες αυτές είναι:

Ο αιμοπεταλιακός παράγοντας 4 (PF<sub>4</sub>), που εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης, ρυθμίζει την διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων, συμμετέχει στην κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά και ενισχύει τη χημειοταξία των μονοκυττάρων και των ουδετερόφιλων (Niewiarowski S, και συν 1993. Niewiarowski S. 1994).

Ο παράγοντας **VIII** της πήξης του αίματος ή παράγοντας του **von Willebrand**, που είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία επάγει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στις θέσεις βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων.

Ο αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλιακής προέλευσης (PGF), που συμμετέχει στην έναρξη των διεργασιών για την επιδιόρθωση βλαβών των αγγείων (Deuel TF και συν.1986 Heldin C-H, και συν.1989).

Επίσης παράγοντες πήξης του αίματος όπως το ινωδογόνο και ο παράγοντας πήξης V, πρωτεΐνες όπως ινονεκτίνη και η γλυκοπρωτεΐνη θρομβοσπονδίνη. Η θρομβοσπονδίνη θεωρείται υπεύθυνη για τη συσσώρευση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων κατά το μηχανισμό της πήξης) (Coller BS και συν.1991, Fay WP και συν.1999).

Η **θρομβοσφαιρίνη B**, η δράση της οποίας δεν είναι ακόμη γνωστή, αλλά τα επίπεδά της στο ορό επηρεάζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (Mosher DF και συν. 1982, Schwartz BS 1989).

**Πυκνά κοκκία** (dense granules).

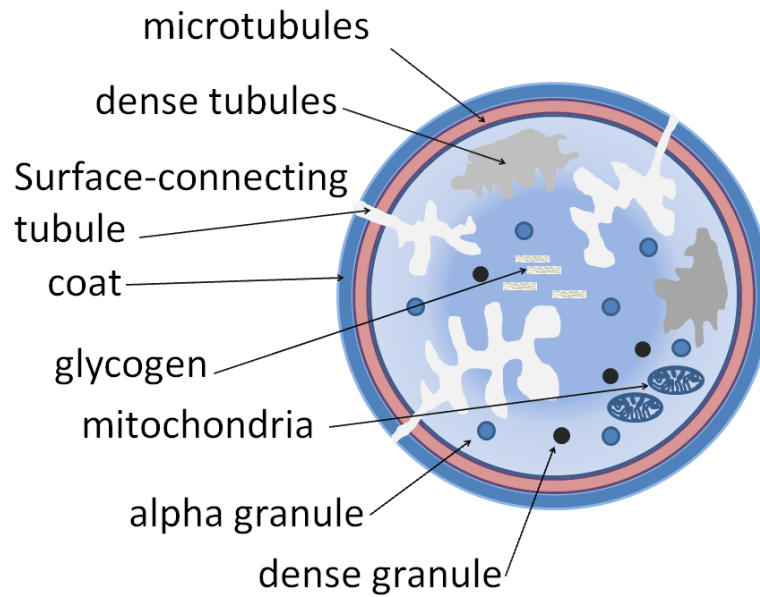
Τα **πυκνά κοκκία** των αιμοπεταλίων ή **δ-κοκκία**, έχουν διάμετρο 250-300 nm, είναι ηλεκτρονιοπυκνωτικά και περιέχουν:

Την θρομβοξάνη  $A_2$  ( $TXA_2$ ), τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) την σεροτονίνη, τα ιόντα ασβεστίου, την 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και το ATP, ουσίες εκ των οποίων οι τέσσερες πρώτες που αποτελούν ισχυρούς αγωνιστές της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (Coller BS 1989, Sims PJ, και συν.1991), ενώ το ATP συμπεριφέρεται ως αναστολέας της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης, όπως και άλλα φωσφορυλιωμένα μόρια φυσιολογικής προέλευσης (Karkabounas S και συν. 1992, Evangelou A και συν. 1990)

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ενισχύεται από την παραγωγή της θρομβίνης, που είναι επίσης ένας σημαντικός αγωνιστής των αιμοπεταλίων, μέσω κινητοποίησης του μηχανισμού πήξης του αίματος (Santos MT και συν.1991).

Τα **λυσσοσώματα** (λ-κοκκία)

Είναι κυστίδια με διάμετρο 175-250 nm που περιέχουν λυσοσωματικά ένζυμα (υπεροξειδιοσώματα), που χαρακτηρίζονται από την ενζυμική δραστηριότητα της υπεροξειδάσης.



Εικ.17.Δομή του αιμοπεταλίου με τα κοκκία και τους ενδοκυτταρικούς σχηματισμούς

### Ο παράγοντας του von Willebrand (VWF)

Ο παράγοντας von Willebrand (VWF) είναι ένα πολυμερές πρωτεΐνης. Παράγεται από τα μεγακαρυοκύτταρα στο μυελό των οστών και απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια (θρομβοκύτταρα) κατά τη διάρκεια της αιμόστασης, στη φάση σχηματισμού του σταθερού ινώδους θρόμβου (Ruggeri ZM, και συν. 2000).

Επίσης παράγεται από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και αποθηκεύεται σε ειδικά οργανίδια τα οποία είναι γνωστά ως σωμάτια Weibel-Palade. Χημικά σήματα, που προέρχονται από τα τραυματισμένα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, οδηγούν σε απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ροή του αίματος στην περιοχή ενός τραύματος έχει υψηλές τιμές διάτμησης και ο παράγοντας VWF, ανταποκρίνεται με ειδική διαμόρφωση και επέκταση σε μια επιμήκη μορφή (αρκετές εκατοντάδες μικρόμετρα σε μήκος), αποκαλύπτοντας τις θέσεις σύνδεσης, για το κολλαγόνο και τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων. (Savage B και συν 1996)

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει μία θετική συσχέτιση μεταξύ

των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand στο αίμα και της αυξημένης θνητότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα στηθάγχη και επαναλαμβανόμενα εμφράγματα του μυοκαρδίου.

### **Κινητική συμπεριφορά των αιμοπεταλίων σε συνθήκες *in vivo* αιματικής ροής**

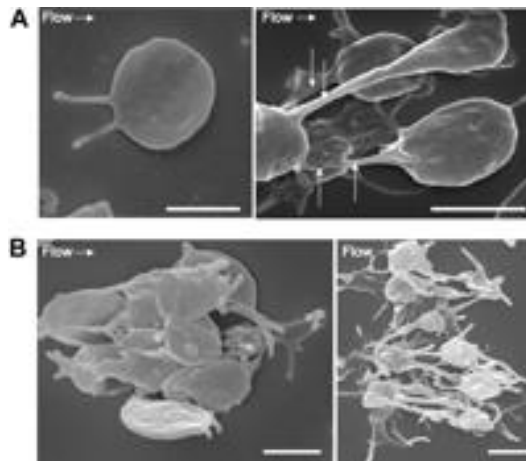
Από τα ευρήματα των ερευνών της θρόμβωσης σε πειραματόζωα το πιο εντυπωσιακό είναι η δυναμική που αναπτύσσει η συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vivo*. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του αρχικού σχηματισμού αιμοπεταλιακού θρόμβου είναι η υψηλή αναλογία των αιμοπεταλίων που ολισθαίνουν (μετακίνηση από το σημείο της αρχικής συνδέσεως) στο τραυματισμένο αγγειακό τοίχωμα και στην επιφάνεια των θρόμβων πριν τη διαμόρφωση σταθερής επαφής και πρόσφυσης (Kulkarni S και συν. 2000 Ni H και συν. 2003). Η συγκολλητική συμπεριφορά των αιμοπεταλίων μοιάζει με την μετακίνηση και την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε θέσεις φλεγμονής, όταν η αρχική πρόσδεση διαμεσολαβείται από την P-σελεκτίνη-PSGL-1 και η σταθερή πρόσφυση από τις  $\beta_2$  ιντεγκρίνες των λευκοκυττάρων (Ruggeri ZM 1997). Η μετατόπιση ξεκινάει και σταματά *in vivo* ανάλογα με τον τύπο και την έκταση της αγγειακής βλάβης, όταν ένα σημαντικό ποσοστό αιμοπεταλίων συνδέονται προσωρινά με την επιφάνεια του θρόμβου (Kulkarni S, και συν. 2000). Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την κινητική συμπεριφορά τους στην κυκλοφορία είναι η μορφολογία τους. Όσον αφορά στα λευκοκύτταρα, η σφαιρική τους μορφολογία είναι κατάλληλη για περιστροφική κίνηση (κύλιση) (Lawrence MB και συν. 1991).

.Οι πιο συνηθισμένοι τρόποι μετακίνησης των αιμοπεταλίων, τα οποία συμπεριφέρονται ως επίπεδοι δίσκοι, χαρακτηρίζονται από ένα μηχανισμό περιστροφικής κίνησης (flipping) πλευρά-προς-πλευρά ή από μια μορφή ολίσθησης (τροχού ή σφαίρας), που επιτρέπει την περιστροφική κίνηση του κυτταρικού σώματος (Lawrence MB και συν. 1991). Πρόσφατα με τεχνικές υψηλής ανάλυσης και απεικόνισης των αιμοπεταλίων *in vivo*, διαπιστώθηκε ότι η κίνησή τους κοντά στο τοίχωμα του αγγείου στο μεγαλύτερο ποσοστό

τους και στην επιφάνεια των θρόμβων, μοιάζει με τη μορφή κίνησης συρόμενων επίπεδων δίσκων (Maxwell MJ, και συν. 2007). Σε σχέση με τον περιστρεφόμενο δίσκο, τον τροχό ή τη σφαίρα τα αιμοπετάλια που σύρονται, μειώνουν τη δύναμη έλξης από τις ουσίες συνδέτες. Ένας επίπεδος δίσκος διαθέτει μεγάλη επιφάνεια επαφής με την επιφάνεια συγκόλλησης, και αυξάνει την δυναμική στις πολυσθενείς συγκολλητικές αλληλεπιδράσεις (Mody Na και συν. 2005, Reininger AJ και συν.2006, Maxwell MJ και συν.2007).

Μελετώντας την ολίσθηση των αιμοπεταλίων σε περιβάλλον συγκολλητικών ουσιών, φαίνεται ότι προσαρμόσθηκαν και έχουν αναπτύξει έναν μοναδικό μηχανισμό μετατόπισης ο οποίος ελαχιστοποιεί τις δυνάμεις της αντίστασης στην ομόλογη κόλλα. Σε συνδυασμό με τις μικρές διαστάσεις τους, αυτός ο μηχανισμός μετατόπισης παρέχει την δυνατότητα περιορισμού της απόσπασης (έκπλυσης) των εγκλωβισμένων αιμοπεταλίων, από τον αιμοπεταλιακό θρόμβο, κάτω από την επίδραση της ροής του αίματος (Dorheide SM και συν.2002). Ο μηχανισμός ολίσθησης φαίνεται ότι διευκολύνεται σε μεγάλο βαθμό από την εκβολή μικρών προεξοχών μεμβράνης (πρόσδεσης), οι οποίες μειώνουν ακόμη περισσότερο τις τιμές της διάτμησης και την έλξη των επιφανειακών συνδέσεων των αιμοπεταλίων. Πρόσφατες μελέτες για τις συγκολλητικές αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων σε συνθήκες αιματικής ροής θεωρούν ότι οι θέσεις πρόσδεσης της μεμβράνης, που είναι λείοι κύλινδροι της λιπιδικής διπλοστοιβάδας - προσεκβολές της κυτταρικής μεμβράνης, παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και τις αλληλεπιδράσεις συγκόλλησης μεταξύ των αιμοπεταλίων και της μήτρας (θεμέλιας ουσίας) ή των αιμοπεταλίων μεταξύ τους (Maxwell MJ, και συν. 2006, Reininger AJ και συν.2006). Παρόμοιες δομές με αυτές των αιμοπεταλίων έχουν αναφερθεί ότι υπάρχουν σε μία ποικιλία και άλλων κυττάρων, όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα ουδετερόφιλα, οι νευρώνες, οι ινοβλάστες, και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Evans Ea και συν. 1976 Schmidtke DW και συν. 2000, Girdhar G και συν.2004, Raucher D και συν.1999).

Πρόσφατα μελέτες υψηλής ανάλυσης στην απεικόνιση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης θρόμβου αποκάλυψαν την ύπαρξη μιας διαδικασίας δύο φάσεων της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η πρώτη φάση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είναι σχετικά ασταθής, αναστρέψιμη και εξελίσσεται ανάμεσα σε δύο δισκοειδή αιμοπετάλια ενώ η δεύτερη είναι σταθερή και σχετίζεται με αλλαγή του σχήματος και την έκκριση των κοκκίων των αιμοπεταλίων (Brass LF και συν. 2005). Η αρχική φάση της συσσώρευσης περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την συγκολλητική λειτουργία της γλυκοπρωτεΐνης GPIb και της ιντεγκρίνης  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , χωρίς την απαραίτητη παρουσία των διαλυτών αγωνιστών όπως είναι η 5'-διφωσφορική αδενοσίνη, η θρομβοξάνη  $A_2$  και η θρομβίνη (Jackson SP και συν. 2003 Nesbitt WS και συν. 2003).



Εικ.23. Απεικόνιση αιμοπεταλίων με ένα ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (Hitachi S570 Tokyo, Japan). Πρόσδεση μεμβράνης αιμοπεταλίου και μήτρας και συγκολλητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αιμοπετάλια. (This research was originally published in Maxwell et al. (2007).. Τροποποιήθηκε από Brass και συν. Hematology. 2010).

Οι φυλλοειδείς προσεκβολές της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσικής προσέγγισης των

αιμοπεταλίων, και αποτελούν το μηχανισμό της αυτοκρινούς ή παρακρινούς διέγερσης από τους τοπικά παραγόμενους αγωνιστές. Ο μηχανισμός αυτός συμμετέχει στον περιορισμό της επίδρασης της ροής αίματος, με τη μορφή «έκπλυσης» στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που εξελίσσεται προοδευτικά. Τελευταίες έρευνες έδειξαν ότι η πρόσδεση της κυτταρικής μεμβράνης αποτελεί βασικό μηχανισμό διατήρησης της αλληλεπίδρασης των αιμοπεταλίων με την επιφάνεια του θρόμβου χωρίς όμως να είναι απαραίτητη η συνολική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Brass LF και συν. 2005).

Η ινονεκτίνη (fibronectin) για πολλά χρόνια θεωρούνταν ότι παίζει δευτερεύοντα ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Σήμερα είναι γνωστό ότι η ανεπάρκεια της ινονεκτίνης του πλάσματος σε επίμυες δεν συνδέεται με διαταραχή στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων ούτε σχετίζεται με παρατεταμένο χρόνο ροής του αίματος (Sakai T. και συν. 2001). Η άποψη ότι η έλλειψη της ινονεκτίνης από το πλάσμα μειώνει το σχηματισμό θρόμβου σε συνθήκες φυσιολογικής ροής έχει αλλάξει μετά την διαπίστωση ότι στη διαδικασία συσσώρευσης των αιμοπεταλίων συμμετέχει ενεργά και μία άλλη μεταβλητή, η διάτμηση (Bastida E και συν. 1987).

Η ινονεκτίνη φαίνεται να επηρεάζει όλα τα στάδια της ανάπτυξης θρόμβου από την έναρξη σχηματισμού και την ανάπτυξη μέχρι τη διατήρηση της σταθερότητας αυτού (Ni H, και συν., Cho J και συν. 2006). Η ινονεκτίνη δεσμεύει και άλλες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όπως το ινωδογόνο και τη θρομβοσπονδίνη, με μια διαδικασία που μπορεί να αυξήσει τη σταθερότητα σύνδεσης και τις αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων μεταξύ τους αλλά και με τα λευκά αιμοσφαίρια (Cho J. και συν. 2006). Όπως συμβαίνει και με τον παράγοντα von Willebrand και η ινονεκτίνη αποδείχθηκε ότι υφίσταται διαμορφωτικές αλλαγές ως απάντηση στο μηχανικό στρες (Hynes RO και συν. 1999). Αυτές οι αλλαγές μπορεί να εξηγήσουν την εκλεκτική προτίμηση της ινονεκτίνης στην προώθηση του σχηματισμού θρόμβων κάτω από συνθήκες αυξημένων τιμών διάτμησης, υψηλής ταχύτητας ροής και παροχής αίματος (Olorundare OE, και συν. 2001).

### **Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.**

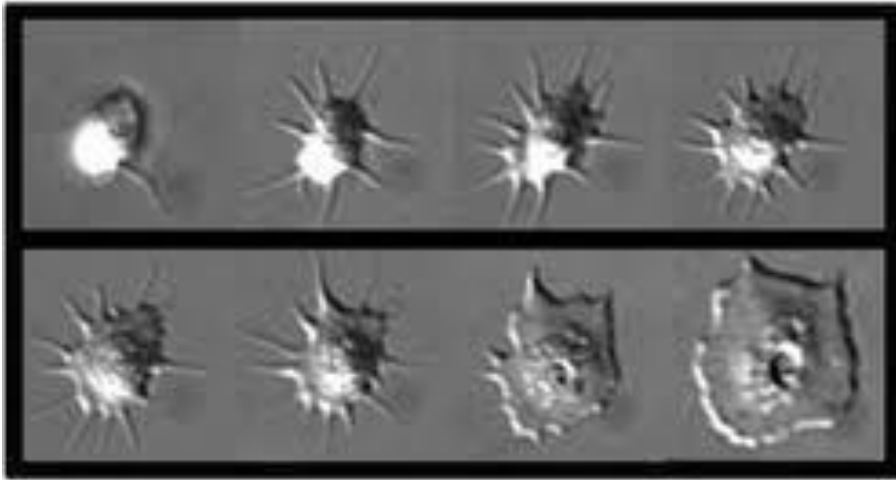
Τα αιμοπετάλια όταν ενεργοποιούνται αλλάζουν σχήμα, με ένα μηχανισμό που προκαλεί πολύπλοκες αλλαγές στο σκελετό της μεμβράνης τους και απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκίων (των  $\alpha$ , των πυκνών και των λυσοσωματίων). ( Deckmyn H και συν. 2003)

Η διαδικασία ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει:

1. Υποδοχείς και αγωνιστές όπως, την 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), την επινεφρίνη, τη θρομβίνη, το κολλαγόνο, τη θρομβοξάνη  $A_2$ , και τον παράγοντα ενεργοποίησής αιμοπεταλίων (PAF).
2. Μονοπάτια μεταγωγής σήματος όπως, της παραγωγής των  $\alpha$ -κοκκίων, του μεταβολισμού της φωσφοϊνοσιτόλης, της απελευθέρωσης του αραχιδονικού οξέως και της μετατροπής του σε θρομβοξάνη  $A_2$ , και της φωσφορυλίωσης σε κάποιες πρωτεΐνες στόχους.

Με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων παρατηρείται αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου το οποίο συντηρεί και προάγει την εξέλιξη της ίδιας της ενεργοποίησης. Τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης και της αλλαγής στη διαμόρφωση του υποδοχέα συμπλόκου GP IIb / IIIa, είναι η αποκάλυψη των θέσεων πρόσδεσης που έχουν υψηλή συγγένεια με το ινωδογόνο οι οποίες συμμετέχουν στην έναρξη συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκφράζουν στην επιφάνειά τους την P-σελεκτίνη, η οποία διαμεσολαβεί στις αλληλεπιδράσεις με άλλα έμμορφα στοιχεία του αίματος και κυρίως με τα λευκοκύτταρα. Η ενεργοποίηση είναι μια ουσιαστική διαδικασία στην εξέλιξη της φλεγμονής, της θρόμβωσης και της μετάστασης του καρκίνου.



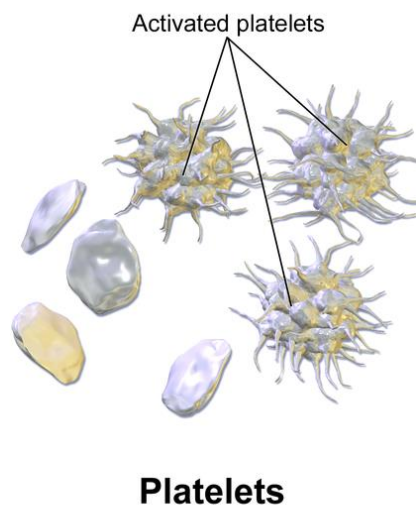


Εικ.18.Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων όπως διακρίνεται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Το ινωδογόνο συμβάλλει στην πρόσφυση των αιμοπεταλίων και μέσω ενός άλλου υποδοχέα της ιντεγκρίνης ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ). Το ινώδες, είναι επίσης ένα πρόσδεμα που εμπλέκεται με την πρόσφυση αιμοπεταλίων και έχει αναφερθεί ότι αλληλεπιδρά συνεργικά με τον παράγοντα von Willebrand για την προαγωγή της πρόσφυσης. Έχει αναφερθεί σε πρόσφατες μελέτες ότι μια νέα πρωτεΐνη που απομονώνεται από το σάλιο κουνουπιού *Anopheles stephensi*, φορέα της ελονοσίας, προκαλεί άμεση αναστολή του συμπλόκου GP VI ή GP Ia / IIa και διαταράσσει την διαδικασία συγκόλλησης αιμοπεταλίων-κολλαγόνου. Μελέτες σε πειραματόζωα (επίμυες) έδειξαν ότι η αντ αιμοπεταλιακή πρωτεΐνη (AAPP) των ανωφελών κουνουπιών μπορεί να αναστείλει *in vitro* και *ex vivo* την προσκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλούνται από το κολλαγόνο .

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε μορφολογικές αλλαγές, όπως η ανάπτυξη και επέκταση των φυλλοποδίων (filopodia) και των λεπτών αποπεπλατυσμένων απολήξεων ( lamellipodia) καθώς και ο πολυμερισμός της F-ακτίνης (Pula και συν.2006). Ο κύριος ρόλος έκφρασης της P-

σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων είναι η αλληλεπίδραση των γλυκοπρωτεϊνών με έναν συνδέτη της P-σελεκτίνης-1 (PSGL-1) που βρίσκεται στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων για το σχηματισμό της μεικτής συσσώρευσης αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων. Η μεικτή συσσώρευση αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων αντιπροσωπεύει την καθοριστική σχέση που υπάρχει ανάμεσα στη φλεγμονή και τη θρόμβωση κυρίως σε οξείες καταστάσεις όπως η στεφανιαία νόσος και τα θρομβοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια. Η Ga-lectin-1, μια ενδογενής λεκτίνη με ανοσορυθμιστικές ιδιότητες που επίσης παίζει βασικό ρόλο στην λειτουργία και στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συνεργεί με την 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και την θρομβίνη προάγοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επίσης η Ga-lectin-1 επάγει τον πολυμερισμό της F-ακτίνης, ρυθμίζει την P-σελεκτίνη, και



Εικ.19.Σχηματική παράσταση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων με εκβολή ψευδοποδίων (Wikipedia- platelets adhesion 2014)

την έκφραση της γλυκοπρωτεΐνης GpIIIa, οδηγώντας σε απόπτωση των μικροκυστιδίων και προκαλώντας διαμορφωτικές αλλαγές στο σύμπλοκο GPIIb / IIIa. Επιπλέον, η έκθεση σε αυτό το στάδιο της Ga-lectin-1 ευνοεί την ανάπτυξη της δημιουργίας συσσωματώματος λευκοκυττάρων-αιμοπεταλίων. Μία μηχανιστική ανάλυση αποκάλυψε την εμπλοκή των ιόντων ασβεστίου

$\text{Ca}^{2+}$  και την παρουσία νουκλεοτιδίων σε μία μεσολαβούμενη οδό, που ελέγχει την Ga-lectin-1 και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια δεσμεύουν γρήγορα άλλα αιμοπετάλια της κυκλοφορίας, μέσω της ιντεγκρίνης της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου, για να σχηματισθεί ένας θρόμβος.

Αν η συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την Ga-lectin-1 ανασταλεί πλήρως κατά την επεξεργασία των αιμοπεταλίων με EDTA, αυτό το αποτέλεσμα σημαίνει ότι σχετίζεται με την ενεργοποίησή τους και όχι με ένα απλό φαινόμενο συγκόλλησης.

Μετά την αρχική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αρχίζει η σύνθεση διαφόρων μεσολαβητών με κύριο εκπρόσωπο την θρομβοξάνη  $A_2$ , η οποία προκαλεί σύσπαση των αγγείων και μείωση της ροής του αίματος στην περιοχή της βλάβης. Ο στόχος της θρομβοξάνης είναι ο υποδοχέας TPA, που είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας που συνδέεται με Ο-πρωτεΐνες στην κυτοσολική πλευρά. Η θρομβοξάνη  $A_2$  είναι ένα λιπιδικό μόριο, του τύπου των προστανοειδών που συντίθενται στην μεταβολική οδό του αραχιδονικού οξέος από το ένζυμο συνθετάση της θρομβοξάνης (Kontogiorgis C<sup>1</sup>, Hadjipavlou-Litina D 2010).

Η σύνθεση της θρομβοξάνης  $A_2$  αναστέλλεται αποτελεσματικά με την επίδραση της ασπιρίνης, και το τελικό αποτέλεσμα είναι την εξασθένηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων .

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει την προσκόλλησή τους στον υπενδοθηλιακό χώρο. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια δεν προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των αγγείων, αλλά μόνο σε καταστάσεις που το αγγειακό τοίχωμα έχει υποστεί βλάβη και εκτίθενται στην κυκλοφορία του αίματος τα συστατικά του υπενδοθηλιακού χώρου, όπως το κολλαγόνο και ο παράγοντας von Willebrand.

Στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων όπως ήδη αναφέραμε βρίσκονται γλυκοπρωτεΐνες, οι ιντεγκρίνες, οι οποίες συνδέονται με το κολλαγόνο και τον παράγοντα von Willebrand οδηγώντας σε προσκόλλησή τους στο υπενδοθήλιο των αγγείων. Η συνάθροιση με αυτόν τον τρόπο

περισσότερων αιμοπεταλίων στον υπενδοθηλιακό χώρο, σχηματίζει αρχικά μια μονοκυτταρική στιβάδα στην περιοχή της βλάβης. Η δέσμευση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο προκαλεί την ενεργοποίησή τους, η οποία συνδυάζεται με αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, το οποίο προκαλεί την αλλαγή του σχήματός τους (από ομαλό δισκοειδές σε σφαιρικό με ψευδοπόδια), αλλαγές στο μεταβολισμό τους και αποκοκκίωση (Pollock W.K. και συν.1987). Η αλλαγή αυτή του σχήματος οδηγεί σε αύξηση της ενεργού επιφάνειας των θρομβοκυττάρων, της προσφερόμενης για αλληλεπιδράσεις με άλλα κύτταρα ή μόρια. Σε αυτή τη φάση ενεργοποιούνται και άλλες γλυκοπρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και ακολουθεί η φάση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, η οποία περιλαμβάνει και την μεταξύ τους συγκόλληση. Στη φάση αυτή εισέρχεται και το κολλαγόνο στο οποίο προσκολλώνται τα αιμοπετάλια καθώς και η απελευθέρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου  $Ca^{+2}$  που οδηγεί στην ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>), η οποία στη συνέχεια υδρολύει τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης, οδηγώντας στην αποδέσμευση του αραχιδονικού οξέος. Η απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής θρομβοξανής  $A_2$  και άλλων προστανοειδών μεταβολιτών. Η σύνθεση της θρομβοξανής  $A_2$ , αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα επιφανείας GPIIb / IIIa. Η θρομβοξανή  $A_2$  έχει ισχυρή αγγειοσυσταλτική δράση και λειτουργεί με πρόσδεση σε υποδοχείς εξειδικευμένους επάγοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, η οποία πυροδοτείται πιθανόν μέσω ιονοφόρησης ιόντων ασβεστίου τόσο εκ μέρους της TXA<sub>2</sub>, όσο και του σχηματιζόμενου φωσφατιδικού οξέος από τον μεταβολισμό των φωσφοϊνοσιτιδίων. Τα εισερχόμενα αλλά και τα απελευθερούμενα από τις ενδοκυττάρια αποθήκες ιόντα ασβεστίου ενεργοποιούν την κινάση των ελαφρών αλυσίδων της μυοσίνης (MLCK). Παράγοντες όπως ο PAF είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν το εν λόγω ένζυμο μέσω της απελευθέρωσης του ιονισμένου ασβεστίου  $Ca^{2+}$  τόσο των εναδοαιμοπεταλιακών αποθηκών όσο και του εξωγενώς εισαγομένου (Καρκαμπούνας Σ, διδακτορική διατριβή 1990). Η ενεργοποίηση αυτής της προαναφερθείσας κινάσης φωσφορυλιώνει την ελαφρά αλυσίδα της μυοσίνης η οποία στη συνέχεια αλληλεπιδρά με την ακτίνη, δίνοντας

ολοκληρωμένα λειτουργικά συμπλέγματα ακτινομυοσίνης, ικανά να δημιουργήσουν κινητικά φαινόμενα στον αιμοπεταλιακό κυτταροσκελετό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ραγδαία τροποποίηση της μορφολογίας και της κινητικής συμπεριφοράς των αιμοπεταλίων (Deckmyn, H., και συν 2003. Hirsch, E., και συν 2001). Δηλαδή η φωσφορυλίωση της εν λόγω πρωτεΐνης αντιπροσωπεύει ένα κρίσιμο σημείο που λειτουργεί ως σκανδάλη για την εκκίνηση όλων των λειτουργικών αντιδράσεων των αιμοπεταλίων ( Verhoeven Adrie J. M και συν. 1984, Verhoeven Adrie J. M. και συν.1985, Verhoeven Adrie J. M. και συν.1986, Akkerman Jan Willem N, και συν.1983, Holmsen Holm και συν.1974).

(βιβλιογραφία). Η φωσφορυλίωση της κινάσης των ελαφρών αλυσίδων της μυοσίνης πυροδοτεί την καταλυτική της δράση και κατά τα φαινόμενα, η ενεργοποιημένη αυτή πρωτεΐνη εισάγει πολλές από τις σημαντικές δομικές και λειτουργικές μεταβολές των αιμοπεταλιακών οργανιδίων και ειδικά του κυτταροσκελετού τους, οι οποίες υποβαστών τις κρίσιμες αιμοπεταλιακές αντιδράσεις (Akkerman Jan Willem N, και συν 1983, Zucher MB, Nachmias VT,1985). Ωστόσο, αμέσως μετά την χορήγηση εκάστου αγωνιστή, η έναρξη της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης, τόσο χρονικά όσο και από την αιτιολογική της πλευρά, αντιπροσωπεύεται από την αιφνίδια και κατακλυσμαία αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου, φαινομένου που ονομάζεται «οξειδωτική έκρηξη» (oxidative burst) (Kramer, P.A. και συν 2014, Schafer AI και συν 1982). Λογικά η οξειδωτική έκρηξη (ή εκρηκτική αναπνοή) ενδέχεται να εντείνει στο έπακρο την παραγωγή χημικής ενέργειας υπό την μορφή ATP, προκειμένου αυτή να χρησιμοποιηθεί για την συνολική διαδικασία των αιμοπεταλιακών αντιδράσεων (αλλαγή σχήματος, εκλυση περιεχομένου κοκκίων, συσσώρευση)( Verhoeven Adrie J. M και συν. 1984, Verhoeven Adrie J. M. και συν.1985, Verhoeven Adrie J. M. και συν.1986, Akkerman Jan Willem N, και συν.1983, Holmsen Holm και συν.1974 Akkerman Jan Willem N, και συν 1983, Zucher MB, Nachmias VT,1985).Ακόμη είναι επίσης πιθανό ότι μια ποσότητα αυτής της αύξησης στην κατανάλωση οξυγόνου σχετίζεται με την διέγερση της λειτουργίας μερικών οξειδωτικών ενζύμων, όπως η κυκλοξυγονάση και η λιποξυγονάση, τα οποία παράγουν υπεροξειδωμένους λιπιδικούς μεταβολίτες (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια), οι

οποίοι παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην όλη εκτέλεση των αιμοπεταλιακών λειτουργικών αντιδράσεων.

Υπάρχει μια κάποια ασάφεια σχετική με το κατά πόσον η γλυκολυτική παραγωγή ενέργειας ή η μιτοχονδριακή (αναπνευστική) ενεργειακή παραγωγή παίζει τον προεξάρχοντα ρόλο σε αυτήν την φάση της αιμοπεταλιακής λειτουργίας (αναπνοή ή γλυκόλυση;) αλλά μάλλον και οι δύο μεταβολικές οδοί είναι πολύ σημαντικές σε αυτή την κατάσταση. Αυτό καταδεικνύεται από τα εξής δεδομένα :

1. Τα αιμοπετάλια εξακολουθούν να λειτουργούν και να συσσωρεύονται σχηματίζοντας λευκούς θρόμβους ακόμη και όταν η μιτοχονδριακή αναπνοή έχει σταματήσει μέσω άμεσης χορήγησης κυανίου (επώαση τριών min). Αντιθέτως η συσσώρευση των αιμοπεταλίων καταργείται σταδιακά μέχρι πλήρους αδράνειας όταν η επώαση αυτών με διαλύματα κυανιούχων αλάτων παρατείνεται επί χρονικό διάστημα 60 min. Αυτό το φαινόμενο ενδεχομένως δηλώνει ότι η χημική ενέργεια, υπό την μορφήν ATP, που απαιτείται για την αλλαγή σχήματος, την έκλυση του περιεχομένου των κοκκίων και την συσσώρευση, φαίνεται ότι δεν παράγεται άμεσα από τα μιτοχόνδρια των αιμοπεταλίων ως πρώτη λειτουργική μεταβολή συνακόλουθη της ενεργοποίησής τους (Καρκαμπούνας Σπύρος, Ενδογενείς και Εξωγενείς Αναστολείς του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων, Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα 1990, Evangelou A και συν 1990, Karkabounas S και συν 1992). Βέβαια παρατηρούμε ότι τα πλυμένα αιμοπετάλια του κουνελιού όταν έχουν επωαστεί με κυανιούχο νάτριο και διεγερθεί άμεσα με PAF πραγματοποιούν όλες τις λειτουργικές τους αντιδράσεις (αλλαγή σχήματος, αντίδραση έκλυσης, συσσώρευση), αλλά το μέγεθος των λευκών θρόμβων είναι μικρό (πολυάριθμα μικρά συσσωματώματα ελάχιστων αιμοπεταλίων ανά συσσωμάτωμα), όπως φαίνεται από τα σχετικά συσσωρευογραφήματα (Καρκαμπούνας Σπύρος, Ενδογενείς και Εξωγενείς Αναστολείς του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων, Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα 1990., Evangelou A και συν 1990, Karkabounas S και συν 1992). Δηλαδή η κατάργηση της μιτοχονδριακής παραγωγής ATP μέσω δηλητηρίασης των αιμοπεταλίων με κυάνιο φαίνεται απλώς να παρεμποδίζει την δημιουργία

μεγάλων και κανονικών λευκών θρόμβων, πράγμα που σημαίνει ότι η αναπνευστικώς παραγόμενη στα μιτοχόνδρια χημική ενέργεια χρησιμοποιείται όχι για τον αρχικό σχηματισμό αλλά για την μεγέθυνση των θρόμβων και για την περαιτέρω οργάνωσή τους. Αυτό σημαίνει ότι η μεταβολική οδός της γλυκόλυσης, αλλά και τα αποθηκευμένα τριφωσφονουκλεοτίδια, είναι επαρκή για να προκαλέσουν όλες τις λειτουργικές αιμοπεταλιακές αντιδράσεις. Το συμπέρασμα αυτό ισχυροποιείται από τα εξής δεδομένα :

1. Η μη αντιστρεπτή συσσώρευση των αιμοπεταλίων από τον PAF καθίσταται αντιστρεπτή (καταργείται η αντίδραση έκλυσης των κοκκίων) ή και καταστέλεται εντελώς παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων δι-ιωδιο-οξεικού οξέος που αναστέλει την παραγωγή ATP από την γλυκόλυση. Η εν λόγω ουσία είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης, η οποία οδηγεί στην παραγωγή του 1,3-διφωσφογλυκερικού οξέος. Η εν λόγω ενζυμική αντίδραση είναι σημαντική για την φωσφορυλίωση του ADP προς ATP μέσω της γλυκολυτικής αλυσίδας (Καρκαμπούνας Σπύρος, Ενδογενείς και Εξωγενείς Αναστολείς του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων, Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα 1990, Evangelou A και συν 1990, Karkabounas S και συν 1992) .

2. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αναστέλλεται από ενδιάμεσους φωσφορυλιωμένους μεταβολίτες της γλυκολυτικής οδού, όπως το 2,3-διφωσφογλυκερικό οξύ, το 1,3-διφωσφογλυκερικό οξύ, αλλά και το 3-φωσφογλυκερικό οξύ. Επίσης μερικά άλλα φωσφορυλιωμένα μόρια, όπως η φωσφοσερίνη, η φωσφοθρεονίνη, αλλά και η τριφωσφορική αδενοσίνη αναστέλλουν την αιμοπεταλιακή συσσώρευση που προκαλείται με αγωνιστή τον PAF (Καρκαμπούνας Σπύρος, Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα 1990, Evangelou A και συν 1990, Karkabounas S και συν 1992).

3. Η χορήγηση PAF σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού ενεργοποιεί την γλυκογονόλυση και την υψηλή κατανάλωση οξυγόνου, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση 2,3-διφωσφογλυκερικού οξέος ή 1,3-φωσφογλυκερικού οξέος ή 3-φωσφογλυκερικού οξέος καταστέλλει τόσο την γλυκογονόλυση, όσο την συσσώρευση αλλά και μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου (Καρκαμπούνας

Σπύρος, Διδακτορική Διατριβή, Οκτώμβριος 1990, Evangelou A και συν 1990, Karkabounas S και συν 1992).

4. Η κατανάλωση οξυγόνου μειώνεται όταν αναστέλουμε την γλυκόλυση στα αιμοπετάλια, όπως και η γλυκογονόλυση, πράγμα που σημαίνει ότι η αναπνευστική έκρηξη σχετίζεται έμμεσα με την μοίρα των γλυκολυτικών μεταβολικών μέσω του κύκλου του Krebs και της αναπνευστικής μιτοχονδριακής αλυσίδας.

5. Υπάρχει το ενδεχόμενο ένα τμήμα της αύξησης της κατανάλωσης οξυγόνου να αιτιολογείται από την αύξηση της δραστηριότητας οξειδωτικών ενζύμων που χρησιμοποιούν το οξυγόνο ως υπόστρωμα.

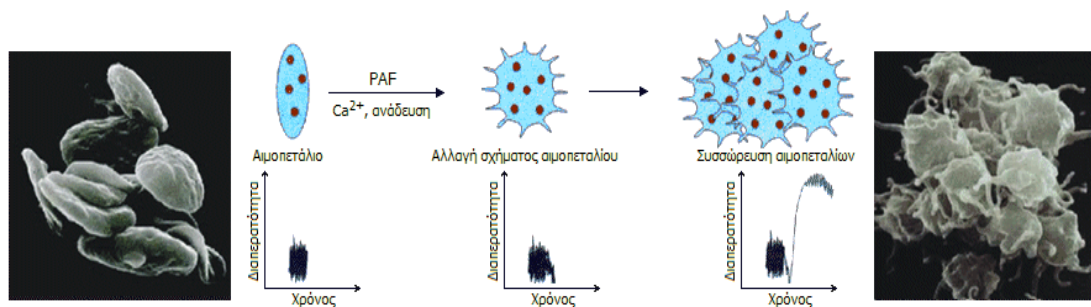
6. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών οι οποίες λειτουργούν ως εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών αναστέλει ισχυρά την αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Η αναστολή είναι ανεξάρτητη του χρησιμοποιούμενου αγωνιστή καθώς και της ενεργοποιούμενης οδού συσσώρευσης. Οι εκκαθαριστές των ελευθέρων ριζών που λειτουργούν ως αναστολής της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης είναι πολλοί και ποικίλοι, όπως το ασκορβικό οξύ, πολλές θειόλες ενδογενούς και εξωγενούς προέλευσης, αλλά και συνθετικά μόρια, όπως η τριμεταζιδίνη και η βισμούθειόλη. Είναι πολύ σημαντική η παρατήρηση ότι ουσίες οι οποίες λειτουργούν ως παγιδευτές της ηλεκτρονικής ιδιοστροφορμής (spin traps) και χρησιμοποιούνται ως μέσα χημικής ανάλυσης στην φασματοσκοπία συντονισμού ηλεκτρονικής ιδιοστροφορμής (Electron Spin Resonance ή ESR) αναστέλουν ισχυρά την αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Ακόμη ουσίες πολυφαινολικού τύπου, υποκαταστημένες φαινόλες, φλαβονοειδή και φαινολικά αντιοξειδωτικά αναστέλουν την συσσωρευτική δράση όλων των κύριων αγωνιστών των αιμοπεταλίων (Karkabounas S και συν 1991, Sofis G και συν 1994, Karkabounas S και συν 1996, Karkabounas S και συν 1997 Karkabounas S και συν 1997, Karkabounas S και συν 2006, Theoharis V και συν 2011, Toliopoulos I και συν 2011). Είναι πολύ σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι οι ως άνω ουσίες αναστέλουν επίσης τόσο την παραγωγή θρομβοξάνης από τα αιμοπετάλια του ανθρώπου *ex vivo*, αλλά επίσης οδηγούν και σε μια ανάλογη



απόκρυψη του υποδοχέα ινωδογόνου GP IIb IIIa από την εξωτερική αιμοπεταλιακή μεμβράνη (Karkabounas S και συν 2006, Theoharis V και συν. 2011, Toliopoulos I και συν 2011).

Μία από τις ουσίες οι οποίες αποτελούν κύριο αγωνιστή της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης είναι η 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) η οποία διεγείρει ακόμη περισσότερο τα αιμοπετάλια προκαλώντας αύξηση της συνολικής ενεργοποιήσεως του μηχανισμού πήξεως του αίματος (Rozalski Marcin και συν 2005). Η 5'-διφωσφορική αδενοσίνη είναι ο αντιπροσωπευτικός κύριος αγωνιστής της ομώνυμης οδού αιμοπεταλιακής συσσώρευσης (οδός του ADP) και περιέχεται σε μεγάλες ποσότητες μέσα στα αιμοπεταλιακά κοκκία. Ωστόσο το ADP απελευθερώνεται όχι μόνον μέσω της αντίδρασης έκλυσης των κοκκίων αλλά και προκύπτει και από την αποικοδόμηση του ATP από κύτταρα που ισχαιμούν ή καταστρέφονται, όπως συμβαίνει στο αγγειακό τραύμα. Το ADP που εξωθείται στον εξωκυττάριο χώρο από κατεστραμένους ιστούς ή από την αντίδραση έκλυσης των αιμοπεταλιακών κοκκίων, συνδέεται με υποδοχείς επιφανείας των γειτονικών αιμοπεταλίων και προκαλεί αυξημένη σύνθεση της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> μέσω της υδρόλυσης των φωσφογλυκεριδικών εστέρων των μεμβρανών προς αραχιδονικό οξύ και άλλα πολυακόρεστα αλειφατικά οξέα, εκ μέρους ενζύμων όπως η φωσφολιπάση A<sub>2</sub>, ή η φωσφολιπάση C. Το απελευθερούμενο αραχιδονικό οξύ με τη βοήθεια του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) των αιμοπεταλίων μετατρέπεται σε προστανοειδή μόρια, μεταξύ των οποίων και σε θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, η οποία κατόπιν εισάγει την αιμοπεταλιακή συσσώρευση σε όλο το φαινομενολογικό της εύρος (Rozalski Marcin και συν 2005, Fox SC, και συν 2004, Jin J, και συν. 2002). Ο ρόλος της 5'-διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει ερευνηθεί με την χρήση φαρμάκου Plavix (κλοπιδογρέλη), που είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα ADP (και εν γένει των πουρινεργικών υποδοχέων) και χορηγείται για την πρόληψη και τον έλεγχο των θρομβώσεων (Fox SC, και συν 2004, Walkowiak B και συν 2002, Gachet C, Cazenave JP, 2002,). Η 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) τροποποιεί την κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την έκθεση αυτής στο σύμπλοκο γλυκοπρωτεΐνης GPIIb-

GPIIIa,GPIIb-GPIIIa που αποτελεί έναν πολύ σημαντικό και εξειδικευμένο υποδοχέα για τον παράγοντα von Willebrand και το ινωδογόνο (fibrinogen) συμμετέχοντας στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η σημασία των γλυκοπρωτεϊνών της εξωτερικής επιφάνειας των αιμοπεταλίων και το σύμπλοκο GPIIb-GPIIIa στην ενεργοποίησή τους και στο μηχανισμό της πήξης του αίματος αποδεικνύεται από το γεγονός ότι κληρονομικές διαταραχές σε αυτό το επίπεδο έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη αιμορραγική διάθεση.



**Εικ.20.** Σχηματική παράσταση συσσώρευσης αιμοπεταλίων με τη δράση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Στις φωτογραφίες παρουσιάζεται η μορφή αιμοπεταλίων στη φυσιολογική τους κατάσταση (αριστερά) και των αιμοπεταλίων μετά την επίδραση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) .

Η πιο συχνή κληρονομική δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η **θρομβασθένεια Glanzmann** η οποία οφείλεται σε ελαττωματική παρουσία αυτού του συμπλόκου της πρωτεΐνης GPIIb. Η σημασία αυτού του συμπλόκου στη συνολική αιμόσταση αποδεικνύεται από τη χρήση των αντισωμάτων (χορηγούνται ως αντιπηκτικά π.χ. ReoPro®, αμποσιξιμάμπη) τα οποία δεσμεύουν και απενεργοποιούν αυτόν τον υποδοχέα. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποτελεί την απαραίτητη προϋπόθεση για την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου.

## Η πρόσφυση και η συγκόλληση των αιμοπεταλίων

Μετά την βλάβη του αγγειακού τοιχώματος και σε χρονικό διάστημα 1-3 δευτερόλεπτα, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στα εκτεθειμένα στοιχεία στην υπενδοθηλιακή περιοχή και αυτό αποτελεί το πρώτο στάδιο της αιμοστατικής απάντησης που θα οδηγήσει στο σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου (Kickler TS 2006). Η αρχική επαφή και συγκόλληση εξαρτάται από την ενεργοποίηση των διαφόρων υποδοχέων που βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής-πλασματικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων (Ramasamy I. 2004).

Το κολλαγόνο είναι το κύριο συστατικό στο υπενδοθήλιο των αγγείων και θεωρείται ότι συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Οι τοπικές συνθήκες ροής είναι επίσης σημαντική παράμετρος της συμπεριφοράς των αιμοπεταλίων. Το αίμα κινείται μέσα στα αγγεία, αλλά οι συνθήκες μπορεί να διαφέρουν, από πολλή χαμηλές ταχύτητες ροής, σχεδόν μηδενικές, έως εξαιρετικά υψηλές ταχύτητες ροής. Η ταχύτητα ροής του αίματος καθορίζει τη θέση των εμμόρφων στοιχείων του αίματος σε σχέση με το τοίχωμα του αγγείου. Η υψηλότερη συγκέντρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των άλλων μεγάλων κυττάρων του αίματος βρίσκεται στο κεντρικό τμήμα ενός υγρού κυλίνδρου που χαρακτηρίζεται από υψηλές ταχύτητες ροής, και η μεγαλύτερη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων βρίσκεται πιο κοντά στο τοίχωμα του αγγείου, όπου η ταχύτητες ροής είναι μικρότερες (Kroll MH και συν.1996). Σε συνθήκες χαμηλής ταχύτητας ροής, η αρχική σύνδεση και ο εγκλωβισμός των αιμοπεταλίων από το κολλαγόνο διευκολύνεται από έναν υποδοχέα-γλυκοπρωτεΐνη. Η σύνδεση αυτή διευκολύνεται από τον παράγοντα von Willebrand, και την P-σελεκτίνη (Wagner DD και συν. 2003 Aslam R, και συν.2006). Η ιντεγκρίνη  $\alpha_2\beta_1$ , υποδοχέας προσκόλλησης που είναι γνωστή ως σύμπλοκο GPIa / IIa, συνδέεται με το κολλαγόνο άμεσα. Η ιντεγκρίνη  $\alpha_2\beta_1$  παρόλο που δεν συμμετέχει στην αρχική πρόσδεση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο, εξακολουθεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην σταθερή προσκόλληση και

στερέωση των αιμοπεταλίων στον αιμοπεταλιακό θρόμβο (King, SM και συν.2002, Ramasamy I. 2004).

Η ιντεγκρίνη  $\alpha_2\beta_1$  όπως αναφέραμε παραπάνω συμμετέχει στην μεγάλης έκτασης προσκόλληση αιμοπεταλίων στην επιφάνεια του κολλαγόνου (Baumgartner HR και συν. 1972,1977, Nieswandt B και συν 2001). Οι υποδοχείς του κολλαγόνου και η ιντεγκρίνη  $\alpha_2\beta_1$  είναι απαραίτητοι για τη συσσώρευση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο εκτειθεμένο κολλαγόνο σε συνθήκες ροής του αίματος. (Alevriadou BR και συν.1994). Η συγκόλληση-προσκόλληση των αιμοπεταλίων, προάγει και ανατροφοδοτεί την ενεργοποίησή τους μέσω σηματοδοτικών οδών και με τη συμμετοχή των γειτονικών αιμοπεταλίων που τυχαίνει να βρίσκονται κοντά στο σημείο του τραυματισμένου τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων, οδηγώντας έτσι ενίσχυση της συσσώρευσης που ήδη βρίσκεται σε εξέλιξη.

Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων, η κυτταροσκελετική αναδιοργάνωση, η έκκριση, και ο βρόχος ενίσχυσης είναι τα διάφορα στάδια για το σχηματισμό ενός θρόμβου-βύσματος. Όλες αυτές οι διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα ινωδογόνου (GPIIb/GPIIIa) που εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων (Denis CV και συν.2007). Αυτή η ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση των θέσεων δέσμησης για το ινωδογόνο, οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες σε ανενεργά αιμοπετάλια. Η δέσμηση των αιμοπεταλίων γίνεται από τις ενεργοποιημένες θέσεις ινωδογόνου, μέσω γεφυρών μεσολαβώντας έτσι και ενισχύοντας τη συσσώρευση ( Ni H και συν. 2000, Ni H και συν. 2003). Εκτός από την διακύμανση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα, σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και τη συσσώρευση παίζει η ευαισθησία των αιμοπεταλίων που επηρεάζεται από τους πολυμορφισμούς γονιδίων αλλά και από άλλες κλινικές και περιβαλλοντικές μεταβλητές.

Αυξημένη προσκόλληση-συγκόλληση των αιμοπεταλίων παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με τραύματα, εγκαύματα η που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις, ασθενείς με υπερλιπιδαιμίες, με αθηροσκλήρυνση, με δρεπανοκυτταρική νόσο, με μυελοϋπερπλαστικά

σύνδρομα, με μακροχρόνια χρήση οιστρογόνων (Despre's JP και συν 2008).Στις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις παρατηρείται αυξημένη συσσώρευση και προδιάθεση για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Ελαττωμένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων παρατηρείται σε ασθενείς με νόσο του von Willebrand, σύνδρομο Bernard-Soulier (γιγάντια PLTS-έλλειψη GPIb), στη νόσο storage pool(έλλειψη α και κυρίως δ-κοκκίων), και σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη.Επίσης φυσιολογικά ελαττωμένη συγκόλληση μπορεί να οφείλεται σε μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (resting platelets) λόγω αρνητικού φορτίου και λόγω του δισκοειδούς σχήματος αυτών.

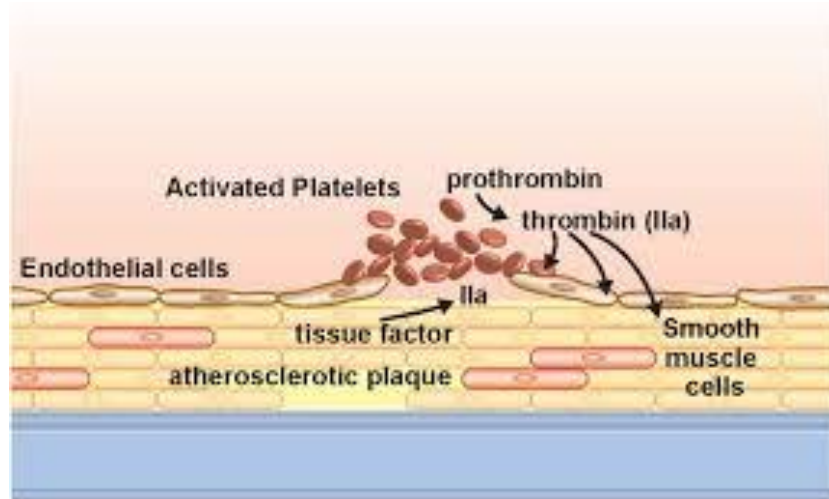
### **Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Ιστορικά στοιχεία)**

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, είναι μία διαδικασία με την οποία τα αιμοπετάλια προσκολλώνται το ένα στο άλλο σε θέσεις αγγειακής βλάβης, και από πολλούς ερευνητές αποτελεί βασικό μηχανισμό για το σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου (αιμοστατικού βύσματος) και τη θρόμβωση. Σε διάφορες μελέτες η συσσώρευση των αιμοπεταλίων χαρακτηρίζεται ως μια απλή διαδικασία που περιλαμβάνει τη μη-ομοιοπολική γεφύρωση της ιντεγκρίνης αII β3 με υποδοχείς στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων με την βοήθεια μιας συγκολλητικής ουσίας, το ινωδογόνο. Με εξελιγμένες τεχνικές που επιτρέπουν την ανάλυση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων in vitro σε πραγματικό χρόνο, είναι προφανές ότι η διαδικασία αυτή είναι πολύ πιο πολύπλοκη και πιο δυναμική από ό, τι φαινόταν αρχικά. Έρευνες της τελευταίας δεκαετίας, έδειξαν ότι η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αντιπροσωπεύει μια πολυσταδιακή διαδικασία συγκολλήσεως η οποία εξαρτάται και από τις επικρατούσες συνθήκες ροής του αίματος και στην οποία εμπλέκονται διακριτοί υποδοχείς και σύνδεσμοι προσκόλλησης. Το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες εισαγωγής ασθενών ετησίως στα νοσοκομεία σε όλο τον κόσμο. Από πολλούς ερευνητές η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, χαρακτηρίζεται ως μία βιολογική αντίδραση η εξέλιξη της οποίας συμβάλλει

στην εμφάνιση των σημαντικών κλινικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για τους περισσότερους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, είναι η ενδοθηλιακή βλάβη της αθηρωματικής πλάκας, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την συγκόλληση, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου. (Farid και συν 1976, Becker 1985, Ladenson 1990 και Hofbauer & Heufelder 1997) .

Αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι ο σχηματισμός θρόμβου μέσα στη στεφανιαία αρτηρία, που οδηγεί σε πλήρη απόφραξη ενός αγγείου μικρότερης διαμέτρου ή ενός κλάδου της στεφανιαίας αρτηρίας περιφερικότερα.



Εικ.21. Η ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο λαμβάνει χώρα στο σημείο της αγγειακής βλάβης, συχνά σε μια περιοχή της αθηροσκλήρωσης. Η βλάβη, διάβρωση, ή ρήξη της ενδοθηλιακής επιφάνειας, ή υποκείμενη αθηροσκληρωτική πλάκα εκθέτει υποενδοθηλιακή μήτρα στην οποία προσκολλώνται τα αιμοπετάλια ( by Wallace E. L 2013).

Η κατανόηση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ήταν δύσκολη μέχρι την έναρξη χρήσης ενός ειδικού οργάνου το 1962 από τον Born και τον O'Brien, του μετρητή της συσσώρευσης (aggregometer by Born GV. and , O'Brien J R., 1962).

Η συσκευή που καταγράφει με ακρίβεια τη συσσώρευση, στηρίζεται σε μία σχετικά απλή τεχνική παρακολούθησης των μεταβολών στην απορρόφηση του φωτός κατά τη διέλευση μέσω ενός εναιωρήματος αιμοπεταλίων το οποίο αναδεύεται με την παρουσία μιας ουσίας που τα ενεργοποιεί. Η μέτρηση της συσσώρευσης (συσσωματομετρία) αποτελεί επανάσταση στη μελέτη της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, προσφέροντας θεμελιώδεις γνώσεις σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που διέπουν τις αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων μεταξύ τους ή με διάφορες ουσίες συνδέτες ή επιφανειακούς υποδοχείς. Η ταυτοποίηση όλων των φυσιολογικών αγωνιστών, των ανταγωνιστών, των υποδοχέων επιφανείας, και των ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών οδών που συμμετέχουν στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, έδειξε σε πολλές περιπτώσεις, ότι υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αιμορραγικών διαταραχών σε ασθενείς που παρουσιάζουν ταυτόχρονα διαταραχές της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Η προσθήκη μιας ουσίας που είναι αγωνιστής των αιμοπεταλίων στο πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PPP) οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και προκαλεί αλλαγές στο σχήμα τους το οποίο από δισκοειδές μετατρέπεται σε σφαιρικό ακανθωτό κατάσταση που συνδέεται με μια παροδική αύξηση της οπτικής πυκνότητας στο μετρητή της συσσώρευσης. Η αδρεναλίνη (επινεφρίνη) δεν προκαλεί καμία αλλαγή στο σχήμα των αιμοπεταλίων και η ριστοκετίνη προκαλεί συγκόλληση των αιμοπεταλίων και όχι συσσώρευση γιατί υπάρχει σύνδεση μέσω των γεφυρών του ινωδογόνου.

Υπάρχουν δύο τύποι αγωνιστών των αιμοπεταλίων:

1. Οι ισχυροί αγωνιστές (κολλαγόνο, θρομβίνη, θρομβοξάνη A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) οι οποίοι επάγουν άμεσα τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τη σύνθεση της θρομβοξάνης (TXA<sub>2</sub>) και την έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων των αιμοπεταλίων.
2. Οι ασθενείς αγωνιστές (ADP, επινεφρίνη ή αδρεναλίνη) επάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων χωρίς να προκαλούν έκκριση των κοκκίων.

Η έκκριση των κοκκίων των αιμοπεταλίων μπορεί να ακολουθήσει την συσσώρευση που προκαλείται από έναν μη ισχυρό αγωνιστή, όταν ενεργοποιείται η θρομβοξάνη  $A_2$  ως αποτέλεσμα της επαφής και συγκόλλησης αιμοπεταλίου με αιμοπετάλιο κατά τη διάρκεια της συσσώρευσης. Η απάντηση της συσσώρευσης σε έναν αγωνιστή ενισχύεται με την παραγωγή της θρομβοξάνης  $A_2$ , από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης και με την έκκριση της 5'-διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) από τα πυκνά κοκκία.

Η αλληλεπίδραση των αγωνιστών, της 5'-διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και θρομβοξάνης  $A_2$ , με τους ομόλογους ειδικούς υποδοχείς τους, ενισχύουν την απάντηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Το κολλαγόνο (1, 4μg/mL) συνδέεται με τις γλυκοπρωτεΐνες υποδοχείς GpVI και GPIa/IIa και προκαλεί έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων, παραγωγή της θρομβοξάνης  $A_2$  και ενεργοποίηση της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb-IIIa. Ο υποδοχέας GPIa/IIa συμμετέχει στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Ο υποδοχέας GpVI εμπλέκεται στη σηματοδότηση των αιμοπεταλίων και την παραγωγή θρομβοξάνης  $A_2$ .

Στην συσσώρευση με το κολλαγόνο παρατηρείται μία φάση υστέρησης συνήθως <1 λεπτό μετά την προσθήκη του αγωνιστή στο πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα [PPP].

Η ριστοκετίνη (χαμηλή δόση 0.5mg/ml και υψηλή δόση 1,5, 5mg/mL) προκαλεί συγκόλληση των αιμοπεταλίων και όχι συσσώρευση μέσω του παράγοντα VWF και του συμπλόκου GPIb-IX-V. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων απαιτεί τη σύνδεση του ινωδογόνου με αιμοπετάλια μέσω του συμπλόκου GPIIb-IIIa.

Η αδρεναλίνη (5, 10 μM ) συνδέεται με τους  $\alpha_2$  αδρενεργικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, και προκαλεί αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης και της απελευθέρωσης των ιόντων ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ).

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων με αδρεναλίνη είναι ίδια με εκείνη που προκαλείται με την ADP, με ένα πρωτογενές κύμα συσσώρευσης και με



ένα δευτερογενές κύμα παρατεταμένης συσσώρευσης που οφείλεται στην έκκριση της αποθηκευμένης ADP στα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων. Όπως και με την ADP, αυτό το δεύτερο κύμα της συσσώρευσης αναστέλλεται από την ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ).

Η αδρεναλίνη χαρακτηρίζεται όπως και η ADP ως ασθενής αγωνιστής. Ανωμαλίες που αφορούν στη σηματοδότηση μέσω των  $\alpha_2$  αδρενεργικών υποδοχέων έχουν συσχετιστεί με αιμορραγικές διαταραχές. Υπάρχει ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού στο οποίο η αδρεναλίνη δεν προκαλεί πλήρη συσσώρευση και αυτό οφείλεται σε φυσιολογικές διακυμάνσεις του αριθμού των αδρενεργικών υποδοχέων και όχι σε ανωμαλίες που σχετίζονται με τα αιμοπετάλια.

Το αραχιδονικό οξύ (500  $\mu\text{g}$ ) είναι μία πρόδρομος ουσία της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> μέσα στα αιμοπετάλια. Το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται σε θρομβοξάνης A<sub>2</sub> από την κυκλοοξυγενάση (COX-1) και τη συνθάση της θρομβοξάνης A<sub>2</sub>. Η θρομβοξάνη A<sub>2</sub> είναι ένας ισχυρός αγωνιστής που επάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλεί την απελευθέρωση των κοκκίων και ενεργοποιεί την γλυκοπρωτεΐνη GPIIb-IIIa.

Η θρομβίνη (χαμηλή δόση 50 nmol /L και υψηλή δόση 100nmol /L) είναι ο ισχυρότερος φυσιολογικός ενεργοποιητής των αιμοπεταλίων και των πρωτεασών των υποδοχέων (PAR1) και (PAR4) που ενεργοποιούνται από τη θρομβίνη.

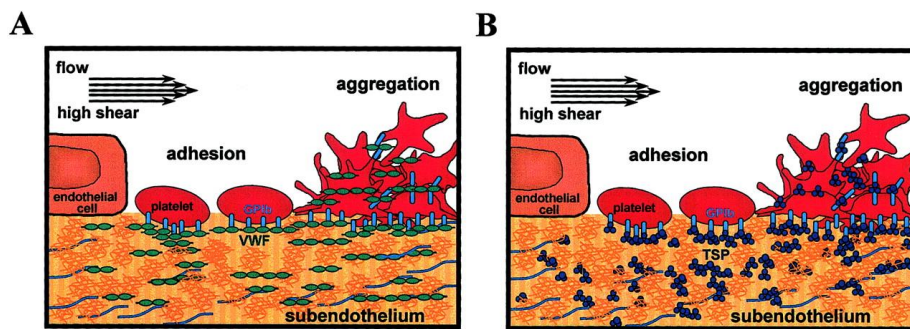
Η θρομβίνη σε χαμηλές συγκεντρώσεις (50 nmol /L) οδηγεί σε μερική συσσώρευση των αιμοπεταλίων, γιατί προκαλεί αλλαγές μόνο στο σχήμα των αιμοπεταλίων, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (100nmol /L), οδηγεί σε πλήρη συσσώρευση.

Τα αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας in vivo μπορεί να μελετηθούν και πιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας πρότυπες δοκιμασίες συσσώρευσης, ενισχύοντας ακόμα περισσότερο την κλινική εφαρμογή τους.

Ο μετρητής της συσσώρευσης των αιμοπταλίων έχει δώσει τα τελευταία χρόνια μια ακριβή ανάγνωση των θεμελιωδών διεργασιών που ρυθμίζουν την συσσώρευση.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 που χρησιμοποιείται αυτό το πειραματικό σύστημα ελέγχου της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, δεν λαμβάνει υπόψιν του τη σημαντική επίδραση της διάτμησης και της τοπικής ταχύτητας ροής του αίματος, που αποτελεί μια βασική μεταβλητή η οποία αυξάνει ακόμη περισσότερο την πολυπλοκότητα της διαδικασίας συσσώρευσης. (Harrison P, British Committee for Standards in Haematology 2011)

### Ο ρόλος της ροής του αίματος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων



Εικ.22. Σχηματική παράσταση συνθηκών ροής του αίματος και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Οι αιμορρολογικές συνθήκες που επικρατούν στην περιοχή της αγγειακής βλάβης (το ιξώδες, οι τιμές της διάτμησης, της ταχύτητας ροής και της παροχής του αίματος) αποτελούν μία σημαντική παράμετρο για την συσσώρευση, και τους μηχανισμούς συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (Alevriadou BR και συν.1994, Kroll MH και συν.1996). Τα αιμοπετάλια εκτίθενται σε ιδιαίτερες αιμοδυναμικές συνθήκες *in vivo*, που χαρακτηρίζονται από σχετικά χαμηλές ταχύτητες ροής σε φλεβίδια, μεγάλες φλέβες και μικρά αρτηρίδια με τιμές διάτμησης τοιχώματος  $<500 \text{ s}^{-1}$  και από σημαντικά υψηλές τιμές διάτμησης που παρατηρούνται σε αρτηρίες με στένωση και κυμαίνονται από  $5000 \text{ s}^{-1}$  με έως  $40\,000 \text{ s}^{-1}$ . (Bluestein D και συν. 1997).

Τα αιμοπετάλια χαρακτηρίζονται από την ικανότητα σταθερής πρόσφυσης στο τραυματισμένο ενδοθήλιο των αγγείων, σε όλες τις συνθήκες ταχύτητας ροής, παροχής του αίματος και των αναπτυσσόμενων δυνάμεων διάτμησης, που είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του αιμοστατικού θρόμβου. (Ruggeri ZM 1997). Με το συσσωματόμετρο, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων εξελίσσεται κάτω από συνθήκες χαμηλών τιμών διάτμησης, ταχύτητας ροής και πιέσεων σε πειραματικές συνθήκες που δεν προσομοιώνουν επαρκώς την ροή του αίματος εντός των αγγείων και εξαρτάται αποκλειστικά από την δέσμευση – σύνδεση των αιμοπεταλίων σε επιφάνειες που διεγείρουν τον μηχανισμό δημιουργίας θρόμβων.

Τα πρώτα πειραματικά μοντέλα-συστήματα μελέτης της συγκόλλησης (προσκόλλησης) των και της συσσώρευσης, σε συνθήκες διέγερσης του θρομβοτικού μηχανισμού σχεδιάζονται και χρησιμοποιούνται κατά τη δεκαετία του 1970. (Stemerman MB, και συν. 1991, Baumgartner HR. και συν.1972). Τα συστήματα αυτά αξιολογούν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο αίμα της κυκλοφορίας (με ή χωρίς αντιπηκτικό) και παρέχουν μια εικόνα, του ρόλου παραγωγής της θρομβίνης με διαφορετικό ρυθμό και επίδρασή της στη ρύθμιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, σε σχέση με την διάτμηση και την ταχύτητα ροής του αίματος. Αυτές οι μελέτες έχουν συμβάλει στον καθορισμό των βημάτων σύνδεσης που μεσολαβούν κατά τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων σε εξωκυτταρικές μήτρες, και του ρόλου που παίζει το σύμπλοκο του παράγοντα von Willebrand και των γλυκοπρωτεϊνών στην προώθηση της αρχικής πρόσδεσης των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα (Tschopp TB και συν 1974, Weiss HJ και συν. 1978) καθώς και του ρόλου του κολλαγόνου μέσω της συμμετοχής της ιντεγκρίνης  $\alpha_2\beta_1$  για τον εγκλωβισμό των αιμοπεταλίων. ( Baumgartner HR και συν.1972, 1977, Nieswandt B. και συν. 2001 ).

Οι μελέτες με βάση τη ροή του αίματος είναι σημαντικές για την ερμηνεία της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, με τη μεσολάβηση του παράγοντα του von Willebrand και του κολλαγόνου και είναι διαφορετικές από την συσσώρευση μόνο με τη δράση του ινωδογόνου. Μελέτες κατά τη δεκαετία του 1980

αναφέρουν ότι οι διεργασίες στις οποίες στηρίζεται η συσσώρευση υπό συνθήκες ροής αίματος μπορεί να είναι πιο πολύπλοκες από αυτές που υπολογίζονται με το συσσωματόμετρο. Αναφέρεται ότι σε υψηλές τιμές διάτμησης, αυξημένης ταχύτητας ροής και παροχής αίματος, ο παράγοντας του von Willebrand (Turitto VT και συν 1984 Weiss HJ και συν 1989 ) και η ινονεκτίνη(fibronectin) , (Bastida E και συν.1987) έδειξαν ότι προωθούν όχι μόνο την αρχική πρόσφυση των αιμοπεταλίων, αλλά και την συσσώρευσή τους. Στα τέλη του 1990 χρησιμοποιήθηκαν πολλές τεχνικές, όπως η χρησιμοποίηση γενετικά τροποποιημένων μοντέλων επίμυων, παράλληλα με βελτιωμένες τεχνικές απεικόνισης ζωντανών κυττάρων που επιτρέπουν την υψηλής ανάλυσης οπτικοποίηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων in vitro και in vivo(Savage B και συν. 1996, Denis EA.και συν. 1997, Falati S. και συν.2002),

Οι τεχνικές αυτές έχουν συμβάλει στην διερεύνηση στοιχείων της διαδικασίας συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως :

1. Η απόδειξη της παρουσίας ουσιών που έχουν ρόλο συγκολλητικού, ανάμεσα στα σημεία πρόσδεσης και τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων κατά την διαδικασία της συσσώρευσης.
2. Ο προσδιορισμός της σημασίας της πρόσδεσης στην μεμβράνη κατά την έναρξη της συσσώρευσης
3. Ο ρόλος της επιμέρους συγκόλλησης με τους διαλυτούς υποδοχείς του αγωνιστή και η ρύθμιση της δυναμικής της συσσώρευσης.
4. Η ταυτοποίηση των συμπλοκοποιητών επιφάνειας και των υποδοχέων που εμπλέκονται στη σταθεροποίηση και τη διατήρηση σχηματισμένων σωρών αιμοπεταλίων (συσσωματωμάτων).

Μία σημαντική αλλαγή στην κατανόηση της συσσώρευσης υπήρξε η απόδειξη ότι τα πολλαπλά συγκολλητικά προσδέματα, όπως ο παράγοντας του von Willebrand, το ινωδογόνο, και η ινονεκτίνη, ρυθμίζουν τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα αιμοπετάλια, με κάθε υποκαταστάτη ώστε να

έχει ξεχωριστό ρόλο στη διαδικασία δημιουργίας των θρόμβων (Bastida E και συν 1987).

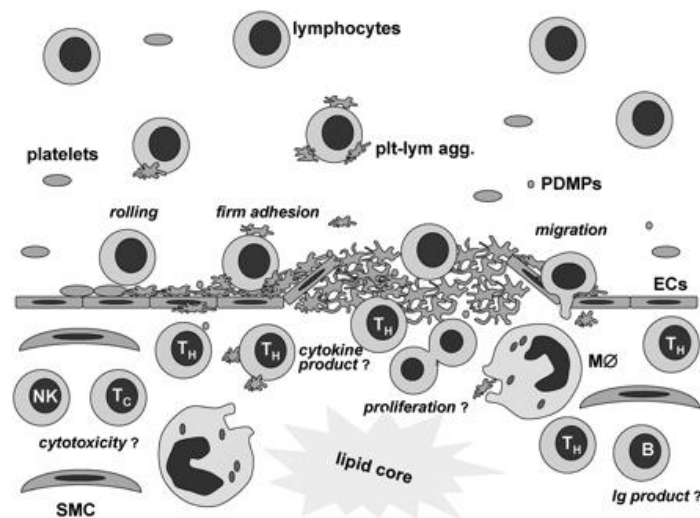
Σε *in vitro* μελέτες με αίμα που ελήφθη από άτομα με ανιδωγοναιμία (afibrinogenemia) ή νόσο von Willebrand τύπου III, (Kulkarni S και συν , Ruggeri ZM και συν Turitto VT και συν 1984, Bastida E και συν. 1987, Ikeda Y και συν. 1991, Tsuji S. και συν 1999) καθώς και σε *in vivo* μελέτες σε επίμυες με μια στοχευμένη διαγραφή του παράγοντα von Willebrand VWF ή του ινωδογόνου, (Denis C και συν. 1998, Ni H και συν. 2000) διαπιστώθηκε ότι ο παράγοντας του von Willebrand παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη συσσώρευσης σε υψηλές τιμές διάτμησης, με το ινωδογόνο (και το ινώδες) να παίζει ένα δευτερεύοντα ρόλο στη σταθεροποίηση των σχηματισθέντων συσσωματωμάτων των αιμοπεταλίων.

Σε συνθήκες ταχείας ροής αίματος με τιμές διάτμησης  $> 1000 \text{ s}^{-1}$  η αρχική πρόσδεση αιμοπεταλίων στην επιφάνεια των ήδη ακινητοποιημένων αιμοπεταλίων, απαιτεί την παρουσία και αλληλεπίδραση του συμπλόκου παράγοντα von Willebrand και των γλυκοπρωτεϊνών. Η αρχική συγκόλληση αναστρέφεται γρήγορα ιδιαίτερα σε υψηλές ταχύτητες ροής του αίματος τιμές διάτμησης  $10000 \text{ s}^{-1}$  και δεν χαρακτηρίζεται από σταθερότητα, με αποτέλεσμα την μετακίνηση (ολίσθηση-μετατόπιση) των αιμοπεταλίων σε όλη την επιφάνεια του θρόμβου (Tschopp TB και συν 1974 . Weiss HJ και συν. 1978).

Η διέγερση των αιμοπεταλίων από έναν ή περισσότερους διαλυτούς αγωνιστές κατά την ολίσθηση προωθεί την σύνδεση του παράγοντα του von Willebrand και της ινονεκτίνης στην ιντεγκρίνη  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ , οδηγώντας έτσι σε παρατεταμένη συγκόλληση μεταξύ τους. Σε αυξημένες ταχύτητες ροής και παροχής αίματος και υψηλές τιμές διάτμησης ο κύριος ρόλος του συμπλόκου ινώδους-ιντεγκρίνης  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$  είναι να σταθεροποιήσει τους σχηματιζόμενους σωρούς των αιμοπεταλίων κατά τη συσσώρευση.

## Το ινωδογόνο και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων

Το ινωδογόνο που είναι ένας από τους παράγοντες πήξης του αίματος προωθεί και ενισχύει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ο ρόλος του εντοπίζεται στη σύνδεσή του με τα αιμοπετάλια μέσω του υποδοχέα GPIIb/IIIa και τη δημιουργία γεφυρών μεταξύ των συναθροιζόμενων αιμοπεταλίων. Οι υποδοχείς ή θέσεις δέσμωσης του ινωδογόνου στην κυτταρική-πλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων αποκαλύπτονται και διεγείρονται μετά την ενεργοποίησή τους. Το διαλυτό ινωδογόνο μετατρέπεται σε αδιάλυτο ινώδες, το οποίο είναι με τέτοιο τρόπο συνδεδεμένο ώστε να σχηματίζει ένα δίκτυο ινικής. Η συνδεδεμένη ινική, υποδηλώνει την ολοκλήρωση της πήξεως του αίματος. Το δίκτυο του ινώδους εγκλωβίζει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια σχηματίζοντας τελικά έναν σταθερό θρόμβο αίματος.



Εικ.24. Συσσώρευση των αιμοπεταλίων και σύζευξή τους με διάφορους τύπους λεμφοκυττάρων (Nailin Li, J. Leukoc Biol. 2008) Το ινώδες πλέγμα διαμορφώνεται με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να παρέχει αντοχή στη διάταση, να διασφαλίζει την σταθερότητα του αρχικά χαλαρού αιμοπεταλιακού θρόμβου, να παρεμποδίζει μηχανικά την απώλεια αίματος αποφράσσοντας τις θέσεις ρήξης των αιμοφόρων αγγείων και να επιδιορθώνει δομικά το τοίχωμα του αγγείου στην περιοχή της βλάβης. Το ινωδογόνο, ο παράγοντας VWF, και η ινονεκτίνη, έχουν παρόμοιο τρόπο σύνδεσης με αυτόν της ενεργοποιημένης

μορφής της ιντεγκρίνης ανβ<sub>IIb3</sub> σε συνθήκες χαμηλών τιμών διάτμησης, ταχύτητας ροής και παροχής αίματος (Cho J και συν.2006 Denis C και συν.1998 Ni H και συν. 2000).

Το ινωδογόνο πιστεύεται ότι είναι ο κύριος συνδέτης και σταθεροποιητής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στην υψηλή μοριακή αναλογία του στο πλάσμα σε σχέση με τα υπόλοιπα προσδέματα της ιντεγκρίνης ανβ<sub>IIb3</sub> (Ni H και συν.2003, Matuskova J, και συν. 2006).Μελέτες in vivo σε επίμυες με ανεπάρκεια ινωδογόνου, έδειξαν ότι η συσσώρευση, που εξαρτάται από τον παράγοντα VWF και την ινονεκτίνη, οδηγεί σε φυσιολογική ή αυξημένη ανάπτυξη θρόμβων (Ni H και συν 2000). Μελέτες σε επίμυες που εμφανίζουν μεταλλάξεις σε γονίδια του ινωδογόνου ή έχουν μια επιλεκτική βλάβη που αφορά στην ικανότητά τους να συνδεθούν στους υποδοχείς της ιντεγκρίνης ανβ<sub>IIb3</sub> έδειξαν ότι αυτοί οι θρόμβοι είναι πάντα ασταθείς.Με αυτή τη μελέτη αποδεικνύεται ότι, το ινωδογόνο σταθεροποιεί τον θρόμβο με τη δημιουργία γεφυρών με υποδοχείς της ιντεγκρίνης στην επιφάνεια των γειτονικών αιμοπεταλίων (Ni H και συν 2003), και το ινώδες δημιουργεί άγκυρες καθήλωσης του θρόμβου στο τοίχωμα του αγγείου. (Ni H και συν 2000,Nailin Li 2008 ).Τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα, συνήθως είναι η απάντηση σε οξείες καταστάσεις, όπως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, διαβήτη, υπέρταση, περιφερική αρτηριοπάθεια, υπερλιποπρωτεϊναιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία και είναι ένα γεγονός το οποίο δεν έχει εξηγηθεί πλήρως (Mina A και συν.2007, Alessi MC και συν.2008).Υπάρχουν βεβαίως και άλλες καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου του πλάσματος όπως είναι η εγκυμοσύνη, η εμμηνόπαυση, η υπερχοληστερολαιμία, η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος και η κατηγορία των καπνιστών(Despre's Jr και συν 2008, Franchini M.και συν.2008, Olufadi R και συν.2006)

Ο παράγοντας XIII, ευρίσκεται με τη μορφή προενζύμου της τρανσγλουταμίνωσης στο πλάσμα και ενεργοποιείται από την θρομβίνη παρουσία ιόντων ασβεστίου. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XIII

διευκολύνει καταλυτικά την εγκάρσια σύνδεση τμημάτων του μονομερούς ινώδους. Κλινική εκδήλωση της ανεπάρκειας του παράγοντα XIII παρατείνει την αιμορραγία παρ'όλον που η προσωρινή αιμόσταση είναι φυσιολογική. Ανεπάρκεια του παράγοντα XIII στη νεογνική ηλικία οδηγεί σε αιμορραγία του ομφάλιου λώρου, ενδοκρανιακή αιμορραγία και αιματώματα των μαλακών μορίων-ιστών.

## **Εργαστηριακή μελέτη συσσώρευσης των αιμοπεταλίων**

### **1 Συσσκευές συσσώρευσης (συσσωρευόμετρα)**

Η μελέτη της *in vitro* συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στο εργαστήριό μας διεξήχθη με την επίδραση μιας ουσίας όπως ή διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), η επινεφρίνη, το κολλαγόνο, η ριστοκετίνη, και το αραχιδονικό οξύ και με τη χρήση ειδικής συσκευής που είναι ο μετρητής συσσώρευσης (aggregometer) ή συσσωρευόμετρο. Το συσσωρευόμετρο (aggregometer), στην απλούστερη εκδοχή του, είναι ένα τροποποιημένο φωτόμετρο, με κυψελίδα χωρητικότητας 0,5 ή 0,25 ml, σε θερμοκρασία 37°C και αναδεδόμενη από μικρό μαγνητικό αναδευτήρα στις 1200 rpm. Στα νεώτερου τύπου συσσωρευόμετρα υπάρχει δυνατότητα επιλογής της ταχύτητας περιστροφής όπως επίσης και καταγραφής των αντιδράσεων των αιμοπεταλίων στο υπερίωδες τμήμα του φάσματος (δηλαδή λειτουργούν και ως φθορισμόμετρα). Οι νέες συσκευές χρησιμοποιούν μικρότερα δείγματα αιμοπεταλιακών εναιωρημάτων ή επίσης και πλήρες αίμα, αλλά στην περίπτωση αυτή αλλάζει η μέθοδος καταγραφής της δημιουργίας του θρόμβου από οπτική σε ηλεκτρική (μέθοδος μεταβολής ηλεκτρικής αντίστασης). Τα αναλογικά μηχανήματα έχουν εδώ και αρκετά χρόνια αντικατασταθεί από ψηφιακά ενώ τα καταγραφικά είναι υπολογιστές εφοδιασμένοι με κατάλληλο λογισμικό για την επεξεργασία ψηφιακού σήματος. Οι νέες προσθήκες αναλυτικών δυνατοτήτων φθορισμομετρικής προσέγγισης ή χημειοφωταύγειας στα σύγχρονα συσσωρευόμετρα μας δίνουν την δυνατότητα του να εκτιμήσουμε την εισροή του ελεύθερου ιονισμένου ασβεστίου, το μέγεθος της αντίδρασης έκλυσης μέσω της αντίδρασης λουσιφερίνης – λουσιφεράσης που ενεργοποιείται από την



εξωκυττάρωση του ενδοκοκκιακού ATP, την παραγωγή υπεροξειδίων και ελευθέρων ριζών

## **2 Παρασκευή αιμοπεταλίων για προσδιορισμό των λειτουργικών τους αντιδράσεων**

Υπάρχουν γενικά δύο τρόποι παρασκευής των αιμοπεταλιακών εναιωρημάτων για την δοκιμασία των λειτουργικών τους αντιδράσεων και κυρίως της συσσωρευτικής τους ικανότητας. Ο πρώτος τρόπος αφορά την δοκιμή των αιμοπεταλιακών αντιδράσεων στο φυσιολογικό τους πλάσμα μετά την απομάκρυνση των λοιπών εμμόρφων συστατικών του αίματος (ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα) και ονομάζεται *ex vivo* δοκιμή και ο δεύτερος συνίσταται στην αντικατάσταση του φυσιολογικού πλάσματος με ένα ρυθμιστικό διάλυμα μέσα στο οποίο τα αιμοπετάλια διασπείρονται με τά την απομόνωση και την έκπλυσή τους. Η μέθοδος αυτή αποτελεί την *in vitro* δοκιμασία των αιμοπεταλιακών αντιδράσεων (Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force). Εκτός από τον έλεγχο της συσσώρευσης των ανθρώπινων αιμοπεταλίων που συχνότερα γίνεται για κλινικούς σκοπούς, χρησιμοποιούνται ακόμη, τα αιμοπετάλια του κουνελιού ως κατ' εξοχήν ακριβές και ευαίσθητο πειραματικό μοντέλο.

### **Πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού *in vitro***

Τα αιμοπετάλια στο εν λόγω *in vitro* πειραματικό μοντέλο απομονώνονται δια φυγοκέντρησης από ολικό αίμα κουνελιού που λαμβάνεται σε κατάλληλο δοκιμαστικό σωλήνα με αντιπηκτικό το EDTA (1 μέρος όγκου διαλύματος διά Καλίου άλατος EDTA και 10 μέρη όγκου αίματος κουνελιού). Η λήψη του αίματος γίνεται με φλεβοκέντηση και ελεύθερη ροή μέσα από καθετήρα από τις φλέβες του αυτιού του ζώου κατόπιν ερεθισμού τους με επάλειψη ξυλόλης ή θέρμανση. Συνήθως συλλέγουμε έως 50 ml αίματος. Όλοι οι δοκιμαστικοί σωλήνες συλλογής αίματος και αιμοπεταλίων είναι είτε πλαστικοί ή γυάλινοι επαλειμμένοι εσωτερικά με σιλκόνη, ώστε να εμποδίζεται η πήξη του αίματος. Είναι σημαντικό να μην γίνεται ηπαρινισμός του φλεβοκαθετήρα για να μην επηρεάζεται η συνολική διεργασία της αιμόστασης και προκαλούνται

τεχνήματα στις μετέπειτα αιμοπεταλιακές δοκιμές. Επίσης τα πειραματόζωα δεν πρέπει να αναισθητοποιούνται για να μην επηρεάζεται η διεργασία της αιμόστασης από τα κατασταλτικά φάρμακα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, καθόσον μια σειρά τύπων εξ αυτών αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια (Pletscher A, και συν 1969, Chesney CM, και συν 1987, Reed Guy L και συν, 2000, Parakh K και συν 2008, Scharinger C και συν 2014, ) Μετά την αιμοληψία και την καλή ήπια ανάδευση το αίμα φυγοκεντρείται στις 1500 στροφές ανά λεπτό (rpm) σε απλή κλασσική φυγόκεντρο επί 20 λεπτά. Μετά τον διαχωρισμό της στοιβάδας των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων, τα αιμοπετάλια ανευρίσκονται στο υπερκείμενο αιματικό πλάσμα που λαμβάνεται επιμελώς με ορολογική πιπέτα και πολύ προσεκτικά ώστε να μην αναρροφηθούν λευκά ή ερυθρά αιμοσφαίρια, διότι αλλάζουν τα δεδομένα της συσσώρευσης. Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (Plasma Rich Platelets ή PRP) μεταγγίζεται σε πλαστικό σωληνάριο και φυγοκεντρείται στις 3100 rpm επί δεκαπεντάλεπτο, ώστε τα αιμοπετάλια να κατακρημνιστούν στον πυθμένα του σωλήνα. Το υπερκείμενο φυλάσσεται σε άλλο σωληνάριο και καλείται πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια (plasma poor platelets ή PPP). Το PPP χρησιμοποιείται για την ρύθμιση (calibration) του συσσωρευομέτρου στο σημείο πλήρους διέλευσης του φωτός που αντιστοιχεί στην συσσώρευση του 100% των αιμοπεταλίων. Στον δοκιμαστικό σωλήνα με τα αιμοπετάλια τοποθετούμε κατάλληλη ποσότητα ρυθμιστικού διαλύματος έκπλυσης (TG-lavage) ώστε η στάθμη να φτάσει εκείνη του αρχικού πλήρους αίματος και διασπείρουμε το στρώμα των κατακρημνισμένων αιμοπεταλίων με ήπιες αναρροφήσεις – εκτινάξεις του διαλύματος. Τα αιμοπετάλια πρέπει να φτάσουν σε πλήρη διασπορά. Εφ' όσον αυτό επιτευχθεί φυγοκεντρούμε ξανά τον σωλήνα με το αιμοπεταλιακό εναιώρημα επίσης στις 3100 rpm επί δεκαπεντάλεπτο. Μετά το πέρας αυτής της φυγοκέντρωσης απορρίπτομε το υπερκείμενο διάλυμα TG-lavage και επαναδιασπείρουμε το στρώμα των κατακρημνισθέντων αιμοπεταλίων σε ίσο ως άνω όγκο του ίδιου διαλύματος έκπλυσης. Επαναλαμβάνουμε την φυγοκέντρωση επίσης στις 3100 rpm επί 15 min, απορρίπτομε το υπερκείμενο και αναδιασπείρουμε τα αιμοπετάλια σε νέο διάλυμα έκπλυσης ίσου όγκου. Στο σημείο αυτό λαμβάνουμε μια μικροποσότητα αιμοπεταλιακού εναιωρήματος και αριθμούμε τα αιμοπετάλια

με την μέθοδο του Brecher - Cronkit (Brecher G, Schneiderman M & Cronkite. 1953) στο αιμοκυττόμετρο (σε 380 μl διαλύματος οξαλικού αμμωνίου 1% , προσθέτουμε 20 μl PRP και επιστρώνουμε ένα αιμοκυττόμετρο Newbauer. Αφήνουμε το παρασκεύασμα επί 30 min στο εσωτερικό ενός καλυμένου τρυβλίου Petri ώστε τα αιμοπετάλια που έχουν γίνει διπλοδιαθλαστικά να επικαθίσουν στην επιφάνεια του γυαλιού. Κατόπιν μετρούμε τον αριθμό τους στο μικροσκόπιο με το σύστημα Abbe χαμηλωμένο χρησιμοποιώντας μεγέθυνση 40x. Κατά την διάρκεια της αναμονής τα αιμοπετάλια επωάζονται με τους κατάλληλους αναστολείς προκειμένου να καταστούν μη λειτουργικές οι οδοί συσσώρευσης που θέλουμε να αποκλειστούν. Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται όταν επιδιώκουμε τον προσδιορισμό εκλεκτικών δράσεων εκ μέρους ενός χημικού παράγοντα επί μιας εκ των τριών οδών της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης (οδός του αραχιδονικού οξέος, οδός του ADP, οδός του PAF) (Sturk Auguste και συν 1987, Chignard, M και συν 1979). Έτσι για να δοκιμάσουμε αν κάποιος χημικός παράγοντας έχει ειδική δράση π.χ στην οδό του PAF αναστέλλουμε ταυτόχρονα την οδό του αραχιδονικού οξέος και την οδό του ADP. Αν ελέγχουμε την ειδική δράση επί της οδού του ADP αναστέλλουμε την οδό του PAF και του αραχιδονικού οξέος. Και αν ελέγχουμε την ενδεχόμενη ειδική δράση επί της οδού του αραχιδονικού οξέος αναστέλλουμε την οδό του PAF και του ADP. Ειδικός αναστολέας της οδού του ADP είναι το μίγμα φωσφορικής κρεατίνης με το ένζυμο κινάση της φωσφοκρεατίνης, η οποία φωσφορυλιώνει το ADP μετατρέποντας το σε ATP και αναστέλλει έτσι την δράση του. Ειδικός αναστολέας της οδού του αραχιδονικού οξέος είναι η ασπιρίνη η οποία προκαλεί μόνιμη βλάβη στην κυκλοξυγονάση εμποδίζοντας έτσι την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνη A<sub>2</sub>. Από την άλλη πλευρά ειδικοί αναστολείς του PAF είναι, μεταξύ των άλλων τα γιγκολίδια (gingolides) χημικά συστατικά τερπενικής μορφής του φυτού *Gingko biloba*, όπως επίσης η βενζοδιαζεπίνη αλπραζολάμη και άλλες ουσίες (λύνονται στο κατάλληλο ρυθμιστικό διάλυμα TG-lavage που προαναφέραμε, αριθμούνται και τελικά αναδιασπείρονται σε ένα συγκεκριμένου όγκου ρυθμιστικό διάλυμα (TG-Calcium) ώστε ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι ίσος για κάθε δοκιμή, προκειμένου οι διάφορες λειτουργικές δοκιμές να είναι ισότιμες. Ο όγκος του προστιθέμενου τελικού

διαλύματος στο οποίο γίνεται κάθε φορά η διασπορά των αιμοπεταλίων εξάγεται από τον μαθηματικό τύπο (εξαγόμενο από τον μαθηματικό τύπο 250.000/μl) έτσι ώστε οι συσσωρεύσεις να είναι ισοδύναμες προκειμένου να εκτιμηθεί η αντιαιμοπεταλιακή δράση ουσιών, ή άλλες προσεγγίσεις, όπως π.χ η δράση ουσιών στην μεταγωγή σήματος, κατάληψη υποδοχέων κ.α

### ***Ex vivo αιμοπετάλια ανθρώπου***

Η πειραματική μελέτη των λειτουργικών αντιδράσεων των αιμοπεταλίων του ανθρώπου *ex vivo*, δηλαδή στο φυσιολογικό τους πλάσμα γίνεται ως εξής : Οι υπό μελέτη εθελοντές τυποποιούνται μέσω πλήρους αποχής από την λήψη φαρμάκων και κυρίως μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών όπως επίσης και οιοπνευματωδών ποτών κάθε είδους επί δύο εβδομάδες (ή και περισσότερο) πριν την αιμοληψία. Εκτός από τα προαναφερθέντα οι εθελοντές δεν καταναλίσκουν διατροφικά συμπληρώματα με αντιοξειδωτικό χαρακτήρα, όπως π.χ ασκορβικό οξύ, τοκοφερόλη, θειόλες κ.α. Η αιμοληψία κατόπιν γίνεται με φλεβοκέντηση και τοποθέτηση μη ηπαρινισμένου πλαστικού φλεβοκαθετήρα, ενώ το αίμα αφήνεται να εξαχθεί με ελεύθερη ροή χωρίς να αναρροφάται με σύριγγα, συλλεγόμενο υπό ήπια διαρκή περιστροφική ανάδευση, σε πλαστικό σωλήνα που περιέχει ποσότητα EDTA (άλατος μετά καλίου) συγκέντρωσης 0,2 %. Εφ' όσον συλλεχθούν 40 ml αίματος (1 ml EDTA ανά 10 ml αίματος), ο σωλήνας πωματίζεται και γίνεται πλήρης ανάμιξη του αίματος με δύο – τρεις ήπιες ανατροπές. Κατόπιν ο δοκιμαστικός σωλήνας φυγοκεντρείται στις 1500 rpm επί 20 min και το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα διαχωρίζεται από την στοιβάδα των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων

### **Τυπική διαδικασία μέτρησης:**

Αρχικά προστίθεται το εναιώρημα των αιμοπεταλίων σε πλάσμα αίματος με αποτέλεσμα να έχουμε "πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια" ή σε κατάλληλο διάλυμα ελέγχοντας "πλυμένα αιμοπετάλια". Ο τελικός αριθμός των αιμοπεταλίων ρυθμίζεται σε  $1,5 \times 10^8$  κύτταρα/μl με τροποποιημένο ρυθμιστικό διάλυμα Tyrode. Τα δείγματα διατηρούνται σε επωαστικό κλίβανο σε θερμοκρασία 37 ° C και χρησιμοποιούνται μέσα σε 2 ώρες. Στη φάση αυτή

διέρχεται κάποιο ποσοστό μιας φωτεινής δέσμης και η διαπερατότητα αυτή καταγράφεται με τη μορφή καμπύλης σταθερής ταλάντωσης σε διάγραμμα ποσοστιαίο επί τοις % διαπερατότητας ως προς τον χρόνο. Όταν στη συνέχεια προστεθεί ο συσσωρευτικός παράγοντας, τότε σε αυτή, την πρώτη φάση του φαινομένου της συσσώρευσης, που επέρχεται αλλαγή του σχήματος και διόγκωση των αιμοπεταλίων, η διαπερατότητα μειώνεται και το καταγράφεται μια καμπύλη μικρής ταλάντωσης που κινείται προς τα κάτω.

Στη συνέχεια, κατά τη δεύτερη φάση του φαινομένου της συσσώρευσης που σχηματίζονται σωροί-ομάδες από συσσωρευμένα αιμοπετάλια, η διαπερατότητα αυξάνεται και καταγράφεται μια καμπύλη που κινείται προς τα πάνω, με συνεχώς μεγαλύτερη ταλάντωση, ανάλογα με το μέγεθος των σχηματιζόμενων ομάδων-σωρών. Αν η συγκέντρωση του συσσωρευτικού μέσου δεν είναι πολύ μεγάλη, ακολουθεί και μία τρίτη φάση κατά την οποία επέρχεται αποσυσσώρευση των αιμοπεταλίων και επαναφορά τους στην αρχική τους κατάσταση, τότε η καμπύλη στο καταγραφικό κινείται προς τα κάτω με συνεχώς μικρότερη ταλάντωση και καταλήγει στην αρχική της μορφή και περίπου στο αρχικό επίπεδο ποσοστού επί της % διαπερατότητας. Η τυπική διαδικασία υπολογισμού της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων διαρκεί από 3 έως 6 min. Η φωτεινή δέσμη μετατρέπεται σε καμπύλη παρουσία φωτοκυττάρου και γαλβανομέτρου.

**Αυξημένη συσσώρευση** των αιμοπεταλίων παρατηρείται σε ασθενείς :

1. Με τραυματισμούς.
2. Με εγκαύματα.
3. Που έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις.
4. Με υπερλιπιδαιμίες.
5. Με αθηροσκλήρωση.
6. Με δρεπανοκυτταρική νόσο.
7. Με μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα.
8. Με χρόνια χρήση οιστρογόνων.

**Ελαττωμένη συσσώρευση** των αιμοπεταλίων παρατηρείται σε ασθενείς:

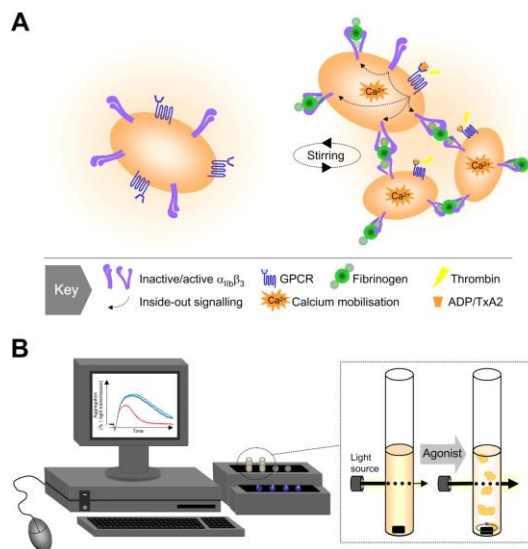
1. Με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

2. Με αυξημένα επίπεδα νιτρικού οξειδίου(NO),
3. Με μεγάλη έλλειψη ινωδογόνου .
4. Με έλλειψη GPIIb/IIIa (θρομβασθένεια Glanzmann) και
5. Με λήψη ασπιρίνης.
6. Με χορήγηση δεξτρανών, πενικιλίνης ή πεντοξυφυλλίνης.

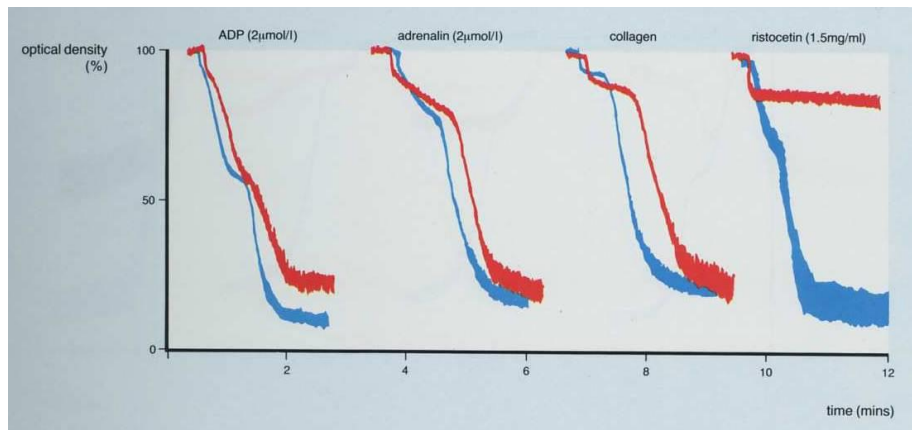
Η καμπύλη συσσώρευσης εμφανίζει παθολογική μορφή στη νόσο του Glanzmann (με αγωνιστές το ADP, το κολλαγόνο, την επινεφρίνη), στη νόσο von Willebrand (με αγωνιστή την ριστοσεΐνη), στο σύνδρομο Bernard-Soulier (με αγωνιστές την ριστοσεΐνη, το ADP, ή την επινεφρίνη), όπως και σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ασπιρίνη (με αγωνιστές το κολλαγόνο, ή το αραχιδονικό οξύ).

### Κλινικές εφαρμογές της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

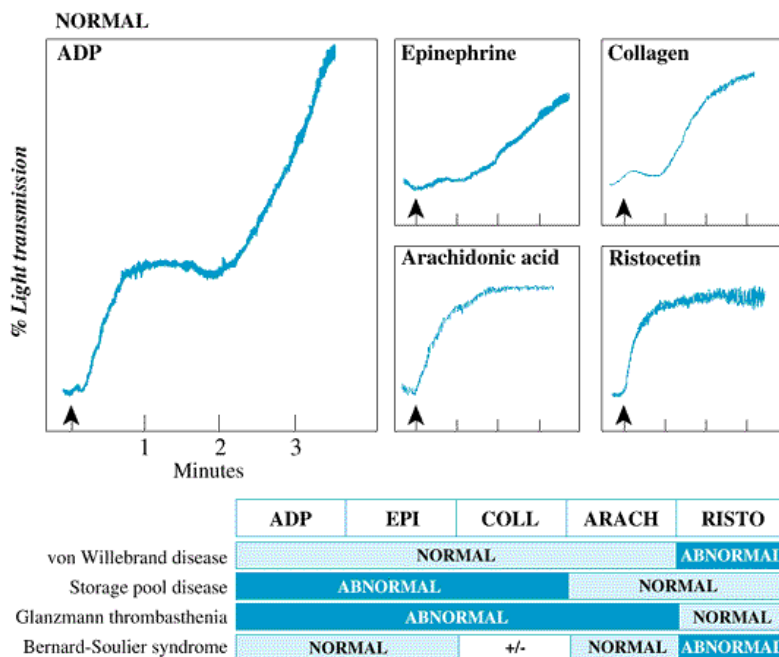
Ο έλεγχος της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σήμερα χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της δράσης της ηπαρίνης και της θρομβοπενίας, στον προεγχειρητικό έλεγχο λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και στην παρακολούθηση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων ή αιμορραγικού επεισοδίου (αυξημένη ή ελαττωμένη λειτουργικότητα αιμοπεταλίων).



Εικ.25. Σχηματική παράσταση του τρόπου υπολογισμού-μέτρησης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με φωτόμετρο-μετρητή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (aggregometer modification By Shaun P.Jackson Blood 2007).



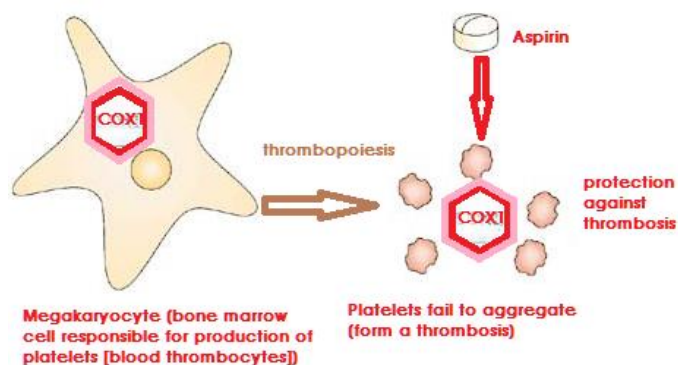
Εικ.26. Καμπύλες συσώρευσης των αιμοπεταλίων με την χρήση διαφορετικών ουσιών-αγωνιστών. (Website Design by Long Road Graphics inc. Updated: 29-Apr-2012)



Εικ.27. Καμπύλες συσώρευσης των αιμοπεταλίων ανάλογα με την επίδραση ADP, επινεφρίνη, κολλαγόνο, αραχιδονικό οξύ και ριστοκετίνη στη νόσο του VWD, Storage pool disease, θρομβοκυτταροπενία του Glanzmann και το σύνδρομο Bernard-Soulier (British Committee for Standards in Haematology 2011).

### Η επίδραση των φαρμάκων στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων

Η **ασπιρίνη**, είναι το αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που χρησιμοποιείται πιο συχνά και επηρεάζει την ισορροπία μεταξύ της προστακυκλίνης, η οποία αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και της θρομβοξάνης  $A_2$  που την προωθεί. Η ασπιρίνη αναστέλλει, καθ'όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων μη αντιστρεπτά τη δράση για το ένζυμο κυκλο-οξυγενάση (COX-1), που οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης της θρομβοξάνης  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) στα αιμοπετάλια και της προστακυκλίνης PTGS<sub>1</sub> στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (Ellis EF και συν. 1980, Li H και συν. 2000, Kim JA και συν 2006). Το αγγειακό ενδοθήλιο, μετά την διακοπή λήψης ασπιρίνης, αποκτά γρήγορα την ικανότητα σύνθεσης μεγαλύτερων ποσοτήτων προστακυκλίνης, ενώ η σύνθεση της θρομβοξάνης επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μόνο μετά την παραγωγή νέων αιμοπεταλίων( Ellis EF και συν. 1980).



**Εικ.28.** Σχηματική παράσταση μηχανισμού δράσης της ασπιρίνης στο μηχανισμό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων(Posted by Roy Ackerman 2013)

Η ασπιρίνη αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω μη αναστρέψιμης αναστολής της κυκλοοξυγενάσης η οποία αναστέλλει την παραγωγή της θρομβοξάνης  $A_2$ . Σε ex vivo δοκιμές συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, η ασπιρίνη επηρεάζει κυρίως το αραχιδονικό οξύ προκαλώντας συσσώρευση των αιμοπεταλίων, μέσω οδού άμεσης διέγερσης



και μέσω έμμεσων οδών από το κολλαγόνο. Όλοι οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται με το ίδιο τρόπο στη θεραπεία με ασπιρίνη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασπιρίνη μπορεί να εμφανιστούν καρδιαγγειακά συμβάματα, τα οποία συχνά αναφέρονται ως «κλινική αντοχή στην ασπιρίνη». Ο όρος αντίσταση ασπιρίνης έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο του εργαστηρίου. Εδώ, η αντίσταση ασπιρίνης περιγράφει την διατηρούμενη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων *in vitro*, παρά τη χρήση ασπιρίνης, που μετράται με διάφορες δοκιμές λειτουργίας των αιμοπεταλίων όπως η μέτρηση στον ορό και στα ούρα της θρομβοξάνης και των μεταβολιτών της, ή η προκαλούμενη από το κολλαγόνο ή επαγόμενη από την 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης (Grundy SM και συν 2005) και η παχυσαρκία (Cornier MA και συν 2008), σχετίζονται με μεταβλητότητα στη δραστηριότητα της ασπιρίνης. Επιπλέον, πολυμορφισμοί σε διαφορετικά γονίδια έχουν συσχετισθεί με την απάντηση στην δραστηριότητα της ασπιρίνης. Τα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών ερευνητικών ομάδων είναι δύσκολο να συγκριθούν, λόγω χρήσης διαφορετικών δοκιμασιών για τις λειτουργίες των αιμοπεταλίων και επειδή απαιτούνται μεγαλύτερες, πληθυσμιακά μελέτες για να διερευνηθεί πλήρως η μεταβλητότητα της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι παραλλαγές στο γονίδιο του ενδοθηλιακού υποδοχέα συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (PEAR<sub>1</sub>) μπορεί να επηρεάσουν τον διεγερμένο αγωνιστή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, και την απάντηση στην ασπιρίνη (Kim JA και συν.2006).

### **Άλλα φάρμακα αναστολείς της δράσης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων**

Τα φάρμακα κλοπιδογρέλη (**Plavix**®) και τικλοπιδίνη (Ticlid ®) εμποδίζουν την δέσμευση της φωσφορικής αδενοσίνης με τον επιφανειακό υποδοχέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> για ολόκληρη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων (7-10 ημέρες). Η κλοπιδογρέλη για να δράσει πρέπει να μεταβολιστεί σε ένα μεταβολίτη από το ηπατικό ένζυμο κυτόχρωμα P-450 ( Savi και συν.1994 ). Η μειωμένη ανταπόκριση και η υψηλή αντιδραστικότητα της κλοπιδογρέλης στα

αιμοπετάλια έχουν συσχετιστεί με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβαμάτα σε ασθενείς με θεραπεία κλοπιδογρέλης [47,50]. Αρκετές μέθοδοι της *ex vivo* συσσώρευσης των αιμοπεταλίων χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη αλλά κυρίως χρησιμοποιείται η επαγόμενη από την 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) συσσώρευση των αιμοπεταλίων με χρήση συσσωρευόμετρου (Savi και συν.1996). Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, που έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την διακύμανση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την ανταπόκριση στη θεραπεία με κλοπιδογρέλη, υπάρχουν και άλλες δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές, όπως η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης (Ueno M και συν 2012), η παχυσαρκία, το κάπνισμα (Ueno M και συν.2012), τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η κακή λειτουργία της αριστερής κοιλίας, και νεφρική ανεπάρκεια. Το φάρμακο πρασουγρέλη (**Effient**®) είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας του επιφανειακού υποδοχέα  $P_2Y_{12}$  και η δράση του διαρκεί περίπου 5-9 ημέρες. Οι **θεινοπυριδίνες** (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη), αποτελούν μια κατηγορία αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που χορηγούνται από το στόμα, αναστέλλουν μόνιμα τον υποδοχέα  $P_2RY_{12}$  και σηματοδοτούν την μη αντιστρεπτή πρόσδεσή του, με ταυτόχρονη απενεργοποίηση της 5'-διφωσφορικής αδενοσίνης και αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η επίδραση της **κλοπιδογρέλης** (Plavix) της **τικλοπιδίνης** και της **πρασουγρέλης** (αναστολείς της δράσης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων) στη λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι μη αναστρέψιμη για το χρόνο ζωής των αιμοπεταλίων. Παρεμβαίνουν στη λειτουργία της μεμβράνης των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας την επαγόμενη από 5'-διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τη δέσμευση από το ινωδογόνο και τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα αιμοπετάλια. Οι αναστολείς συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, με κολπική μαρμαρυγή, ή μετά από παράκαμψη της στεφανιαίας (by pass), σε αγγειοπλαστική και την τοποθέτηση ενδοαυτικά stent. Επίσης χορηγούνται για την πρόληψη και αποτροπή της εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και θρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Klein I. και συν.2001, Hennekens CH και συν.1997).

## Η ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η πήξη του αίματος αποτελεί ένα αρχέγονο βιολογικό φαινόμενο το οποίο αποτελεί την άμεση απάντηση του οργανισμού σε μια μικρή ή μια μεγάλη, μαζική επικίνδυνη αιμορραγία. Ο μηχανισμός της πήξης του αίματος ακολουθεί δύο οδούς, την ενδογενή και εξωγενή, για το σχηματισμό του ερυθρού μόνιμου ή ινώδους θρόμβου. Ο μηχανισμός πήξης του αίματος ξεκινά από δύο διαφορετικές αφετηρίες, οι οποίες συγκλίνουν σε μια κοινή κατάληξη που οδηγεί στο σχηματισμό του θρόμβου. Και οι δύο οδοί είναι πολύπλοκοι και σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχει ένα σύνολο ουσιών και διαφορετικών πρωτεϊνών του πλάσματος που είναι οι παράγοντες πήξης του αίματος (Furie B και συν.2008). Ο σχηματισμός του μόνιμου ερυθρού ή ινώδους θρόμβου, είναι η απάντηση σε μια βλάβη του αγγειακού τοιχώματος ή των ιστών και αποτελεί την κλινική μορφή της αιμόστασης σε φυσιολογικές συνθήκες. Η διαδικασία αυτή είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της εξωγενούς οδού της πήξης. Ο σχηματισμός ενός ερυθρού θρόμβου ή ενός πήγματος αίματος ως απάντηση σε μια ανώμαλη επιφάνεια του ενδοθηλίου των αγγείων χωρίς συμμετοχή τραυματισμού των ιστών, είναι το αποτέλεσμα ενεργοποίησης της ενδογενούς οδού της πήξης (Furie B και συν 2008). Η ενδογενής οδός δεν είναι ουσιαστική σε φυσιολογικές συνθήκες. Η ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού αποτελεί ένα σημαντικό γεγονός στην κλινική πράξη και οφείλεται στην επαφή του τοιχώματος του αγγείου με σωματίδια λιποπρωτεΐνης του πολύ χαμηλού μοριακού βάρους λιποπρωτεϊνών και των χυλομικρών. Αυτή η διαδικασία επιβεβαιώνει το ρόλο που παίζει η υπερλιπιδαιμία στη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης. Η ενδογενής οδός μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από την επαφή του τοιχώματος του αγγείου με διάφορα βακτηρίδια.

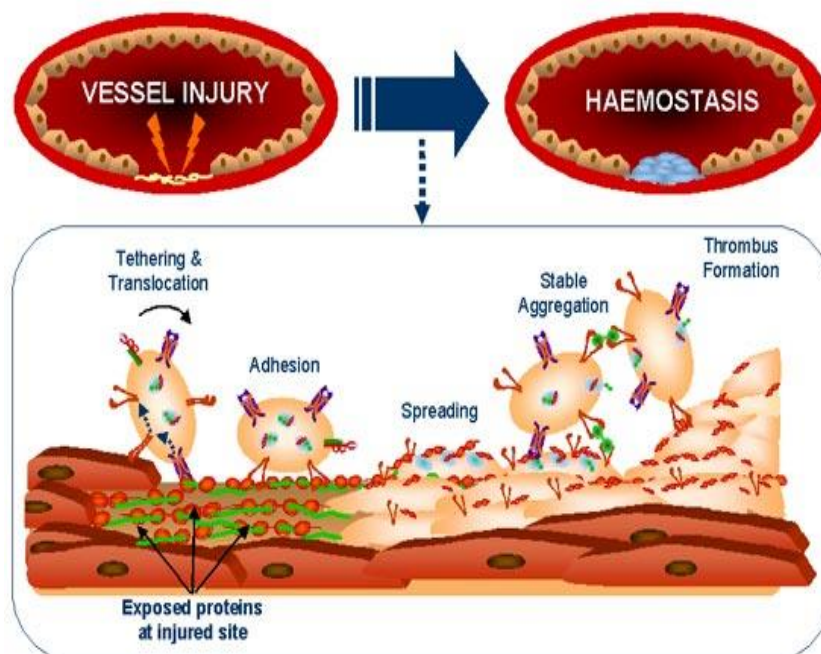
### Η προσωρινή αιμόσταση

Με τον όρο **αιμόσταση** προσωρινή ή μόνιμη, περιγράφεται συνολικά μια διαδικασία που στόχο έχει τον περιορισμό και την διακοπή της αιμορραγίας από ένα τραυματισμένο αγγείο, αποφράσσοντας αρχικά με την δημιουργία εμβόλου την προκληθείσα ρήξη και αποκαθιστώντας τελικά την ακεραιότητα

του αγγειακού τοιχώματος. Ως προσωρινή αιμόσταση χαρακτηρίζεται ο περιορισμός και η διακοπή της αιμορραγίας μετά από τη ρήξη ενός αγγείου που επιτυγχάνεται με τους παρακάτω μηχανισμούς:

(1) Με αύξηση της πίεσης στην εξωτερική πλευρά του τοιχώματος του αιμορραγούντος αγγείου από τους ιστούς, οι οποίοι είναι οιδηματώδεις λόγω της τοπικής αιμορραγίας και της διήθησης αυτών.

(2) Με συστολή των λείων μυικών ινών που βρίσκονται στο τοίχωμα του τραυματισμένου αγγείου με αποτέλεσμα τη μείωση της διαμέτρου του.



Εικ. 29. Σχηματική παράσταση αγγειακού τραύματος και αιμόστασης (Monash University 2014).

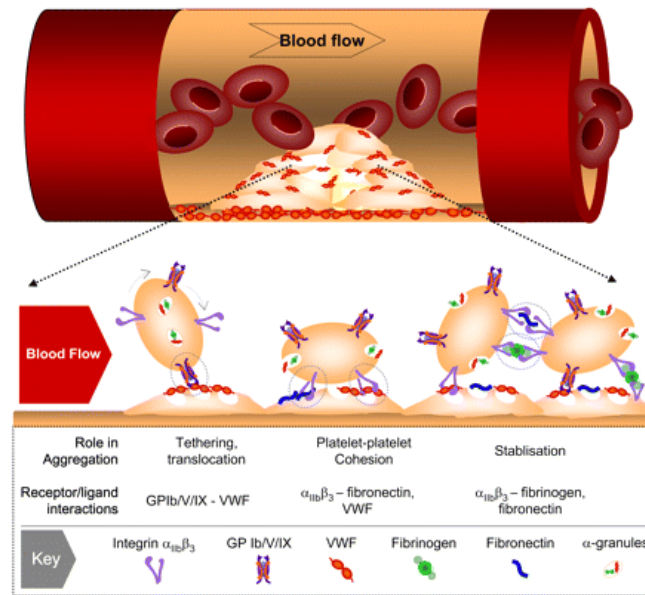
(3) Με ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους και το σχηματισμό λευκού ή αιμοπεταλιακού θρόμβου (είναι ο μηχανισμός της αιμόστασης όπου τον κύριο λόγο παίζουν τα αιμοπετάλια και ο θρόμβος είναι χαλαρός).

(4) Με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης του αίματος, που έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό μόνιμου θρόμβου από αδιάλυτο ινώδες (είναι

ο μηχανισμός της μόνιμης αιμόστασης και τον κύριο ρόλο παίζουν οι πρωτεΐνες του πλάσματος -παράγοντες πήξεως και το σύνολο των εμμόρφων στοιχείων του αίματος ).

Μετά από τραυματισμό του τοιχώματος ενός αγγείου, πρώτη αντίδραση είναι η αγγειοσυστολή, ένα προσωρινό και τοπικό φαινόμενο. Η αγγειοσυστολή καθυστερεί την απώλεια αίματος, και επιβραδύνει τοπικά την ροή αίματος, ενισχύοντας την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην εκτεθειμένη υπενδοθηλιακή επιφάνεια και την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης του αίματος. Ο σχηματισμός του αρχικού θρόμβου οφείλεται στην προσκόλληση-συγκόλληση των αιμοπεταλίων που ακολουθείται από την ενεργοποίησή τους και τελικά τη συσώρευση αυτών. Οι βλάβες του ενδοθηλίου οδηγούν σε νευρογενή σύσπαση των αγγείων και μειωμένη ροή του αίματος στην περιοχή του τραυματισμού. Αυτό δημιουργεί ειδικές συνθήκες ροής που ευνοούν την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης του αίματος. Η βλάβη στο ενδοθήλιο αποκαλύπτει το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο και τον ιστικό παράγοντα (παράγοντας III), ενεργοποιώντας το μηχανισμό του ενδογενούς και εξωγενούς συστήματος πήξης. Ο αιμοπεταλιακός θρόμβος μπορεί να καλύψει και να αποφράξει πλήρως μικρές βλάβες στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων. Η αποτελεσματικότητα του αιμοπεταλιακού θρόμβου στην αιμόσταση ενισχύεται ακόμα περισσότερο από την ιδιότητα των αιμοπεταλίων να προκαλούν συρρίκνωση του δικτύου από το μη διαλυτό ινώδες. Τα αιμοπετάλια περιέχουν μεγάλες ποσότητες ακτίνης και μυοσίνης, η ενεργοποίηση των οποίων οδηγεί σε συστολή των φυλλοποδίων τους που είναι προσκολλημένα στο δίκτυο του ινώδους μέσω ειδικών υποδοχέων. Έτσι προκαλείται, συρρίκνωση του δικτύου του ινώδους και ενίσχυση του αιμοπεταλιο-ινώδους, αιμοστατικού θρόμβου-βύσματος.

Σύμφωνα με όσα αναφέραμε παραπάνω, ανακύπτει το ερώτημα, μπορεί ο σχηματιζόμενος αιμοπεταλιακός θρόμβος να επεκτείνεται διαρκώς εντός του αυλού του αγγείου, ενεργοποιούμενος και ανατροφοδοτούμενος από το κατεστραμμένο ενδοθήλιο κατά μήκος του υγιούς ενδοθηλίου και προς τις δύο κατευθύνσεις.



Εικ.30.Σχηματική παράσταση δημιουργίας αιμοπεταλιακού θρόμβου σε συνθήκες ροής αίματος (Jackson P. S.Blood 2006)

Η απάντηση είναι όχι και αυτό έχει σχέση με την ικανότητα που έχουν τα παρακείμενα, φυσιολογικά υγιή μη κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, να συνθέτουν και να μετατρέπουν τις ενδιάμεσες ουσίες οι οποίες σχηματίζονται από το αραχιδονικό οξύ όχι σε θρομβοξάνη  $A_2$ , αλλά σε προστακυκλίνη (ή προσταγλανδίνη  $I_2$ ,  $PGI_2$ ) η οποία αποτελεί σημαντικό βιολογικό αναστολέα της συγκόλλησης και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Ellis EF και συν 1980). Η προσωρινή ή πρωτοπαθής αιμόσταση καθορίζεται από τον σχηματισμό του πρωτογενούς θρόμβου-βύσματος των αιμοπεταλίων ο οποίος περιλαμβάνει τα αιμοπετάλια, το τοίχωμα του αγγείου και τον παράγοντα von Willebrand. Διαταραχές στο επίπεδο της προσωρινής αιμόστασης έχουν ως αποτέλεσμα συνήθως αιμορραγία από την επιφάνεια των βλενογόνων (επίσταξη, μέλαινα, αιματουρία), πετεχιώδεις και εκχυμωτικές αιμορραγίες, και παρατεταμένη αιμορραγία μετά από φλεβοκέντηση ή ανοικτές πληγές. Ο ασθενής που εμφανίζεται με κλινικά συμπτώματα τυπικά μιας διαταραχής στην προσωρινή-πρωτοπαθή αιμόσταση μπορεί να έχει ελαττωμένο αριθμό αιμοπεταλίων ή διαταραχή της

λειτουργίας αυτών (θρομβοπάθεια), ανεπάρκεια του παράγοντα von Willebrand και διαταραχή της λειτουργικότητας στο επίπεδο του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων όπως είναι η ευθραυστότητα αυτών που είναι όμως πολύ σπάνια.

### **Ο μηχανισμός της πήξης του αίματος**

Ο τελική κατάληξη της πήξης του αίματος είναι ο σχηματισμός θρόμβου στο σημείο του τραυματισμού. Το κύριο συστατικό του θρόμβου είναι η ινική. Η ινική παράγεται από το ινωδογόνο (παράγοντας I), μέσω της ενζυματικής δράσης της θρομβίνης (ενεργοποιημένος παράγων II). Αυτής της αντίδρασης των παραγόντων πήξης του αίματος προηγείται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η ευαισθητοποίηση των λιπιδίων της επιφάνειάς τους. Στην πλειοψηφία των παραγόντων πήξης έχουν δοθεί λατινικοί αριθμοί, με τη σειρά που αυτοί ανακαλύφθηκαν:

**Παράγοντας I** (Ινωδογόνο)

**Παράγοντας II** (Προθρομβίνη)

**Παράγοντας III** (Ιστική θρομβοπλασίνη)

**Παράγοντας IV** (Ασβέστιο)

**Παράγοντας V** (Προκαλλικρεΐνη)

**Παράγοντας VI** (Προαξελερίνη)

**Παράγοντας VII** (Προκονβερίνη)

**Παράγοντας VIII** (Αντιαιμορροφιλικός παράγοντας A)

**Παράγοντας IX** (Αντιαιμορροφιλικός παράγοντας B)

**Παράγοντας X** (Παράγοντας Stewart)

**Παράγοντας XI** (Αντιαιμορροφιλικός παράγοντας C)

**Παράγοντας XII** (Παράγοντας Hageman)

**Παράγοντας XIII** (Σταθεροποιητής του ινωδογόνου).

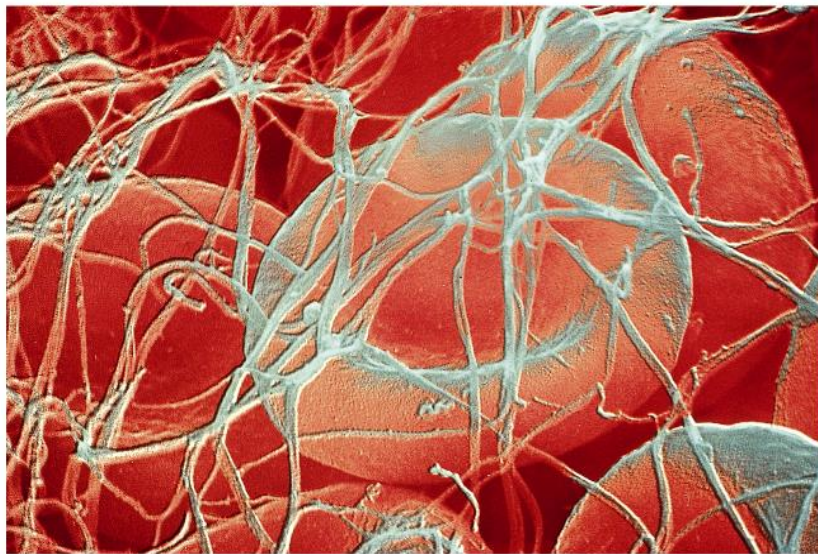
### **Ενδογενής και εξωγενής οδός της πήξης του αίματος**

Όλοι οι παράγοντες πήξης που ανιχνεύονται στο πλάσμα κυκλοφορούν σε πρόδρομη, ανενεργό μορφή. Όταν οι παράγοντες ενεργοποιηθούν λειτουργούν ως ένζυμα του συστήματος πήξης. Η ενεργοποίηση περιλαμβάνει

συνήθως τη διάσπαση ενός ή δύο πεπτιδικών δεσμών με τη δράση διαφόρων ενζύμων. Τα ένζυμα αυτά είναι πρωτεάσες σερίνης, που προκαλούν τη διάσπαση μιας πρωτεΐνης σε μια περιοχή με υπόλειμμα σερίνης. Ο μηχανισμός της πήξης ακολουθεί δύο οδούς την ενδογενή και την εξωγενή. Οι δύο οδοί συνδέονται και χρησιμοποιούνται και οι δύο κατά τη διαδικασία της αιμόστασης. Η **ενδογενής οδός** (που αναφέρεται και ως οδός της εξ επαφής ενεργοποίησης) είναι λιγότερο σημαντική για την αιμόσταση σε φυσιολογικές συνθήκες σε σχέση με την εξωγενή οδό. Η παθοφυσιολογία των παθήσεων που χαρακτηρίζονται από υπερλιπιδαιμία, η αυτών που οφείλονται σε βακτηριακές λοιμώξεις ενοχοποιεί την ενεργοποίηση του μηχανισμού της θρόμβωσης μέσα από την ενδογενή οδό της πήξης. Η ενδογενής οδός απαιτεί την παρουσία και ενεργοποίηση των παραγόντων πήξεως VIII, IX, X, XI, XII, της προκαλλικρεΐνης (PK), του υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο- (HK ή HMWK), καθώς επίσης των ιόντων ασβεστίου και των φωσφολιπιδίων που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια. Κάθε ένας από τους παράγοντες στην ενδογενή οδό οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X. Η έναρξη του μηχανισμού πήξης στην ενδογενή οδό σηματοδοτείται όταν η προκαλλικρεΐνη (PK), το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK), ο παράγοντας XI και ο παράγοντας XII έρχονται σε επαφή με μία αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια. Αυτό αποτελεί τη **φάση επαφής** και μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με τα φωσφολιπίδια (κυρίως φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη-PE) των σωματιδίων λιποπρωτεΐνης που βρίσκονται στην κυκλοφορία, όπως τα χυλομικρά, τα VLDLs, και η οξειδωμένη LDL. Ο μηχανισμός αυτός καταδεικνύει το ρόλο και τη συμμετοχή της υπερλιπιδαιμίας στη δημιουργία μιας προθρομβωτικής κατάστασης και τελικά στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού επίσης μπορεί να οφείλεται στην επαφή της επιφάνειας των βακτηρίων, και στην αλληλεπίδραση με κρυστάλλους ουρικού οξέος, λιπαρών οξέων, πρωτοπορφυρίνης, β-αμυλοειδούς, και ομοκυστεΐνης. Τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα έχει αποδειχθεί ότι έχουν σχέση συχνά με καρδιαγγειακή δυσλειτουργία. Με την παρουσία των ιόντων ασβεστίου  $Ca^{2+}$ , ο παράγοντας XI ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX διασπά έναν εσωτερικό δεσμό του παράγοντα X τον οποίο



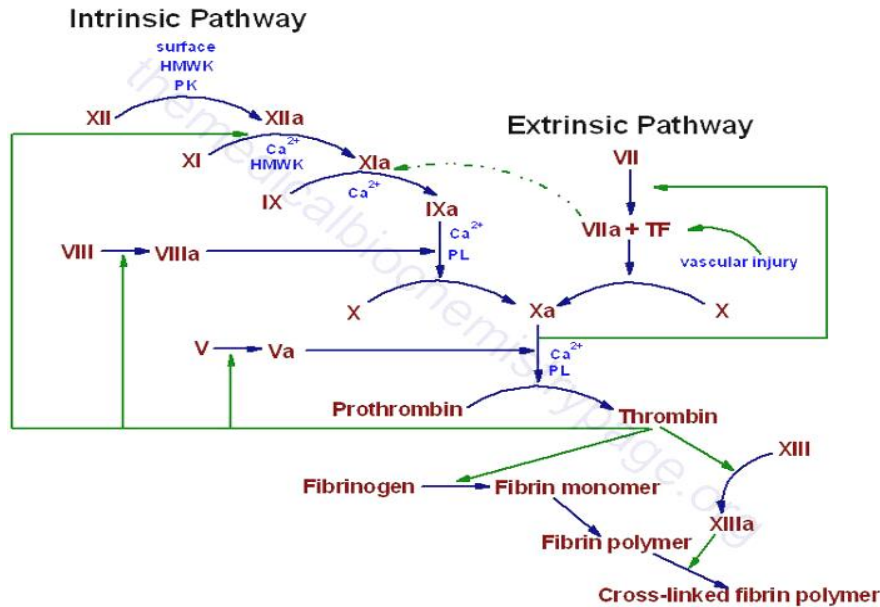
και ενεργοποιεί. Η ενεργοποίηση του παράγοντα X απαιτεί συνάθροιση του συμπλέγματος της τενάσης ( $\text{Ca}^{2+}$  και οι ενεργοποιημένοι παράγοντες VIII, IX και X) στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Μία από τις αντιδράσεις κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, είναι η παρουσία της φωσφατιδυλοσερίνης και της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης στην επιφανειά τους. Η έκθεση αυτών των φωσfolιπιδίων επιτρέπει το σχηματισμό του συμπλέγματος της τενάσης. Η ενεργοποίηση του παράγοντα VIII (πραγματικός υποδοχέας) οφείλεται στην παρουσία μικρών ποσοτήτων θρομβίνης. Καθώς η συγκέντρωση της θρομβίνης αυξάνεται, ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII τελικά αποσπάται από τη θρομβίνη και απενεργοποιείται. Η διπλή αυτή δράση της θρομβίνης, στον παράγοντα VIII, περιορίζει την έκταση σχηματισμού του συμπλέγματος της τενάσης και επομένως της εξέλιξης του μηχανισμού της πήξεως του αίματος.



Εικ. 31. Σχηματική παράσταση ινώδους ερυθρού θρόμβου.

Η **εξωγενής οδός** έχει αφετηρία ένα σημείο της βλάβης–τραύμα των ιστών με την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα πήξης (παράγοντα III). Ο **ιστικός παράγοντας (TF)**, είναι γνωστός ως παράγοντας III παρέχει μία ουσιαστική προστασία σε ζωτικά όργανα που υφίστανται συχνά μηχανική βλάβη. Η δράση του θεωρείται χρήσιμη στην αιμόσταση και τον έλεγχο της αιμορραγίας από τις ρήξεις των αγγείων. Ο ιστικός παράγοντας είναι ένας

παράγοντας ο οποίος μαζί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII συμμετέχουν ως καταλύτες στην ενεργοποίηση του παράγοντα X.



Εικ.32. Σχηματική παράσταση του μηχανισμού πήξης του αίματος.

Η ενεργοποίηση του παράγοντα VII επέρχεται μέσω της δράσης της θρομβίνης ή του ενεργοποιημένου παράγοντα X. Η συμμετοχή του ενεργοποιημένου παράγοντα X στην ενεργοποίηση του παράγοντα VII, αποτελεί κοινό σημείο για την ενδογενή και εξωγενή οδό. Ένα άλλο κοινό σημείο για τις δύο οδούς είναι η συμμετοχή του ιστικού παράγοντα και του ενεργοποιημένου παράγοντα VII στην ενεργοποίηση του παράγοντα IX. Ο παράγοντας VII συνδέεται με ένα τμήμα λιπιδίου του ιστικού παράγοντα (TF), το οποίο δρα ως γέφυρα ανάμεσα στον ιστικό παράγοντα και τον παράγοντα VII, με την παρουσία ιόντων του ασβεστίου. Το σύμπλεγμα των παραγόντων, ιστικός και ενεργοποιημένος παράγοντας VII δηλ. (TF- FVII) και ο παράγοντας X ενεργοποιούν τον παράγοντα IX. Η πολύπλοκη αυτή δράση αδρανοποιείται από μία ουσία που βρίσκεται στην κυκλοφορία, τον ενδογενή αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI) της εξωγενούς οδού.

Ο αναστολέας του ιστικού παράγοντα, παράγεται κυρίως από μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, από το ήπαρ και από τα μεγακαρυοκύτταρα και τα μακροφάγα κύτταρα. Αποθηκεύεται στο αγγειακό ενδοθήλιο (50-80%), στο

πλάσμα (10-50%) και στα αιμοπετάλια (λιγότερο από 2.5%). Η στενή σχέση ανάμεσα στα επίπεδα του αναστολέα του ιστικού παράγοντα και στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς, της θυροξίνης  $T_4$  και της τριϊωδοθυρονίνης  $T_3$ , στο πλάσμα δείχνουν ότι οι ορμόνες του θυρεοειδούς θα μπορούσαν να επηρεάσουν την σύνθεση ή τον μεταβολισμό του αναστολέα του ιστικού παράγοντα που παράγεται στην περιοχή των ενδοθηλιακών κυττάρων. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι ο μηχανισμός πήξης του αίματος και το ινωδολυτικό σύστημα έχουν διαταραχθεί σε ασθενείς με δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένος, όμως ακόμα και σήμερα η επίδραση του υποθυρεοειδισμού και υπερθυρεοειδισμού στην αιμόσταση είναι αμφιλεγόμενη.

### **Η ενεργοποίηση της προθρομβίνης και οι δράσεις της θρομβίνης**

Όπως ήδη αναφέραμε το κοινό σημείο συνάντησης των δύο οδών πήξης του αίματος είναι η ενεργοποίηση του παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X ενεργοποιεί την προθρομβίνη (παράγοντας II) και την μετατρέπει στο δραστικό ένζυμο **θρομβίνη** (ενεργοποιημένος παράγοντας II). Η ενεργοποίηση της θρομβίνης επιτελείται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων με τη βοήθεια ενός ενζύμου της **προθρομβινάσης**. Ο παράγοντας V είναι ένα συνένζυμο για τον σχηματισμό της προθρομβινάσης και έχει παρόμοιο ρόλο με τον παράγοντα VIII. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας V δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς της επιφάνειας των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και σχηματίζει ένα σύμπλοκο με την προθρομβίνη και τον ενεργοποιημένο παράγοντα X. Η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες (Loelinger, E.A., και συν. 1964). Η θρομβίνη διασπά τα πεπτίδια, και τα μόρια ινώδους που προκύπτουν προσκολλώνται το ένα στον άλλο και συναρμολογούνται σε μακρά ινίδια. Το ινωδογόνο παίζει το ρόλο «κόλλας αιμοπεταλίων» και του σχηματισμού δικτύου από τα μακριά ινίδια πρωτεΐνης για την οργάνωση ενός θρόμβου του αίματος. Η θρομβίνη εκτός από το ρόλο της στην συμμετοχή σχηματισμού του ινώδους θρόμβου, παίζει σημαντικό και ρυθμιστικό ρόλο στον μηχανισμό της πήξης του αίματος. Η θρομβίνη με τη θρομβομοδουλίνη της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα

που ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Η πρωτεΐνη C με την πρωτεΐνη S αποδομούν τους ενεργοποιημένους παράγοντες V και VIII, περιορίζοντας έτσι τη δράση αυτών των παραγόντων στον μηχανισμό της πήξης του αίματος.

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης του αίματος και ο σχηματισμός θρόμβων είναι το αποτέλεσμα της δράσης της θρομβίνης. Η θρομβίνη έχει διπλό ρόλο στην αιμόσταση, καθώς εκτός από τη συμμετοχή στο σχηματισμό του δικτύου ινώδους, συμμετέχει σε μια λειτουργία ως ένας ενεργοποιητής δύο υποδοχέων των αιμοπεταλίων, που ενεργοποιούνται από τις πρωτεάσες PARs 1 και 4. Στην εξωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων η σηματοδότηση αναπαράγεται και συντηρείται από την παρουσία των συζευγμένων G-πρωτεϊνών στην ενδοκυτταρική πλευρά. Η επαγόμενη σηματοδότηση μέσω της θρομβίνης οδηγεί σε μια αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων. Υπάρχουν διάφοροι τύποι (και υποτύποι) του G-πρωτεϊνών σε αιμοπετάλια. Οι υποδοχείς αιμοπεταλίων είναι ένα σημαντικό τμήμα της λειτουργικότητας του αιμοστατικού συστήματος και η ανεπάρκεια αυτών των λειτουργικών υποδοχέων αιμοπεταλίων οδηγεί συχνά σε αιμορραγικές εκδηλώσεις-διαταραχές. Η θρομβίνη επίσης ενεργοποιεί τον αναστολέα ινωδόλυσης (TAFI) επηρεάζοντας την ινωδόλυση (αποδόμηση των θρόμβων ινώδους). Αυτό οδηγεί σε μια ανεπάρκεια της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, μειώνοντας έτσι το ρυθμό της διάλυσης του θρόμβου ινώδους (δηλ. μειώνει την ινωδόλυση). Η ενεργοποίηση και η δραστηριότητα της θρομβίνης ρυθμίζεται από ειδικούς αναστολείς. Ένας από αυτούς ίσως ο σημαντικότερος είναι η αντιθρομβίνη III η οποία αναστέλλει τις δραστηριότητες των ενεργοποιημένων παραγόντων IX, X, XI και XII, την πλασμίνη, και την καλλικρεΐνη. Η δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III ενισχύεται και ισχυροποιείται από την παρουσία της ηπαρίνης.

Η **ηπαρίνη** δεσμεύεται σε μία συγκεκριμένη θέση για την αντιθρομβίνη III, και παράγεται μια τροποποιημένη μορφή πρωτεΐνης, η οποία με τη νέα διαμόρφωση έχει αυξημένη συγγένεια με τη θρομβίνη, καθώς και τα άλλα της υποστρώματα. Αυτή η επίδραση της ηπαρίνης αποτελεί τη βάση για την

κλινική χρήση της, ως ένα από τα σημαντικότερα αντιπηκτικά. Η ηπαρίνη είναι ένα φυσικό αντιπηκτικό που ενισχύει τη δράση της αντιθρομβίνης, η οποία αναστέλλει την ικανότητα της θρομβίνης να μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η διαδικασία της πήξης.

Το ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό φάρμακο **βαρφαρίνη** (Coumadin®) παρεμβαίνει σε διάφορα στάδια και στις δύο οδούς του μηχανισμού πήξης του αίματος αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της βιταμίνης Κ. Η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση μιας σειράς παραγόντων (II, VII, IX, X, πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S) που συμμετέχουν στην πήξη. Η βιταμίνη Κ διευκολύνει την καρβοξυλίωση σε αντιδράσεις που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης. Η Βαρφαρίνη αναστέλλει τη δράση μιάς εποξειδίου-αναγωγάσης της βιταμίνης Κ και εξασθενεί την ανακύκλωσή της επιβραδύνοντας έτσι την ενεργοποίηση των παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την πήξη (Shenfield, G.M.1981).

Ένα από τα συχνότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο κλινικός γιατρός στην καθημερινή πράξη είναι η αντίσταση στα αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά φάρμακα που μπορεί να οφείλεται σε κακή πρακτική του ασθενούς (μη σωστή λήψη) σε κακή απορρόφηση από το πεπτικό σύστημα, ή σε αδυναμία δράσης οφειλόμενη σε ιδιαιτερότητες του ασθενή. Η ρύθμιση της βέλτιστης δόσης και ο έλεγχος αντίστασης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια και η χρήση αναλυτών λειτουργικότητας αιμοπεταλίων έχει συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων. Στη διατήρηση της κρίσιμης ισορροπίας ανάμεσα στη θρόμβωση και την αιμορραγία έρχεται να απαντήσει ο έλεγχος της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, που εφαρμόζεται σε πολλά εργαστήρια για την εξοικονόμηση αίματος κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων, στη διαδικασία αναστροφής ή αντιμετώπισης προβλημάτων από την αντιθρομβωτική αγωγή καθώς και την παρακολούθηση υπερπηκτικών καταστάσεων όπως στην εγκυμοσύνη ή σε διάφορα ενδοκρινικά νοσήματα.

## Η ινωδόλυση

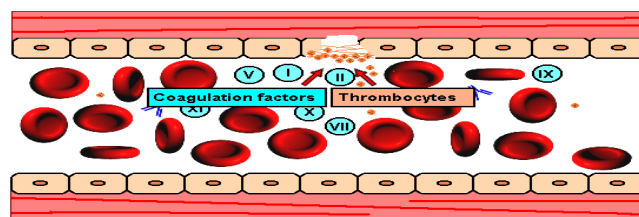
Μετά την ολοκλήρωση της πήξης που διαρκεί όσο ο χρόνος πήξης (3-7 λεπτά μετά τον τραυματισμό), τα εγκλωβισμένα αιμοπετάλια εντός του θρόμβου αρχίζουν να συρρικνώνονται και να υποστρέφονται. Αυτή η ενέργεια των αιμοπεταλίων προκαλεί την ρίκνωση του θρόμβου με αποτέλεσμα την έλξη και το συμπλησίασμα των τραυματισμένων χειλέων του αγγείου. Στη συνέχεια αρχίζει η διαδικασία της ανακατασκευής του τοιχώματος του αγγείου. Μόλις ολοκληρωθεί όλη η διαδικασία και αποκατασταθεί η ακεραιότητα του τοιχώματος τότε επειδή δεν είναι απαραίτητη η παρουσία του θρόμβου αυτός διαλύεται και απομακρύνεται μέσα από μία διαδικασία που ονομάζεται ινωδόλυση. Η αποδόμηση των θρόμβων είναι το αποτέλεσμα της δράσης της πλασμίνης, που είναι μια πρωτεάση σερίνης και κυκλοφορεί με τη μορφή ανενεργού προενζύμου του πλασμινογόνου. Το πλασμινογόνο συνδέεται με το ινωδογόνο και με το ινώδες, έτσι ώστε να ενσωματωθούν στο σχηματισμένο θρόμβο. Ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) και η ουροκινάση είναι πρωτεάσες της σερίνης, που μετατρέπουν το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Το πλασμινογόνο σε ανενεργό μορφή απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων μετά από έναν τραυματισμό και ενεργοποιείται μετά την σύνδεσή του με το ινώδες. Το ενεργό πλασμινογόνο μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη η οποία διασπά το σταθερό ινώδες πλέγμα σε ένα διαλυτό προϊόν αποδόμησης που δεν μπορεί πλέον να συνδεθεί ούτε με την πλασμίνη ούτε με το πλασμινογόνο.

### Οι δοκιμασίες της πήξεως του αίματος

Η δοκιμασία του **χρόνου ροής** του αίματος (Bleeding time), χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και της συμπεριφοράς των αγγειακών παραγόντων που σχετίζονται με την αιμόσταση. Ο χρόνος ροής είναι μια συχνά χρησιμοποιούμενη δοκιμασία με την οποία συνήθως ελέγχονται προεγχειρητικά οι ασθενείς και έχει ως στόχο την διαπίστωση της φυσιολογικής απάντησης ως προς την αντιμετώπιση αιμορραγίας κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης καθώς και κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Η ταχεία απάντηση σ' έναν αγγειακό

τραυματισμό (εντός ολίγων δευτερολέπτων) είναι η σύσπαση των αγγείων, η αναδίπλωση των χειλέων του αγγειακού τραύματος (σε πλήρη διατομή του αγγείου ) και η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην περιοχή της βλάβης του τοιχώματος του αγγείου. Η μέθοδος για τον προσδιορισμό του χρόνου ροής (Bleeding time) περιλαμβάνει μία βαθιά νύξη που γίνεται με τη χρήση μιας βελόνας ή νυστεριού σε ένα δάκτυλο ή στο λοβίο του αυτιού (μέθοδος Duke) και σε αυτή την δοκιμασία η αιμορραγία πρέπει να σταματήσει σε διάστημα ενός μέχρι τριών λεπτών (1-3 min). Παρατεταμένος χρόνος ροής του αίματος διαπιστώνεται σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές λειτουργίας των αιμοπεταλίων, αγγειακές διαταραχές, και σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του von Willebrand, χωρίς να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες πήξης. Διαταραχές που συνδέονται συνήθως με μια αύξηση του χρόνου ροής είναι η θρομβοκυτταροπενία, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), το σύνδρομο Bernard-Soulier, η θρομβασθένεια Glanzmann , το σύνδρομο Cushing, η σοβαρή ηπατική νόσος, η λευχαιμία, και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Ο **χρόνος προθρομβίνης (PT)** είναι μία δοκιμασία η οποία χρησιμοποιείται στον έλεγχο προβλημάτων που αφορούν στην επαρκή συγκέντρωση και δραστηριότητα του ινωδογόνου, της προθρομβίνης, και των παραγόντων V, VII, και X . Ο **χρόνος προθρομβίνης (PT)** ελέγχει-μετρά διαταραχές στην εξωγενή οδό της πήξης του αίματος. Οποιοσδήποτε από τους ανωτέρω παράγοντες είναι ελλιπής τότε ο **χρόνος προθρομβίνης (PT)** είναι παρατεταμένος. Ο **χρόνος προθρομβίνης (PT)** μετρείται χρησιμοποιώντας πλάσμα, μετά την αφαίρεση των εμμόρφων στοιχείων του αίματος και κυμαίνεται φυσιολογικά από 11,0 έως 12,5 sec. Τιμές του **χρόνου προθρομβίνης (PT)** μεγαλύτερες από 20 sec είναι ενδεικτικές διαταραχών της πήξης του αίματος. Ο πλέον συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης του χρόνου **προθρομβίνης (PT)** είναι ο INR (διεθνής κανονικοποιημένος λόγος του χρόνου της πήξεως του αίματος ασθενών με εκείνον ενός γνωστού προτύπου). Οι φυσιολογικές τιμές του INR κυμαίνονται από 0.8-1.2 . Ο **χρόνος προθρομβίνης (PT)** συχνά χρησιμοποιείται για να καθορίσει τη σωστή δοσολογία αντιπηκτικών φαρμάκων (βαρφαρίνη) ή διαγνωστικά για την παρουσία ηπατικής βλάβης ή νόσου, και να αξιολογήσει τα επίπεδα και τη δράση της βιταμίνης K.

Ο **χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT)**, χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των διαταραχών στην ενδογενή οδό της πήξης. Η δοκιμασία PTT έχει τροποποιηθεί με την προσθήκη ενεργοποιητών που συντομεύουν τον συνήθη χρόνο πήξης και αυτή η μορφή της δοκιμασίας αναφέρεται ως ο **χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)**. Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης συνήθως ελέγχεται σε ασθενείς με αγνώστου αιτιολογίας ανεξήγητη αιμορραγία ή αυξημένη πηκτικότητα του αίματος (θρομβώσεις – εμβολές). Η δοκιμασία θα αξιολογήσει τη λειτουργία του ινωδογόνου, της προθρομβίνης, και των παραγόντων V, VIII, IX, X, XI, και XII. Βλάβη σε οποιοδήποτε από αυτούς τους παράγοντες θα οδηγήσει σε μια παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT). Η φυσιολογική τιμή του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) είναι 60-70 sec, ενώ για την aPTT η τιμή κυμαίνεται από 30-40 sec. Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) είναι μία δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη. Ο αυξημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης συνδέεται με επίκτητες ή συγγενείς αιμορραγικές διαταραχές που έχουν σχέση με ανεπάρκεια κάποιου παράγοντα της πήξης, έλλειψη βιταμίνης K, ηπατική νόσο, νόσο του von Willebrand, λευχαιμίες, αιμορροφιλικές καταστάσεις, και κατά τη χορήγηση ηπαρίνης.



Εικ.33.Σχηματική παράσταση έμμορφων στοιχείων του αίματος με τους παράγοντες πήξεως





Εικ.34.Αδρανή και ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εικόνα ηλεκτρονικού μικροσκοπίου

### **Ο θυρεοειδής αδένας και το ασβέστιο**

Σε ενήλικες λευκούς επίμυες φυλής Wistar και σε ασθενείς με ολική θυρεοειδεκτομή μελετήθηκαν οι επιδράσεις της ολικής θυρεοειδεκτομής στη συγκέντρωση του ασβεστίου και διαπιστώθηκε μειωμένη συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό του αίματος από  $2,28 \pm 0,02 \text{ mmol / L}$  σε  $1,61 \pm 0,01 \text{ mmol / L}$ . Η χορήγηση της θυροξίνης σε δόση (6-8 micrograms/100 gr σωματικού βάρους την ημέρα) για χρονική διάρκεια 35 ημερών προκάλεσε αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό από  $2,28 \pm 0,02 \text{ mmol / L}$  σε  $2,98 \pm 0,05 \text{ mmol / L}$ . Από τα ευρήματα αυτά συμπεραίνουμε ότι η ολική θυρεοειδεκτομή και τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, επηρεάζουν το μεταβολισμό και τη διατήρηση της ισορροπίας του ασβεστίου στον οργανισμό και την επίδρασή του στο μηχανισμό της αιμόστασης και της πήξης του αίματος.

### **Ο θυρεοειδής αδένας και η προθρομβίνη**

Η δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένος, όπως αναφέρεται από διάφορους ερευνητές, συνδυάζεται με ένα σύνολο από μη θυρεοειδικά νοσήματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται νοσήματα του ήπατος, της πνευμονικής και

νεφρικής νεοπλασματικής νόσου, σοβαρά συστηματικά νοσήματα, νοσήματα που οφείλονται σε υποσιτισμό, μετεγχειρητικές καταστάσεις, τραύματα και οξείες λοιμώξεις. Οι Υπάρχουν έρευνες που αξιολογούν τη σχέση ανάμεσα στα νοσήματα του ήπατος και των ορμονών του θυρεοειδούς οι οποίες διαπιστώνουν μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της τριϊωδοθυρονίνης του ορού και της σοβαρότητας της ηπατικής δυσλειτουργίας (Herper και συν. 1979, Walfish 1993). Η σταδιακή μείωση των επιπέδων της τριϊωδοθυρονίνης σε χρόνιες παθήσεις του ήπατος έχει αναφερθεί ως ένδειξη κακής πρόγνωσης. Διάφοροι ερευνητές πιστεύουν ότι αυτό το εύρημα οφείλεται στη μειωμένη μετατροπή της θυροξίνης σε τριϊωδοθυρονίνη αλλά και σε διαταραχές στο μεταβολισμό της πρωτεΐνης δέσμευσης της θυροξίνης (TBG). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι μία πτώση της συγκέντρωσης της ελεύθερης τριϊωδοθυρονίνης (fT<sub>3</sub>) και της συνολικής τριϊωδοθυρονίνης T<sub>3</sub> στο πλάσμα είναι παράλληλη με την σοβαρότητα της νόσου, και υπάρχει μία καλή συσχέτιση μεταξύ συγκεντρώσεων της ολικής τριϊωδοθυρονίνης (TT<sub>3</sub>), της λευκωματίνης του ορού και του χρόνου προθρομβίνης. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν ότι οι συγκεντρώσεις της ολικής τριϊωδοθυρονίνης και της ελεύθερης τριϊωδοθυρονίνης στον ορό του αίματος μπορεί να θεωρούνται ότι είναι ένας ευαίσθητος προγνωστικός δείκτης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατικά νοσήματα.

### **Το ινωδογόνο και οι διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου**

Οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς μπορεί να έχουν διάφορες διαταραχές αιμόστασης όπως η τροποποίηση των πρωτεϊνών της πήξης του αίματος και μια αυξημένη αιμορραγική διάθεση. Σε πολλές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας με μικρές ομάδες των ασθενών υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα. Σε άλλες μελέτες διαπιστώσαμε ότι σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών τα d-διμερή και τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης (fT<sub>4</sub>) του πλάσματος είναι αντιστρόφως ανάλογα. Επειδή τα τα δ-διμερή σχετίζονται με τα επίπεδα του ινωδογόνου στο αίμα, μελετήθηκε η σχέση ανάμεσα στα

επίπεδα του ινωδογόνου και της ελεύθερης θυροξίνης. Η σχέση μεταξύ ελεύθερης θυροξίνης και των επιπέδων του ινωδογόνου ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο και τη συνήθεια του καπνίσματος. Σε άλλες μελέτες αναφέρεται μια αυξημένη θρομβωτική προδιάθεση σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή και χαμηλά επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης συγκριτικά με εκείνους στους οποίους παρατηρούνται υψηλά επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης. Αρκετές έρευνες έδειξαν ότι υπάρχει στενή σχέση ανάμεσα στη λειτουργία του θυρεοειδή αδένος και των επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος, αλλά ακόμα και σήμερα η σχέση αυτή είναι ασαφής επειδή τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος έχουν παρατηρηθεί σε καταστάσεις υπερθυρεοειδισμού αλλά και υποθυρεοειδισμού(4, 10). Υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, το φύλο, το κάπνισμα και τα φλεγμονώδη νοσήματα μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος, (9, 10). Η συγκέντρωση του ινωδογόνου στο πλάσμα του αίματος είναι 200-400 mg / dL (συνήθως μετριέται χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Clauss). Τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου έχουν αναφερθεί σε μελέτες στο παρελθόν ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν την προώθηση ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης και της σχέσης τους με την αύξηση του ινωδογόνου. Το ινωδογόνο επηρεάζει την αιμόσταση και είναι από τους καθοριστικούς παράγοντες του ιξώδους του πλάσματος. Το ινωδογόνο ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης και γι' αυτό θα μπορούσε επίσης να είναι ένας δείκτης αυξημένης φλεγμονώδους δραστηριότητας. Ο Cantürk και συν. σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό πριν και μετά την θεραπεία με L-θυροξίνη (L-T<sub>4</sub>) βρήκαν σημαντική αυξητική επίδραση στα επίπεδα του ινωδογόνου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Συμπερασματικά βρέθηκε μία αρνητική σχέση ανάμεσα στα επίπεδα του ινωδογόνου και της ελεύθερης θυροξίνης (fT<sub>4</sub>). Η αλλαγή της σύνθεσης και της συγκέντρωσης των διαφόρων μορφών των λιπιδίων του αίματος, είναι μια γνωστή εκδήλωση της δυσλειτουργίας του θυρεοειδή αδένος. Η LDL-C και HDL-C του πλάσματος είναι αυξημένες στον υποθυρεοειδισμό και μειωμένες στον υπερθυρεοειδισμό. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν επίσης ότι το ινωδογόνο, η

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ομοκυστεΐνη του ορού, και η λεπτίνη κατατάσσονται στους νέους δείκτες- παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που συνδέονται με την κατάσταση λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου. Υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές που δείχνουν ότι ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, λιποπρωτεϊνών, με αυξημένες συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης (H cys) στο πλάσμα και με αυξημένη αιμοραγική διάθεση. Ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης μέσω μηχανισμών οι οποίοι ακόμη και σήμερα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Αποδείχθηκε ότι η αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του θυρεοειδούς έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης σε αυτούς τους ασθενείς. Ερευνητές σε έλεγχο που διενήργησαν σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες δεν βρήκαν καμία στατιστική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στη μελέτη τους (Luboshitzky και συν.2002) . Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι, η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας και ότι η θεραπεία με L-θυροξίνη μειώνει σημαντικά τα επίπεδά της ( Deicher και συν.2002 ).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **Επιλογή των Ομάδων Μελέτης**

Η παρούσα μελέτη ερευνά τις συνέπειες της δυσλειτουργίας του θυρεοειδή αδένος στις οποίες συμπεριλαμβάνονται ο αριθμός και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα και της συγκέντρωσης των παραγόντων πήξεως στο πλάσμα σε έναν μεγάλο αριθμό (824) τυχαία επιλεγμένων εξωτερικών ασθενών οι οποίοι εξετάστηκαν από 10/7/2006 μέχρι 26/5/2012 σε επτά διαφορετικές μονάδες υγείας. Στα δεδομένα που καταγράφονται από τους ασθενείς περιλαμβάνονται το φύλο, η ηλικία, ο τόπος καταγωγής η ημερομηνία της εξέτασης.

Όλοι οι ασθενείς μας προσήλθαν μετά από κλινική διάγνωση υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού για τον συνήθη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο σε συνδυασμό με έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας(μέτρηση των ορμονών του θυρεοειδή αδένος και της θυρεοτροπίνης (TSH) σε διαφορετικές εποχές του χρόνου.

Παραθέτουμε πίνακα και διάγραμμα που εμφανίζουν τον συνολικό αριθμό των περιστατικών μας ανά μήνα εξέτασης(Πίνακας 3) και την κατανομή των περιστατικών μας ανά φύλο και ηλικία σε κάθε κλινική (Πίνακας 4). Η παρουσίαση της κατανομής των περιστατικών μας ανά φύλο δείχνει ότι σε 6 από τις κλινικές και τα εργαστήρια ο αριθμός των γυναικών είναι μεγαλύτερος από αυτόν των ανδρών και μόνο σε μία κλινική υπερτερούν οι άνδρες. Η κατανομή της ηλικίας επίσης είναι ομοιόμορφη σε όλες τις κλινικές γεγονός που πιστοποιεί ότι το δείγμα της μελέτης μας είναι ομοιόμορφο χωρίς ακραίες αποκλίσεις(Πίνακας 4 έως 16).

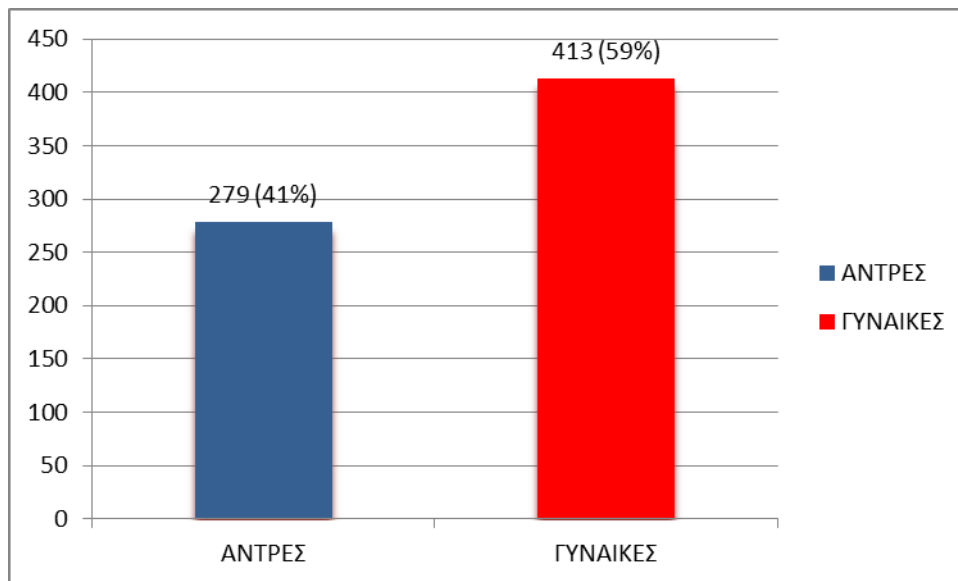
Κύριο κριτήριο για να συμπεριληφθούν οι ασθενείς αυτοί στη μελέτη και να αξιολογηθεί η επίδραση των δυσλειτουργιών και παθήσεων του θυρεοειδή αδένος στο μηχανισμό της αιμόστασης –πήξης του αίματος in vivo. είναι ο

υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός όπως αυτός εμφανίζεται σε απλές αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις.

Απο τη μελέτη μας εξαιρούνται 162 ασθενείς στους οποίους δεν προσδιορίστηκε με τις μετρήσεις μας η λειτουργική κατάσταση του θυρεοειδούς, (τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοτρόπου ορμόνης στο αίμα) ενώ οι υπόλοιποι 682 έχουν συμπεριληφθεί στην τυχαιοποιημένη μελέτη μας. Από αυτούς το 41% (279) ήταν άνδρες και το 58% (403) γυναίκες. Επιπλέον αποκλείστηκαν οι ασθενείς με σοβαρά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή στεφανιαία νόσο και αυτοί που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (π.χ.πλανίχ-κλοπιδογρέλη), ασπιρίνη-ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη).

Τα αιματολογικά δεδομένα—οι εξετάσεις αίματος ελήφθησαν απο επτά διαφορετικές πηγές Μικροβιολογικά εργαστήρια και Νοσοκομειακές μονάδες: Παραθέτουμε αριθμητικά και την αναλογία των ασθενών μας όσον αφορά το φύλο, (άνδρες/γυναίκες), σε κάθε κλινική ή εργαστήριο:

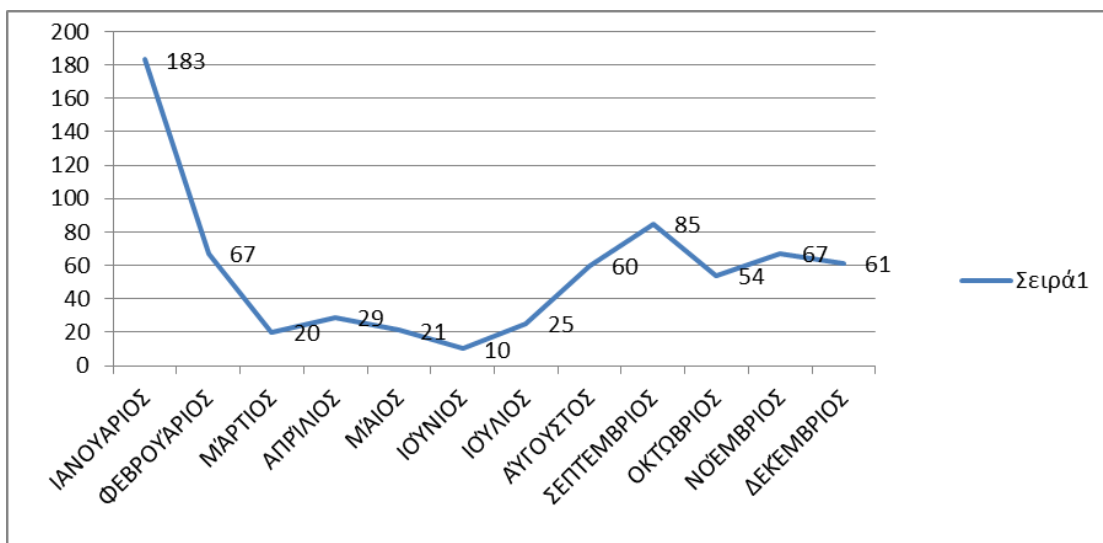
- 1.Μικροβιολογικά εργαστήρια Euromedica Thessaloniki (ΓΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ) (87/127)
2. Μικροβιολογικά εργαστήρια Γ.Ν.ΛΕΙΒΑΔΙΑΣ, (35/72)
3. Μικροβιολογικά εργαστήρια της ΔΕΗ Θεσσαλονίκη, (13/18)
- 4.Μικροβιολογικά εργαστήρια ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ ΑΘΗΝΑ, (80/58)
- 5.Μικροβιολογικά εργαστήρια Euromedica Thessaloniki, ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ, (26/76)
- 6.Μικροβιολογικά εργαστήρια Π.ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ-ΕΟΠΥΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, (24/35)
- 7.Μικροβιολογικά εργαστήρια Κ. ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ- ΕΟΠΥΥ ΤΡΙΚΑΛΑ, (14/17)



Πίνακας.2. Αναλογία ανδρών και γυναικών στο σύνολο των ασθενών μας

Η ηλικία των εξετασθέντων ασθενών μας κυμαίνεται από ένα έτος μέχρι 101 έτη με μέση ηλικία στο σύνολο των εξετασθέντων τα 52,38 έτη. Αναλυτικά για τους άνδρες η μέση ηλικία ήταν τα 52,2 έτη ενώ για τις γυναίκες τα 52,4 έτη. Οι μήνες με την συχνότητα προσέλευσης για εργαστηριακό έλεγχο εμφανίζονται στο διάγραμμα (Πίνακας 3): Οι περισσότεροι από τους ασθενείς της μελέτης μας προσήλθαν για αιματολογικό έλεγχο τους μήνες Ιανουάριο(183) και τον Σεπτέμβριο ( 85) και ο μικρότερος αριθμός αντιστοιχεί στους μήνες Ιούνιο(10) και τον Μάρτιο (20).

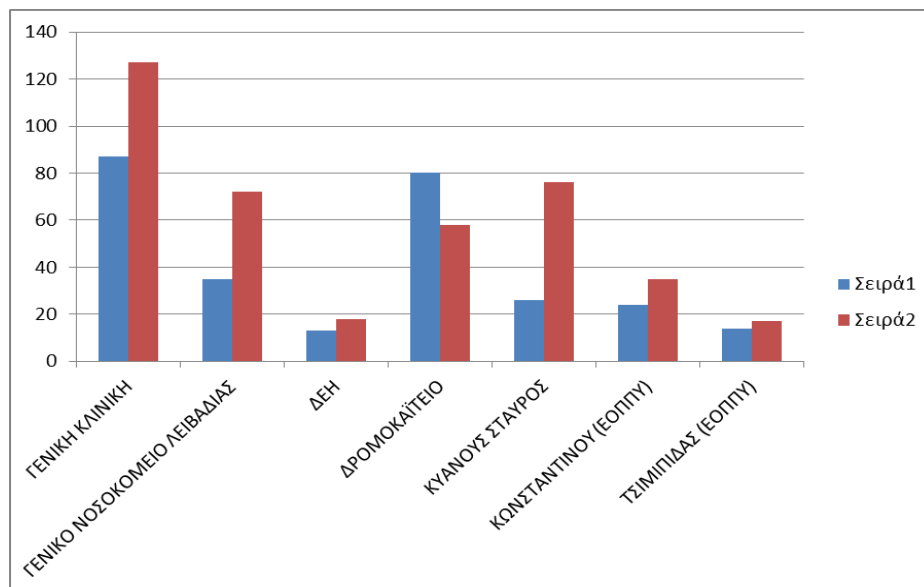
<b>ΜΗΝΑΣ</b>	<b>ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ</b>
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	183
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	67
ΜΑΡΤΙΟΣ	20
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	29
ΜΑΙΟΣ	21
ΙΟΥΝΙΟΣ	10
ΙΟΥΛΙΟΣ	25
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	60
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	85
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	54
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	67
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	61
<b>Σύνολο</b>	
<b>ασθενών</b>	<b>682</b>



Πίνακας3. Κατανομή των περιστατικών μας ανά μήνα



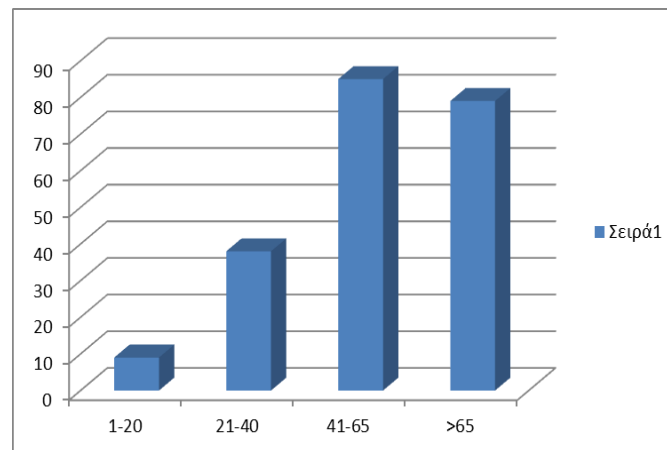
	ΑΝΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
ΓΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ		
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	87	127
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ		
ΛΕΙΒΑΔΙΑΣ	35	72
ΔΕΗ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	13	18
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ		
ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ ΑΘΗΝΑ	80	58
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΥΑΝΟΥΣ		
ΣΤΑΥΡΟΣ	26	76
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ		
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ (ΕΟΠΠΥ)	24	35
ΤΣΙΜΙΠΙΔΑΣ ΤΡΙΚΑΛΑ		
(ΕΟΠΠΥ)	14	17



Πίνακας.4. Κατανομή των περιστατικών μας ανά φύλο σε κάθε κλινική

## ΓΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ (ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

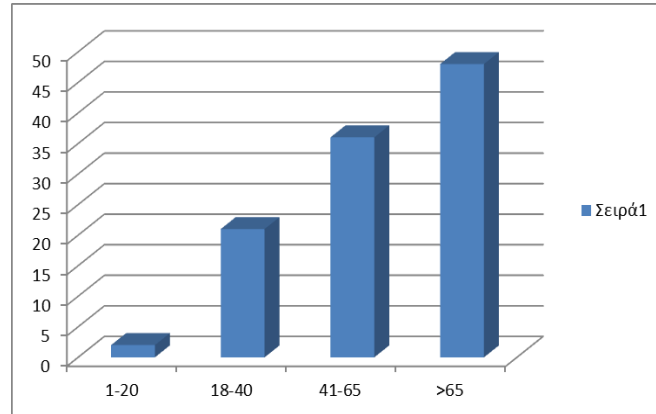
1-20	9
21-40	38
41-65	85
>65	79



Πίνακας.5. Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μας (Γεν.Κλινική)

### ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΕΙΒΑΔΙΑΣ (ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

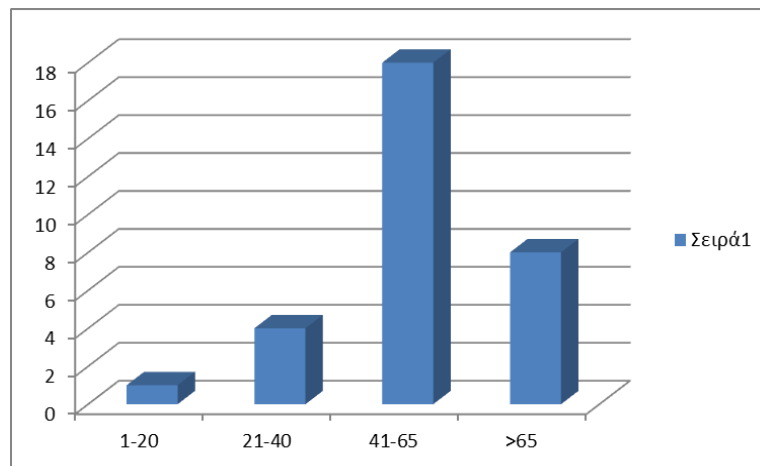
1-20	2
18-40	21
41-65	36
>65	48



Πίνακας 6. Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μας (Γεν. Νοσ. Λειβαδιάς)

### ΔΕΗ-ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ (ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

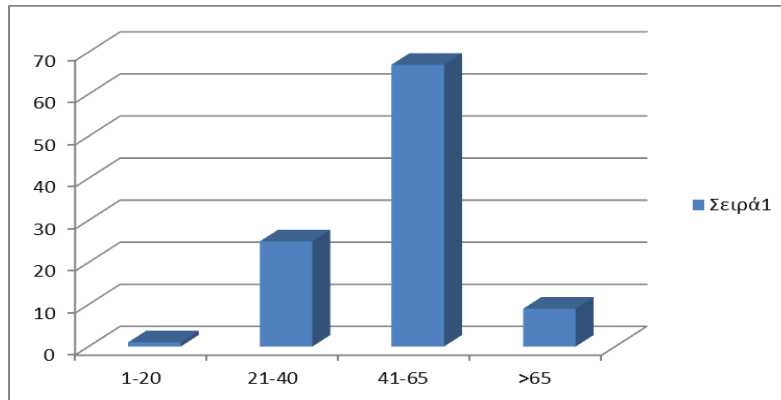
1-20	1
21-40	4
41-65	18
>65	8



Πίνακας 7. Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μας (ΔΕΗ Θεσ/νίκη)

### ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ-ΑΘΗΝΑ (ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

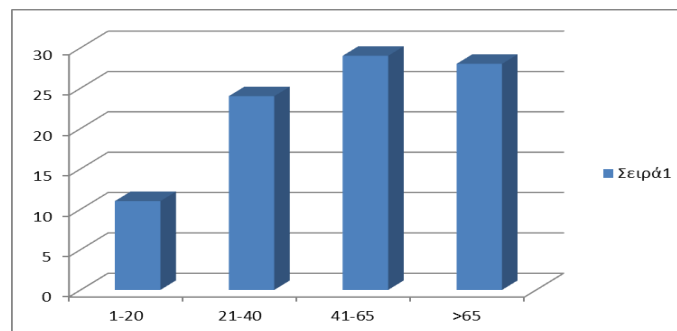
1-20	1
21-40	25
41-65	67
>65	9



Πίνακας 8. Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μας ( Γεν.Νοσ.Δρομοκαΐτειο-Αθήνα )

### ΚΥΑΝΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ (ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

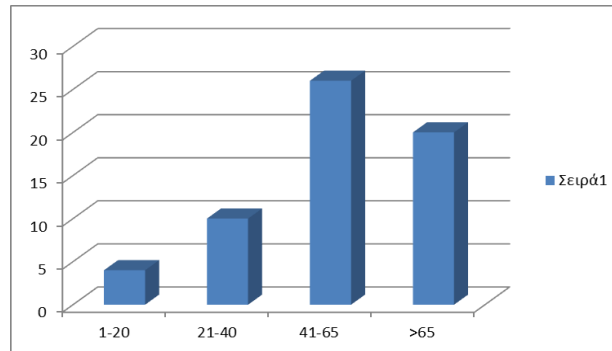
1-20	11
21-40	24
41-65	29
>65	28



Πίνακας.9. Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μας (Γεν.Κλινική Κυανούς Σταυρός)

### ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΕΟΠΥΥ-ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ (ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

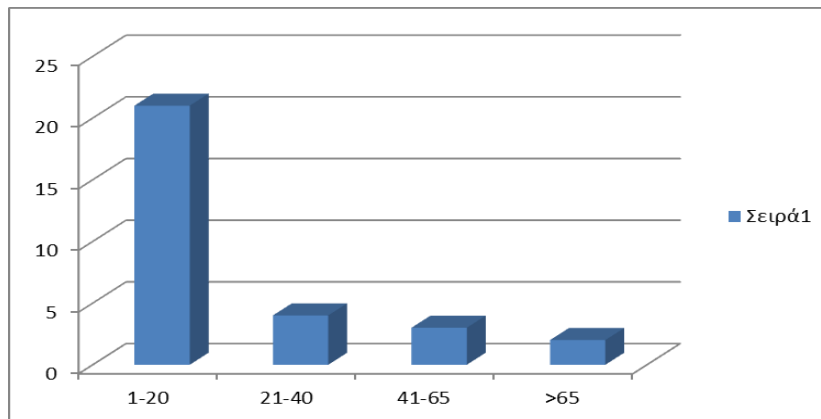
1-20	4
21-40	10
41-65	26
>65	20



Πίνακας.10. Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μας (Μικροβιολογικό εργ.Κωνσταντίνου-Θεσ/νίκη)

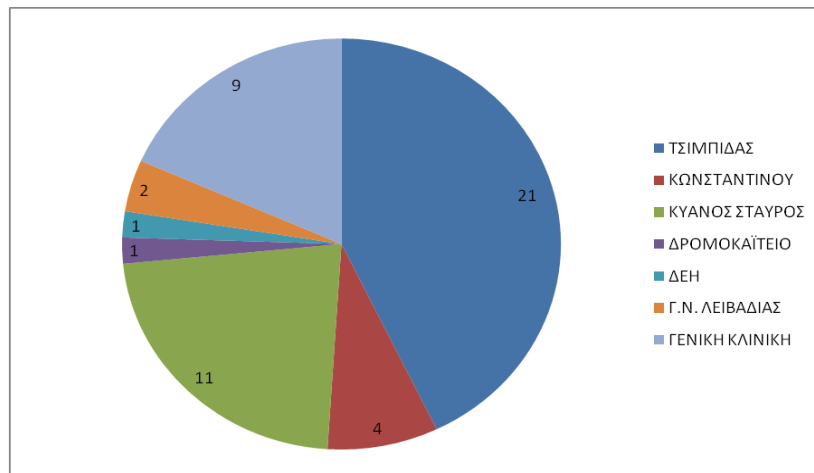
### ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ ΕΟΠΥΥ-ΤΡΙΚΑΛΑ( ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ)

1-20	21
21-40	4
41-65	3
>65	2

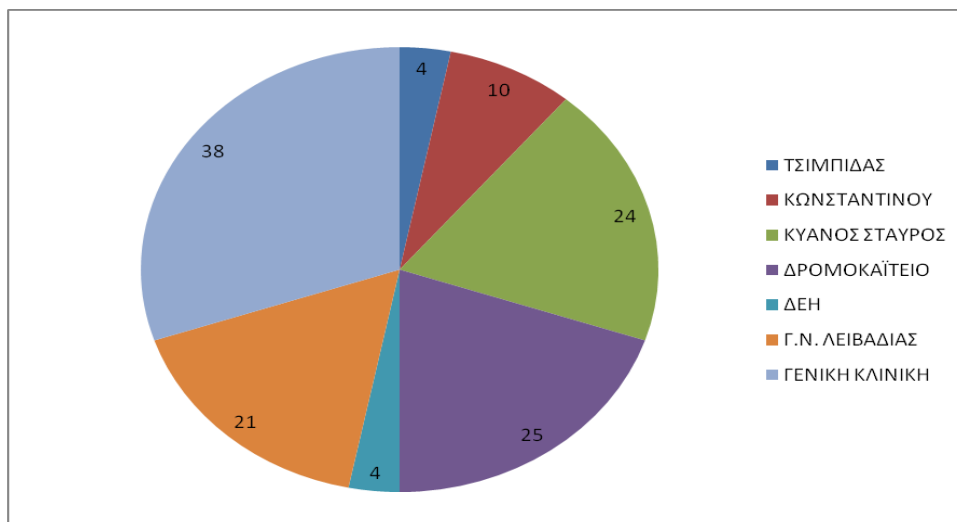


Πίνακας.11.Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μας (Μικροβιολογικό εργ.Τσιμπίδας- Τρίκαλα)

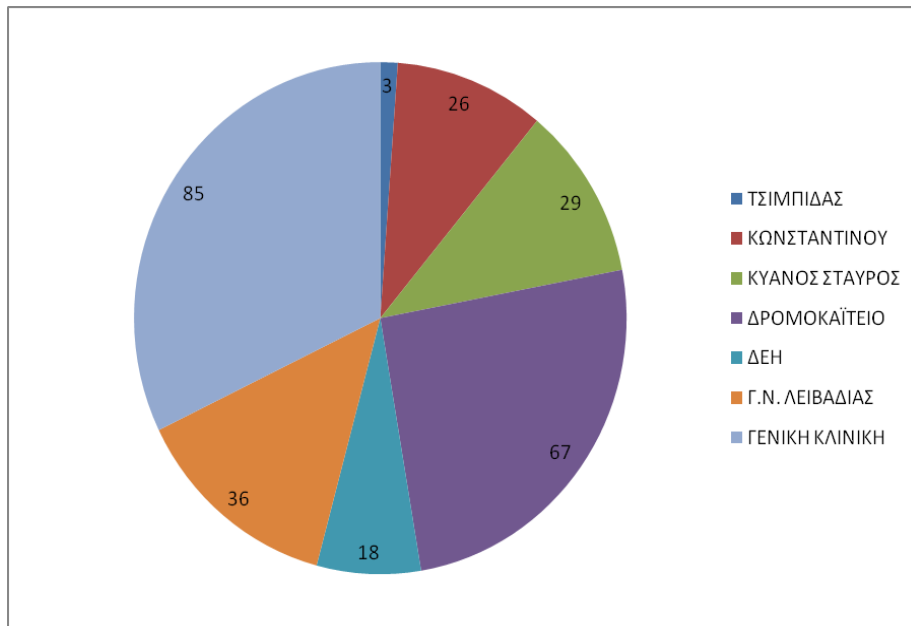
## ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΩΝ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ



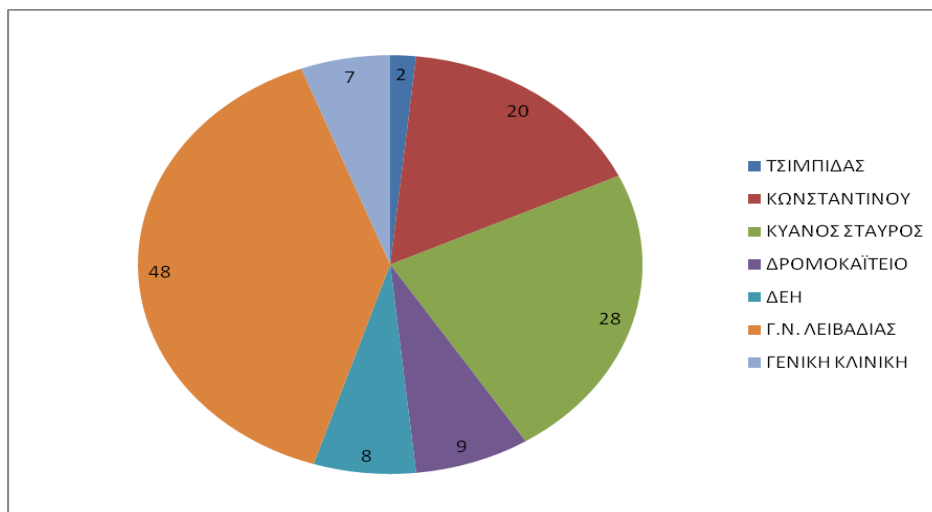
Πίνακας 12. Κατανομή στο σύνολο των εξετασθέντων από 1-20 έτη ανά κλινική



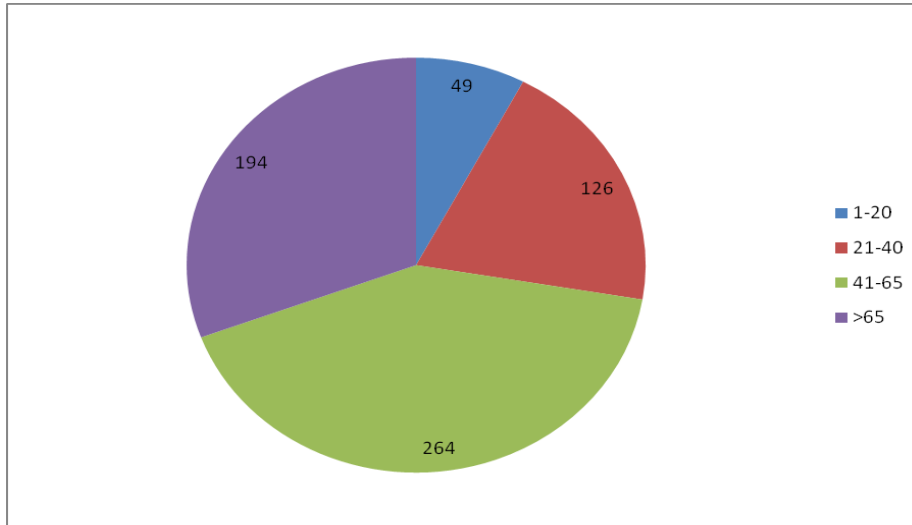
Πίνακας 13. Κατανομή στο σύνολο των εξετασθέντων από 21-40 έτη ανά κλινική



Πίνακας 14. Κατανομή στο σύνολο των εξετασθέντων από 41-65 έτη ανά κλινική



Πίνακας 15. Κατανομή στο σύνολο των εξετασθέντων >65 έτη ανά κλινική



Πίνακας 16. Ηλικιακή κατανομή στο σύνολο των εξετασθέντων σε όλες τις κλινικές

Εκτός από την κλινική του Δρομοκαΐτειου ψυχιατρικού νοσοκομείου που ο αριθμός των ανδρών υπερέχει έναντι των γυναικών ( 80/58) σε όλες τις άλλες κλινικές και τα εργαστήρια υπερέχουν οι γυναίκες.( Πίνακας 4).

Η ηλικιακή κατανομή ήταν παρόμοια στις κλινικές και τα εργαστήρια και για το σύνολο των ασθενών μας ισχύει η εξής κατανομή:Για την ηλικία 1-20 έτη το ποσοστό είναι 7,7%.Για την ηλικία 21-40 έτη είναι 20%, για την ηλικία 41- 65 έτη είναι 41,8% και για τους ασθενείς με ηλικία > των 65 ετών είναι 30,7%. (Πίνακας 16).

Ο κλινικά έκδηλος υπερθυρεοειδισμός καθορίζεται από την ελάττωση των συγκεντρώσεων της θυρεοτρόπου ορμόνης TSH στο ορό του αίματος (<0,1 μU / ml) και ταυτόχρονα αύξηση των συγκεντρώσεων της ολικής θυροξίνης (T<sub>4</sub>) και της ελεύθερης θυροξίνης (fT<sub>4</sub>). Ως κλινικός υποθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται καθορίζεται η κατάσταση που έχει σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της θυρεοτρόπου ορμόνης TSH (> 10 μU / ml) σε συνδυασμό με χαμηλές συγκεντρώσεις της θυροξίνης (T<sub>4</sub>). Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός καθορίζεται από την αύξηση των συγκεντρώσεων των επιπέδων της TSH με την παρουσία των φυσιολογικό επιπέδων στον ορό του αίματος της θυροξίνης (T<sub>4</sub>), της fT<sub>4</sub>, και της τριϊώδοθυρονίνης (T<sub>3</sub>). Η κατάσταση ευθυρεοειδισμού καθορίζεται από τα φυσιολογικά επίπεδα της



TSH στον ορό. Το εύρος των τιμών της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) στους εξετασθέντες ασθενείς της μελέτης μας ήταν 0,003 έως 28,75  $\mu\text{U/l}$  (Mean 2,43  $\mu\text{U/l}$ ) (Πίνακας 17) .

Η συγκέντρωση της θυροξίνης ( $T_4$ ) κυμαινόταν στα περιστατικά μας από 0.85 έως 30,09  $\mu\text{g/dl}$  (Mean 8,953  $\mu\text{g/dl}$ ) (Πίνακας 17) .

Η συγκέντρωση της τριιωδοθυρονίνης ( $T_3$ ) κυμαινόταν στα περιστατικά μας από 0.21 έως 9,76  $\mu\text{g/l}$  (Mean 1,401  $\mu\text{g/l}$ ) (Πίνακας 17) . Η διάγνωση του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού στηρίχθηκε στην υψηλή τιμή της θυρεοτρόπου ορμόνης TSH ορού ( $> 5 \text{ mU/l}$ ) και στη χαμηλή συγκέντρωση ελεύθερου κλάσματος θυροξίνης ορού  $fT_4$  σε σχέση με τη συγκέντρωση σύμφωνα με όρια αναφοράς για την ηλικία. Ασθενείς με υψηλή συγκέντρωση θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) ορού και μια φυσιολογική συγκέντρωση του κλάσματος της ελεύθερης θυροξίνης ( $fT_4$ ) ορού κατετάγησαν στην ομάδα ασθενών που είχαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Υποθυρεοειδισμός κεντρικής αιτιολογίας διαγνώστηκε από τα χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης της θυροξίνης ( $T_4$ ) που δεν συνδυάζονται με αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης της θυρεοτρόπου ορμόνης στον ορό.

### **Υλικό και Μέθοδος**

Για όλες τις μετρήσεις, τα δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν από τους τυχαία επιλεγμένους ασθενείς μας, το πρωί ανάμεσα στις ώρες 08.00 με 10.00 μετά από μια νηστεία 12 ωρών, για να αποφευχθούν οι διαφορές της ημερήσιας διακύμανσης, ειδικά για τα έμμορφα στοιχεία του αίματος και τους παράγοντες πήξης. Οι αιματολογικές εξετάσεις περιελάμβαναν:

α) Τη γενική εξέταση αίματος, που περιελάμβανε την μέτρηση των εμμόρφων στοιχείων του αίματος (αριθμός αιμοπεταλίων από 18000/ $\text{mm}^3$  έως 878000/ $\text{mm}^3$ ), τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (από 20,4% έως 94,8%), τους δείκτες των αιμοπεταλίων που σχετίζονται με τη μορφολογία και την κατανομή των αιμοπεταλίων βάσει του μεγέθους αυτών (MVP) με τιμές από 4 έως 16,4 fl (ΦΤ 9-13 fl), PDW από 9,75 έως 52,3 fl (ΦΤ 9-17 fl) και PLCR από 16,8 έως 73,7% (ΦΤ 13-43 %). Για την μέτρηση των αιματολογικών

παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε ο αυτόματος αιματολογικός αναλυτής Sysmex K-4500 της GMI.

Για τον βιοχημικό έλεγχο, που περιελάμβανε τα επίπεδα του ινωδογόνου του οποίου οι τιμές στη μελέτη μας κυμαίνονται από 269,1mg / dL έως 416mg / dL, της  $\gamma$ -GT και της CRP χρησιμοποιήθηκε ο αυτόματος βιοχημικός αναλυτής ILAB 650 της Instrumentation Laboratories (I.L). Για τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα, που έγινε με τον υπολογισμό των επιπέδων των ορμονών (TSH,  $T_3$ ,  $fT_3$ ,  $T_4$ ,  $fT_4$ ) ορού χρησιμοποιήθηκαν τα συμβατικά μηχανήματα Elecsys 2010 της Roche και ο προσδιορισμός έγινε με τη μέθοδο E.C.L (Ηλεκτροχημειοφωταύγεια) σύμφωνα με ανάλογες μελέτες της βιβλιογραφίας ( Boucai L και συν 20011).

β) Τον έλεγχο του μηχανισμού της αιμόστασης και της πήξης του αίματος, το χρόνο προθρομβίνης (PT) με τιμές που κυμαίνονταν από 9,3 έως 46 sec (ΦΤ 30-40 sec) στους εξετασθέντες, το χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με τιμές από 0,31 έως 79,65 sec (ΦΤ 60-70 sec) ο οποίος διενεργήθηκε με τους αυτόματους αναλυτές του πήκτικού μηχανισμού ACL 7000 και Acl Elite Pro της Instrumentation Laboratories / Beckman (I.L).

Όπως φαίνεται από τον έλεγχο που διενεργήσαμε δεν διαπιστώθηκαν ουσιαστικές και στατιστικές διαφορές που αφορούν στην κατανομή των ασθενών μας ανά κλινική και εργαστήριο και στα όρια διακύμανσης των τιμών των παραμέτρων, ανδρών και γυναικών που χρησιμοποιήσαμε στη στατιστική ανάλυση για τη μελέτη μας. Όλα τα δείγματα ασθενών υποβλήθηκαν σε επεξεργασία εντός 2 ωρών μετά τη λήψη του αίματος με φλεβοκέντηση, όπως τη συναντούμε και στη διεθνή βιβλιογραφία (G. Slavka - 2011 ) για να αποφευχθούν λάθη όπως αυτό της κατανομής των αιμοπεταλίων βάσει του μεγέθους αυτών (MPV) που μπορεί να οφείλονται στην μεταβολή παραμέτρων (υπερβολική διόγκωση των αιμοπεταλίων).

### Δοκιμασίες λειτουργίας του θυρεοειδούς

Η λειτουργία του θυρεοειδή αδένος μπορεί να ελεγχθεί με διάφορους τρόπους:

1. Με τον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών στο
2. Με εκτίμηση του άξονα υποθαλάμου –υπόφυσης-θυρεοειδή αδένος(TSH)
3. Με έλεγχο του μεταβολισμού του Ιωδίου
4. Με υπολογισμό του μεγέθους του θυρεοειδή αδένος
5. Με βιοψία του αδένος
6. Με υπολογισμό-μέτρηση της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών στους περιφερικούς ιστούς και
7. Με ανίχνευση και μέτρηση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων .  
Η σύγκριση των βασικών δοκιμασιών λειτουργίας του θυρεοειδούς μεταξύ των ασθενών έδειξαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα για την TSH σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ελεύθερης fT<sub>4</sub> και συνολικής θυροξίνης TT<sub>4</sub>.

Στη μελέτη μας οι διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος στηρίχθηκαν στη μέτρηση παραμέτρων της γενικής αίματος, στο βιοχημικό έλεγχο και τα επίπεδα των ορμονών T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>,και TSH στο πλάσμα (για τον έλεγχο του άξονα υπόφυσης- θυρεοειδούς αδένος). Στις τιμές των θυρεοειδικών ορμονών δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες και διαπιστώσαμε ότι η θυροξίνη- T<sub>4</sub> η τριιωδιοθυρονίνη-T<sub>3</sub> και η TSH εμφανίζουν τις μέγιστες τιμές τους σε διαφορετικούς μήνες όπως εμφανίζονται στους πίνακες ( )

In the evaluation of posttreatment changes of thyroid hormones in hypothyroid patients, there was a statistically significant decrease in TSH levels (Σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH), whereas TT<sub>4</sub> and fT<sub>4</sub> levels were found to be significantly increased ( ), ενώ τα επίπεδα της ολικής TT<sub>4</sub> και της ελεύθερης θυροξίνης fT<sub>4</sub> βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα (και <0,001, αντίστοιχα).Υπάρχουν μελέτες που

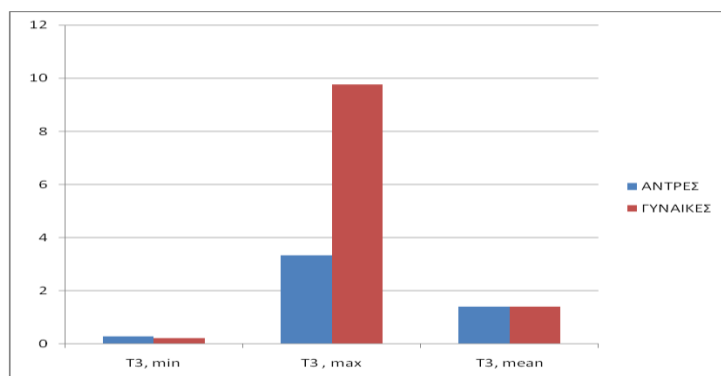
αναφέρουν πιθανή αύξηση του μέσου μεγέθους των αιμοπεταλίων MPV, λόγω της διόγκωσης των αιμοπεταλίων, όταν έχει χρησιμοποιηθεί ως αντιπηκτικό το EDTA 15, 16. Για τη μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό του αίματος που λαμβάνεται με φλεβοκέντηση το EDTA. Τα αιμοπετάλια όταν έρχονται σε επαφή με EDTA αλλάζουν σχήμα από δισκοειδή μετατρέπονται σε σφαιρικά με νηματοειδείς προεκτάσεις. Ο όγκος των αιμοπεταλίων παραμένει αμετάβλητος για περίπου 1-2 ώρες, αλλά μετά από 30 min αυξάνεται περίπου κατά 7,9% και για 24 ώρες αυξάνεται περίπου κατά 13,4% ( Clin Lab Haematol 2005. 27:370-373 ). Μια πρόσφατη μελέτη όμως έδειξε ότι η αύξηση του μεγέθους των αιμοπεταλίων ανέρχεται σε περίπου 0,5 fL ακόμα και όταν η ανάλυση εκτελείται μέσα σε 2 ώρες μετά την φλεβοκέντηση. <sup>17</sup> Πιθανώς, η αναφερόμενη διόγκωση των αιμοπεταλίων με τη χρήση του EDTA ως αντιπηκτικού οφειλόταν σε διαφορετικές ποσότητες EDTA στα δοκιμαστικά σωληνάρια του αίματος. Στη μελέτη μας, τα μικροβιολογικά εργαστήρια και τα νοσοκομεία χρησιμοποιούσαν τα ίδια τυποποιημένα σωληνάρια αίματος, και όλα τα δείγματα αίματος αναλύθηκαν σε χρόνο μικρότερο από 2 ώρες από τη δειγματοληψία αίματος. Το εύρος των τιμών για το μέγεθος των αιμοπεταλίων (MPV) στα δείγματά μας είναι 4 έως 16,4 fL. Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV), μπορεί να σχετίζεται με τη δραστικότητα αιμοπεταλίων σύμφωνα με κάποιους ερευνητές (Cho και συν.2013) οι οποίοι αναφέρουν επίσης ότι τα επίπεδα MPV ήταν υψηλότερα στις γυναίκες ασθενείς από ό, τι στους άνδρες. Τα δεδομένα μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι και περιορισμένα και ασαφή σχετικά με τις επιπτώσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς στην MPV και στηρίζονται συνήθως σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων μικρής κλίμακας, και καμία μελέτη δεν έχει βασιστεί στο γενικό πληθυσμό. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις της TSH της T<sub>3</sub>, και T<sub>4</sub>, του ορού και του MPV στους 682 τυχαία επιλεγμένους ασθενείς με ή χωρίς εμφανή νόσο του θυρεοειδούς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έλεγχο των ανωτέρω ορμονών παράλληλα με άλλες αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις σε επτά υγειονομικές μονάδες (κλινικές και μικροβιολογικά εργαστήρια) της χώρας μας.

Στη δική μας μελέτη δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική διαφορά στις τιμές MPV των ασθενών μας ανάλογα με τις κλινικές και τα εργαστήρια και την γεωγραφική κατανομή και το φύλο.

	MIN	MAX	MEAN
T3	0,21	9,76	1,401
T4	0,85	30,89	8,953
TSH	0,03	28,75	2,43

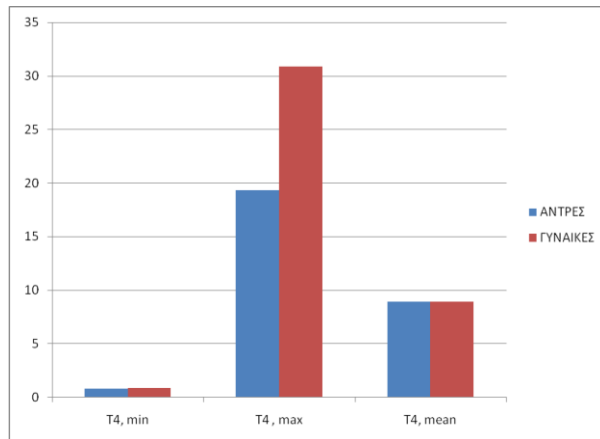
Πίνακας 17. Διακύμανση των τιμών της T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH στο σύνολο των ασθενών (μU/ml).

	T <sub>3</sub> , min	T <sub>3</sub> , max	T <sub>3</sub> , mean
ΑΝΤΡΕΣ	0,28	3,34	1,401
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	0,21	9,76	1,401



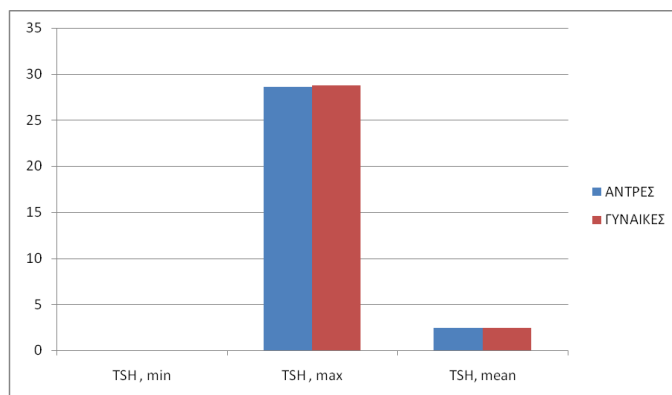
Πίνακας 18. Διακύμανση των τιμών (min, max, mean) της τριιωδιθυρονίνης-T<sub>3</sub> σε άντρες και γυναίκες(μU/ml).

	<b>T4, min</b>	<b>T4 max</b>	<b>T4, mean</b>
ΑΝΤΡΕΣ	0,85	19,33	8,95
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	0,9	30,89	8,95



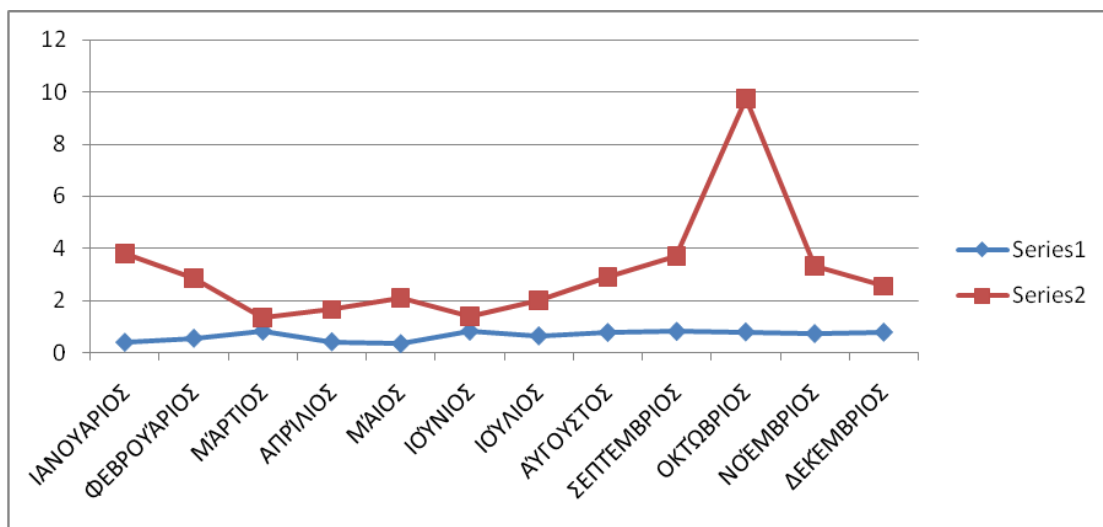
Πίνακας 19. Διακύμανση των τιμών (min, max, mean) της θυροξίνης-T<sub>4</sub> σε άντρες και γυναίκες(μIU/ml).

	<b>TSH<sub>3G</sub> , min</b>	<b>TSH<sub>3G</sub> , max</b>	<b>TSH<sub>3G</sub>, mean</b>
ΑΝΤΡΕΣ	0,035	28,6	2,43
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	0,03	28,75	2,43



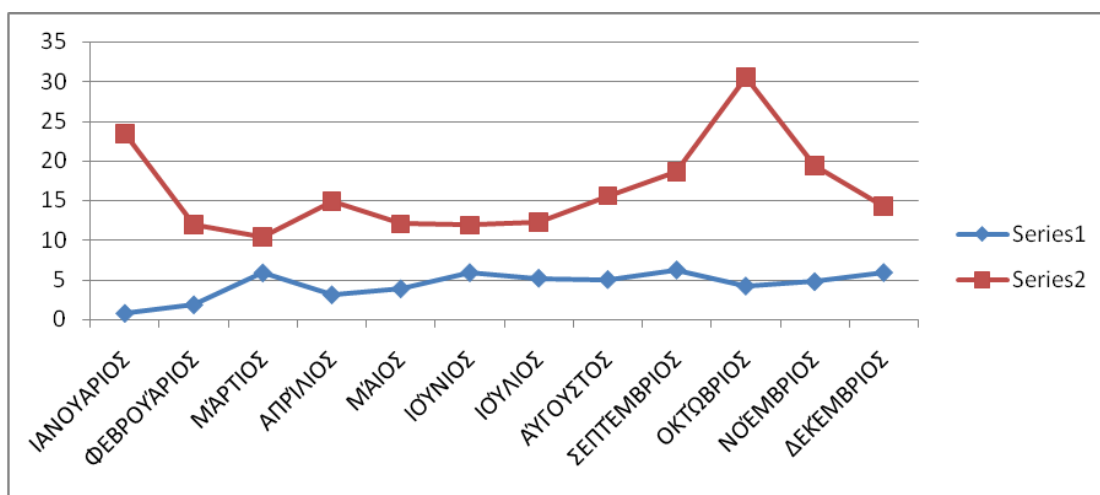
Πίνακας 20. Διακύμανση των τιμών (min, max, mean) της θυρεοτρόπου-TSH<sub>3G</sub> σε άντρες και γυναίκες(μIU/ml).

ΜΗΝΑΣ	T3 (σύνολο), min	T3 (σύνολο), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,4	3,81
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	0,55	2,86
ΜΑΡΤΙΟΣ	0,82	1,34
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	0,42	1,65
ΜΑΙΟΣ	0,35	2,1
ΙΟΥΝΙΟΣ	0,82	1,41
ΙΟΥΛΙΟΣ	0,641	2,01
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	0,77	2,92
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	0,81	3,71
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	0,79	9,76
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	0,73	3,34
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	0,78	2,56



Πίνακας 21. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της τριωδοθυρονίνης-T<sub>3</sub> στο σύνολο των ασθενών, ανά μήνα του έτους(μIU/ml).

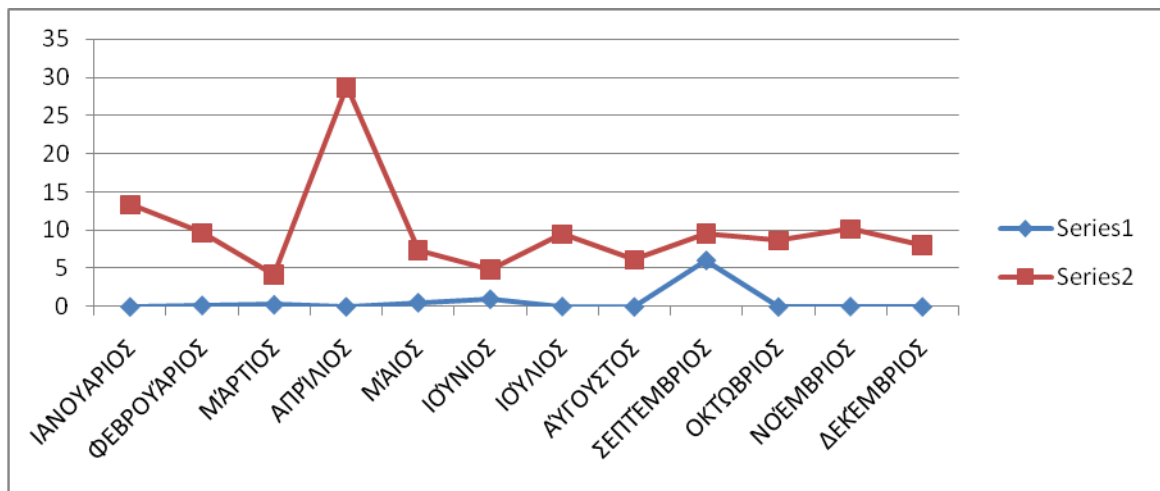
ΜΗΝΑΣ	T4 (σύνολο), min	T4 (σύνολο), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,85	23,32
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	1,92	11,88
ΜΑΡΤΙΟΣ	5,91	10,35
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	3,17	14,82
ΜΑΙΟΣ	3,92	12
ΙΟΥΝΙΟΣ	5,95	11,83
ΙΟΥΛΙΟΣ	5,25	12,19
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	5,08	15,53
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	6,28	18,6
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	4,27	30,5
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	4,81	19,33
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	5,96	14,24



Πίνακας 22. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της θυροξίνης-T<sub>4</sub> στο σύνολο των ασθενών, ανά μήνα του έτους(μIU/ml).

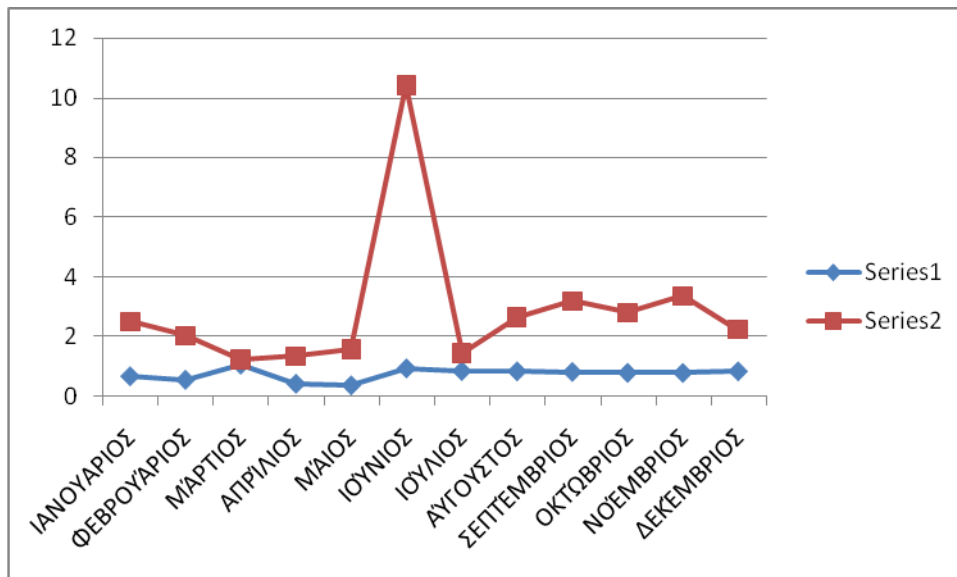


ΜΗΝΑΣ	TSH (σύνολο), min	TSH (σύνολο), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,01	13,31
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	0,2	9,64
ΜΑΡΤΙΟΣ	0,28	4,11
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	0,017	28,75
ΜΑΙΟΣ	0,55	7,31
ΙΟΥΝΙΟΣ	1,01	4,83
ΙΟΥΛΙΟΣ	0,05	9,45
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	0,005	6,09
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	6,026	9,55
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	0,005	8,63
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	0,049	10,11
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	0,01	7,99



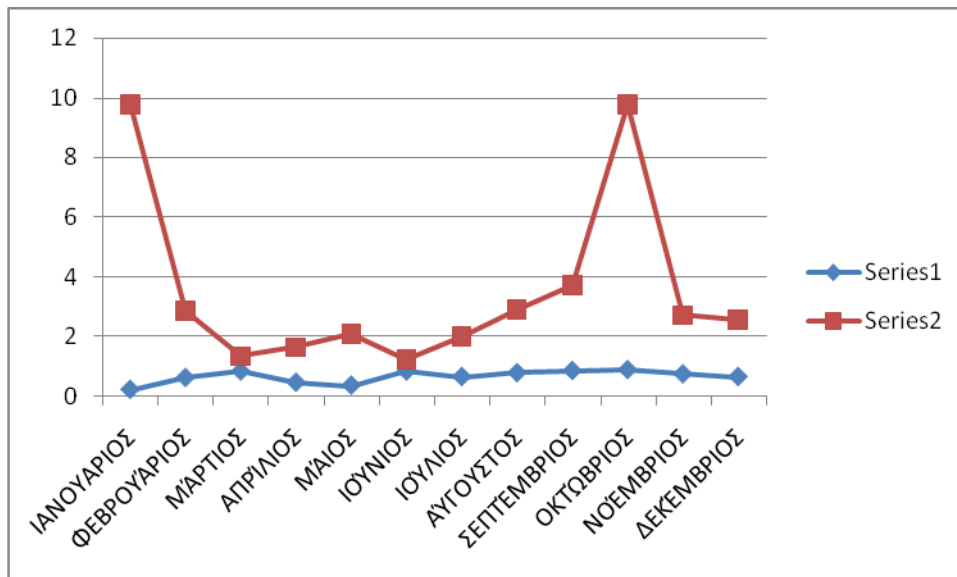
Πίνακας 23. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της θυρεοτρόπου-TSH στο σύνολο των ασθενών, ανά μήνα του έτους(μIU/ml).

ΜΗΝΑΣ	T <sub>3</sub> (άνδρες), min	T <sub>3</sub> (άνδρες), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,67	2,49
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	0,55	2,02
ΜΑΡΤΙΟΣ	1,05	1,21
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	0,422	1,33
ΜΑΙΟΣ	0,37	1,56
ΙΟΥΝΙΟΣ	0,926	10,41
ΙΟΥΛΙΟΣ	0,84	1,44
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	0,83	2,63
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	0,81	3,17
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	0,78	2,79
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	0,776	3,34
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	0,83	2,22



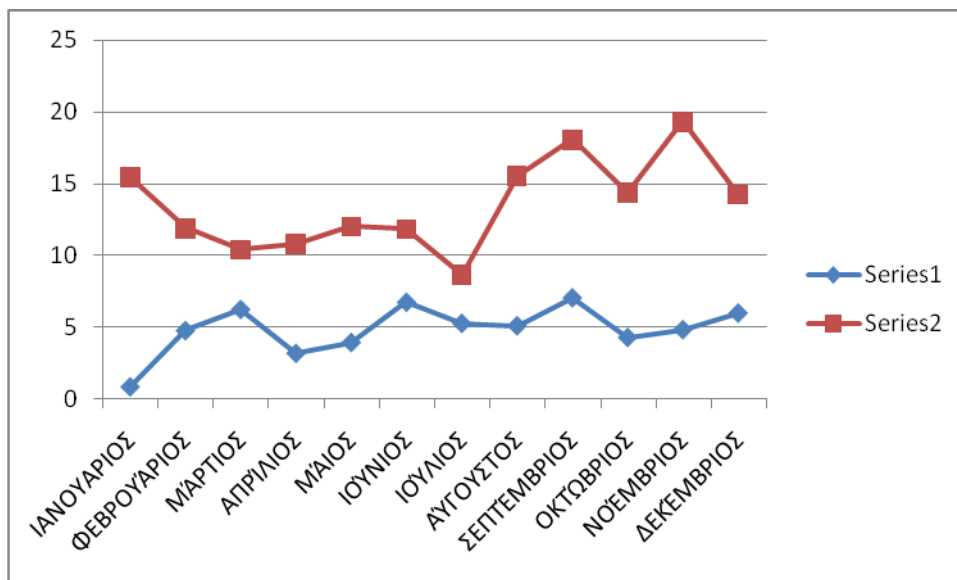
Πίνακας 24. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της τριωδοθυρονίνης-T<sub>3</sub> στους άντρες, ανά μήνα του έτους(μIU/ml).

ΜΗΝΑΣ	T3 (γυναίκες), min	T3 (γυναίκες), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,21	9,76
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	0,608	2,86
ΜΑΡΤΙΟΣ	0,82	1,34
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	0,447	1,65
ΜΑΙΟΣ	0,35	2,1
ΙΟΥΝΙΟΣ	0,821	1,23
ΙΟΥΛΙΟΣ	0,641	2,01
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	0,77	2,92
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	0,84	3,71
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	0,87	9,76
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	0,73	2,71
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	0,64	2,56



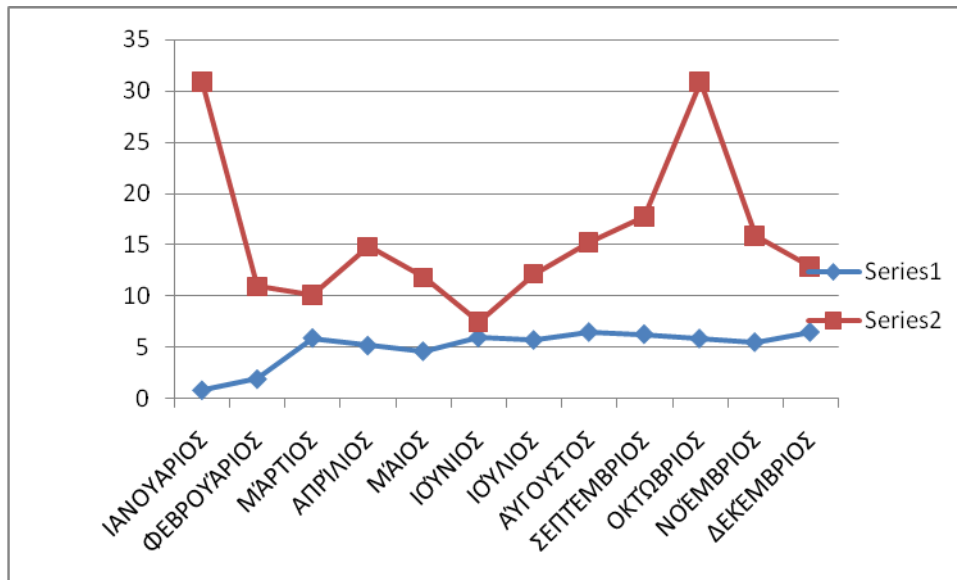
Πίνακας 25. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της τριωδοθυρονίνης-T3 στις γυναίκες, ανά μήνα του έτους(μIU/ml).

ΜΗΝΑΣ	T4 (άνδρες), min	T4 (άνδρες), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,85	15,43
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	4,74	11,88
ΜΑΡΤΙΟΣ	6,21	10,37
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	3,17	10,79
ΜΑΙΟΣ	3,92	12
ΙΟΥΝΙΟΣ	6,71	11,83
ΙΟΥΛΙΟΣ	5,25	8,61
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	5,08	15,53
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	7,02	18,06
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	4,27	14,35
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	4,81	19,33
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	5,96	14,24



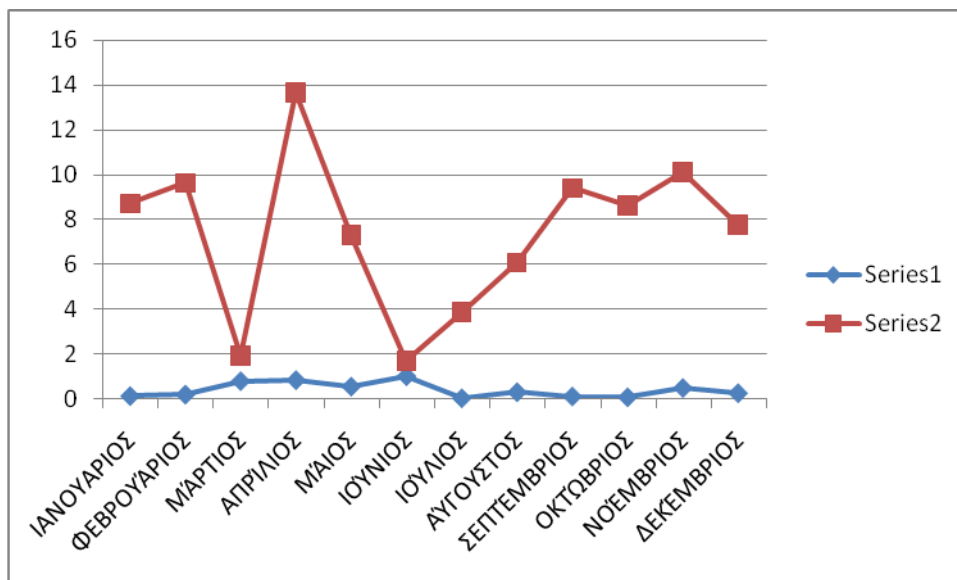
Πίνακας 26. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της θυροξίνης T<sub>4</sub> στους άντρες, ανά μήνα του έτους (μIU/ml).

ΜΗΝΑΣ	T4 (γυναίκες), min	T4 (γυναίκες), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,85	30,89
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	1,92	10,96
ΜΑΡΤΙΟΣ	5,91	10,15
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	5,18	14,82
ΜΑΙΟΣ	4,63	11,83
ΙΟΥΝΙΟΣ	5,95	7,5
ΙΟΥΛΙΟΣ	5,73	12,19
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	6,49	15,3
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	6,28	17,75
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	5,86	30,84
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	5,51	15,87
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	6,49	12,9



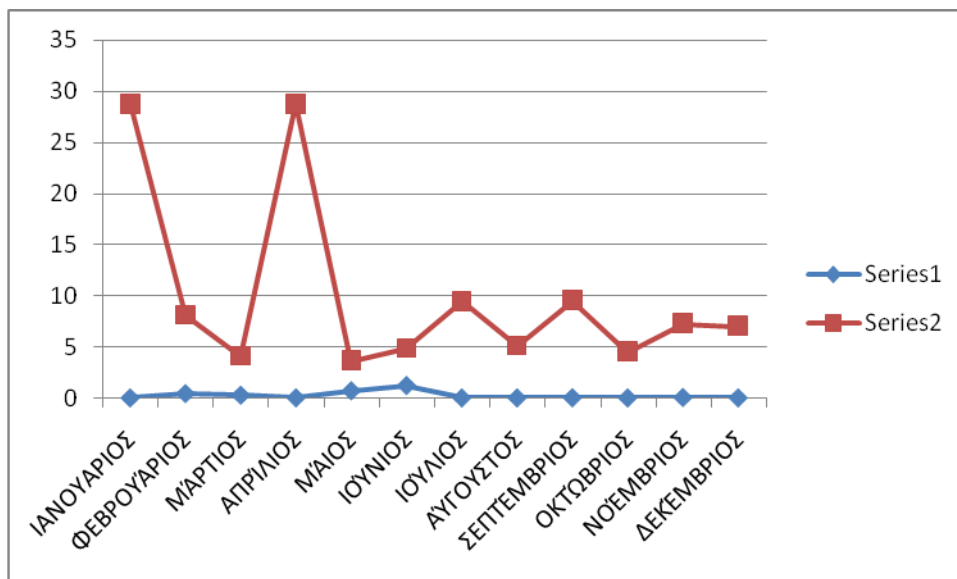
Πίνακας 27. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της T<sub>3</sub> στις γυναίκες, ανά μήνα του έτους (μIU/ml).

ΜΗΝΑΣ	TSH (άνδρες), min	TSH (άνδρες), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,133	8,73
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	0,2	9,64
ΜΑΡΤΙΟΣ	0,79	1,94
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	0,835	13,68
ΜΑΙΟΣ	0,55	7,31
ΙΟΥΝΙΟΣ	1,01	1,7
ΙΟΥΛΙΟΣ	0,035	3,89
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	0,303	6,09
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	0,114	9,41
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	0,08	8,63
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	0,49	10,11
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	0,26	7,79



Πίνακας 28. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της TSH3G στους άντρες, ανά μήνα του έτους(μIU/ml).

ΜΗΝΑΣ	TSH (γυναίκες), min	TSH (γυναίκες), max
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	0,003	28,75
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	0,44	8,09
ΜΑΡΤΙΟΣ	0,28	4,11
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	0,017	28,75
ΜΑΙΟΣ	0,719	3,63
ΙΟΥΝΙΟΣ	1,25	4,83
ΙΟΥΛΙΟΣ	0,005	9,45
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	0,005	5,1
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	0,026	9,55
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	0,005	4,56
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ	0,049	7,28
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ	0,01	7,04



Πίνακας 29. Διακύμανση των τιμών (min, max, ) της TSH στις γυναίκες, ανά μήνα του έτους (μIU/ml).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ	Γ.Κ.& Κ.Σ.	Γ.Ν.Λ.	ΔΕΗ	ΔΡΟΜΟΚ	ΚΩΝΣΤ	ΤΣΙΜΠΙ	ΣΥΝΟΛΟ
TSH3G>4.2 μIU/ml	13	13	3	44	10	0	83
TSH3G<0.27 μIU/ml	5	7	1	13	1	0	27
T3>2 ngr/ml	11	0	2	24	7	0	44
T3<0.83 ngr/ml	13	23	2	39	1	0	68
T4>14.1 mg%	7	1	0	8	0	0	16
T4<5.13 mg%	8	28	0	12	1	0	49

Πίνακας 30.Εμφανίζεται ο αριθμός των ασθενών με τιμές μεγαλύτερες ή μικρότερες από τις φυσιολογικές ανα κλινική-εργαστήριο και στο σύνολό τους, για την T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> και TSH.

### Στατιστική ανάλυση των δεδομένων μας




Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνάς μας, χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα στοιχεία των ασθενών που δεν περιέχουν προσωπικές πληροφορίες, εκτός από την ηλικία σε έτη και το φύλο. Η μελέτη δεν εμπίπτει σε διατάξεις της τοπικής επιτροπής δεοντολογίας.



Συσχετίσεις αιματολογικών, βιοχημικών παραμέτρων και ορμονών με την ηλικία των ασθενών.

T3	r = -0,081*	ρ 0,041	N 635	Υπάρχει ελαφρώς αρνητική συσχέτιση, στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο < 0,05.
T4	r = 0,104**	ρ 0,008	N 653	Υπάρχει θετική συσχέτιση, στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο < 0,01.
TSH3G	r = -0,094*	ρ 0,013	N 700	Υπάρχει ελαφρά αρνητική συσχέτιση, στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο < 0,05.
γGT	r = -0,047	ρ 0,546	N 164	Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.
PLT (PDW)	r = 0,249***	ρ 0,000	N 342	Υπάρχει σοβαρή θετική συσχέτιση, στατιστικώς ιδιαίτερα σημαντική στο
PLT (MPV)	r = 0,098	ρ 0,069	N 342	Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.
PLT (PLCR)	r = 0,007			Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.

	p	0,882	
	N	449	
<hr/>			
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	r =	0,065	Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.
	p	0,208	
	N	382	
<hr/>			
ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ	r =	-0,058	Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.
	p	0,256	
	N	388	
<hr/>			
ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΛΑΣΤΙΝΗΣ	r =	0,061	Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.
	p	0,229	
	N	396	
<hr/>			

 p < 0,05    
  p<0,01    
  p<0,001

## ΗΛΙΚΙΑ

	r	-,105
	=	
ΑΙΜΟΣΦΑΡΙΝΗ	p	,009 **
	N	611

Υπάρχει αρνητική συσχέτιση στατιστικώς ομοίως πολύ σημαντική, στο επίπεδο < 0,01.

	r	-,095
	=	
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	p	,018
	N	611

Υπάρχει ελαφρά αρνητική συσχέτιση στατιστικώς σημαντική, στο επίπεδο < 0,05.

	r	-,250
	=	
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	p	,000 ***
	N	710




Υπάρχει σοβαρή αρνητική συσχέτιση στατιστικώς ιδιαίτερα σημαντική, στο επίπεδο < 0,001.

	r	-,141
	=	
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΑΤΟΣ	p	,000 ***
	N	612

Υπάρχει σοβαρή αρνητική συσχέτιση στατιστικώς ιδιαίτερα σημαντική, στο επίπεδο < 0.001.

	r	,105
	=	
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ	p	,013 *
	N	560

Υπάρχει σοβαρή αρνητική συσχέτιση στατιστικώς σημαντική, στο επίπεδο < 0,05.

 p < 0,05    
  p<0,01    
  p<0,001

**Correlations Spearman's rho**

		T3	T4	TSH3G	γGT
	r =	-0,100	-0,186	-0,114	0,034
PLT (PDW)	p	0,072	0,001	0,035	0,619
	N	326	340	344	220
	r =	0,605	0,292	0,224	-0,159
PLT (MPV)	p	0,000	0,000	0,000	0,019
	N	326	340	344	220
	r =	0,056	0,002	0,037	-0,015
PLT (PLCR)	p	0,252	0,970	0,430	0,866
	N	417	426	449	128
	r =	0,010	0,065	-0,009	0,141
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	p	0,848	0,224	0,868	0,115
	N	343	354	378	127
ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝ ΗΣ	r =	0,025	0,006	0,092	0,104
	p	0,628	0,903	0,068	0,266
	N	365	376	395	116
ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΛΑ ΣΤΙΝΗΣ	r =	-0,003	-0,003	-0,026	-0,012
	p	0,952	0,950	0,608	0,902
	N	357	370	392	109

p < 0,05
  p < 0,01
  p < 0,001

ΦΥΛΟ		T3	T4	TSH-3G	γ-GT	
	r =	-0,122	-0,178	-0,236	-0,066	
APPEN	PLT (PDW)	p	0,143	0,030	0,004	0,479
		N	146	150	151	119
	r =	0,618	0,339	0,362	-0,136	
APPEN	PLT (MPV)	p	0,000	0,000	0,000	0,140
		N	146	150	151	119
	r =	0,015	0,022	0,006	-0,069	
APPEN	PLT (PLCR)	p	0,851	0,782	0,942	0,597
		N	157	161	166	62
	r =	0,123	0,074	-0,032	0,148	
APPEN	ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	p	0,141	0,371	0,687	0,257
		N	144	149	160	61
	r =	-0,014	-0,022	0,104	0,137	
APPEN	ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ	p	0,863	0,781	0,190	0,309
		N	151	155	161	57
	r =	-0,105	-0,085	-0,030	-0,086	
APPEN	ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΛΑΣΤΙΝ ΗΣ	p	0,211	0,304	0,714	0,519
		N	145	149	152	59
	r =	-0,061	-0,155	-0,018	0,083	
ΘΗΛΥ	PLT (PDW)	p	0,417	0,033	0,799	0,412

	N	180	190	193	101
	r =	0,610	0,236	0,088	-0,117
PLT (MPV)	p	0,000	0,001	0,222	0,242
	N	180	190	193	101
	r =	0,083	-0,019	0,055	0,139
PLT (PLCR)	p	0,181	0,762	0,355	0,266
	N	260	265	283	66
	r =	-0,076	0,039	-0,006	0,094
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	p	0,284	0,578	0,934	0,453
	N	199	205	218	66
	r =	0,047	0,013	0,085	0,042
ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ	p	0,497	0,844	0,198	0,754
	N	214	221	234	59
	r =	0,069	0,066	-0,025	0,063
ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΛΑΣΤΙΝ ΗΣ	p	0,319	0,332	0,698	0,662
	N	212	221	240	50

**Στη μελέτη μας από τη στατιστική ανάλυση διαπιστώνεται ότι:**

1. Σε σχέση με την ηλικία στο σύνολο των περιστατικών μας παρατηρούμε ελαφρώς αρνητική (-) συσχέτιση στατιστικά σημαντική όσον αφορά στις τιμές για την ορμόνη τριωδοθυρονίνη στο επίπεδο  $T_3$   $p < 0,05$  και την  $TSH_{3G}$  και μάλιστα στον ίδιο βαθμό,  $TSH_{3G}$   $p < 0,05$ . Αντίθετα παρατηρήσαμε ότι υπάρχει σχετικά ισχυρή θετική συσχέτιση όσον αφορά την θυροξίνη- $T_4$  με την ηλικία,  $T_4$ ,  $p < 0,01$ .
2. Η αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην  $TSH_{3G}$  και την ηλικία είναι αναμενόμενη λόγω της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης ωστόσο η αρνητική συσχέτιση της  $T_3$  με την ηλικία προφανώς σχετίζεται με το γεγονός ότι με την πάροδο της ηλικίας οι μεταβολικοί οδοί που μετατρέπουν την θυροξίνη  $T_4$  σε τριωδοθυρονίνη απενεργοποιούνται σε κάποιο βαθμό.
3. Όσον αφορά δε την συσχέτιση της ηλικίας με τις άλλες παραμέτρους που συμμετέχουν στην αιμόσταση και στην πήξη του αίματος, η μόνη ισχυρή συσχέτιση που παρατηρείται είναι θετική (+) και είναι ιδιαίτερα στατιστικώς σημαντική, είναι εκείνη με τον δείκτη αιμοπεταλίων του εύρους κατανομής μεγέθους των αιμοπεταλίων (PDW), δηλ. με την πάροδο της ηλικίας κατά την οποία προφανώς αυξάνει η συμμετοχή των μεγάλου μεγέθους αιμοπεταλίων στο συνολικό τους αριθμό. Ο αυξημένος αριθμός των υποθυρεοειδικών ασθενών στο δείγμα μας πιθανόν να ευθύνεται γι' αυτό, με το σκεπτικό ότι ο μειωμένος μεταβολισμός συνδυάζεται με την παχυσαρκία που αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο λιπωδης ιστός ιδιαίτερα ο σπλαγχικός είναι ένα ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει αρκετές προφλεγμονώδεις και προαθηρογόνες ουσίες που οδηγούν σε αντίσταση της ινσουλίνης και αθηρογενετική δισλιπιδαιμία (francini 125-130). Στο δείγμα των ασθενών της μελέτης μας πιθανόν αυτό να αντικατοπτρίζει την επίδραση και την συμμετοχή της ινσουλίνης στο μέγεθος των αιμοπεταλίων. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η

μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται σε διάφορους άλλους ιστούς (μυϊκό, κλπ) πιθανόν να μην συνδυάζεται με ανάλογη αντίσταση στο επίπεδο παραγωγής των αιμοπεταλίων, στα μεγακαρυοκύτταρα.

4. Όσον αφορά στη συσχέτιση της ηλικίας με άλλους βιοχημικούς και κυτταρολογικούς παραμέτρους του αίματος, σημειώνουμε την ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης της αιμοσφαιρίνης (Hb) με την ηλικία που είναι στατιστικώς πολύ σημαντική και επιβεβαιώνει το συμπέρασμα ότι η ικανότητα του οργανισμού να σχηματίζει αιμοσφαιρίνη μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας.
5. Παρόμοια συσχέτιση επίσης στατιστικώς σημαντική παρατηρείται ανάμεσα στην ηλικία και τον αιματοκρίτη (Ht).
6. Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών μας υπήρξαν 13 ασθενείς (10 γυναίκες και 3 άνδρες) με αριθμό αιμοπεταλίων >450.000/μl με μέγιστη τιμή τα 878000/μl και 31 ασθενείς (15 γυναίκες και 16 άνδρες) με αριθμό αιμοπεταλίων <150.000/μl με ελάχιστη τιμή τα 18.000/μl. Για τα αιμοπετάλια υπάρχει σοβαρή αρνητική συσχέτιση και στατιστικώς ιδιαίτερα σημαντική όσον αφορά στον αριθμό των αιμοπεταλίων που φαίνεται ότι μειώνεται σηματικά με την πρόοδο της ηλικίας. Η εξήγηση αυτού του γεγονότος στηρίζεται στην αντικατάσταση του ερυθρού μυελού των οστών από τον ωχρό μυελό (καθιστώντας τον μυελό όργανο μειωμένης παραγωγής εμμόρφων στοιχείων του αίματος). Ωστόσο δεν παραβλάπτεται η αποστολή των θρομβοκυττάρων-αιμοπεταλίων αφού η μείωση του αριθμού τους συνδυάζεται με αύξηση του όγκου αυτών όπως φαίνεται από τις τιμές του δείκτη εύρους κατανομής μεγέθους των (PDW) και τα ευμεγέθη αιμοπετάλια σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία είναι πιο δραστήρια και πιο ενεργά.
7. Παρόμοιες αλλαγές παρατηρούνται στα λευκά αιμοσφαίρια και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα.



Μετά την ανάλυση των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων και τις συσχετίσεις με την ηλικία επιχειρήσαμε να ανιχνεύσουμε ανάλογες συσχετίσεις της ηλικίας και των ορμονών θυροξίνη, τριιωδοθυρονίνη και TSH<sub>3G</sub>.

Τα κύρια ευρήματα είναι :

Στο σύνολο των εξετασθέντων ασθενών οι 195 ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών από τους οποίους 124 ήταν γυναίκες και 71 ήταν άνδρες. Από το σύνολο αυτής της ομάδας των γυναικών μόνο 19 ή ποσοστό περίπου 15% είχαν υψηλότερα επίπεδα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο για την θυρεοτρόπο ορμόνη δηλ. TSH>4,2 μU/ml ενώ στο δείγμα των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών μόνο 14 ή ποσοστό περίπου 20% είχαν υψηλότερα επίπεδα από την υψηλότερη φυσιολογική τιμή αναφοράς.

Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση που είναι ιδιαίτερα στατιστικής σημαντικότητας της θυροξίνης με τον δείκτη του εύρους κατανομής μεγέθους των (PDW), και την επίσης στατιστικώς σημαντική συσχέτιση αλλά σε μικρότερο επίπεδο της TSH<sub>3G</sub> με τον δείκτη εύρους κατανομής μεγέθους των (PDW).

Οι παραπάνω ορμόνες θυροξίνη και θυρεοτρόπος φαίνεται ότι δρουν στην παραγωγή των μεγάλου μεγέθους αιμοπεταλίων ενώ αντιθέτως παρατηρήσαμε ότι υπάρχει σοβαρού βαθμού συσχέτιση της τριιωδοθυρονίνης και λιγότερο της θυροξίνης και της θυρεοτρόπου σε πολύ ισχυρώς σημαντικό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των θυρεοειδικών ορμονών με τον μέσο όγκο των αιμοπεταλίων (MPV). Φαίνεται ότι οι ανωτέρω ορμόνες ελέγχουν την ομοιοστασία επιτείνοντας την παραγωγή των μέσου μεγέθους αιμοπεταλίων εξισορροπώντας το σύστημα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει και η αρνητική συσχέτιση που παρατηρήσαμε μεταξύ της γGT και του MPV (μέσου όγκου των αιμοπεταλίων) δηλ οι φλεγμονώδεις καταστάσεις συνδυάζονται με μειωμένο MPV, γεγονός που συνάδει με τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της φλεγμονής και της αυξημένης θρομβωτικής προδιάθεσης.

8.Όταν οι παραπάνω συσχετίσεις αναλυθούν στους υποπληθυσμούς ανδρών και γυναικών σε ασθενείς του δείγματός μας παρατηρούμε ότι ενώ στους μεν άνδρες οι ανωτέρω συσχετισμοί ισχύουν κατά τον ίδιο τρόπο πλήν της συσχέτισης της γGT με τον MPV, ενώ στις γυναίκες οι παραπάνω συσχετίσεις ισχύουν μόνο για την τριιωδοθυρονίνη T<sub>3</sub> και την θυροξίνη T<sub>4</sub> και δεν ισχύουν για την TSH<sub>3G</sub>. Αντίθετα στους άνδρες ο αιμοπεταλιακός δείκτης PDW εμφανίζει ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την θυροξίνη (T<sub>4</sub>) και την θυρεοτρόπο (TSH<sub>3G</sub>).

### **Δημογραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης μας**

Η μελέτη μας πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 682 εξωτερικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο για διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες των εξετασθέντων ασθενών όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, και ο τόπος καταγωγής. Οι ομάδες των ασθενών της ίδιας κοινότητας και κάθε κλινικής ή εργαστηρίου δεν διέφεραν σε σχέση με το φύλο και την ηλικία, και ακολούθησαν όλοι το ίδιο πρωτόκολλο εξέτασης, όσον αφορά στις εξετάσεις αίματος, στις δοκιμασίες της πήξης του αίματος αλλά και στη μέτρηση των επιπέδων των ορμονών του θυρεοειδή αδένα και της θυρεοτρόπου ορμόνης, έτσι ώστε τα αποτελέσματα της μελέτης να είναι συγκρίσιμα. Σε έναν πληθυσμό υγιών ατόμων ερευνητές (Ahnadi CE 2003. και συν., Niswandt B. και συν.2011 McLachan SM. και συν.2014) παρατήρησαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της TSH στο πλάσμα ελέγχονται για μια πιθανή επίδραση στον μηχανισμό δημιουργίας θρόμβων και την συμμετοχή της σε ασθενείς με θρομβοεμβολικά εγκεφαλικά και καρδιακά επεισόδια.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για τη διατήρηση της ισορροπίας του συστήματος αιμόστασης είναι υπεύθυνοι πολλοί παράγοντες, και, μεταξύ αυτών αρκετές ορμόνες που επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα τόσο την πρωτοβάθμια όσο και τη δευτεροβάθμια αιμόσταση. Υπάρχουν ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις που αναφέρουν ότι παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό μια αιμοραγική διάθεση ενώ σε ασθενείς με κλινικά εμφανή υπερθυρεοειδισμό μία πιθανή αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης (Cornier MA, και συν 2007). Αρκετές in vivo μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διευκρινισθεί η παθοφυσιολογία της αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κλινικά εμφανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Οι διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου είναι αρκετά συχνές και αποτελούν μία συχνή νοσολογική οντότητα που την συναντούμε άλλοτε με εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις και άλλοτε με υποκλινική συμπτωματολογία. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου, η θυροξίνη (T<sub>4</sub>) και η τριϊωδοθυρονίνη (T<sub>3</sub>) επηρεάζουν λειτουργικά όλα τα συστήματα και τον μεταβολισμό του σώματος με διαφορετικούς τρόπους. Οι απόψεις των ερευνητών για τις επιδράσεις των διαταραχών λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου (υποθυρεοειδισμός-υπερθυρεοειδισμός) στο μηχανισμό αιμόστασης και πήξης του αίματος είναι ακόμη και σήμερα ασαφείς και αντικρουόμενες. Υπάρχουν αναφορές από διάφορους ερευνητές που διαπιστώνουν ότι ο κλινικός υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός τροποποιούν την αιμοστατική ισορροπία προς αντίθετες κατευθύνσεις. Αυτό δείχνει ότι η περίσσεια και το έλλειμμα των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου αποτελούν τους βασικούς μηχανισμούς της υπερπηκτικότητας και κατάστασης ελαττωμένης πήκτικότητας αντίστοιχα. Το σύστημα της αιμοστατικής ισορροπίας μπορεί να επηρεαστεί από μηχανισμούς αυτοάνοσων παθήσεων όπως η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, το δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή επίκτητη αιμορροφιλία, αλλά αυτό παρατηρείται σπάνια. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου επηρεάζουν την λειτουργία όλων των συστημάτων και τον μεταβολισμό του οργανισμού με διαφορετικούς τρόπους. Οι επιδράσεις του υπερθυρεοειδισμού και του υποθυρεοειδισμού στο σύστημα πήξης του

αίματος είναι ακόμη και σήμερα αμφισβητούμενη. Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες αναφέρονται σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας του αίματος στον υποθυρεοειδισμό, ενώ κάποιες άλλες έχουν βρει αντιστοίχως μια κατάσταση υποπηκτικότητας. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ενήλικα περιπτώσεις υποθυρεοειδικών δείχνουν έναν παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και έναν φυσιολογικό ή ελαφρώς μειωμένο χρόνο προθρομβίνης (PT) σε δοκιμασίες της πήξης του αίματος.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να συνοψίσει τα διαθέσιμα στοιχεία να διερευνηθούν οι επιδράσεις των διαταραχών της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου (υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού ανεξάρτητα από την αιτιολογία) σε εξωτερικούς ασθενείς και των δύο φύλων στους μηχανισμούς αιμόστασης και της πήξεως του αίματος. Τα στοιχεία της μελέτης μας αφορούν σε ένα σύνολο νοσηλευομένων και εξωτερικών ασθενών σε διάστημα δύο ετών από διαφορετικά εργαστήρια και νοσοκομειακές μονάδες της χώρας μας. Στόχος της έρευνάς μας είναι η κατανόηση των μηχανισμών, οι οποίοι συνδυάζονται άμεσα ή έμμεσα από την λειτουργικότητα του θυρεοειδή αδένου και την φυσιολογική ή όχι συγκέντρωση των θυρεοειδικών ορμονών T<sub>3</sub>, και T<sub>4</sub> και της θυρεοτρόπου ορμόνης στο αίμα, και προκαλούν αλλαγές που αφορούν στην παραγωγή και στη λειτουργική συμπεριφορά των αιμοσφαιρίων. Ο αριθμός, η συγκόλληση, η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αποτελούν τους βασικούς άξονες της αιμόστασης και της μόνιμης πήξης του αίματος.

Με συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και τα αποτελέσματα της μελέτης μας, θα γίνει προσπάθεια ώστε να δείξουμε ότι οι υποθέσεις συσχέτισης νοσημάτων με δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένου και του αιμοστατικού και πηκτικού μηχανισμού δεν είναι αστήρικτες αλλά είναι βάσιμες.

Στη μελέτη μας τα δεδομένα τα οποία καταγράφονται περιλαμβάνονται το φύλο η ηλικία, γενική εξέταση αίματος, προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοτρόπου ορμόνης, του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων

της CRP της  $\gamma$ -GT, των επιπέδων του ινωδογόνου, του χρόνου ροής και πήξεως του χρόνου προθρομβίνης του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης και του λευκοκυτταρικού τύπου.

Η μελέτη μας είναι ουσιαστικής κλινικής σημασίας. Οι ασθενείς με εικόνα υποθυρεοειδισμού έχουν πολλαπλάσια πιθανότητα σχηματισμού αιμοπεταλιακού θρόμβου σε σχέση με υγιείς ευθυρεοειδικούς μάρτυρες. Η άθροιση των αιμοπεταλίων στην περιοχή του ρήξη της αθηρωματικής πλάκας έχει αναφερθεί από πολλούς ερευνητές ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Σε μελέτες που ο αριθμός των ασθενών με αυτοάνοση νόσο υπερβαίνει κατά πολύ τον αριθμό των ασθενών με μη-αυτοάνοση δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θεωρείται απίθανο το αυτοάνοσο νόσημα να επηρεάζει τη λειτουργία και τον φυσιολογικό αριθμό των αιμοπεταλίων. Οι διαταραχές λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος μπορεί να επηρεάσουν την αιμόσταση και τον πηκτικό μηχανισμό. Άγνωστης αιτιολογίας αιμορραγικά ή θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς έχουν συσχετιστεί με τη νοσήματα του ενδοκρινικού συστήματος. Εργαστηριακά ευρήματα μη φυσιολογικών αιματολογικών εξετάσεων και δοκιμασιών της πήξης του αίματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με επίπεδα ορμονών ανώτερα ή χαμηλότερα του φυσιολογικού. Ήδη έχουμε αναφέρει ότι οι ασθενείς με αυξημένη νοσηρότητα, αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα πάσχουν από νοσήματα που χαρακτηρίζονται από διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος (Francini και συν. 2010). Υπάρχουν ερευνητές που αναφέρουν ότι οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς έχουν αυξημένη αιμορραγική διάθεση, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η ανεπαρκής παρουσία-συγκέντρωση ορμονών του θυρεοειδή αδένος στο πλάσμα οδηγεί σε μία κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς έχει αναφερθεί προηγουμένως σε μια ποικιλία από μη-θυρεοειδικά νοσήματα συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, των πνευμόνων και νεφρικής ή νεοπλασματικής νόσου, σοβαρής συστηματικής νόσου νηστείας, υποσιτισμού, μετεγχειρητικής κατάστασης, τραύμα και οξείες λοιμώξεις. Χαμηλές τιμές ελεύθερης FT<sub>3</sub> με φυσιολογικές τιμές της συνολικής T<sub>4</sub> και των συγκεντρώσεων της θυρεοτροπίνης TSH στην απουσία κλινικών εκδηλώσεων υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς με μη-

θυροειδικά νοσήματα. Διάφοροι ερευνητές αποδίδουν αυτό το εύρημα σε μειωμένη μετατροπή της  $T_4$  στην  $T_3$  και σε διαταραχές στο μεταβολισμό των δεσμευτικών πρωτεϊνών της θυροξίνης.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν τη σχέση μεταξύ διαταραχών λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος (υπερθυρεοειδισμός-υποθυρεοειδισμός) και νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος, τα οποία οφείλονται σε αυξημένη αθηροσκλήρωση με αντίστοιχη αύξηση της νοσηρότητας. Πολλοί ερευνητές αναφέρουν ότι οι υποθυρεοειδικοί ασθενείς έχουν αυξημένη αιμορραγική διάθεση, όμως πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χαμηλή συγκέντρωση ορμονών του θυρεοειδούς τριϊωδοθυρονίνη ( $T_3$ ) και θυροξίνης ( $T_4$ ) στο πλάσμα ευθύνεται για μία κατάσταση υπερπηκτικότητας του αίματος. Οι θυρεοειδικές ορμόνες θυροξίνη  $T_4$  και τριϊωδοθυρονίνη  $T_3$  ρυθμίζουν την αύξηση, την ανάπτυξη, την διαφοροποίηση και άλλες μεταβολικές διεργασίες του οργανισμού αλληλεπιδρώντας και ενεργοποιώντας σε εξειδικευμένους υποδοχείς των κυττάρων στόχων αυτών των ορμονών. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ρυθμίζουν την παραγωγή και τη λειτουργικότητα αρκετών από τα κύτταρα του αίματος καθώς και τη συγκέντρωση και λειτουργικότητα των πρωτεϊνών του πλάσματος όπως η τρανσφερίνη (μία σίδηρο-δεσμευτική πρωτεΐνη), η προθρομβίνη, το αγγειοτενσινογόνο, η απποσφαιρίνη, το συμπλήρωμα, οι λιποπρωτεΐνες και το ινωδογόνο.

Διάφοροι ερευνητές έχουν περιγράψει σημαντικές αλλαγές στο μηχανισμό της πήξης του αίματος κυρίως σε πειραματόζωα και λιγότερο σε ασθενείς με διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος ή που σχετίζονται με τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές και αντικρουόμενες απόψεις στις οποίες περιγράφονται διαταραχές της πήξης του αίματος και της ινωδολύσης, σε ασθενείς με παθήσεις του θυρεοειδή αδένος καθώς και αυξημένη θνησιμότητα που οφείλεται σε αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, σε ενήλικες ασθενείς με υπολειτουργία της υπόφυσης, χωρίς όμως να είναι πλήρως διευκρινισμένοι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί (Perk M, και συν. 1997). Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις των χαμηλών συγκεντρώσεων των θυρεοειδικών ορμονών στα συστήματα πήξης και θρομβόλυσης και αμφιλεγόμενα δεδομένα σε

μελέτες που αξιολογούν τις επιδράσεις της θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη σε ασθενείς με υπολειτουργία της υπόφυσης, με καρδιαγγειακά επεισόδια και σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να συστηματοποιήσει τις επιπτώσεις της αυξημένης συγκέντρωσης ή ανεπάρκειας των θυρεοειδικών ορμονών, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στο μηχανισμό της αιμόστασης και στην πήξη του αίματος και να εξάγει χρήσιμα συμπεράσματα για τις μεταβολές του αριθμού της μορφολογίας και της λειτουργικότητας των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων των παραγόντων του μηχανισμού πήξεως του αίματος που παρατηρούνται σε μικρές ή μεγάλες μεταβολές της συγκέντρωσης των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοτρόπου ορμόνης στο πλάσμα. Είναι μια μελέτη in vivo, με ένα μεγάλο αριθμό τυχαία επιλεγμένων εξωτερικών ασθενών και νοσηλευομένων που πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό με στόχο τη δημιουργία μιας βάσης δεδομένων έτσι ώστε να ενισχύσει τις κατευθύνσεις της βασικής και κλινικής έρευνας για το θέμα αυτό μελλοντικά. Μελετήσαμε πολλαπλούς δείκτες της αιμόστασης σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών (824) με διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος (υποθυρεοειδικοί και υπερθυρεοειδικοί).

Η επιλογή των περιστατικών μας ήταν τυχαία. Όλοι οι συμμετέχοντες στην έρευνά μας υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες πήξεως, εξετάσεις κλασικών παραμέτρων του αίματος, βιοχημικό έλεγχο, και μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών δηλ. της θυροξίνης, της τριιωδοθυρονίνης και της θυρεοτροπίνης (TSH), σε τέσσερα εξωτερικά μικροβιολογικά εργαστήρια και τρεις κλινικές, σε τέσσερα διαφορετικά γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας μας.

Μελέτες σε ομάδες ασθενών και υγιών μαρτύρων, του χρόνου προθρομβίνης (PT), του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), του ινωδογόνου του πλάσματος, των επιπέδων των D-διμερών, έδειξαν μείωση του χρόνου ροής (PT) και της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και D-διμερών. Πολλοί ερευνητές διαπίστωσαν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν

επηρέασε σημαντικά τους παράγοντες πήξης, εκτός από τα επίπεδα του ινωδογόνου. Έχει αναφερθεί επίσης ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν τον καταβολισμό των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ, αυξάνοντας έτσι την αντιπηκτική δραστηριότητα των αντιπηκτικών που χορηγούνται από το στόμα και παράλληλα η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των παραγόντων μειώνει την αντισταθμιστική αύξηση της σύνθεσης των παραγόντων της πήξης. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν λεβοθυροξίνη και αντιπηκτικά από το στόμα και η δόση της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως. Σε ασθενείς και επίμυες με υποθυρεοειδισμό αναφέρθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε άλλες μελέτες, έχει αναφερθεί ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξήθηκε σημαντικά μέσα δυο εβδομάδες μετά τη διακοπή της τριϊωδοθυρονίνης σε μία ομάδα των ασθενών όταν ήταν υποθυρεοειδικοί μετά από την αφαίρεση του θυρεοειδή αδένος λόγω καρκινώματος. Αιμορραγική διάθεση που εκδηλώνεται συνήθως με εύκολη δημιουργία εκχυμώσεων, μηνορραγία και σπάνια με επεισόδια σοβαρής αιμορραγίας, είναι καταστάσεις που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό.. Τελευταίες έρευνες αναφέρουν ότι μειώθηκε ο μέσος όγκος και αυξήθηκε το πλάτος κατανομής των αιμοπεταλίων λόγω έλλειψης της τριϊωδοθυρονίνης. Ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με μία αύξηση του όγκου αιμοπεταλίων και μία μείωση του πλάτους κατανομής. Στο μυελό των οστών σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό μπορεί να παρουσιαστεί μία μείωση των μεγακαρυοκυττάρων ακόμη και όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων στο περιφερειακό αίμα είναι φυσιολογικός. Σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς έχει αναφερθεί ότι τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται ασθενώς με τη χρήση της 5'-διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), της αδρεναλίνης και ενός διεγέρτη του συνδετικού ιστού.

Η φυσιολογική συσσώρευση των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε ως απάντηση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικά για μια εβδομάδα τριϊωδοθυρονίνη. Μειωμένη συσσώρευση έχει παρατηρηθεί σε υποθυρεοειδικούς επίμυες όπου διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση της αδρεναλίνης που προκαλεί την έναρξη συσσώρευσης των αιμοπεταλίων



ήταν πολύ υψηλότερη στα αιμοπετάλια των πειραματοζώων με υποθυρεοειδισμό σε σχέση με εκείνα που προέρχονται από φυσιολογικούς μάρτυρες. Η επαγόμενη από την θρομβίνη απελευθέρωση σεροτονίνης των αιμοπεταλίων μετά από λήψη ασπιρίνης βρέθηκε ότι ήταν χαμηλότερη σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ορμονών του θυρεοειδή αδένος εμφανίζεται μία αυξημένη ευαισθησία στην ασπιρίνη που γίνεται αντιληπτή λόγω παράτασης του χρόνου ροής αίματος. Αν και η ευθραυστότητα των τριχοειδών υποστηρίζεται ότι είναι αυξημένη στον υποθυρεοειδισμό (20) αυτό φαίνεται ότι μάλλον αποτελεί μια κλινική παρατήρηση χωρίς ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία έρευνας. Η παραγωγή θερμότητας που υπολογίσθηκε με μικροθερμομέτρηση ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε αιμοπετάλια ασθενών με υποθυρεοειδισμό και αυξημένη σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς υπό θεραπεία με θυροξίνη (Valdemarsson, S., και συν 1985). Επίσης, είναι ασαφές πως οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν μία θερμιδική επίδραση στα αιμοπετάλια που είναι κύτταρα χωρίς πυρήνα.

Η αιτιολογία και η παθογένεση των ανωμαλιών που αφορούν στη λειτουργία των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό είναι άγνωστες. Πιθανολογείται ότι οι αλλαγές στο σχήμα των αιμοπεταλίων, η παραγωγή προσταγλανδινών από το αρτηριακό τοίχωμα και ο χαμηλός μεταβολισμός στον υποθυρεοειδισμό ενδέχεται να προκαλούν αυτή την δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Άλλοι συγγραφείς έχουν υποστηρίξει ότι ανωμαλίες στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε αυτοάνοσα θυρεοειδικά νοσήματα οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G που συνδέεται με τα αιμοπετάλια. Έχει αναφερθεί ότι σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς παρατηρείται μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής των παραγόντων πήξεως II, VII, IX και X (31). Μετά την χορήγηση κουμαρίνης σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό οι ώρες που απαιτούνται για να διπλασιαστεί ο χρόνος προθρομβίνης ήταν κατά μέσο πάνω από 41 ώρες σε σύγκριση με ένα μέσο χρόνο 24 ώρες σε ευθυρεοειδικούς μάρτυρες.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν μια σημαντική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της συσσώρευσης σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς. Ο πιθανός μηχανισμός για την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της συσσώρευσης στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στο επίπεδο του ενδιάμεσου μεταβολισμού. Αυτό περιλαμβάνει την υπερλιπιδαιμία και ιδιαίτερα την υπερχοληστερολαιμία (Morris και συν. 2001) που είναι υπεύθυνη για αλλαγές στην σύνθεση της μεμβράνης των αιμοπεταλίων που οδηγούν σε μειωμένη ρευστότητα της μεμβράνης, προκαλώντας έτσι αυξημένη ενεργοποίηση και συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν, για την έναρξη και ενίσχυση με διάφορους μηχανισμούς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ότι μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνος ο τραυματισμός των αγγείων και η ενδοθηλιακή βλάβη. Σε μελέτες της φωσφορυλίωσης της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MLC), διαπιστώθηκε ότι αυτή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς του υποθυρεοειδισμού από την ομάδα ελέγχου (Hagiwara και συν. και ο Mamiya και συν. 1989) .

Αν και η παθογένεση του αθηρώματος δεν είναι σαφής, υπάρχουν μελέτες που εμφανίζονται να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε άθροιση μέσα από την αύξηση της απελευθέρωσης νουκλεοτιδίου από αιμοπετάλια οδηγώντας σε θρομβωτικές επιπλοκές σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό χωρίς θεραπεία (Giannattasio και συν. 1997 και Krasner και συν. 1997). Επίσης έχει τεκμηριωθεί ότι η συσσώρευση των αιμοπεταλίων επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα όταν η κατάσταση γίνει ευθυρεοειδική μετά τη χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων ή θυροξίνης (Masunaga και συν. 1997). Αρκετές μελέτες στο παρελθόν έδειξαν ότι υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και καρδιαγγειακών νοσημάτων που οφείλονται στην αυξημένη αθηροσκλήρωση (Lekakis J, και συν. 1997, Carrola AR και συν 2003, Yango J, 2011). Πολλοί ερευνητές αναφέρουν την προδιάθεση των υποθυρεοειδικών ασθενών για αυξημένη αιμορραγική διάθεση, αλλά πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η χαμηλή συγκέντρωση ορμονών του θυρεοειδούς στο πλάσμα οδηγεί σε μία κατάσταση υπερπηκτικότητας. Ενώ η αύξηση των επιπέδων της θυροξίνης μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου

για φλεβική θρομβοεμβολή για πολλούς ερευνητές (van Zaane και συν. 2010), εν τούτοις υπάρχει μια σχετική έλλειψη λεπτομερών στοιχείων σχετικά με την επίδραση των ορμονών του θυρεοειδούς στον αιμοστατικό και πηκτικό μηχανισμό.

Η διατήρηση της φυσιολογικής ρευστότητας και η λειτουργική ισορροπία των μηχανισμών αιμόστασης και πήξεως του αίματος στηρίζεται σε ένα πολύπλοκο σύστημα, το οποίο ρυθμίζεται από αρκετούς παράγοντες, ανάμεσα στους οποίους βασικό ρόλο έχουν οι ορμόνες. Ενδοκρινικά νοσήματα όπως ο υποθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, αδενώματα τα οποία σχετίζονται με δυσλειτουργίες της υπόφυσης, ο πρωτογενής υπερπαραθυρεοειδισμός, και το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζονται με διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Οι διαταραχές της πήξης του αίματος συνήθως κυμαίνονται από ήπιες έως μέτριες και, σπάνια εμφανίζονται με σοβαρές ανωμαλίες στις εργαστηριακές εξετάσεις όπως, η αυξημένη αιμορραγία σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό κυρίως της νόσου του von Willebrand . Ο κλινικός υποθυρεοειδισμός φαίνεται να συνδέεται με μια αυξημένη αιμορραγική διάθεση ενώ όλα τα άλλα ενδοκρινή νοσήματα, πιθανό να σχετίζονται με την δημιουργία θρόμβων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Hoefbauer LC και συν.1997 Squizzato A, και συν 200, Yango J 2011). Η δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένος μπορεί να προκαλέσει ήπιες αλλαγές στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας ή προσωρινής και της δευτεροβάθμιας αιμόστασης που μπορεί να οδηγήσουν σε κλινικές εκδηλώσεις με σημαντική θρόμβωση ή αιμορραγική διάθεση. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών έχουν άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις στον αριθμό, και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και θεωρούνται υπεύθυνες για τις διαταραχές συνολικά του πηκτικού μηχανισμού.

Η θρομβοκυτταροπενία στον υπερθυρεοειδισμό θεωρείται ότι είναι μια μεταβολική συνέπεια του αυξημένης θυρεοειδικής λειτουργίας (π.χ. η θυρεοτοξίκωση μπορεί να αυξήσει την φαγοκυτταρική δραστηριότητα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος). Διάφοροι ερευνητές περιγράφουν τη σχέση ανάμεσα στα αυτοάνοσα νοσήματα και την λειτουργία του θυρεοειδή αδένος,

όπως η θρομβοπενική πορφύρα και ο υπερθυρεοειδισμός αλλά και την αυξημένη πηκτικότητα του αίματος ως αποτέλεσμα διάφορων βιολογικών μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν σε αυξημένη ηπατική πρωτεϊνική σύνθεση, σε αυξημένη παραγωγή ιστικού παράγοντα σε αυξημένη δραστηριότητα της θρομβίνης, της πλασμίνης καθώς και σε αύξηση των επιπέδων των δεικτών της ενδοθηλιακής βλάβης (δηλαδή θρομβομοδουλίνη και του παράγοντα του von Willebrand). Η αυξημένη απώλεια υγρών (που οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό) και η αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συμβάλλουν επίσης στην αστάθεια και τις διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν μία επίδραση στην αιμόσταση μέσω των πυρηνικών υποδοχέων με την αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης πολλών πρωτεϊνών που παράγονται στο ήπαρ και το ενδοθήλιο των αγγείων. Ο κλινικός ή υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός, επηρεάζει τον πηκτικό μηχανισμό και έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό διάφορες ποσοτικές ή ποιοτικές αλλαγές στο αίμα όπως είναι τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου και άλλων παραγόντων πήξης του αίματος. Η σχέση υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού και του μηχανισμού πήξης του αίματος δεν έχει εκτενώς μελετηθεί. Είναι πιθανό οι διαταραχές της πήξεως του αίματος να είναι ανεξάρτητες από την υποκείμενη παθοφυσιολογία της θυρεοειδούς νόσου και διάφοροι κλινικοί ερευνητές αναφέρουν ότι οι ασθενείς μετά τη θεραπεία και ορμονική υποκατάσταση έχουν επιστρέψει σε φυσιολογική κατάσταση. Επίσης άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Klein I και συν. 2001, Grundy SM. Και συν. 2005) ενώ υπάρχουν και αναφορές που δείχνουν ότι ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με μια κατάσταση υπερπηκτικότητας (Squizzato A, και συν 2005).

Ως υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ορίζεται η παθολογική κατάσταση στην οποία παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH), με χαμηλότερα ή φυσιολογικά επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό και είναι η πιο κοινή λειτουργική διαταραχή του θυρεοειδούς (Villar Hc και συν, 2007). Ερευνητές που μελέτησαν τον μέσο όγκο των αιμοπεταλίων (MPV) σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (Subclinical

Hypothyroidism) αναφέρουν ότι δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της MPV και σε μεταβολικές ή ορμονικές παραμέτρους με τα αποτελέσματα να είναι αντικρουόμενα (Ayse Nur Torun 2012). Υπάρχουν μελέτες με υπολογισμό των παραμέτρων των αιμοπεταλίων, σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (Erikci AA και συν. 2009 Coban E, και συν.2007). Σε αυτές τις μελέτες δεν είχε αναφερθεί αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων αλλά αύξηση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (MPV) Τα μεγακαρυοκύτταρα στο μυελό των οστών διεγείρονται όταν τα αιμοπετάλια στο περιφερικό αίμα μειώνονται. Μετά από αυτή τη διέγερση, οι πυρήνες των μεγακαρυοκυττάρων γίνονται πολύλοβοι και το περιεχόμενο DNA τους είναι αυξημένο. Τα διεγερμένα μεγακαρυοκύτταρα παράγουν πολύ μεγαλύτερα αιμοπετάλια. Γι' αυτό, πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι τα αιμοπετάλια με υψηλότερες τιμές MPV παρατηρούνται σε θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με καταστροφή των αιμοπεταλίων όπου τα μεγακαρυοκύτταρα διεγείρονται. Αντίθετα σε περιπτώσεις θρομβοπενίας από ανεπάρκεια του μυελού των οστών ανευρίσκονται χαμηλότερες τιμές του MPV. Οι αυξημένες τιμές του MPV που αναφέρθηκαν σε περιπτώσεις ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι ένας δείκτης αυξημένης ημιπεριόδου ζωής των αιμοπεταλίων, και η θρομβοκυττάρωση που συνυπάρχει θα μπορούσε να οφείλεται σε μια αντιδραστική αύξηση της παραγωγής αιμοπεταλίων.

Στη μελέτη μας, οι αυξημένες τιμές του αιμοπεταλιακού δείκτη MPV, συσχετίστηκαν με τις τιμές των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοτρόπου ορμόνης στο πλάσμα και δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις των μέσων τιμών μεγέθους των αιμοπεταλίων MPV με το φύλο ή την ηλικία. Η γνώση σχετικά με τις επιπτώσεις των ενδοκρινικών διαταραχών και διαφόρων φαρμάκων για το μέγεθος των αιμοπεταλίων είναι ακόμη και σήμερα ελλιπή-φτωχή. Σε μελέτες *in vitro* και σε ασθενείς με μακροχρόνια θεραπευτική λήψη ασπιρίνης δεν βρέθηκε να υπάρχει συσχέτισή της με το μέγεθος των αιμοπεταλίων. Ερευνητές παρατήρησαν ότι η δράση *in vitro* της κλοπιδογρέλης αναστέλλει σημαντικά την επαγόμενη αύξηση του MPV με την επίδραση της ADP. Στην προσιτή σε μας διεθνή βιβλιογραφία δεν έχουμε

βρει κάποια κλινικά δεδομένα που να δείχνουν ότι υπάρχει σχέση της MPV με άλλους αναστολείς της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων.

Οι ασθενείς με υψηλές τιμές του MPV μπορεί να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια της αιματολογικής ανάλυσης ρουτίνας. Η έγκαιρη παρακολούθηση του MPV και ο έλεγχος όλων των παραγόντων υψηλού κινδύνου, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το κάπνισμα, θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικά στοιχεία για την πρόληψη μελλοντικών επιπλώσεων στο κυκλοφορικό σύστημα και κυρίως στην αγγειακή αθηροθρόμβωση. Είναι γνωστό ότι πολλά νοσήματα, όπως η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια και η κολπική μαρμαρυγή, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο μέσο όγκο των αιμοπεταλίων. Μέσα από μελέτες είναι φανερό ότι υπάρχει σχέση των μέσων τιμών μεγέθους των αιμοπεταλίων με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα όμως αυτό δεν συνεπάγεται υποχρεωτικά την ύπαρξη σχέσης αιτίου-αιτιατού.

Πολλές μελέτες δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα του MPV και η υψηλή δραστηριότητα των αιμοπεταλίων συνδέονται με τη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα, συμπεριλαμβανομένου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τα μεγάλα μεγέθους αιμοπετάλια χαρακτηρίζονται από έντονη δραστηριότητα και επιταχύνουν το σχηματισμό ενός ενδοαγγειακού θρόμβου και αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αθηροθρόμβωση. Η μέση τιμή μεγέθους των αιμοπεταλίων MPV είναι ένας απλός και ακριβής δείκτης της λειτουργικής κατάστασης των αιμοπεταλίων. Αυξημένες τιμές της MPV μπορεί να αποτελούν ένα παράγοντα υψηλού κινδύνου για τη συνολική αγγειακή θνησιμότητα σε παθήσεις όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Οι ασθενείς που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία έχει αναφερθεί ότι είχαν 1,5 φορές μεγαλύτερο ποσοστό για τη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα και έως 1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με ισχαιμική καρδιακή νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς φυσιολογικές ή χαμηλότερες τιμές του MPV .

Οι θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται ότι αυξάνουν τον καταβολισμό της βιταμίνης K και τους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη K, αυξάνοντας έτσι την δράση της χορήγησης αντιπηκτικών από του στόματος.

Ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη και αντιπηκτικά από του στόματος η δόση της αντιπηκτικής αγωγής να προσαρμόζεται ανάλογα. Όσον αφορά την ηλικία των ασθενών έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες ότι σε παιδιά που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα του ινωδογόνου, και σημαντική αύξηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης aPTT. Υπάρχουν ερευνητές που αναφέρουν ότι νοσήματα του θυρεοειδούς αδένα επειδή σχετίζονται με αυτοάνοσες διεργασίες εμφανίζουν συχνότερα διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού ενώ αντίθετα άλλοι υποστηρίζουν ότι η αιμόσταση σπάνια επηρεάζεται από τέτοιους μηχανισμούς. Σε ασθενείς με διαταραχή λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα οι θυρεοειδικές ορμόνες πρέπει να ελέγχονται τακτικά και να χορηγείται σε αυτούς θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης λόγω αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η μελέτη μας αποκαλύπτει ότι πιθανόν να υπάρχει χρωμοσωμική σύνδεση των επιπέδων της θυρεοτροπίνης ( $TSH_{3G}$ ) η οποία στηρίζεται-επιβεβαιώνεται με τα διαφορετικά ευρήματά μας και τις αυξημένες τιμές της στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, και αυτό ίσως να οφείλεται στην υπόθεση πιθανής διαφοροποίησης και ύπαρξης ειδικών υποδοχέων στα μεγακαρυοκύτταρά τους επηρεάζοντας και την τιμή του αιμοπεταλιακού δείκτη PDW.





## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στις ορμόνες του θυρεοειδή αδένος θυροξίνη ( $T_4$ ), τριωδοθυρονίνη ( $T_3$ ), της θυρεοτροπίνης ή θυρεοειδοτρόπου ( $TSH_{3G}$ ), και στο μηχανισμό αιμόστασης ή του συστήματος πήξης του αίματος συχνά παραβλέπονται ή αγνοούνται. Πιθανόν ένας βασικός λόγος μπορεί να είναι το ότι, αν και υπάρχουν πολλές αναφορές για in vivo ανωμαλίες σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες επικεντρώνονται κυρίως σε μεμονωμένα κλινικά ή εργαστηριακά δεδομένα χωρίς να ερευνάται η σχέση μεταξύ της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών αλλά και της θυρεοειδοτρόπου σε σχέση με την αυξημένη αιμορραγική διάθεση ή την θρόμβωση. Επίσης ένας μεγάλος αριθμός μελετών, έχει σημαντικά μεθοδολογικά μειονεκτήματα, όπως είναι:

- α) Ο μικρός αριθμός ασθενών,
- β) Η ετερογένεια των αιτίων που προκαλούν τις διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος,
- γ) Η σοβαρότητα της δυσλειτουργίας
- δ) Η διαφορετική μεθοδολογία που ακολουθείται στις κλικοεργαστηριακές αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις και
- στ) Η στατιστική ανάλυση και συγκρισιμότητα βάσει του αρχικού σχεδιασμού της μελέτης για ασθενείς συγκεκριμένης γεωγραφικής περιοχής, ίδιας ηλικίας και φύλου.

Η ανάλυση των δεδομένων μας επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς που εμφάνιζαν αυξημένες ή μειωμένες τιμές των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοτρόπου ορμόνης στο πλάσμα συνδυάζονται με μεταβολές στους δείκτες των αιμοπεταλίων που συμμετέχουν στο μηχανισμό της αιμόστασης και της πήξης του αίματος αποδεικνύοντας ότι η περίσσεια ή το έλλειμμα των θυρεοειδικών ορμονών θυροξίνης ( $T_4$ ), τριωδοθυρονίνης ( $T_3$ ), και της

θυρεοτροπίνης ή θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) αποτελεί τον πιθανό και κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορά στην επίδραση των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας στο μηχανισμό της αιμόστασης και της πήξης του αίματος εξάγονται τα παρακάτω συμπεράσματα:

1. Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς σε παθήσεις όπως ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός, με κλινική σηππματολογία ή υποκλινική μορφή επηρεάζουν και μεταβάλλουν την αιμοστατική ισορροπία (Squizzato A και συν 2007).
2. Ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός τροποποιούν τα επίπεδα των πρωτεϊνών-παραγόντων της πήξης του αίματος του αριθμού των αιμοπεταλίων.
3. Ο υποθυρεοειδισμός συνήθως συνδέεται με μία αιμορραγική διάθεση, ενώ όλες άλλες ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές αντιθέτως φαίνεται να σχετίζονται με μία θρομβωτική προδιάθεση και τάση αυξημένης ανάπτυξης θρόμβων (Squizzato A και συν 2007).
4. Οι καταστάσεις χαμηλής πήκτικότητας ή υπερπηκτικότητας είναι πιθανώς ανεξάρτητες από την υποκείμενη παθοφυσιολογία των νοσημάτων του θυρεοειδή αδένου. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για να εξηγήσουν τις ανωμαλίες πήξεως σε ασθενείς με τα θυρεοειδικά νοσήματα, οι οποίες σχετίζονται με την ενδογενή αργινίνη, τη βαζοπρεσίνη και την αδρενεργική ανισορροπία του συστήματος, χωρίς όμως επαρκείς αποδείξεις (Rogers II JS και συν 1983, Jawadi MH και συν.1984).
5. Ένας πιθανός μηχανισμός που συμμετέχει στην αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που παρατηρείται στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να θεωρηθεί η υπερλιπιδαιμία, η υπερχοληστερολαιμία και οι αλλαγές στον ενδιάμεσο μεταβολισμό (Efstathiadou Z. Και συν.2001, Morris και συν. 2001).Οι καταστάσεις αυτές θεωρούνται υπεύθυνες για αλλαγές στην

σύνθεση της μεμβράνης των αιμοπεταλίων η οποία οδηγεί σε ελαττωμένη ταχύτητα ροής και μετακίνησης αυτών, συμβάλλοντας έτσι στην αυξημένη ενεργοποίηση και συγκολλητικότητά τους. Παρατηρείται μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και των επιπέδων των ορμονών του θυρεοειδούς τριιωδοθυρονίνη- $T_3$ , της θυροξίνης- $T_4$ , και της ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης  $fT_3$  στο πλάσμα. Ευρήματα που είναι συμβατά με την θεώρηση ότι οι ορμόνες του θυρεοειδή επηρεάζουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, πιθανόν μέσω αναστολής της κινάσης της μυοσίνης ελαφράς αλύσου (MLCK). Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων έχει διαπιστωθεί ότι επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από θεραπευτική χορήγηση της θυροξίνης ή αντιθυρεοειδικών φαρμάκων.(Masunaga και συν. 1997).

Η λειτουργία των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό δεν έχει μέχρι σήμερα ακόμη διερευνηθεί πλήρως. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η θυροξίνη αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, παρεμβαίνοντας με την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που πάσχουν από θρομβοπάθεια τύπου A(Puchin'yan D.M., και συν. 1984, Cocceani M.2012). Στον υποθυρεοειδισμό αυξάνει σημαντικά η συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ως επέκταση του παραπάνω συμπεράσματος μπορεί να προταθεί ότι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού, μπορεί να οφείλονται στην αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Hofbauer LC, και συν 1997, Kahaly J 2000).

Η αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σχετίζεται με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το μέγεθος των αιμοπεταλίων και η αυξημένη τους δραστηριότητα (συσσώρευση) συσχετίζονται με το μέσο όγκο των αιμοπεταλίων (MPV) που βρέθηκε ότι είναι αυξημένος πριν από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Για τους λόγους αυτούς Είναι αναγκαία η διερεύνηση των πολύπλοκων και δυναμικών διεργασιών που ρυθμίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων,

ιδίως στο πλαίσιο της αρτηριακής θρόμβωσης. Ήδη τα περισσότερα από τα βασικά στοιχεία έχουν εντοπιστεί και μελετηθεί υπάρχουν όμως κάποια ευρήματα μη αναμενόμενα και αποτελούν μελλοντικές προκλήσεις μετά τη διαπίστωση ότι η συσσώρευση των αιμοπεταλίων μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και εμπλοκή της ιντεγκρίνης  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (Ruggeri ZM, και συν.2006).

Από τα αποτελέσματα της μελέτη μας μπορούν να εξαχθούν τα παρακάτω συμπεράσματα που αφορούν στην επίδραση των διαταραχών λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος επί του συστήματος αιμόστασης, και πήξης του αίματος.

Αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης μας διαπιστώσαμε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των ορμονών θυρεοτρόπου,  $TSH_{3G}$ , θυροξίνης  $T_4$ , και της τριϊώδοθυρονίνης  $T_3$  και στην ισορροπία του αιμοστατικού συστήματος και ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν τη δράση τους σε διάφορα επίπεδα του συστήματος αιμόστασης, όπως αλλαγές στον αριθμό και το μέγεθος των έμμορφων στοιχείων του αίματος (αιμοπετάλια- ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα) αλλά και στα επίπεδα συγκέντρωσης των πρωτεϊνών πήξης του αίματος (ινωδογόνο).

1. Διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση της  $TSH_{3G}$  και χαμηλές τιμές της  $T_3$  και της  $T_4$  (υποθυρεοειδισμός).
2. Ο αιμοπεταλιακός δείκτης MPV συσχετίστηκε θετικά με το επίπεδο της  $TSH_{3G}$  και τον αυξημένο αριθμό των αιμοπεταλίων .
3. Πιστεύουμε ότι η τιμή του μέσου όγκου-μεγέθους των αιμοπεταλίων MPV σχετίζεται άμεσα με τις διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος και του πηκτικού μηχανισμού, γεγονός το οποίο μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο και την παρακολούθηση παθολογικών θρομβωτικών καταστάσεων του γενικού πληθυσμού.

4. Τα αποτελέσματα πιστοποιούν τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με αιματολογική εικόνα υποθυρεοειδισμού ή τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε περιστατικά με εικόνα υπερθυρεοειδισμού.
5. Ο δείκτης των αιμοπεταλίων PDW στους άνδρες εμφανίζει στατιστικώς σημαντική ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την θυροξίνη ( $T_4$ ) και την θυρεοτρόπο ( $TSH_{3G}$ ).
6. Τα αιμοπετάλια είναι γνωστό ότι έχουν μια σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση των αθηρωματικών πλακών και παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροθρόμβωσης.
7. Τα μεγαλύτερα σε μέγεθος και υπερδραστήρια αιμοπετάλια επιταχύνουν τον σχηματισμό ενός θρόμβου στα στεφανιαία αγγεία και οδηγούν σε μια σειρά κλινικών εκδηλώσεων, όπως το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.
8. Η μελέτη μας αποκαλύπτει ότι πιθανόν να υπάρχει χρωμοσωμική σύνδεση των επιπέδων της θυρεοτροπίνης ( $TSH_{3G}$ ) η οποία στηρίζεται-επιβεβαιώνεται με τα διαφορετικά ευρήματά μας και τις αυξημένες τιμές της στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, και αυτό ίσως να οφείλεται στην υπόθεση πιθανής διαφοροποίησης και ύπαρξης ειδικών υποδοχέων στα μεγακαρυοκύτταρά τους επηρεάζοντας και την τιμή του αιμοπεταλιακού δείκτη PDW.

Πρέπει να τονίσουμε ότι η έγκαιρη διάγνωση των διαταραχών της πήξης του αίματος, που οφείλονται σε ενδοκρινικές διαταραχές και εμφανίζονται ως αιματολογικές ή βιοχημικές εργαστηριακές μεταβολές, αναστρέφονται γρήγορα μετά τη θεραπεία της ορμονικής δυσλειτουργίας. Πολλοί ιατροί εξακολουθούν να αγνοούν σχέση που υπάρχει ανάμεσα στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς στο πλάσμα και του συστήματος της αιμόστασης και της πήξης του αίματος. Είναι σημαντικό για τους κλινικούς ιατρούς να συνειδητοποιήσουν ότι η ισορροπία του συστήματος της αιμόστασης μπορεί να επηρεαστεί από τη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, του ήπατος των

νεφρών ή από άλλα συστηματικά νοσήματα. Ο σχηματισμός των αιμοπεταλιακού θρόμβου αποτελεί έναν προγνωστικό παράγοντα για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος μειώνεται κατά τη διάρκεια αποκατάστασης της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος μετά από την θεραπεία με χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών.

## ΤΕΛΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι αιμοπεταλιακοί μορφολογικοί δείκτες, όπως ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) το εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW), και η αναλογία μεγάλων αιμοπεταλίων (PLCR) που παρέχονται από κοινά εργαστήρια κλινικών ή μικροβιολογικών μονάδων, είναι δείκτες απλοί και οικονομικοί που ερμηνεύονται εύκολα, όταν είναι γνωστή η παθοφυσιολογία των μεταβολών τους. Όμως αυτές οι παράμετροι δεν αξιολογούνται όσο πρέπει στην καθημερινή κλινική πρακτική, γεγονός που οφείλεται αφενός μεν στις διακυμάνσεις των τιμών που δίνονται από διαφορετικά εργαστήρια και αφετέρου λόγω άγνοιας του αντικειμένου της παθοφυσιολογίας που αφορά στην αιμοποίηση και στην αιμόσταση με αποτέλεσμα την αδυναμία εκτίμησής των. Η τυποποίηση των μεθόδων και ο έλεγχος των παραγόντων ανάλυσης είναι απαραίτητες για την διασφάλιση της επαναληψιμότητας και συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων. Με αυτές τις προϋποθέσεις οι μορφολογικοί δείκτες των αιμοπεταλίων μπορούν να αξιοποιηθούν για την εκτίμηση αρκετών παθολογικών καταστάσεων και να αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες.

Έτσι θα είναι πολύ χρήσιμοι στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ θρομβοπενίας που οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων ή στην αυξημένη περιφερική καταστροφή και θα συμβάλλουν στο διαχωρισμό μεταξύ αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης και μυελοϋπερπλαστικής διαταραχής. Επίσης θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο στην παρακολούθηση καταστάσεων στις οποίες εμπλέκεται η υπέρταση όπως στην κύηση.

Η χρησιμοποίηση των αιμοπεταλιακών δεικτών αποτελεί πεδίο μελέτης αφενός της πρόληψης και αφετέρου της αξιολόγησης της πορείας των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου καθώς και των θρομβοεμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων που συνδέονται και όπως διαπιστώνουμε από την μελέτη μας με διαταραχές λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων και ιδιαίτερα του θυρεοειδή.





## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή.** Η ισορροπία του συστήματος αιμόστασης είναι μία πολύπλοκη διαδικασία, η οποία ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες ανάμεσα στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και οι ορμόνες. Σοβαρού βαθμού ανωμαλίες του πήκτικου μηχανισμού έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με παθολογικά επίπεδα των ορμονών .

Η θυρεοειδική δυσλειτουργία - και κυρίως ο υποθυρεοειδισμός - είναι μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες παθολογικές καταστάσεις στον γενικό πληθυσμό και ειδικότερα στις γυναίκες(Kahaly J. 2000, Efstathiadou Z.2001).

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, που είναι μια συχνή παθολογική κατάσταση με συχνότητα 3%-8% στο γενικό πληθυσμό ο οποίος δεν γνωρίζει ότι πάσχει από μια νόσο του θυρεοειδή (Karmisholt J.2008), χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλότερων επιπέδων της θυρεοτρόπου ορμόνης και όχι των ελαττωμένων επιπέδων της ελεύθερης θυροξίνης στο πλάσμα.

Η ισχυρή σχέση που υπάρχει ανάμεσα στις ορμόνες του θυρεοειδή αδένα και στο σύστημα της πήξης του αίματος είναι γνωστές από τις αρχές του περασμένου αιώνα. Για να ερμηνευθούν αυτές οι διαταραχές προτάθηκαν πολλοί μηχανισμοί, ανάμεσα στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στη σύνθεση των πρωτεϊνών-παραγόντων πήξης του αίματος και η επίδραση του ανοσολογικού συστήματος στην αιμόσταση.

Οι ορμόνες του θυρεοειδή ρυθμίζουν την δραστικότητα των ενζύμων, την διέγερση των υποδοχέων - που σχετίζονται με την αποδόμηση - την κάθαρση και την φαινοτυπική έκφραση των λιπιδίων.

Σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι η θυρεοειδική δυσλειτουργία συνοδεύεται και από αύξηση των επιπέδων διαφόρων παραγόντων του καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου συνδυάζεται με τον υπερυποθυρεοειδισμό και δεν οφείλεται μόνο στις αλλαγές του λιπιδαιμικού προφίλ, αλλά και στις αιμοδυναμικές αλλαγές, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στις διαταραχές πήκτικότητας, στις ορμονικές και μεταβολικές αλλαγές όπως επίσης και στις αλλαγές που παρατηρούνται σε παράγοντες που ως γνωστόν αυξάνουν τον κίνδυνο της ανάπτυξης αρτηριοσκληρωτικής νόσου (Okuyan et al 2011).

Επιπροσθέτως, υπάρχουν αρκετές μελέτες, οι οποίες εστιάζουν σε σοβαρές ανωμαλίες των αιμοπεταλίων, αλλαγές στη συσσώρευση, αλλαγές στα επίπεδα των παραγόντων πήξης του αίματος σε ασθενείς με διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος. Τα αιμοπετάλια αποτελούν ένα αναπόσπαστο τμήμα του αμυντικού και αναπλαστικού μηχανισμού του σώματος. Τα αιμοπετάλια της κυκλοφορίας συσσωρεύονται και δημιουργούν σωρούς κάθε φορά που βρίσκονται κοντά σε μία βλάβη του ενδοθηλίου. Ο επιθηλιακός ιστός είναι ζωτικής σημασίας για τα όργανα και τη φυσιολογική λειτουργία του δέρματος. Τα αιμοπετάλια έχουν πρωτεύοντα ρόλο στον αμυντικό και αναγεννητικό μηχανισμό και παρεμβαίνουν άμεσα όταν προκαλούνται τραυματισμοί (βλάβες) στους ιστούς.

Γι' αυτό το λόγο σε κάθε εξέταση αίματος η μέτρηση των αιμοπεταλίων κρίνεται απαραίτητη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων του αίματος μπορεί να αποτελέσει την ένδειξη παρουσίας ή μη σοβαρού προβλήματος. Ο βασικός μηχανισμός, ο οποίος επηρεάζει την ισορροπία του αιμοστατικού συστήματος, είναι η σημαντικού βαθμού αύξηση ή μείωση των επιπέδων διαφόρων ορμονών και κυρίως των θυρεοειδικών.

Η επίδραση του θυρεοειδή αδένος επάνω στη λειτουργία των αιμοπεταλίων δεν είναι πλήρως κατανοητή και παραμένει αμφιλεγόμενη ακόμη και σήμερα. Η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και στον αριθμό, στην ενεργοποίηση, συγκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά και στους αιμοπεταλιακούς δείκτες όπως ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV-Mean Platelet Volume), το εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW-Platelet Distribution Width), η αναλογία

μεγάλων αιμοπεταλίων (PLCR-(Platelet Large Cell Ratio) και τα επίπεδα άλλων πρωτεϊνών-παραγόντων πήξης στο αίμα δεν έχουν ακόμη μελετηθεί και διευκρινισθεί πλήρως.

**Σκοπός της μελέτης μας.** Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει σε ομοιογενή πληθυσμό ασθενών με διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος την σχέση ανάμεσα στα αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) στο πλάσμα και στις παραμέτρους αιμόστασης, προκειμένου να διαπιστωθεί πώς η συμμετοχή κάθε μιας ορμόνης χωριστά ή στο σύνολό τους επηρεάζουν το σύστημα αιμόστασης και πήξης του αίματος.

Η συνεισφορά της δικής μας μελέτης στη ερμηνεία της σχέσης που υπάρχει ανάμεσα στα επίπεδα των ορμονών θυρεοτροπίνη, θυροξίνη, τριιωδοθυρονίνη στο πλάσμα και των παραγόντων πήξεως και αιμόστασης σε ένα μεγάλο αριθμό εξωτερικών ασθενών καθώς και νοσηλευομένων υποθυρεοειδικών και υποθυρεοειδικών ασθενών.

**Υλικό και μέθοδος.** Η μελέτη μας περιλαμβάνει 824 ασθενείς προερχόμενοι από επτά κλινικές μονάδες και εργαστήρια διαφορετικών περιοχών της Ελλάδος. 142 ασθενείς εξ' αυτών δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας γιατί έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ή στεφανιαία νόσο και βρίσκονταν σε θεραπεία με χορήγηση αντιπηκτικών.

Αποκλείστηκαν επίσης από τη μελέτη μας ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή ασπιρίνη, κλοπιδιγρέλη ή διουρητικά που μπορεί να επηρεάσουν τις παραμέτρους της μελέτης, αλλά και εκείνοι που είχαν συμπτώματα ή κλινικά σημεία αιμορραγίας σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Καθώς επίσης και όσοι ασθενείς ήταν καπνιστές. Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν 682 ασθενείς με θυρεοειδικές διαταραχές, από τους οποίους 413 - ποσοστό 59% επί του συνόλου - ήταν γυναίκες και 279 ασθενείς - ποσοστό 41% επί του συνόλου - ήταν άνδρες.

Συμμετείχαν σε εξέταση αίματος (ρουτίνας) που περιελάμβανε τη μέτρηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων και του αριθμού των αιμοπεταλίων, τον χρόνο ροής και τον χρόνο πήξεως του αίματος, τον χρόνο προθρομβίνης, τον χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης, τα επίπεδα του ινωδογόνου, την γ-GT, την CRP και τους αιμοπεταλιακούς δείκτες: τον αριθμό των αιμοπεταλίων (PC), τον μέσο όγκο των αιμοπεταλίων (MPV), το εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW), την αναλογία μεγάλων αιμοπεταλίων (PLCR) και τα επίπεδα των ορμονών, θυροξίνη (T4) τριιωδοθυρονίνη (T3) και θυρεοτροπίνη (TSH) στο πλάσμα.

**Αποτελέσματα.** Ο αριθμός των αιμοπεταλίων(PC), ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV), ο δείκτης κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW), ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν διαφορετικά ανάμεσα στις δύο κατηγορίες των ασθενών δηλαδή, στους υποθυρεοειδικούς και στους υπερθυρεοειδικούς, με διαφορετικές συγκεντρώσεις των ορμονών θυρεοτρόπου, θυροξίνης και τριιωδοθυρονίνης στο πλάσμα. Οι ασθενείς που εμφάνιζαν χαμηλά τα επίπεδα της θυροξίνης (T4) και της τριιωδοθυρονίνης (T3) (υποθυρεοειδισμός) είχαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένο μέσο όγκο των αιμοπεταλίων (MPV) και εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW).

Οι άνδρες ασθενείς της μελέτης μας εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης(TSH) και του δείκτη του εύρους κατανομής μεγέθους των αιμοπεταλίων (PDW) σε αντίθεση με τις γυναίκες ασθενείς.

### **Συμπεράσματα.**

Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για τις ανωμαλίες της πήξεως του αίματος στον υποθυρεοειδισμό και τον υπερθυρεοειδισμό δεν έχουν πλήρως

διερευνηθεί. Η επίδραση της λειτουργίας του θυρεοειδή στην δραστηριότητα των παραγόντων πήξεως του αίματος, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο παράγοντας του VWF, το ινωδογόνο και ο παράγοντας VIII, έχει ήδη διερευνηθεί (Franchini M, και συν 2010, Liu Longbin και συν.1993, Ford HC και συν. 1990). Αυτό σημαίνει ότι οι διακυμάνσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στον υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό θα μπορούσαν να σχετίζονται με αυξημένη ή ελαττωμένη συγκέντρωση των παραγόντων πήξης στο πλάσμα. Ο κλινικά εμφανής υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός αποτελεί πιθανή αιτία αιτία θρόμβωσης (Hoefbauer LC και συν. 1997, Squizzato A. και συν.2007).

Οι ασθενείς με διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος (υποθυρεοειδισμός-υπερθυρεοειδισμός) μπορεί να εμφανίσουν ανωμαλίες του μηχανισμού της πήξης του αίματος που χαρακτηρίζονται από ήπιας έως σοβαρής μορφής αύξηση της αιμορραγικής διάθεσης ή πρόκλησης επικίνδυνων θρομβοεμβολικών καρδιαγγειακών ή εγκεφαλικών επεισοδίων.

Ο θυρεοειδής αδένος δεν ασκεί άμεση επίδραση στην λειτουργία των αιμοπεταλίων αλλά μέσω της συγκέντρωσης ή των επιπέδων των ορμονών του στο πλάσμα. Συνεπώς, οι ανωμαλίες που αφορούν στον αριθμό και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων δεν συσχετίζονται άμεσα με τον θυρεοειδή αδένος, αλλά με τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι επειδή υπάρχει σοβαρή συσχέτιση ανάμεσα στους δείκτες MPV, PDW, PLCR και την θυρεοειδική δυσλειτουργία πιστεύουμε πως οι ανωτέρω δείκτες διαδραματίζουν σημαντικό προγνωστικό ρόλο στην συχνότητα εμφάνισης καρδιακών ή εγκεφαλικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε υποθυρεοειδικούς ή υπερθυρεοειδικούς ασθενείς.

Τα φυσιολογικά επίπεδα των ορμονών είναι διαφορετικά για τα δύο φύλα. Η συγκέντρωση των ορμονών μειώνεται με την ηλικία και στα δύο φύλα, με

μεγαλύτερη πτώση στις γυναίκες από ότι τους άνδρες. ( Razzak, M.A και συν. 1992).

Η επίδραση των εποχών για τη συγκέντρωση της τριιωδοθυρονίνης(T3), θυροξίνης(T4) και της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) στο πλάσμα, φαίνεται ότι παίζει κάποιο ρόλο. Στη μελέτη μας τα υψηλότερα επίπεδα της θυρεοτροπίνης (TSH) καταγράφονται το χειμώνα και το φθινόπωρο, ενώ της τριιωδοθυρονίνης (T3) είναι σχεδόν ίδια σε όλες τις εποχές, με ελαφρώς υψηλότερες τιμές το χειμώνα και λίγο χαμηλότερες το φθινόπωρο.

Όσον αφορά στα επίπεδα της θυροξίνης (T4), δεν διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με τις εποχές, αλλά η συγκέντρωσή τους είναι ελαφρώς χαμηλότερη το χειμώνα και ελαφρώς υψηλή το καλοκαίρι. Όπως φαίνεται και από εργασίες και μελέτες που διεξήχθησαν από άλλους ερευνητές (Khan A. και συν.2001), πράγματι/ όντως οι εποχές έχουν κάποια επίδραση στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών τριιωδοθυρονίνης(T3), και θυροξίνης(T4) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Πολλοί γιατροί εξακολουθούν να αγνοούν την σχέση που υπάρχει μεταξύ των ορμονών του θυρεοειδούς και του συστήματος πήξης του αίματος. Είναι σημαντικό για τους κλινικούς ιατρούς να συνειδητοποιήσουν ότι η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, τα ηπατικά, και τα νεφρικά νοσήματα και άλλα ενδοκρινικά ή μεταβολικά νοσήματα μπορούν να επηρεάσουν την αιμοστατική ισορροπία.

Με βάση τα συμπεράσματα της μελέτης μας θα θέλαμε να προτείνουμε την καθιέρωση της έγκαιρης εκτίμησης της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου, ως απαραίτητη διαδικασία σε κάθε ασθενή με θρομβοεμβολικό νόσημα ή με ανεξήγητη θρομβοκυττάρωση ή θρομβοπενία που αντιμετωπίζονται δύσκολα με τη συνήθη θεραπεία.

## SUMMARY

**Introduction.** The balance of the haemostatic system is a complex process, which is regulated by several factors among which are included and hormones. Serious degree of coagulant abnormalities have been described in patients with abnormal levels of hormones.

Thyroid dysfunction/ malfunction - and mainly hypothyroidism - is one from the more often presented pathological situations in the general population and more specifically among women (Kahaly J. 2000, Efstathiadou Z.2001).

The subclinical hypothyroidism, which is a common medical condition with a frequency of 3% -8% in the general population who does not know that he suffers from a disease of the thyroid (Karmisholt J.2008), characterized by the presence of higher levels of thyroid stimulating hormone and not of the reduced-levels of free thyroxine in plasma.

The strong relationship that exists between thyroid hormones and the coagulation system is known from the beginning of the last century. In order these disorders to be explained many mechanisms have been proposed, among which are included the action of thyroid hormones in the synthesis of proteins of the blood clotting factors and the effect of the immune system in haemostasis.

The thyroid hormones regulate the activity of enzymes, the receptors stimulation - related with the degradation - clearance and phenotypic expression of lipids. Several studies indicated that thyroid dysfunction is accompanied by increased levels of various cardiovascular risk factors, which increase cardiovascular morbidity(Klein I.και συν.2007).

The increased cardiovascular risk associated with hyper-and hypothyroidism is not only due to changes in lipid profile but also in the hemodynamic changes, in endothelial dysfunction, in coagulation disorders, in hormonal

and metabolic changes as well as changes observed in factors known to increase the risk of developing atherosclerotic disease (Okuyan et al. 2011).

In addition, there are several studies which focus on severe platelet abnormalities, changes in accumulation and changes in levels of blood coagulation factors in patients with function disturbances of the thyroid. Platelets are an integral part of the body defense and regenerative mechanism. Circulation Platelets accumulate and create piles whenever they are near a damaged endothelium. Epithelial tissues are vital organs for the skin's normal functioning. Platelets are essential for the body's defense and regenerative mechanism and intervene immediately when there are injuries (damages) in the tissues caused.

For this reason, blood test to measure platelet is considered to be necessary in any case. The number of platelets in the blood may be the indication of the presence or not of a serious problem. The basic mechanism/ system, which affects the balance of the haemostatic system, is the significant degree of the increase or decrease in the levels of various hormones and especially the thyroid.

The thyroid effect upon the platelet function is not fully understood and remains controversial even today. The existing relationship between thyroid hormone levels and the number on activation, adhesion and aggregation of platelets as well as the platelet indicators such as the average volume of platelets (MPV-Mean Platelet Volume), the size distribution of platelets (PDW-Platelet Distribution Width), the ratio of large platelet (PLCR-(Platelet Large Cell Ratio) and the levels of other Protein-coagulation factors in the blood have not yet been studied and fully clarified.

**The aim of our study.** The aim of this study was to examine in a homogeneous population of patients with Thyroid function disorders the relationship between increased or decreased levels of thyroid hormones and thyroid stimulating hormone (TSH)



in plasma and haemostasis parameters, in order to determine how the participation of each hormone separately or as a whole can influence the blood and system coagulation.

The contribution of our study is based on the interpretation of the relationship between the levels of the hormone thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine in plasma and coagulation factors and haemostasis in a large number of outpatients as well as and hospitalized hypothyroid and hypothyroid patients.

**Material and method.** Our study includes 824 patients from seven clinical units and workshops in different regions of Greece. 142 patients of them were not included in our study because of diabetes or coronary artery disease and were treated with use of anticoagulants.

There were also excluded from our study patients who receive medication aspirin, klopigidreli or diuretics that can affect the parameters of the study and also those who had symptoms or clinical signs of bleeding according to the literature review. As well as those patients were smokers. Our study included 682 patients with thyroid disorders, of which 413 - 59% of the total - were women and 279 patients - 41% of the total - were men.

They participated in a blood test ( routine ) that involved the measurement of hematocrit (Ht) and hemoglobinn (Hb), number of red blood cells (Rbc), white blood cells (Wbc) ,and platelet count (PC), bleeding time (BT) and coagulation time , prothrombin time (PTT), partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen levels , the  $\gamma$ -GT , the CRP and platelet markers : platelet count (PC), the mean platelet volume (MPV), the size of platelet distribution width (PDW), the proportion of large platelets (PLCR) and the levels of hormones, thyroxine (T4 ) triiodothyronine (T3) and thyrotropin (TSH<sub>3G</sub>) were measured in plasma.

**Results.** Platelets number, MPV and PDW values, PTT, aPTT, fibrinogen were different between the two pathological situation of thyroid gland hypothyroidism and hyperthyroidism and concentration T3,T4, TSH (levels) in plasma. Patients with low levels of T3 and T4 (hypothyroidism) had higher mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) values than normal values, which were statistically significant ( $p<0.001$  and  $p<0.001$ ), respectively. Male patient which were statistically significant negative relation between levels TSH and PDW in contrast with female patients.

**Conclusions.** The mechanisms that are implicated in the abnormal blood coagulation in hypothyroidism and hyperthyroidism have not been fully clarified. The effect of thyroid function into the activity of the blood coagulation factors, including the factor of VWF, fibrinogen and factor VIII, have been investigated (Franchini M, and Liu Longbin syn.2010 and syn.1993 Ford HC et al. 1990). This means that the variations in the levels of thyroid hormone in hyperthyroidism or hypothyroidism could be associated with increased or decreased concentration of coagulation factors in plasma. The clinically evident hypothyroidism is associated with an increased risk of bleeding, while clinical hyperthyroidism can be a possible cause of thrombosis. (Hoefbauer LC και συν. 1997, Squizzato A. και συν. 2007). Patients with functioning disorders of the thyroid gland (hypothyroidism-hyperthyroidism) may show abnormalities in the mechanism of blood coagulation characterized by mild to severe increase in bleeding or cause dangerous cardiovascular or thromboembolic stroke. The thyroid gland does not directly affect the functioning of platelets but through concentration or levels of hormones in plasma. Therefore, the abnormalities regarding the number and platelet function are not related directly to the thyroid gland, but the levels of thyroid hormones in blood.

The results of our study indicate that because there is significant association among the indicators MPV, PDW, PLCR and thyroid dysfunction we believe

that these indicators play an important prognostic role in the incidence of cardiac or cerebral thromboembolism or hyperthyroidic in hypothyroid patients.

The normally hormone levels differ according to both sexes. The concentration of hormones is being reduced by the age in both sexes, with a greater decline in women than that of men. (Razzak, MA et al. 1992).

The effect of the seasons on the concentration of triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) and thyroid stimulating hormone (TSH) in plasma seems to play a role. In our study the highest levels of thyrotropin (TSH) have been recorded in winter and autumn, while the levels of triiodothyronine (T3) are almost identical in all seasons, to slightly higher rates in the winter and slightly lower in autumn. Regarding the levels of thyroxine (T4), do not differ significantly compared to the seasons, but their concentration is slightly lower in winter and slightly high in summer. As seen from papers and studies conducted by other researchers (Khan and A. syn.2001) actually do the seasons have an effect on levels of thyroid hormones triiodothyronin (T3), thyroxin (T4) and thyrotropin (TSH).

Many physicians still ignore the relationship between thyroid hormones and the coagulation system. It is important for clinicians to realize that thyroid dysfunction, as well as hepatic, renal, and other endocrinal or metabolic and systemic diseases can affect haemostatic balance.

Based on the results of our study we could suggest the establishment of the early evaluation of the thyroid dysfunction as a necessary procedure in the patients who suffer from thromboembolic diseases or from unexplained thrombocytosis or thrombocytopenia which can not be easily treated with conventional therapy.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(review of the literature-References)

- 1 Abraham GE. "The historical background of the Iodine Project." *The Original Internist*, 2005; 12(2):57-66.
- 2 Ahnadi CE<sup>1</sup>, Sabrinah Chapman E, Lépine M, Okrongly D, Pujol-Moix N, Hernández A, Boughrassa F, Grant AM. Assessment of platelet activation in several different anticoagulants by the Advia 120 Hematology System, fluorescence flow cytometry, and electron microscopy. *Thromb Haemost*. 2003 Nov;90(5):940-8.
- 3 Akkerman Jan Willem N., Gertie Gorter, Loes Schrama and Holm Holmsen. A novel technique for rapid determination of energy consumption in platelets. *Biochem. J.* (1983) 210, 145-155
- 4 Alcelik A, Aktas G, Eroglu M, et al. Platelet function in euthyroid patients undergoing thyroidectomy in women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013 Sep; 17(17) :2350-3.
- 5 Alessi MC & Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2008 99 995–1000.
- 6 Alevizaki M, Synetou M, Xynos K, Alevizaki CC, Vemmos KN 2006 Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:369–372.
- 7 Alevriadou BR, McIntire LV. Rheology. In: Loscalzo J, Schafer AI, *Thrombosis and Hemorrhage*. Boston, MA: Blackwell Science Inc 1994:369-381.
- 8 Araki O, Ying H, Zhu XG, Willingham MC, Cheng SY. Distinct dysregulation of lipid metabolism by unliganded thyroid hormone receptor isoforms. *Mol Endocrinol*. 2):308-15, 2009.
- 9 Aranda A, Martínez-Iglesias O, Ruiz-Llorente L, García-Carpizo V, Zambrano A. Thyroid receptor: roles in cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 20:318-24, 2009.

- 10 Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO, Jy W, Horstman L, Jimenez JJ, Mendez A, Ferreira A, de Marchena E & Ahn YS. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *American Journal of Cardiology* 2006 98 70–74.
- 11 Asano, S., Okano, A., Ozawa, K., Nakahata, T., Ishibashi, T., Koike, K., Kimura, H., Tanioka, Y., Shibuya, A., Hirano, T., Kishimoto, T., Takaku, F., Akiyama, Y. (1990) In vivo effects of recombinant human interleukin-6 in primates: stimulated production of platelets. *Blood*, 75, 1602–1605.
- 12 Aslam R, Speck ER, Kim M, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood*. 2006;107:637-641.
- 13 Attivissimo LA, Lichtman SM & Klein I. Acquired von Willebrand's syndrome causing a hemorrhagic diathesis in a patient with hypothyroidism. *Thyroid* 1995 5 399–401.
- 14 Axelrod Ar, Berman L. The bone marrow in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Blood*. 1951 May;6(5):436–453.
- 15 Aylesworth C, Smallridge RC, Rick ME & Alving BM. Acquired von Willebrand's disease: a rare manifestation of postpartum thyroiditis. *American Journal of Hematology* 1995 50 217–219.
- 16 Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I & Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003 1 791–797
- 17 Ayse Nur Torun, Ayse Kubat Uzum, Nurten Aksoy. Overt and Mild Subclinical Hypothyroidism Do Not Influence Mean Platelet Volume in Premenopausal Women Having Low Cardiac Risk. *Clinical and applied thrombosis /hemostasis* 2012
- 18 Babb RR. Associations between diseases of the thyroid and the liver. *Am J Gastroenterol* 1984 ; 79: 421– 3.

- 19 Baenziger NL, Brodie GN, Majerus PW: A thrombin-sensitive protein of human platelet membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:240, 1971.
- 20 Bastida E, Almirall L, Ordinas A Tumor-cell-induced platelet aggregation is a glycoprotein-dependent and lipoxigenase-associated process. *Int J Cancer*. 1987 Jun 15;39(6):760-3.
- 21 Bastida E, Escolar G, Ordinas A, Sixma JJ . Fibronectin is required for platelet adhesion and for thrombus formation on subendothelium and collagen surfaces. *Blood* 1987;70:1437-1442.
- 22 Bath PM, The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost*. 1993; 70: 687–690.
- 23 Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996.7:157–161.
- 24 Baserga M, Muleo G, Rosso C, Russo M, Cammarota MG, Elia L. Blood coagulation and platelet aggregation in group of children with congenital hypothyroidism. *Pediatric Research*. 1997;41:p. 780.
- 25 Baumgartner H. R. and Haudenschild C. Adhesion of platelets to subendothelium. *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol. 201, Platelets and Their Role in Hemostasis 1972pages 22–36.
- 26 Behnke O: The morphology of blood platelet membrane systems. *Semin Haematol* 3:3, 1970
- 27 Becker RC. Platelet biology for the clinician-scientist: an evolution of understanding. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25: 235–237.
- 28 Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, et al. Integrin alphaVbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology* 146:2864-71, 2005.

- 29 Bianchi GP, Zoli M, Marchesini G, Volta U, Vecchi F, Iervese T, et al. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991; 11: 71– 7.
- 30 Bianchi GP, Zoli M, Marchesini G, Volta U, Vecchi F, Iervese T, et al. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991; 11: 71– 7. 4 Sheridan P: Thyroid hormones and the liver. *J Clin Gastroenterol* 1983; 12: 797– 818.
- 31 Billroth, T. *Lectures on Surgical Pathology and Therapeutics: A Handbook for Students and Practitioners*, p. 355. London: New Sydenham Society, 1878
- 32 Blakiston's Son. Chadarevian, R., Bruckert, E., Leenhardt, L., Giral, P., Ankri, A., and Turpin, G. (2001) Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe Hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(2), pp. 732-737.
- 33 Bluestein, D., Niu, L., Schoephoerster, R.T. and Dewanjee, M.K. (1997) "Fluid mechanics of arterial stenosis: relationship to the development of mural thrombus." *Ann Biomed Eng.* 25(2): 344-356.
- 34 Bluestein, D., Girdhar, G., Einav, S., Slepian, M.J. (2012) "Device thrombogenicity emulation: A novel methodology for optimizing the thromboresistance of cardiovascular devices." *J. Biomech.* 46(2): 338-44.
- 35 Bluestein, D., Soares, J.S., Zhang, P., Gao, C., Pothapragada, S., Zhang, N., Slepian, M.J., and Deng, Y. (2014) "Multiscale Modeling of Flow Induced Thrombogenicity with Dissipative Particle Dynamics (DPD) and Molecular Dynamics (MD)". *ASME J. Medical Devices*. In Press.
- 36 Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor gene. *N Engl J Med.* 366:243–249, 2012.



- 37 Bord S., Vedi S., Beavan SR., Horner A., Compston JE. Megakaryocyte population in human bone marrow increases with estrogen treatment: a role in bone remodeling. *Bone*. 2000 Sep;27(3):397-401.
- 38 Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194:927-929.
- 39 Borzio M, Caldara R, Ferrari C, Borzio F, Piepoli V, Romussi M. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983; 24: 631– 636.
- 40 Bonamy, G.M. and Allison, L.A. Oncogenic conversion of thyroid hormone receptor by altered nuclear transport. *Nucl. Recept. Signal.* 4, e008, 2006.
- 41 Boos CJ, Balakrishnan B, Lip GY . The effects of coronary artery disease severity on time-dependent changes in platelet activation indices in stored whole blood. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25: 135–140.
- 42 Boos CJ, Lip GY . Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease: what does it mean? *Thromb Res*. 2007; 120: 11–13.
- 43 Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age- gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21: 5-11.
- 44 Boullin D.J., Grahame-Smith D.G., R.P.J. Grimes & H.F. Woods inhibition of 5-hydroxytryptamine-induced human blood platelet aggregation by chlorpromazine and its metabolites *Br. J. Pharmac.* (1975), 53, 121-125
- 45 Brass Lawrence Platelet Disorders: Understanding and Evaluating Platelet Function *Hematology* 2010 2010:387-396; doi:10.1182/ash education-2010.1.387

- 46 Brass LF, Zhu L, Stalker TJ. Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *J Clin Invest* 2005;115:3385-3392
- 47 Brecher G, Schneiderman M & Cronkite E P. The reproducibility and constancy of the platelet count. *Amer. J. Clin. Pathol.* 23:15-26, 1953.
- 48 Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 122:3035-43, 2012.
- 49 Briggs C, Harrison P, Machin SJ. Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Hematol* 2007;29:77-91.
- 50 Brophy CM.,Mils I., Rosales O., Isales C., Sumpio 1993 .Phospholipase C.a putative mechanotransducer for endothelium cell response acute hemodynamic changes.*Biochem. Biophys. Res Commun* 190:576-581.
- 51 Brown KD, Zurawski SM, Mosmann TR, Zurawski G: A family of small inducible proteins secreted by leukocytes are members of a new super-family that includes leukocyte and fibroblast-derived inflammatory agents, growth factors, and indicators of various activation processes. *J Immunol* 142:679, 1989.
- 52 Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G 1999 Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk* 6:327–331
- 53 Brummel, K.E.; Paradis, S.G.; Butenas, S.; Mann, K.G. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood* 2002, 100, 148–152, doi:10.1182/blood.V100.1.148.
- 54 Burstein SA, Downs T, Friese P, Lynam S, Anderson S, Henthorn J, Epstein RB, Savage K . Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood.* 1992; 80: 420–428.

- 55 Cappola AR & Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003. 88 2438–2444.
- 56 Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C 2003 Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 13:971–977
- 57 Carrasco N. “Iodide transport in the thyroid gland.” *Biochimica et Biophysica Acta*, 1993; 1154:65-82.
- 58 Casonato A, Pontara E, Boscaro M, Sonino N, Sartorello F, Ferasin S & Girolami A. Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing’s syndrome. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 1999 10 145–151.
- 59 Chacko Balu K, Kramer Philip A, Ravi Saranya, Johnson Michelle S, Hardy Robert W, Ballinger Scott W and Darley-Usmar Victor M. Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood. *Laboratory Investigation*, Volume 93, 690 - 700 June 2013.
- 60 Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998;79(1):99–103.
- 61 Chadarevian R, Bruckert E, Giral P, Turpin G 1999 Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 1999 10 481–486.
- 62 Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:732–737.
- 63 Chadarevian R, Jublanc C, Bruckert E, Giral P, Ankri A, Leenhardt L, Chapman J, Turpin G 2005 Effect of levothyroxine replacement

- therapy on coagulation and fibrinolysis in severe hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 28:398–404.
- 64 Chan, I.H. and Privalsky, M.L. Thyroid hormone receptors mutated in liver cancer function as distorted antimorphs. *Oncogene* 25, 3576–3588, 2006.
- 65 Chaudhary Anita, Kamlesh Jha Chaudhary T.S. Study of effect of hypothyroidism on platelet aggregation/ *Research Journal of Biology* (2012), Vol. 02, Issue 06, pp. 182-185. ISSN 2049-1727
- 66 Chen J, López JA Interactions of platelets with subendothelium and endothelium. *Microcirculation*. 2005 Apr-May;12(3):235-46.
- 67 Chen, R.N. et al. Thyroid hormone receptors suppress pituitary tumor transforming gene 1 activity in hepatoma. *Cancer Res.* 68, 1697–1706, 2008.
- 68 Chesney CM, Pifer DD, Cagen LM. Triazolobenzodiazepines competitively inhibit the binding of platelet activating factor (PAF) to human platelets. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987 Apr 14;144(1):359-66.
- 69 Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. 2010. *Endocr Rev.* 31: 139–170.
- 70 Chignard, M., Le Couedic J. P., Tence M., Vargaftig B. B. & Benveniste J. The role of platelet-activating factor in platelet aggregation. *Nature* 279, 799 - 800 (28 June 1979)
- 71 Chiellini G, Apriletti JW, Yoshihara HA, Baxter JD, Ribeiro RC, Scanlan TS A high-affinity subtype-selective agonist ligand for the thyroid hormone receptor. *Chem Biol* 5:299-306, 1998
- 72 Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends Endocrinol Metab* 16:429-35, 2005.
- 73 Cho J, Mosher DF . Role of fibronectin assembly in platelet thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2006;4:1461-1469.

- 74 Cho J, Mosher DF . Enhancement of thrombogenesis by plasma fibronectin cross-linked to fibrin and assembled in platelet thrombi. *Blood* 2006;107:3555-3563.
- 75 Chopra IJ, Soloman DH, Hepner GW, Morgenstein AA. Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in non thyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1979; 90: 905–12.
- 76 Coban E, Yazicioglu G, Ozdogan M. Platelet activation in subjects with subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit* 2007; 13:CR211–CR214.
- 77 Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *J Anadolu Kardiyol Derg.* 2012; 13: 1-5.
- 78 Coleman Robert W. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* 2006
- 79 Coller BS: Activation-specific platelet antigens, in *Platelet Immunobiology: Molecular and Clinical Aspects*, edited by TJ Kunicki, p 166. JB Lippincott, Philadelphia, 1989.
- 80 Coller BS, Seligsohn U, West SM, Scudder LE, Norton KJ: Platelet fibrinogen and vitronectin in Glanzmann thrombasthenia: evidence consistent with specific roles for glycoprotein IIb/IIIa and  $\alpha$ v $\beta$ 3 integrins in platelet protein trafficking. *Blood* 78:2603, 1991.
- 81 Cooper D. S., “Subclinical hypothyroidism,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 345, no. 4, pp. 260–265, 2001.
- 82 Conde, I. et al. Influence of thyroid hormone receptors on breast cancer cell proliferation. *Ann. Oncol.* 17, 60–64, 2006.
- 83 Cordiano I, Betterle C, Spadaccino CA, Soini B, Girolami A & Fabris F. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? *Clinical and Experimental Immunology* 1998 113 373–378.

- 84 Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H & Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2008 29 777–822.
- 85 Costanzo Linda S. *Physiology* 4<sup>th</sup> Ed 2010. Copyright by Saunders Elsevier Philadelphia USA. Ελληνική έκδοση Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος 2013.
- 86 Cramer EM, Norol F, Guichard J, et al: Ultrastructure of platelet formation by human megakaryocytes cultured with the Mpl ligand. *Blood* 89:2336, 1997
- 87 Dalton RG, Dewar MS, Savidge GF, Kernoff PB, Matthews KB, Greaves M, Preston FE. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. *Lancet*. 1987 May 2;1(8540):1007–1009.
- 88 Davis Paul J., Faith B. Davis, Hung-Yun Lin, Aleck H. Hercbergs, Shaker A. Mousa Nongenomic actions of thyroid hormone initiated at the plasma membrane or in cytoplasm. Ordway Research Institute, Inc., Albany, New York, USA, Albany Medical College. The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio and the 4Pharmacologic Research Institute, Albany College of Pharmacy.
- 89 Daugherty K. K. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* Vol.30, Issue 6, p 505–510, December 2005.
- 90 Daya SK, Gowda RM, Landis WA, Khan IA. Essential thrombocythemia-related acute ST-segment elevation myocardial infarction. A case report and literature review. *Angiology*. 2004;55(3):319–323.
- 91 Deckmyn, H., Vanhoorelbeke, K., Ulrichts, H., Schoolmeester, A., Staelens, S., and De Meyer, S., Amplification loops and signal transduction pathways in platelets. *Thrombosis. Fundamental and clinical aspects.*, ed. J. Arnout. 2003: Leuven University Press.

- 92 Deicher R. and Vierhapper H. Homocysteine: A Risk Factor for Cardiovascular Disease in Subclinical Hypothyroidism *Thyroid*. August 2002, 12(8): 733-736. doi:10.1089/105072502760258721.
- 93 Despre's JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rode's-Cabau J, Bertrand OF & Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008 28 1039–1049.
- 94 Delaroudis SP, Efstathiadou ZA, Koukoulis GN, Kita MD, Farmakiotis D, Dara OG, Goulis DG, Makedou A, Makris P, Slavakis A & Avramides AI. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2008 69 279–284.
- 95 Denis CV, Wagner DD. Platelet adhesion receptors and their ligands in mouse models of thrombosis. *Arterioscler Thomb Vasc Biol*. 2007;27:728-739.
- 96 Dennis E.A. et al. The growing phospholipase A<sub>2</sub> superfamily of signal transduction enzymes. *Trends Biochem. Sci.* 1997;22:1–2.
- 97 Denis C, Methia N, Frenette PS, et al . A mouse model of severe von Willebrand disease: defects in hemostasis and thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9524-9529
- 98 Dentice M, Marsili A, Zavacki A, Larsen PR, Salvatore D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 1830:3937-45, 2013.
- 99 Deuel TF, Huang SS, Huang JS: Platelet derived growth factor: purification, characterization and role in normal and abnormal cell growth, in *Biochemistry of Platelets*, edited by DR Phillips, MA Shuman, p 347. Academic, London, 1986.
- 100 Dopheide SM, Maxwell MJ, Jackson SP . Shear-dependent tether formation during platelet translocation on von Willebrand factor. *Blood* 2002;99:159-167.

- 101 Dorr M, Volzke H 2005 Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol* 30:199–216
- 102 Dorr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Volzke H 2006 Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 91:530–534
- 103 Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 74:168-75, 2004.
- 104 Dumitrescu AM, Refetoff S The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 1830:3987-4003, 2013
- 105 Douglass, R.C., and Jacobson, S.D. (1957) Pathological changes in adult myxedema: survey of 10 necropsies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17(11), pp. 1354-1364.
- 106 Edson JR, Fecher DR, Doe RP. Low platelet adhesiveness and other hemostatic abnormalities in hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1975 Mar;82(3):342–346.
- 107 Efstathiadou Z., Bitsis S., Milionis H.J. et al., “Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial?” *European Journal of Endocrinology*, vol. 145, no. 6, pp. 705–710, 2001.
- 108 Egeberg BO. Influence of thyroid function on the blood clotting system. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory*. 1963;15:1–7.
- 109 Ellis EF, Wright KF, Jones PS, Richardson DW, Ellis CK. Effect of oral aspirin dose on platelet aggregation and vascular prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) synthesis in humans and rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980 Jul-Aug; 2 (4):387-97.
- 110 Endo Y. Relationship between thyroid function and platelet counts. *Acta Haematol*. 1985;74(1):58–59.



- 111 Erem C, Ersoz HO, Karti SS, Ukinc K, Hacıhasanoglu A, Deger O, Telatar M 2002 Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 25:345–350
- 112 Erem C, Ersoz HO, Karti SS, et al. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *International Journal of Clinical Practice*. 2003;57(2):78–81.
- 113 Erem C, Kavgaci H, Ersoz H, Hacıhasanoglu A, Ukinc K, Karti SS, Deger O, Telatari M 2003 Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract* 57:78–81
- 114 Erem C 2006 Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:323–329
- 115 Erem C, Kocak M, Hacıhasanoglu A, Yilmaz M, Saglam F & Ersoz HO. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: increased plasma factor VII and X activities and D-Dimer levels. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2008. 116 619–624.
- 116 Erem C, Nuhoglu I, Yilmaz M, Kocak M, Demirel A, Ucuncu O & Onder Ersoz H. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *Journal of Endocrinological Investigation* 2009 32 169–174.
- 117 Erem C. Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction. *Endocrine* 2009 36 110–118.
- 118 Erem, C. (2011) Thyroid disorders and hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost*, 37, pp. 17-26.
- 119 Erikci AA, Karagoz B, Ozturk A, Caglayan S, Ozisik G, Kaygusuz I, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters. *Hematology* 2009; 14:115–117.

- 120 Evangelou A. et al., "Indications for an internal autoregulation of epinephrine-induced platelet-aggregation", *Thrombosis and haemostasis*, 1997, pp. 1958-1958
- 121 Evangelou A., S. Karkabounas, D. Tsoukatos. 1990. 2,3-Diphosphoglycerate : a potent physiological inhibitor of platelet aggregation, induced by Platelet Activating Factor (PAF), *in vitro*». *Chimica Chronica, New Series*, 19, (3-4): 243-246.
- 122 Evans EA, Hochmuth RM . Membrane viscoelasticity. *Biophys J* 1976;16:1-11. Lawrence MB, Springer TA . Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991;65:859-873.
- 123 Falati S<sup>1</sup>, Gross P, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nat Med*. 2002 Oct;8(10):1175-81. Epub 2002 Sep 16.
- 124 Farid NR, Griffiths BL, Collins JR, Marshall WH, Ingram DW. Blood coagulation and fibrinolysis in thyroid disease. *Thromb Haemost*. 1976 Apr 30;35(2):415-422.
- 125 Farwell AP, Tranter MP, Leonard JL. Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interactions in astrocytes. *Endocrinology*. 1995 Sep;136(9):3909-15.
- 126 Fatti LM, Bottasso B, Invitti C, Coppola R, Invitti F & Mannucci PM. Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000 23 145-150.
- 127 Fay WP, Parker AC, Ansari MN, Zheng X, Ginsburg D: Vitronectin inhibits the thrombotic response to arterial injury in mice. *Blood* 93:1825, 1999.

- 128 Feng X, Yuan J, Meltzer PB, Yen PM. TH regulation of hepatic genes in vivo detected by cDNA microarray. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 947-955.
- 129 Flores-Morales A, Gullberg H, Fernandez L, et al: Patterns of liver gene expression governed by TRbeta. *Mol Endocrinol*. 16:1257-68, 2002.
- 130 Forrest D Vennstrom B: Functions of TH receptors in mice. *Thyroid* 10: 41-52, 2000.
- 131 Ford HC, Carter JM. Moderate, chronic hypothyroidism does not lead to more small-sized platelets in the circulation. *Thromb Haemost*. 1988 Dec 22;60(3):524–524. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol*. 1988 Mar;27(3):190–193.
- 132 Ford, H.C., and Carter, J.M. (1990) Haemostasis in hypothyroidism. *Postgrad. Med. J.*, 66(774), pp. 280-284.
- 133 Fox JE: The platelet cytoskeleton. *Thromb Haemost* 70:884, 1993.
- 134 Fox JEB: Linkage of a membrane skeleton to integral membrane glycoproteins in human platelets. Identification of one of the glycoproteins as glycoprotein Ib. *J Clin Invest* 76:1673, 1985.
- 135 Fox SC, Behan MW, Heptinstall S Inhibition of ADP-induced intracellular Ca<sup>2+</sup> responses and platelet aggregation by the P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists AR C69931MX and clopidogrel is enhanced by prostaglandin E<sub>1</sub>. *Cell Calcium* 35: 39–46 (2004)
- 136 Fozzatti L, Kim DW, Park JW, Willingham MC, Hollenberg AN, Cheng SY. Nuclear receptor corepressor (NCOR1) regulates in vivo actions of a mutated thyroid hormone receptor  $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 7;110(19):7850-5

- 137 Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases. *Hematology*. 2006;11(3):203–208. Franchini M, Lippi G, Manzato F & Vescovi PP. Thyroid-associated autoimmune coagulation disorders. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2010 29 87–91.
- 138 Franchini M and *καί σὺν*. *European journal of endocrinology* (2010) 162
- 139 Franchini M, Targher G, Montagnana M & Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research* 2008 122 727–735.
- 140 Franchini M, de Gironcoli M, Lippi G, Manzato F, Brazzarola P, Bottura D, Aprili G & Gandini G. Efficacy of desmopressin as surgical prophylaxis in patients with acquired von Willebrand disease undergoing thyroid surgery. *Haemophilia* 2002 8 142–144.
- 141 Franchini M, Zugni C, Veneri D, Gandini G, Lippi G, Manzato F & Brazzarola P. High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery. *Haematologica* 2004 89 1341–1346.
- 142 Franchini M, Veneri D & Lippi G. Analysis of thyroid hormone status in 131 consecutive individuals with low von Willebrand factor levels. *Thrombosis and Haemostasis* 2005 93 392–393.
- 143 Franchini M. Hemostasis and thyroid diseases revisited. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004 27 886–892.
- 144 Franchini M, Montagnana M, Manzato F & Vescovi PP. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2009 35 288–294.
- 145 Ford HC & Carter JM. Haemostasis in hypothyroidism. *Postgraduate Medical Journal* 1990 66 280–284.
- 146 Furie B & Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine* 2008 359 938–949.
- 147 Furuya, F. et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling by a mutant thyroid hormone beta receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 1780–1785, 2006.

- 148 Gagne R, Green JR, Dong H, Wade MG, Yauk C. Identification of thyroid hormone receptor binding sites in developing mouse cerebellum. *BMC Genomics*. 14:341, 2013.
- 149 Gallistl S., Sudi K., Borkenstein M., Leschnik B., Muntean W. Inverse Correlation Between Thyroid Function and Hemostatic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Obese Children and Adolescents<sup>30<sup>th</sup></sup> Hemophilia Symposium Hamburg 1999 2001, pp 292-298
- 150 Gallist S, Sudi KM, Leschnik B, Muntean W, Borkenstein MH 2000 Inverse correlation between thyroid function and haemostatic markers for coronary heart disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:1615–1620.
- 151 Gachet C, Cazenave JP (2002) Platelet receptors: ADP. In *Platelets in Thrombotic and Non-thrombotic Disorders*. Gresele P, Page CP, Fuster VVJ eds, pp 127–139 . Cambridge University Press, Cambridge
- 152 Ganong. FW. *Review of Medical Physiology*, California: Appleton and Lange; 1995. p.314.
- 153 Gardikas, C., Arapakis, G., and Dervenagas, S. (1972) The effect of certain hormones on platelet aggregation in vitro. *Acta Haematol.*, 47(5), pp. 297-302.
- 154 Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17:47–58.
- 155 George JN, Pickett EB, Saucerman S, et al: Platelet surface glycoproteins. Studies on resting and activated platelets and platelet membrane microparticles in normal subjects, and observations in patients during adult respiratory distress syndrome and cardiac surgery. *J Clin Invest* 78:340, 1986.

- 156 Gershon W. Hepner, MD; Inder J. Chopra, MD Serum Thyroid Hormone Levels in Patients With Liver Disease *Arch Intern Med.* 1979;139(10):1117-1120.
- 157 Gewirtz AS, Miller ML, Keys TF 1996 The clinical usefulness of the preoperative bleeding time. *Arch Pathol Lab Med* 120:353–356
- 158 Girdhar G, Shao JY . Membrane tether extraction from human umbilical vein endothelial cells and its implication in leukocyte rolling. *Biophys J* 2004;87:3561-3568.
- 159 Goldsmith RE, Stutgjs SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1952 Jul;12(7):846–855.
- 160 Gomberg-Maitland, M., and Frishman, W.H. (1998) Thyroid hormone and cardiovascular disease. *Am. Heart J.*, 135(2 pt 1), pp. 187-196.
- 161 Gomez JM, Sahu´n M, Vila R, Dome`nech P, Catalina P, Soler J & Badimo´n L. Peripheral fibrinolytic markers, soluble adhesion molecules, inflammatory cytokines and endothelial function in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology* 2006 64 632–639.
- 162 Gonzalez-Sancho, J.M. et al. Thyroid hormone receptors/THR genes in human cancer. *Cancer Lett.* 192, 121–132, 2003.
- 163 Goto S, Sakai H, Goto M, Ono M, Ikeda Y, Handa S, Ruggeri ZM 1999 Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* 99:608–613.
- 164 Greenspan, Francis S. (Francis Sorrel); Gardner, David G. *Basic & clinical endocrinology* 2004 Ed. 7th ed. Publisher: New York / London : McGraw-Hill, .
- 165 Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W . Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke.* 2004; 35: 1688–1691.
- 166 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr,

- Spertus JA, Costa F, American Heart Association & National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005 112 2735–2752
- 167 Gullu S, Sav H, Kamel N 2005 Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 152:355–361
- 168 Guigon CJ, Cheng SY. Novel non-genomic signaling of thyroid hormone receptors in thyroid carcinogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 308:63-9, 2009.
- 169 Gursoy A, Ozduman Cin M, Kamel N, Gullu S 2006 Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy. *Int J Clin Pract* 60:655–659.
- 170 Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG 2004 Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 292:2591–2599.
- 171 Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: 12<sup>th</sup> Ed. by John E. Hall (Jun 29, 2010). Ελληνική έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. ΑΘΗΝΑ 2013.
- 172 Hagiwara, M., Mamiya, S., and Hidaka, H. (1989) Selective binding of L- Thyroxine by Myosin Light Chain Kinase. *J. Biol. Chem.*, 264, pp. 40-44.
- 173 Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132:270–278
- 174 Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, Machin S. Guidelines for the Laboratory Investigation of Heritable

Disorders of Platelet Function. Aug.2011. British Committee for Standards in Haematology

- 175 Harrison P 2005 The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol* 130:3–10
- 176 Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR, United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353(1):33–45.
- 177 Hartwig JH, Barkalow K, Azim A, Italiano J: The elegant platelet: signals controlling actin assembly. *Thromb Haemost* 82:392, 1999.
- 178 Hashimoto K, Curty FH, Borges PP, et al: An unliganded TH receptor causes severe neurological dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 3998-4003, 2001.
- 179 Harwell DW, Wagner DD: New discoveries with mice mutant in endothelial and platelet selectins. *Thromb Haemost* 82:850, 1999.
- 180 Hayes DM, Spurr CL, Hutaff LW, Sheets JA. Post-splenectomy thrombocytosis. *Ann Intern Med.* 1963;58:259–267.
- 181 Heldin C-H, Westermark B: Platelet-derived growth factor: three isoforms and two receptor types. *Trends in Genetics* 5:108, 1989.
- 182 Hellem, A.J., Seggaard, E., and Solem, J.H. (1975) The adhesiveness of human blood platelets and thyroid function. *Acta Med. Scand.*, 197(1-2), pp. 15-17.
- 183 Hennekens CH, Dyken ML & Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997 96 2751–2753.
- 184 Hepner GW, Chopra IJ. Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1979 ; 139: 1117–20.



- 185 Hirsh J, Dacie JV. Persistent post-splenectomy thrombocytosis and thrombo-embolism: a consequence of continuing anaemia. *Br J Haematol.* 1966;12(1):44–53.
- 186 Hirsch, E., Bosco, O., Tropel, P., Laffargue, M., Calvez, R., Altruda, F., Wymann, M., and Montrucchio, G., Resistance to 68 thromboembolism in PI3Kgamma-deficient mice. *Faseb J*, 2001. 15(11): p. 2019-21.
- 187 Hofbauer LC, Spitzweg C & Heufelder AE. Graves' disease associated with the primary antiphospholipid syndrome. *Journal of Rheumatology* 1996 23 1435–1437.
- 188 Hofbauer, L.C., and Heufelder, A.E. 1997 Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur. J. Endocrinol.*, 136, pp. 1-7.
- 189 Hoffmann J. J. M. L. Blood viscosity and platelet function in thrombolytic therapy of acute myocardial infarction *Eur Heart J* (1990) 11 (suppl F): 29-35. doi: 10.1093/eurheartj/11.suppl\_F.29.
- 190 Holinstat, M., Voss, B., Bilodeau, M.L., McLaughlin, J.N., Cleator, J., and Hamm, H.E., PAR4, but not PAR1, signals human platelet aggregation via Ca<sup>2+</sup> mobilization and synergistic P2Y<sub>12</sub> receptor activation. *J Biol Chem*, 2006. 281(36): p. 26665-74.
- 191 Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al., "Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III)," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 2, pp. 489–499, 2002.
- 192 Holmsen Holm, Carol A. Setkowsky and H. James Day. Effects of Antimycin and 2-Deoxyglucose on Adenine Nucleotides in Human Platelets. Role of metabolic adenosine triphosphate in primary aggregation, secondary aggregation and shape change of platelets. *Biochem. J.* (1974) 144, 385-396
- 193 Horne III MK, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, Cullinane A, Costello R, Patterson A, Eggerman T, Bernstein DM, Pucino F, Csako G 2004 Is thyroid hormone

- suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab* 89:4469–4473
- 194 Homoncik M, Blann AD, Hollenstein U, Pernerstorfer T, Eichler HG, Jilma B 2000 Systemic inflammation increases shear stress-induced platelet plug formation measured by the PFA-100. *Br J Haematol* 111:1250–1252
- 195 Homoncik M, Jilma B, Hergovich N, Stohlawetz P, Panzer S, Speiser W 2000 Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost* 83:316–321
- 196 Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(8):3006–3012.
- 197 Honn Kenneth V. , Dean G. Tang, Yong Q. Chen. Platelets and Cancer Metastasis: More Than an Epiphenomenon. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18(4): 392-415
- 198 Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1999;131:348–351. [PubMed]
- 199 Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *J Thromb Haemost*. 2009;7:2123–2130.
- 200 Imai T<sup>1</sup>, Nakahata T Stem cell factor promotes proliferation of human primitive megakaryocytic progenitors, but not megakaryocytic maturation. *Int J Hematol*. 1994 Feb;59(2):91-8.
- 201 Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K 2004 Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3365–3370

- 202 Italiano JE, Jr, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol.* 1999;147:1299-1312.
- 203 Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S . Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2003;1:1602-1612.
- 204 Jackson S. P. The growing complexity of platelet aggregation 2007 *Blood* June 15, 2007 vol. 109 no. 12 5087-5095.
- 205 Jagroop IA, Mikhailidis DP . Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2003; 120: 169–170.
- 206 Jagroop IA, Tsiara S, Mikhailidis DP . Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2003; 14: 335–336.
- 207 Jansen J, Friesema EC, Milici C, Visser TJ Thyroid hormone transporters in health and disease. *Thyroid* 15:757-68, 2005
- 208 Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O 1991 von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 66:351–355
- 209 Jilma B 2001 Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 138:152–163.
- 210 Jin J, Quinton TM, Zhang J, Rienhouse SE, Kunapuli SP Adenosine diphosphate (ADP)-induced thromboxane A(2) generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin alpha(IIb)beta (3) and ADP receptors. *Blood* 99: 193–198 (2002)

- 211 Johnson J. L., MS, RNC, FNP, BC-ADM, CDE. Diabetes Control in Thyroid Disease. doi: 10.2337/diaspect.19.3.148 Diabetes Spectrum July 2006 vol. 19 no. 3 148-153
- 212 Jorde R, Figenschau Y, Hansen JB 2006 Haemostatic function in subjects with mild subclinical hypothyroidism. The Tromso study. *Thromb Haemost* 95:750–751
- 213 Jurasz Paul, David Alonso-Escolano and Marek W. Radomski. Platelet–cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 819–826
- 214 Jurk, K. and Kehrel, B.E., Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*, 2005. 31: p. 381-392.
- 215 Kahaly G. J. "Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism," *Thyroid*, vol. 10, no. 8, pp. 665–679, 2000.,
- 216 Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, Lim EM, Walsh JP. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. Using Age-Specific Upper Limits for Normal TSH Slightly Reduces the Incidence of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly *Clin Endocrinol (Oxf)*. June 15, 2012 [E-pub ahead of print]. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x.
- 217 Khan A, Akhter S. Effect of age, sex and seasons on the concentration of thyroid and thyroid stimulating hormones *The Sciences* 2001;1(4):224-227.
- 218 Karkabounas S., G. Sofis, A. Evangelou. 1996. Implication of free radicals for platelet aggregation. Antiplatelet effects of free radical scavengers, *ex vivo*. *Ref. Clin.Pharmacol. Pharmacocinet.* 10(2): 84-91.
- 219 Karkabounas S., Karabetsos D., Gogos C., Beka A., Evangelou A. "The platelet-function modification by chemical carcinogenesis inhibitors ", *Thrombosis and haemostasis*, 1997, pp. 1917-1917

- 220 Karkabounas S. et al., "Inhibition of platelet-aggregation by free radical scavengers and antioxidants", *Thrombosis and haemostasis*, 1997, pp. 1922-1922
- 221 Karkabounas, S. , Kostoula, O. K , Daskalou T., Veltsistas P., Karamouzis M., Zelovitis I., Metsios A., Lekkas P., Evangelou A. M., Kotsis N., Skoufos I. Anticarcinogenic and antiplatelet effects of carvacrol. *Exp. Oncol.* 2006 28,2121-125.
- 222 Καρκαμπούνας Σπυρίδων, «Ενδογενείς και εγωγενείς αναστολές του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων», Διδακτορική Διατριβή, Εργαστήριο Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, διευθυντής δρ . δρ. Γεώργιος Καλλίστρατος Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιωάννινα, Οκτώβριος 1990.
- 223 Karkabounas S., A. Evangelou, D. Tsoukatos, K. Charalampopoulos, G. Sofis, P. Stefanou, D. Karabetsos. 1992. Biological activity and Chemical Structure of PAF inhibitors: I. Inhibition by glyceryl phosphate compounds of PAF – induced platelet aggregation, *ex vivo*. *Giorn. Ital. Patol. Clin.* 7: 147-153.
- 224 Karkabounas S., A. Evangelou, D. Tsoukatos, G. Sofis, G. Kallistratos. 1991. Biological activity and chemical structure of PAF inhibitors: I. Inhibition of PAF- induced platelet aggregation by sulphydryl compounds, *ex vivo*. *Giorn. Ital. Patol. Clin.* 6 (3): 163-167.
- 225 Karmisholt J., Andersen S., and Laurberg P., "Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism," *Thyroid*, vol. 18, no. 3, pp. 303–308, 2008.
- 226 Katz D, Reginato M, Lazar M: Functional regulation of TH receptor variant TR alpha 2 by phosphorylation. *Mol Cell Biol* 15:2341-2348, 1995.
- 227 Kawahara RS, Deuel TF: Platelet-derived growth factor-inducible gene JE is a member of a family of small inducible genes related to platelet factor 4. *J Biol Chem* 264:679, 1989.

- 228 Kickler TS. Platelet biology- an overview. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2006;2:79-85.
- 229 Kim BJ, Park KW, Koh SB, Kim HK, Jung HL, Park MK, Lee DH. Stroke induced by splenectomy in hemoglobin Madrid: autopsy clues to the underlying mechanism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(2):141–144.
- 230 Kim DW, Park JW, Willingham MC, Cheng SY. A histone deacetylase inhibitor improves hypothyroidism caused by a TR $\alpha$ 1 mutant. *Hum Mol Genet*. 2014 (In Press).
- 231 Kim JA, Montagnani M, Koh KK & Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006 113 1888–1904.
- 232 Kimura H<sup>1</sup>, Ishibashi T, Uchida T, Maruyama Y, Friese P, Burstein SAEur J Immunol. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro. 1990 Sep;20(9):1927-31.
- 233 King, SM, Reed GL. Development of platelet secretory granules. *Semin Cell Dev Biol*. 2002;13:293-302.
- 235 Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci (Lond)*. 1985; 68: 419–425.
- 236 Klein I & Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 2001 344 501–509.
- 237 Kontogiorgis C<sup>1</sup>, Hadjipavlou-Litina D, Thromboxane synthase inhibitors and thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonists: a quantitative structure activity relationships (QSARs) analysis. *Curr Med Chem*. 2010;17(28):3162-214.
- 238 Kramer, P.A., Chacko, B.K., Ravi, S., Johnson, M.S., Mitchell, T., Darley-Usmar, V.M. Bioenergetics and the Oxidative Burst:

- Protocols for the Isolation and Evaluation of Human Leukocytes and Platelets. *J. Vis. Exp.* (85), e51301, doi:10.3791/51301 (2014)
- 239 Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL. Platelets and shear stress. *Blood*. 1996;88:1525-1541.
- 240 Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J 2004 Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:232–238
- 241 Lacour F, Oberling C, Guerin M. Influence de l' ethylcoumarol sur l' evolution des metastasis de l' epithelioma T8 chez le rat : note preliminaire. *Bull Assoc Franc Etud Cancer* 42 : 531-536, 1955.
- 242 Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH. Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med.* 1984 Aug;77(2):261–266.
- 243 Ladenson, P.W. (1990) Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Am. J. Med.*, 88(6), pp. 638-641.
- 244 Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med.* 362:906-16, 2010.
- 245 Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; 2:87.
- 246 Lawler J, Hynes RO: The structure of human thrombospondin, an adhesive glycoprotein with multiple calcium-binding sites and homologies with several different proteins. *J Cell Biol* 103:1635, 1986.

- 247 Lazar MA. Thyroid hormone action: a binding contract. *J Clin Invest.* 112:497-9, 2003.
- 248 Leedman PJ, Stein AR, Chin WW Regulated specific protein binding to a conserved region of the 3'-untranslated region of thyrotropin beta-subunit mRNA. *Mol Endocrinol* 9:375-87, 1995.
- 249 Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafelia P, Mantzos J, Stamateloulous S & Koutras DA. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997;7:411–414.
- 250 Levin J, Bessman JD . The inverse relation between platelet volume and platelet number: abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *J Lab Clin Med.* 1983; 101: 295–307.
- 251 Li H & Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *Journal of Pathology* 2000 190 244–254.
- 252 Lian Lian, Wei Li, Zhen-Yu Li, Yi-Xiang Mao, You-Tao Zhang, Yi-Ming Zhao, Kai Chen, Wei-Ming Duan and Min Tao. Inhibition of MCF-7 breast cancer cell-induced platelet aggregation using a combination of antiplatelet drugs. *Oncology Letters* 5: 675-680, 2013
- 253 Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Aakvaag A, Ueland PM. Plasma total homocysteine levels during short term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1049–1053.
- 254 Lind L, Jacobsson S, Palme´r M, Lithell H, Wengle B & Ljunghall S. Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC & Favaloro EJ. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general



- population of unselected outpatients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2009 28 362–365.
- 255 Lind SE 1991 The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 77:2547–2552
- 256 Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico elder health survey. *Thyroid*. 2003;13:595–600.
- 257 Lipson A, Nickoloff LE, Tah HH et al: A study of age dependent changes in thyroid function tests in adults. *J Nuclear Medicine* 1979; 20: 1124-30
- 258 Liu Longbin, Wang Xiangbin, Lin Zhusan & Wu Hanwen. Elevated plasma levels of VWF:Ag in hyperthyroidism are mediated through beta-adrenergic receptors. *Endocrine Research* 1993 19 123–133.
- 259 Liu Y, Xia X, Fondell JD, Yen PM. Thyroid hormone-regulated target genes have distinct patterns of coactivator recruitment and histone acetylation. *Mol Endocrinol* 20:483-90, 2006.
- 260 Loeliger EA, Van Der Esch B, Mattern MJ, Hemker HC. The biological disappearance rate of prothrombin, VII, IX and X from plasma in hypothyroidism, hyperthyroidism, and during fever. *Thromb Diath Haemorrh*. 1964 Jan 1;10:267–277.
- 261 Lorenz C and Hofbauer Armin E Heufelder. Coagulation disorders in thyroid diseases 1997. *Eur J Endocrinol* 136, 1-7
- 262 Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12:421–425.
- 263 Maes J, Michotte A, Velkeniers B, Stadnik T, Jochmans K 2002 Hyperthyroidism with increased factor VIII procoagulant protein as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:458

- 264 Malarkey and McMorrow, 2000. Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, Seventh Edition. © 2003 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.
- 265 Mc Demott MT, Ridgeway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4585–4590.
- 266 McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, et al: GMP-140, a platelet-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J Clin Invest* 84:92, 1989.
- 267 McEver RP: Properties of GMP-140, an inducible granule membrane protein of platelets and endothelium. *Blood Cells* 16:73, 1990.
- 268 McLachlan SM<sup>1</sup>, Hamidi S, Aliesky H, Williams RW, Rapoport B Sex, genetics and the control of thyroxine and thyrotropin in mice. *Thyroid.* 2014 Feb 25.
- 269 McLaughlin JN, Shen L, Holinstat M, Brooks JD, Dibenedetto E, Hamm HE. Functional selectivity of G protein signaling by agonist peptides and thrombin for the protease-activated receptor-1. *J Biol Chem.* 2005 Jul 1;280(26):25048-59. Epub 2005 May 4
- 270 Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR Type iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 115:2524-33, 2005.
- 271 Mamiya, S., Hagiwara, M., Inoue, S., and Hidaka, H. (1989) Thyroid hormones inhibits platelet function and myosin light chain kinase. *J. Biol. Chem.*, 264(15), pp. 8575-8579.
- 272 Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, Greenberg C, Hoots WK, Kessler CM, Larkin EC, Liles D, Nugent DJ 1998 PFA-100 system: a

- new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 24:195–202
- 273 Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M & Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clinical Endocrinology* 2004 61 768–777.
- 274 Marathe GK<sup>1</sup>, Davies SS, Harrison KA, Silva AR, Murphy RC, Castro-Faria-Neto H, Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Inflammatory platelet-activating factor-like phospholipids in oxidized low density lipoproteins are fragmented alkyl phosphatidylcholines. *J Biol Chem*. 1999 Oct 1;274(40):28395-404
- 275 Marshall, James S.; Weisberger, Austin S.; Levy, Richard P.; Breckenridge, Robert T. 1967. Coexistent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*; Aug 67, Vol. 67 Issue 2, p411.
- 276 Marongiu F, Conti M, Mameli G, Murtas ML, Balzano S, Sorano G, Mamusa AM, Martino E 1988 Fibrinogen and fibrinolytic activity in hyperthyroidism before and after antithyroid treatment. *J Endocrinol Invest* 11:723–725
- 277 Marongiu F, Conti M, Murtas ML, Mameli G, Sorano GG & Martino E. What causes the increase in platelet mean volume in thyroid pathological conditions? *Thrombosis and Haemostasis* 1990 63 323–324.
- 278 Marongiu F, Conti M, Murtas ML, Mameli G, Sorano GG, Martino E 1991 Activation of blood coagulation and fibrinolysis in Graves' disease. *Horm Metab Res* 23:609–611
- 279 Marongiu F, Biondi G, Conti M, Murtas ML, Mameli G, Sorano GG, Martino E 1992 Is a hypercoagulable state present in hypothyroidism? *Thromb Haemost* 67:729
- 280 Marongiu F, Cauli C, Mameli G, Usai B, Mariotti S 2002 Apathetic Graves' disease and acquired hemophilia due to factor VIIIc antibody. *J Endocrinol Invest* 25:246–249

- 281 Marongiu F, Cauli C & Mariotti S. 2004 .Thyroid, hemostasis and thrombosis. *Journal of Endocrinological Investigation* 27 1065–1071.
- 282 Masunaga, R., Nagasaka, A., Nakai, A., Kotake, M., Sawai, Y., Oda, N., Mokuno, T., Shimazaki, K., Hayakawa, N., Kato, R., Hirano, E., Hagiwara, M., and Hidaka, H. (1997) Alteration of platelet aggregation in patients with thyroid disorders. *Metabolism*, 46(10), pp. 1128-1131.
- 283 Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991;338:1409–1411.
- 284 Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J . The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res*. 1983; 32: 443–460.
- 285 Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD . Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 989–994.
- 286 Matuskova J, Chauhan AK,Cambien B,et al. . Decreased plasma fibronectin leads to delayed thrombus growth in injured arterioles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1391-1396.
- 287 Maxwell MJ, Dopheide SM, Turner SJ, Jackson SP . Shear induces a unique series of morphological changes in translocating platelets: effects of morphology on translocation dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:663-669.
- 288 Maxwell MJ, Westein E,Nesbitt WS,Giuliano S,Dopheide SM,Jackson SP . Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation. *Blood* 2007;109:566-576.

- 289 Maxwell MJ, Westein E, Nesbitt WS, Giuliano S, Dopheide SM, mediating shear-dependent thrombus formation. *Blood* 2007;109:566-576.
- 290 Michand P, Foradori A, Rodriguez-Portales JA et al: A prepubertal surge of thyrotropin precedes an increase in thyroxine and 3',5',3'-triiodothyronine in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:976-81
- 291 Michelson AD: Thrombin-induced down-regulation of the platelet membrane glycoprotein Ib-IX complex. *Semin Thromb Hemost* 18:18, 1992.
- 292 Michiels JJ, Schroyens W, Berneman Z, van der Planken M 2001 Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost* 7:113–115
- 293 Mina A, Favalaro EJ & Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2007 33 798–809.
- 294 Mody NA, Lomakin O, Doggett TA, Diacovo TG, King MR . Mechanics of transient platelet adhesion to von Willebrand factor under flow. *Biophys J* 2005;88:1432-1443.
- 295 Moraes LA, Barrett NE, Jones CI, Holbrook LM, Spyridon M, Sage T, Newman DK, Gibbins JM. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 regulates collagen-stimulated platelet function by modulating the association of phosphatidylinositol 3-kinase with Grb-2-associated binding protein-1 and linker for activation of T cells. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2530-41. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04025.x
- 296 Morange PE, Renucci JF, Charles MA, Aillaud MF, Giraud F, Grimaux M & Juhan-Vague I. Plasma levels of free and total TFPI,


- relationship with cardiovascular risk factors and endothelial cell markers. *Thrombosis and Haemostasis* 2001 85 999–1003.
- 297 Morishita E, Hashimoto T, Asakura H, Saito M, Yamazaki M, Aoshima K, Yoshida T, Kato H & Matsuda T. Increased plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with Graves' disease. *Thrombosis and Haemostasis* 1998 79 919–923.
- 298 Morkin E, Pennock GD, Spooner PH, Bahl JJ, Goldman S. Clinical and experimental studies on the use of 3,5-diiodothyropropionic acid, a thyroid hormone analogue, in heart failure. *Thyroid* 12:527-33176, 2002.
- 299 Morkin E, Ladenson P, Goldman S, Adamson C Thyroid hormone analogs for treatment of hypercholesterolemia and heart failure: past, present and future prospects. *J Mol Cell Cardiol* 37:1137-46, 2004.
- 300 Morris, M.S., Bostom, A.G., Jacques, P.F., Selhub, J., and Rosenberg, I.H. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 2001. 155, pp. 195-200.
- 301 Mosher DF, Doyle MJ, Jaffe EA: Synthesis and secretion of thrombospondin by cultured human endothelial cells. *J Cell Biol* 93:343, 1982.
- 302 Myrup B, Bregengard C, Faber J Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med* 1995.238:59–63
- 303 Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ & Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk for vascular or thrombotic disease. *European Journal of Clinical Investigation* 2001 31 131–137.
- 304 Nailin Li Platelet-lymphocyte cross-talk *J Leukoc Biol* April 25, 2008 83:1069-1078

- 305 Negrev NN, Radev RZ, Velikova MS, Anogeianaki A. Screening study of the effects of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis on hemostasis in rats. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2006 Jul-Dec;20(3-4):53-7
- 306 Negrev NN, Radev RZ, Velikova MS, Anogeianaki A. Effects of the hormones of the thyroid axis on the vitamin K-dependent plasma factors of blood coagulation (II, VII, IX, and X). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 Jan-Mar;21(1):221-6.
- 307 Negrev N, Tashev R, Radev R, Anogeianaki A, Ivanova M. Hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis are significant regulators of synthesis and secretion of vitamin K-dependent plasma coagulation factors. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Jan-Mar;25(1):21-6.
- 308 Nesbitt WS, Giuliano S, Kulkarni S, Dopheide SM, Harper IS, Jackson SP . Intercellular calcium communication regulates platelet aggregation and thrombus growth. *J Cell Biol* 2003;160:1151-1161.
- 309 Ni H, Denis CV, Subbarao S, et al. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willebrand factor and fibrinogen. *J Clin Invest* 2000;106:385-392.
- 310 Ni H, Papalia JM, Degen JL, Wagner DD Control of thrombus embolization and fibronectin internalization by integrin alpha IIb beta 3 engagement of the fibrinogen gamma chain. *Blood* 2003;102:3609-3.
- 311 Ni H, Yuen PS, Papalia JM, et al . Plasma fibronectin promotes thrombus growth and stability in injured arterioles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2415-2419.
- 312 Nieswandt B, Brakebusch C, Bergmeier W, et al. . Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. *Embo J* 2001;20:2120-2130.

- 313 Nieswandt B., Pleines I. and Bender M. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*. 22 JUL 2011 DOI: 10.1111/j.1538-7836.04361.
- 314 Niewiarowski S, Holt JC, Cook JJ: Biochemistry and physiology of secreted platelet proteins, in *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, edited by RW Colman, J Hirsh, VJ Marder, EW Salzman, 3rd ed, p 546. JB Lippincott, Philadelphia, 1993.
- 315 Niewiarowski S: Secreted platelet proteins, in *Haemostasis and Thrombosis*, edited by AL Bloom, CD Forbes, DP Thomas, EGD Tuddenham, 3rd ed, p 167. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994.
- 316 Nieuwdorp M, Stoes ES, Meijers JC & Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology* 2005 5 155–159.
- 317 Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J* 1999; 92:529–531.
- 318 Nordoy A, Vikmo H & Berntsen H. Haemostatic and lipid abnormalities in hypothyroidism. *Scandinavian Journal of Haematology* 1976 16 154–160.
- 319 Nurden P, Heilmann E, Pannocchia A, Nurden AT: Two-way trafficking of membrane glycoproteins on thrombin-activated human platelets. *Semin Hematol* 31:240, 1994.
- 320 Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J & Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Annals of Internal Medicine* 2008 148 832–845
- 321 Okuyan Ertugrul, Uslu Ahmet, Enhos Asim, Hepgul E. Gulcin, Ayca Burak, Avsar Murat, Yildiz S. Sezai, Halil Ibrahim Biter, and



- Dinckal M. Hakan. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism among Patients with Acute Myocardial Infarction *Endocrinology* Vol. 2011 (2011), Article ID 810251, 5 pages <http://dx.doi.org/10.5402/2011/810251>.
- 322 Okuyan Ertugrul, Uslu Ahmet, Enhos Asim, Hepgul E. Gulcin, Ayca Burak, Avsar Murat, Yildiz S. Sezai, Halil Ibrahim Biter, and Dinckal M. Hakan Olufadi R & Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2006. 35 281–291
- 323 Olorundare OE, Peyruchaud O, Albrecht RM, Mosher DF . Assembly of a fibronectin matrix by adherent platelets stimulated by lysophosphatidic acid and other agonists. *Blood* 2001;98:117-124
- 324 Olufadi R & Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2006. 35 281–291.
- 325 Oppenheimer JH, Schwartz HL: Molecular basis of TH-dependent brain development 18:462-475, 1997.
- 326 Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K: Properties of the novel proinflammatory supergene “intercrine” cytokine family. *Ann Rev Immunol* 9:617, 1991.
- 327 O'Regan S, Fong JS. Platelet hypoaggregability in hypothyroid rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978 Sep;158(4):575–577.
- 328 Özcan MA, Çoşkun A, Demirkan F, Yuksel F, Sari I, Demir T, Ozsan GH, Oruık G, Yesil S & Undar B. Plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with various thyroid disorders. *Thrombosis Research* 2003 110 243–247.
- 329 Palareti G, Biagi G, Legnani C, Bianchi D, Serra D, Savini R, Coccheri S 1989 Association of reduced factor VIII with impaired

- platelet reactivity to adrenalin and collagen after total thyroidectomy. *Thromb Haemost* 62:1053–1056
- 330 Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R & Argiles JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine* 2006 18 969–974.
- 331 Palwasha N. Khan, MD,  Rajasree J. Nair, MD, Jairo Olivares, MD, Leslie E. Tingle, MD, and Zhiyong Li, MD Postsplenectomy reactive thrombocytosis *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. Jan 2009; 22(1): 9–12.
- 332 Parakh K<sup>1</sup>, Sakhuja A, Bhat U, Ziegelstein RC. Platelet function in patients with depression. *South Med J*. 2008 Jun;101(6):612-7.
- 333 Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA 2001 Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358:861–865
- 334 Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest* 2005;115:3348-3354.
- 335 Pereg D, Berlin T, Mosseri M . Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2010; 21: 117–121.
- 336 Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol*. 1997; 13: 273-6.
- 337 Peters A, Ehlers M, Blank B, Exler D, Falk C, Kohlmann T, Fruehwald-Schultes B, Wellhoener P, Kerner W, Fehm HL **2000** Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events. *Arch Intern Med* 160:1993–1999

- 338 Picot D, Loll PJ, Garavito RM: The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 367:243, 1994
- 339 Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B . Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J.* 1998; 19: 80–84.
- 340 Pollock, W.K., Sage, S.O., and Rink, T.J., Stimulation of Ca<sup>2+</sup> efflux from fura-2-loaded platelets activated by thrombin or phorbol myristate acetate. *FEBS Lett*, 1987. 210(2): p. 132-6.
- 341 Preisman S, Kogan A, Itzkovsky K, Leikin G, et al. Modified TEG evaluation of platelet dysfunction patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surgery* 2010;37:1367–74.
- 342 Prescott<sup>1</sup> Stephen M., Guy A. Zimmerman<sup>2</sup>, Diana M. Stafforini<sup>1</sup>, and Thomas M. McIntyre<sup>2</sup> : Platelet Activating Factor and related lipid mediators. *Annual Review of Biochemistry*. Vol 69: 419-445, 2000.
- 343 Pletscher A, Da Prada M, Tranzer J.P. Transfer and Storage of Biogenic Monoamines in Subcellular Organelles of Blood Platelets. On "Mechanism of synaptic transmission", edited by K. Akert and P.G. Waser, pg 47 – 53, 1969, Elsevier.
- 344 Puchin' yan D.M., Mechanisms of the anti aggregation action of thyroxine and insulin1984: Mechanisms of the anti aggregation action of thyroxine and insulin. *Problemy Endokria*: 61-65.
- 345 Puchin' yan D.M., Mechanisms of the anti aggregation action of thyroxine and insulin1984: Mechanisms of the anti aggregation action of thyroxine and insulin. *Problemy Endokria*: 61-65
- 346 Pula, G., Schuh, K., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Walter, U.and Poole, A.W., PKCdelta regulates collagen-induced platelet aggregation through inhibition of VASP-mediated filopodia formation. *Blood*, 2006. 108(13): p. 4035-44.

- 347 Randriamboavonjy V & Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009 32 528–530.
- 348 Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ: Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to TH. *J Clin Endocrinol Metab* 27:279-294, 1967.
- 349 Ramadoss P, Abraham BJ, Tsai L, Zhou Y, Costa-E-Sousa RH, Ye F, Bilban M, Zhao K, Hollenberg AN. 2014. Novel Mechanism of Positive versus Negative Regulation by Thyroid Hormone Receptor  $\beta$ 1 (TR $\beta$ 1) Identified by Genome-wide Profiling of Binding Sites in Mouse Liver. *J Biol Chem*. 289:1313-28,.
- 350 Ramasamy I. Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49:1-35.
- 351 Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Sci*. 2003;28:307-317.
- 352 Raucher D, Sheetz MP . Characteristics of a membrane reservoir buffering membrane tension. *Biophys J* 1999;77:1992-2002.
- 353 Razvi S, Weaver JU, Canturk Z 2004 Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk (multiple letters). *Thyroid* 14:870–872.
- 354 Razzak, MA Effect of Age and Sex on Thyroid Function Tests Established of norms for the Egyptian Population in Development in Radioimmunoassay and Related Procedures International Atomic Energy Agency, 1992. P.353-8.
- 355 Reed Guy L., Michael L. Fitzgerald, and Ja'nos Polga' Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. *Blood*, 15 Nov 2000 z Vol. 96, no.10
- 356 Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ 1993 The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 14:348–399.

- 357 Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ, Hayashi Y 1994. The syndromes of resistance to thyroid hormone: update 1994. In: Braverman LE, Refetoff S, eds. *Endocrine Reviews Monographs*. Bethesda, MD: The Endocrine Society; 336–343.
- 358 Reininger AJ, Heijnen HF, Schumann H, Specht HM, Schramm W, Ruggeri ZM . Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood* 2006;107:3537-3545.
- 359 Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, Galehr E, Jilma-Stohlawetz P, Domanovits H, Jilma B 2003 Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 102:4594–4599
- 360 Reininger AJ, Heijnen HF, Schumann H, Specht HM, Schramm W, Ruggeri ZM . Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood* 2006;107:3537-3545.
- 361 Rendu, F. and Brohard-Bohn, B., The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*, 2001. 12(5): p. 261-73.
- 362 Rennie JA, Bewsher PD, Murchison LE, Ogston D. Coagulation and fibrinolysis in thyroid disease. *Acta Haematologica*. 1978;59(3):171–177.
- 363 Roberts CGP, Ladenson PW 2004 Hypothyroidism. *Lancet* 363:793–803
- 364 Rogers II JS, Shane SR, Jencks FS 1982 Factor VIII activity and thyroid function. *Ann Intern Med* 97:713–716
- 365 Rogers JS & Shane SR. Factor VIII activity in normal volunteers receiving oral thyroid hormone. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1983 102 444–449.

- 366 Rodondi N<sup>1</sup>, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC  
Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006 Jul;119(7):541-51.
- 367 Rozalski Marcin, Nocun Marek and Watala Cezary. Adenosine diphosphate receptors on blood platelets — potential new targets for antiplatelet therapy. *Acta Biochimica Polonica.* 2005 Vol. 52 No. 2/, 411–415,
- 368 Ruggeri ZM . Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105:699-701.
- 369 Ruggeri ZM, Dent JA, Saldivar E: Contribution of distinct adhesive interactions to platelet aggregation in flowing blood. *Blood* 94:172, 1999.
- 370 Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, Federici AB, Reininger AJ . Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood* 2006;108:1903-1910.
- 371 Sakai T, Johnson KJ, Murozono M, et al. . Plasma fibronectin supports neuronal survival and reduces brain injury following transient focal cerebral ischemia but is not essential for skin-wound healing and hemostasis. *Nat Med* 2001;7:324-330.
- 372 Schafer AI, Turner NA, Handin RI., Platelet lipoygenase-dependent oxygen burst. Evidence for differential activation of lipoygenase in intact and disrupted human platelets. *Biochim Biophys Acta.* 1982 Sep 14;712(3):535-41.
- 373 Ueno M<sup>1</sup>, Ferreiro JL, Desai B, Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Capodanno D, Capranzano P, Kodali M, Dharmashankar K, Charlton RK, Bass TA, Angiolillo DJ. Cigarette smoking is associated with a dose-response effect in clopidogrel-treated patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of a pharmacodynamic study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Mar;5(3):293-300.

- 374 Sangkuhl K., Shuldiner A R., Klein T E., Altman R B. Platelet aggregation pathway. *Pharmacogenet Genomics* Aug 2011 21(8) : 518-521. Samuels HH, Tsai JS, Casanova J, et al: TH action: in vitro characterization of solubilized nuclear receptors from rat liver and cultured GH1 cells. *J Clin Invest* 54:853-865, 1974.
- 375 Samuels HH, Stanley F, Casanova J: Relationship of receptor affinity to the modulation of TH nuclear receptor levels and growth hormone synthesis by L- triiodothyronine and iodothyronine analogues in cultured GH1 cells. *J Clin Invest* 63:1229-1240, 1979.
- 376 Santos MT, Valles J, Marcus AJ, et al: Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest* 87:571, 1991.
- 377 Savage B<sup>1</sup>, Saldívar E, Ruggeri ZM Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell*. 1996 Jan 26;84(2):289-97.
- 378 Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM: Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 94:657, 1998.
- 379 Savage RA, Sipple C. Marrow myxedema. Gelatinous transformation of marrow ground substance in a patient with severe hypothyroidism. *Arch Pathol Lab Med*. 1987 Apr;111(4):375–377.
- 380 Savi P., Combalbert J., Gaich C., Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y., Herbert J.-M. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb. Haemost.* 1994a; 72 :313–317.
- 381 Savi P., Pfliger AM, Herbert J.-M. cAMP is not an important messenger for ADP-induced platelet aggregation. *Blood Coagul. Fibrinol.* 1996; 7 :249–252.

- 382 Scanlan TS, Suchland KL, Hart ME, et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nat Med* 10:638-42, 2004.
- 383 Schmidtke DW, Diamond SL . Direct observation of membrane tethers formed during neutrophil attachment to platelets or P-selectin under physiological flow. *J Cell Biol* 2000;149:719-730.
- 384 Schwartz BS: Monocyte synthesis of thrombospondin. *J Biol Chem* 264:7512, 1989.
- 385 Schwartz HL, Trence D, Oppenheimer JH, et al: Distribution and metabolism of L- and D-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in the rat: preferential accumulation of L-T<sub>3</sub> by hepatic and cardiac nuclei as a probable explanation of the differential biologic potency of T<sub>3</sub> enantiomers. *Endocrinology* 113:1236-1243, 1983.
- 386 Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of L-Thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:897–903.
- 387 Shah, S.N., and Joshi, S.R. (2000) Thyroid as an endocrine organ. *JAPI*, 48 (Supp 1), pp. 7-8.
- 388 Sharpe PC, Desai ZR, Morris TC . Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol*. 1994; 47: 159–161.
- 389 Schadow AR, Surks MI, Schwartz HL, et al: Specific triiodothyronine binding sites in the anterior pituitary of the rat. *Science* 1972, 176:1252-1254,.
- 390 Shenfield, G.M. Influence of thyroid dysfunction on drug pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1981, 6: 275-297.)



- 391 Shih CH, Chen SL, Yen CC, Huang YH, Chen CD, Lee YS, Lin KH 2004 Thyroid hormone receptor dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology* 145:2804–2814
- 392 Shoemaker TJ, Kono T, Mariash CN, Evans-Molina C. *Endocr Pract.* Thyroid hormone analogues for the treatment of metabolic disorders: new potential for unmet clinical needs? 18:954-64, 2012.
- 393 Scott JC, Jr, Mussey E. Menstrual patterns in myxedema. *Am J Obstet Gynecol.* 1964 Sep 15;90:161–165.
- 394 Scharinger Christian, Ulrich Rabl, Christian H. Kasess, Bernhard M. Meyer, Tina Hofmaier, Kersten Diers, Lucie Bartova, Gerald Pail, Wolfgang Huf, Zeljko Uzelac, Beate Hartinger, Klaudius Kalcher, Thomas Perkmann, Helmuth Haslacher, Andreas Meyer-Lindenberg, Siegfried Kasper, Michael Freissmuth, Christian Windischberger, Matthäus Willeit, Rupert Lanzenberger, Harald Esterbauer, Burkhard Brocke, Ewald Moser, Harald H. Sitte, Lukas Pezawas. Platelet Serotonin Transporter Function Predicts Default-Mode Network Activity. *PLOS ONE* 9(3): e92543. doi:10.1371/journal.pone.0092543, March 2014
- 395 Shoelson SE, Lee J & Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 2006 116 1793–1801
- 396 Silbernag Stefan , Lang Florian *Color Atlas of Pathophysiology* George Theme Verlag 2000 Greece Ed.Siokis 2002
- 397 Silva JE, Larsen PR. Adrenergic activation of triiodothyronine production in brown adipose tissue. *Nature.* 1983 Oct ;305(5936):712–713.
- 398 Silva JE The multiple contributions of thyroid hormone to heat production. *J Clin Invest.* 2001 Jul;108(1):35-7.

- 399 Simon G. Thompson, M.A., Joachim Kienast, M.D., Stephen D.M. Pyke, M.Sc., Frits Haverkate, Ph.D., and Jürgen C.W. van de Loo, M.D. 1995 Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 332:635–641
- 400 Simone JV, Abildgaard CF & Schulman I. Blood coagulation in thyroid dysfunction. *New England Journal of Medicine* 1965 273 1057–1061.
- 401 Sims PJ, Ginsberg MH, Plow EF, Shattil SJ: Effect of platelet activation on the conformation of the plasma membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *J Biol Chem* 266:7345, 1991.
- 402 Sjoberg, R.J., Kidd, G.S., Swanson, E.W., O'Barr, T.P., Corby, D.G., and Hofeldt, F.D. (1987) Effects of hypothyroidism and short-term aging on whole blood thromboxane and arterial prostacyclin synthesis. *J. Lab. Clin. Med.*, 110(5), pp. 576-582.
- 403 Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23: 361–367.
- 404 Soares, J.S., Sheriff, J., Bluestein, D. (2013) "A novel mathematical model of activation and sensitization of platelets subjected to dynamic stress histories." *Biomech. Model. Mechan.* 12(6): 1127-41.
- 405 Sofis G., S. Karkabounas, G. Kalpouzos, A. Evangelou. 1994. Inhibition of PAF – induced platelet aggregation by Vitamin C (Ascorbic Acid) *in vitro*. *Chimica Chronica, New Series*, 23: 13-24.
- 406 Song SH, McCallum CJ, Campbell IW. Hypoplastic anaemia complicating myxoedema coma. *Scott Med J*;43:149–50.

- 407 Soslau, G., Class, R., Morgan, D.A., Foster, C., Lord, S.T., Archese, P., and Ruggeri, Z.M., Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib. *J Biol Chem*, 2001. 276(24): p. 21173-83.
- 408 Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Buller HR, Stam J 2005 Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 36:2302–2310
- 409 Squizzato A, Gerdes VE, Ageno W & Buller HR. The coagulation system in endocrine disorders: a narrative review. *Internal and Emergency Medicine* 2007 2 76–83.
- 410 Squizzato A, Romualdi E, Buller HR & Gerdes VE. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2415–2420.
- 411 Stemmermann GN, Chyou P-H, Kagan A, Nomura AMY, Yano K. Serum cholesterol and mortality among Japanese-American men: the Honolulu (Hawaii) Heart Program. *Arch Intern Med*. 1991;151:969-972.
- 412 Slavka G., Perkmann T., Haslacher H., Greisenegger S., Marsik C., Wagner O., Endler G. Mean Platelet Volume May Represent a Predictive Parameter for Overall Vascular Mortality and Ischemic Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011; 31: 1215-1218.
- 413 Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Nakos S, Gafou A, Manouras A, Krespis E, Katsaragakis S, Bramis J. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg*. 2006;141(7):663–669.

- 414 Stassen JM, Arnout J, Deckmyn H 2004 The hemostatic system. *Curr Med Chem* 11:2245–2260
- 415 Stravodimou Athina and Voutsadakis Ioannis A.. Pretreatment Thrombocytosis as a Prognostic Factor in Metastatic Breast Cancer *International Journal of Breast Cancer*, Volume 2013, Article ID 289563, 6 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/289563>
- 416 Sterling K, Brenner MA. Thyroid hormone action: effect of triiodothyronine on mitochondrial adenine nucleotide translocase in vivo and in vitro. *Metabolism* 44:193-199, 1995.
- 417 Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97(4):863–866. [PubMed] Shibusawa N, Hashimoto K, Nikrodhanond AA, et al: TH action in the absence of TH receptor DNA-binding in vivo. *J Clin Invest*. 112: 497-9, 2003.
- 418 Suh JH, Sieglaff DH, Zhang A, Xia X, Cvorov A, Winnier GE, Webb P. SIRT1 is a direct coactivator of thyroid hormone receptor  $\beta$ 1 with gene-specific actions. *PLoS One*. 8(7):e70097, 2013.
- 419 Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al., “Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 291, no. 2, pp. 228–238, 2004.
- 420 Sturk Auguste, Marianne C. L. Schaap, Jan Wouter ten Cate, Hugo S. A. Heymans, Ruud B. H. Schutgens, Hildegard Przyrembel, and Piet Borst Platelet-activating Factor: Mediator of the Third Pathway of Platelet Aggregation? A Study in Three Patients with Deficient Platelet-activating Factor Synthesis. *J. Clin. Invest*. Volume 79, February 1987, 344-350.
- 421 Suzuki H, Nakamura S, Itoh Y, Yamazaki H, Tanoue K: Immunocytochemical evidence for the translocation of  $\alpha$ -granule

- membrane glycoprotein IIb/IIIa (integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) of human platelets to the surface membrane during the release reaction. *Histochemistry* 97:381, 1992.
- 422 Tachman ML, Guthrie GP., Jr. Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocrine Reviews*. 1984;5(3):456–465.
- 423 Takahashi A, Tamura A & Ishikawa O. Antiphospholipid antibody syndrome complicated by Graves' disease. *Journal of Dermatology* 2002 29 776–780.
- 424 Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M & Bonora E. Relationship between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals. Role of adipose tissue. *Diabetes Care* 2001 24 1961–1966.
- 425 Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, Muggeo M & Day CP. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity* 2008 16 1394–1399.
- 426 Tata JR, Widnell CC: Ribonucleic acid synthesis during the early action of TH. *Biochem J* 1966. 98:604-620,.
- 427 Taylor AH, Stephan ZF, Steele RE, Wong NC Beneficial effects of a novel thymomimetic on lipoprotein metabolism. *Mol Pharmacol* 52:542-7, 1997
- 428 Terranova T, Choissone F : il fattore coagulazione nell'attacco delle cellule neoplastiche immesse in circolo. *Bull. Soc. Ital Biol Sper* 28 : 1224, 1952.
- 429 Theoharis, V., I. Toliopoulos, Y. Simos, A. Metsios, I. Zelovitis, A. Tzora, R. Liasko, I. Skoufos, S. Karkabounas. Inhibition of platelet aggregation and stimulation of natural killer cells functionality by administration of flavonoids. *South Asian J Exp Biol*. 1 (2): 94-100. 2011.

- 430 Thiagarajan P. Platelet disorders. <http://www.e-medicine.com/med/topic987.htm>. 7-20-2006. 8-11-2008
- 431 Thompson CB, Jakubowski JA . The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*. 1988; 72: 1–8.
- 432 Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC 1995 Thornton JG, Parapia LA & Minford AMB. Hypothyroidism and von Willebrand's disease. *Lancet* 1987 1 1314–1315.
- 433 Tjan-Heijnen VC, Harthoorn-Lasthuizen EJ, Kurstjens RM & Koolen MI. A patient with postpartum primary hypothyroidism and acquired von Willebrand's disease. *Netherlands Journal of Medicine* 1994 44 91–94.
- 434 Toliopoulos I., Y. Simos, T.A. Daskalou, I. Verginadis, A. Evangelou, S. Karkabounas. 2011. Inhibition of platelet aggregation and immunomodulation of NK lymphocytes by administration of ascorbic acid. *Indian Journal of Experimental Biology* 49: 904-908.
- 435 Trousseau, A. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu Paris*, pp. 94–96. London: New Sydenham Society, 1865.
- 436 Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Gries FA . Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 1991; 17: 433–438.
- 437 Tschopp TB, Weiss HJ, Baumgartner HR Decreased adhesion of platelets to subendothelium in von Willebrand's disease. *J Lab Clin Med* 1974;83:296-300.
- 438 Turitto V. T, H J Weiss, and H R Baumgartner Platelet interaction with rabbit subendothelium in von Willebrand's disease: altered thrombus formation distinct from defective platelet adhesion. *J Clin Invest*. Nov 1984; 74(5): 1730–1741.

- 439 Unnikrishnan, A.G., and Menon, U.V. (2011) Thyroid disorders in India: An epidemiological perspective (Review article). *Indian J. Endocrinol. Metabol.*, 15 (Suppl 2), pp. 78-81.
- 440 Uppal Abhineet, Sean C Wightman, Sabha Ganai, Ralph R Weichselbaum and Gary An. Investigation of the essential role of platelet-tumor cell interactions in metastasis progression using an agent-based model. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2014, 11:17
- 441 Valdemarsson, S., Fagher, B., Hedner, P., Monti, M. & Nilsson-Ehle, P. Platelet and adipocyte thermogenesis in hypothyroid patients: a microcalorimetric study. *Acta Endocrinol* 1985, 108: 361-366.
- 442 Van den Beld AW, Visser TJ, feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12):6735-37
- 443 Van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol.* 44:1-11, 2010.
- 444 Van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. *Thromb Haemost.* 1987 Dec 18;58(4):964–965.
- 445 Van Oosterom AT, Kerkhoven P, Veltkamp JJ. Metabolism of the coagulation factors of the prothrombin complex in hypothyroidism in man. *Thrombosis and Haemostasis.* 1979;41(2):273–285.
- 446 Van Rooij E, Marshall WS, Olson EN. Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: the sense in antisense. *Circ Res.* 103:919-28, 2008.

- 447 Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, Gerdes VE, Büller HR & Brandjes DP. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 2743–2750.
- 448 Varki, A, Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007; 110: 1723–1729).
- 449 Verheugt FW, Berg JM, Hackeng CM. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost.* 2009; 102: 719–727. *Biochem. J.* (1986) 236, 879-887 (Printed in Great Britain)
- 450 Verhoeven Adrie J. M.,\* Marlene E. Mommersteeg and Jan Willem N. Akkerman. Comparative studies on the energetics of platelet responses induced by different agonists. *Biochem. J.* (1986) 236, 879-887
- 451 Verhoeven Adrie J. M., Marlene E. Mommersteeg and Jan Willem N. Akkerman. Quantification of energy consumption in platelets during thrombin-induced aggregation and secretion. Tight coupling between platelet responses and the increment in energy consumption. *Biochem. J.* (1984) 221, 777-787
- 452 VERHOEVEN Adrie J. M., Gertie GORTER, Marlene E. MOMMERSTEEG and Jan Willem N. AKKERMAN. The energetics of early platelet responses, Energy consumption during shape change and aggregation with special reference to protein phosphorylation and the polyphosphoinositide cycle. *Biochem. J.* 1985 228, 451-462
- 453 Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD003419.



- 454 Voss B, McLaughlin JN, Holinstat M, Zent R, Hamm HE. PAR1, but not PAR4, activates human platelets through a Gi/o/phosphoinositide-3 kinase signaling axis. *Mol Pharmacol*. 2007 May;71(5):1399-406. Epub 2007 Feb 15.
- 455 Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2131-2137.
- 456 Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J 2002 Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor  $\alpha$ , in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 146:607–611
- 457 Walfish PG, Orrego H, Israel Y, Blake J, Kalant H. Serum triiodothyronine and other clinical and laboratory indices of alcoholic liver disease. *Ann Intern Med* 1979; 91:13–6.
- 458 Walkowiak B, Baraniak J, Cierniewski CS, Stec W (2002) Inhibition of ADP-triggered blood platelet aggregation by diadenosine polyphosphate analogues. *Bioorg Med Chem Lett* 12: 1959–1962.
- 459 Wallace E. L. and Smyth S.S Targeting Platelet Thrombin Receptor Signaling to Prevent Thrombosis *Pharmaceuticals Review* 2013, 6(8), 915-928; doi:10.3390/ph6080915
- 460 Wallaschofski H, Donne´ M, Eigenthaler M, Hentschel B, Faber R, Stepan H, Koksich M & Lohmann T. PRL as a novel potent cofactor for platelet aggregation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5912–5919.
- 461 Wallaschofski H, Kobsar A, Koksich M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U, Lohmann T, Sokolova O & Eigenthaler M. Prolactin receptor signaling during platelet activation. *Hormone and Metabolic Research* 2003 35 228–235.
- 462 Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V 2005. Subclinical thyroid dysfunction as

- a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 165:2467–2472
- 463 Walters MB. The relationship between thyroid function and anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 1963 Jan;11:112–114.
- 464 Wang X, Chen H, Lin JM, Ying X. Development of a highly sensitive and selective microplate chemiluminescence enzyme immunoassay for the determination of free thyroxine in human serum. *Int J Biol Sci* 2007; 3(5):274-280.
- 465 Watzke H, Schwarz HP, Weissel M 1987 Fibronectin during thyroid hormone replacement therapy. *Thromb Res* 46:347–353.
- 466 Weiss HJ, Turitto VT, Baumgartner HR . Effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium in citrated and native blood. I. Shear rate-dependent decrease of adhesion in von Willebrand's disease and the Bernard-Soulier syndrome. *J Lab Clin Med* 1978;92:750-764.
- 467 Weiss RE, Forrest D, Pohlenz J, et al: Thyrotropin regulation by TH in TH receptor beta-deficient mice. *Endocrinology* 138:3624-3629, 1997.
- 468 Weiss HJ<sup>1</sup>, Hawiger J, Ruggeri ZM, Turitto VT, Thiagarajan P, Hoffmann T Fibrinogen-independent platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium mediated by glycoprotein IIb-IIIa complex at high shear rate. *J Clin Invest*. 1989 Jan;83(1):288-97.
- 469 White JG: Anatomy and structural organization of the platelet, in *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, edited by RW Colman, J Hirsh, VJ Marder, EW Salzman, 3rd ed, p 397. JB Lippincott, Philadelphia, 1993.
- 470 White JG, Rao GHR, Townsend D: Localization of platelet prostaglandin production in the platelet dense tubular system. *Am J Pathol* 83:283, 1976.

- 471 Xia Shi-Hai and Fang Dian-Chun. Pharmacological action and mechanisms of ginkgolide B. *Chin Med J* 2007; 120 (10):922-928
- 472 Yango J, Alexopoulou Or, Eeckhoudt S, Hermans C and Daumerie C. Evaluation of the respective influence of thyroid hormones and TSH on blood coagulation parameters after total thyroidectomy. *European Journal of Endocrinology* (2011) 164 599–6031
- 473 Yan-Yun Liu, Gregory A. Brent. Thyroid Hormone Crosstalk with Nuclear Receptor Signaling in Metabolic Regulation. *Trends Endocrinol Metab. Trends Endocrinol Metab.* 21: 166–173, 2010.
- 474 Yen PM: Physiological and molecular basis of TH action. *Physiol Rev* 81:1097-1142, 2001.
- 475 Yen PM, Feng X, Flamant F, Chen Y, Walker RL, Weiss RE, Chassande O, Samarut J, Refetoff S, Meltzer PS. Status and TH Receptor (TR) Isoforms on Hepatic Gene Expression Profiles in TR Knockout Mice. *EMBO reports* 4:581-587, 2003.
- 476 Yilmaz MB, Cihan G, Guray Y, Guray U, Kisacik HL, Sasmaz H, Korkmaz S . Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis.* 2008; 26: 49–54.
- 477 Yoh SM, Privalsky ML. Molecular analysis of human resistance to thyroid hormone syndrome. *Methods in Molecular Biology.* 202:129–152, 2002.
- 478 Zavacki AM, Larsen PR: RTH $\alpha$ , a newly recognized phenotype of the resistance to thyroid hormone (RTH) syndrome in patients with THRA gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:2684-6, 2013
- 479 Zeigler ZR, Hasiba U, Lewis JH, Vagnucci AH, West VA & Bezek EA. Hemostatic defects in response to aspirin challenge in hypothyroidism. *American Journal of Hematology* 1986 17 209–215

- 480 Zhang J, Lazar MA: The mechanism of action of THs. *Annu Rev Physiol.* 62:439-466, 2000.
- 481 Zucher Mb, Nachmias VT. Platelet Activation. *Atherosclerosis* 1985, Jan-Feb;5(1)-2-18
- 482 Zulewski H, Muller B, Exer PM, et al: Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: Evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 82:771-776,1997.







60	Σ.Τ.	24/4/2010	94	A	8,4	25,7	157000	6760	80,3	0,42 2	3,17	1,16									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
61	Η.Β.		84	Θ	11,7	37	206000	6850	65,3	1,03	14	1,162							12,4 2		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
62	Δ.Ε.	24/5/2010	30	A	15,7	45,3	273000	7300	60,5	1,56	7,07	1,2									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
63	A.Z.	24/4/2010	73	Θ	13,9	41,4	193000	6400	59,5	1,19	10,1 9	1,21									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
64	M.N.	16/11/2011	55	A	15,1	43,3	211000	7100	57,2	1,88	7,37	1,23		12,7	10,4	29,3					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
65	Π.Χ.	1/2/2010	84	Θ	13,2	40,4	185000	4100	49,2	0,84 7	6,52	1,24									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
66	K.Z.	23/6/2011	55	Θ	13,5	40	267000	6700	61,5	0,89 1	6,52	1,25		14,9	10,6	32,1					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
67	Z.T.	26/8/2011	51	A	13,8	40,8	233000	5700	60,5	1,14	6,96	1,25									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
68	Z.I.	5/7/2010	64	Θ	13,1	39,4	199000	6900	58,5	1,6	11,5 1	1,25									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
69	Z.I.	5/7/2010	63	Θ	13,1	39,4	199000	6900	58,5	1,6	11,5 1	1,25								30,1	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
70	B.K.	27/6/2011	41	Θ	11,5	35,1	191000	6000	65,8	1,04	6,99	1,27		14,2	10,5	30,5					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
71	A.Z.	14/9/2011	53	A	11,8	37,4	264000	8000	60,6	1,99	8,04	1,31									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
72	A.T.	5/12/2011	45	A	17,6	48,4	178000	10470	68,3	1,34	8,6	1,34								29,4	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
73	Δ.Τ.	23/5/2011	51	A	14,4	43,3	235000	13900	88,8	0,74 3	12	1,37						351, 8		28,5	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
74	Φ.Σ.	9/1/2012	74	Θ	13,8	40,9	208000	6690	49,3	1,11	12,8 4	1,37						269, 1		32,7	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
75	Σ.Λ.	18/1/2011	69	Θ	12,4	37,1	247000	7100	52,3	0,92 4	9,9	1,38						396, 6		32,7	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
76	Σ.Β.	2/2/2010	70	A	13,6	40	266000	6600	69,2	1,02	10,0 8	1,39									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
77	K.X.		66	A	15	44,7	186000	6800	47,6	0,94	12,6	1,39								10,5	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
78	Z.M.		22	Θ	12,6	37,8	234000	13100	94,3	0,89	7,2	1,399								11,1 7	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ



79	Λ.Α.	30/9/2011	65	Θ	14,3	43	220000	7900	52	1,58	11,2 7	1,4		17,4	12	45,1						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
80	Ζ.Ι.	3/1/2011	57	Α	14,6	42,3	243000	6500	71,4	1,08	8,48	1,42		13,1	11,1	35,8						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
81	Ο.Ε.	19/8/2011	67	Θ	8,4	25,5	319000	5200	65,3	0,77	9,89	1,42								35,0 5		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
82	Θ.Α.	27/5/2010	80	Θ	11,7	34,8	159000	3400	49,7	1,46	11,8 3	1,43										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
83	Π.Ε.	15/11/2011	41	Θ	15,2	45,3	267000	6700	61,8	1,32	11,1 9	1,45		15,3	11,7	40,1						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
84	Ι.Α.	27/6/2011	31	Θ	11,6	35,1	316000	8100	55,4	1,23	7,5	1,46		15,2	11,4	37,7						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
85	Κ.Π.	6/7/2011	40	Α	14,6	44,2	334000	10100	60,1	1,44	8,61	1,49		12,6	10,1	27						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
86	Β.Ε.	10/3/2010	71	Θ	11	31,9	154000	4880	62,6	0,99	7,27	1,51										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
87	Χ.Γ.	11/7/2011	75	Α	13,4	39,8	218000	6100	55	1,14	5,25	1,52		16,6	11,4	38,5						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
88	Χ.Θ.	27/9/2011	33	Α	13,6	39,6	244000	5000	51,5	1,68	7,02	1,52		15,5	10,7	33,3						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
89	Β.Α.	15/3/2010	33	Α	14,1	41,5	179000	6300	58,2	1,07	6,21	1,54										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
90	Χ.Μ.	8/2/2011	58	Θ	14,9	44,5	152000	5600	44,7	1,15	7,87	1,54										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
91	Λ.Κ.	25/5/2010	77	Θ	10,7	31,9	220000	9100	58,1	0,35	4,63	1,55										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
92	Ψ.Τ.	20/7/2011	52	Θ	9,8	31,4	241000	10400 0	81,2	0,64 1	12,1 9	1,59								38,3		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
93	Λ.Τ.	13/7/2011	29	Θ	12,5	37,5	286000	5100	38,2	1,19	8,37	1,66		15,3	10,6	33,1						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
94	Π.Κ.	30/9/2011	83	Α	11,9	35,9	148000	7600	70,8	1,62	7,47	1,67										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
95	Ε.Τ.	20/9/2011	50	Θ	12,7	36	208000	6300	43	1,67	7,06	1,68		15,7	11,3	37,6						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
96	Σ.Α.	28/6/2011	54	Α	13,6	39,7	151000	4100	56,2	0,92 6	6,71	1,7		19,6	12,7	50						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
97	Α.Φ.	6/4/2011	42	Θ	13,4	39,3	188000	5600	37,3	1,15	6,93	1,77										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
98	Π.Τ.	12/4/2010	51	Θ	15,1	44,5	252000	7600	61,1	1,14	7,06	1,81										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
99	Χ.Σ.		22	Α						1,91	1,21	1,82										ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
100	Κ.Π.		66	Θ	14,6	43,2	288000	5580	62,2	1,09	11	1,9								12,1		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ



123	X.X.	4/10/2011	38	Θ	12,2	36,6	320000	5700	66,5	1,68	8,56	2,36								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
124	Λ.Σ.	12/10/2011	52	A	14,7	44,6	276000	8300	65,6	1,76	6,62	2,38		16,4	12,1	43,3				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
125	A.Γ.	2/9/2011	24	A	14,2	41,5	331000	6300	39,3	1,13	8,34	2,38		11,1	8,4	16,8				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
126	Λ.Φ.	15/3/2010	68	Θ	14	41,4	206000	6000	58,1	1,23	8,03	2,39								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
127	K.A.	4/3/2010	24	Θ	11,5	34,7	258000	6700	60	1,26	7,44	2,4								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
128	Z.Σ.	11/11/2011	65	Θ	12,7	39,8	226000	5100	62,4	1,22	9,56	2,43		20,6	12,4	45,7				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
129	K.N.		80	A	16,1	47,7	173000	6710	61,8	0,92	6,8	2,44						12,6		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
130	M.Σ.	1/8/2011	71	A	13,5	40,3	198000	9500	69,6	1,12	10,0 9	2,49								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
131	A.K.	14/5/2010	51	Θ	10,2	30,6	247000	6000	61,2	0,84	7,02	2,52								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
132	Θ.Θ.		22	A	15,2	45,4	249000	5400	53,5	1,11	1,28	2,53		13,2	10,1	28,3				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
133	K.T.	27/3/2010	19	Θ	14,2	42,7	260000	7900	55,8	0,91	5,91	2,56								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
134	M.E.	18/11/2011	30	Θ	12	36,2	299000	7300	56,2	1,42	5,51	2,57		11,6	9,6	23,4				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
135	K.Γ.	16/4/2011	57	A	10,6	31,9	305000	12800	65,7	0,79	8,53	2,59							26,9	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
136	Λ.A.	20/9/2011	70	A	14,8	41,7	182000	6900	62,9	1,44	8,01	2,6								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
137	N.M.		52	Θ						1,48	5,99	2,63								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
138	Π.Θ.	15/4/2010	66	Θ	14,2	41,7	247000	7400	65,5	0,80 5	10,4 7	2,64								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
139	Π.K.	2/9/2011	64	Θ	11,1	34,5	239000	10700	81,5	1,02	8,6	2,66								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
140	M.T.		39	Θ	13,5	41,6	209000	7250	72,6	1,11	1,02	2,678								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
141	Λ.Θ.	22/8/2011	17	Θ	14,6	41,7	231000	9000	50	1,02	7,54	2,68		16,2	10,8	34,2				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
142	Π.M.	1/2/2010	67	Θ	15,3	44,9	193000	11000	59,9	1,22	7,54	2,69								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
143	Z.M.	8/9/2011	73	Θ	12,1	35,3	268000	9300	60,3	1,19	12,7 6	2,74								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
144	B.P.	14/10/2011	28	Θ	13	37,6	220000	5800	51,9	1,52	7,34	2,86		14,3	10,9	33,4				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
145	X.I.	30/4/2010	57	A	14,2	41,6	150000	4400	46,5	1,33	6,2	2,865								ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
146	Φ.E.	22/11/2011	48	Θ	13,2	39,8	245000	5500	46,4	1,76	7,02	2,97		13,9	11,4	36,6				ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ





190	Λ.Ε.		67	Θ	10	31,6	187000	18770	86,4	0,73	11	4,918							46		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
191	Σ.Σ.		82	Θ	8,9	27,3	315000	6130	81	0,67	11,8	4,975							15,2		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
192	Μ.Σ.	14/7/2011	77	Θ	10,2	33	397000	11300	46,3	0,85 1	7,4	4,98		15,3	10,6	33,3					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
193	Α.Τ.		32	Α	15,4	44,8	248000	6600	52,9	1,77	8,32	5,04	32	13,1	11	33,3					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
194	Κ.Ι.	2/4/2011	58	Α	11,1	32,9	299000	8000	61,8	0,97	10,7 9	5,09							32,5 5		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
195	Μ.Μ.	23/8/2011	44	Θ	12,8	37,2	321000	5900	48,4	1,38	8,22	5,1		16,7	11,3	38,3					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
196	Ι.Θ.	23/2/2012		Θ	6,6	24,9	348000	5260		1,31	8,9	5,19		52,3	6,9						ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
197	Β.Π.		74	Θ	13,9	40,3	229000	5990	48,9	1,56	12,2	5,74							10,1 7		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
198	Α.Κ.	4/1/2012	45	Θ	12,5	37	248000	8770	81,7	1,15	10,2 7	5,77									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
199	Γ.Τ.	23/8/2011	23	Α	13,2	37,4	316000	5900	34,2	1,71	6,32	5,83									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
200	Π.Α.		69	Θ	7,1	22	309000	5010	50,7	0,94	14,5	6,086									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
201	Ζ.Μ.		22	Θ	12,2	37,5	217000	6260	61,7	1,28	6,94	6,15							10,8 3		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
202	Χ.Α.		81	Α	10,5	31,4	118000	6280	62,4	0,69	7,4	6,332							21,7		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
203	Χ.Σ.		22	Α						1,27	8,64	6,91									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
204	Γ.Τ.	12/5/2011	76	Α	9,1	27,1	152000	6200	83	0,37	3,92	7,31									ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
205	Σ.Γ.		79	Α	11,9	38,1	269000	13390	75,3	0,89	6,2	8,578							13,6 7		ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
206	Γ.Ν.	27/10/2011		Α	14,8	40,8	282000	11600	53,3	2,08	8,35	8,63						2,15		0,31	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
207	Α.Ω.	7/1/2012	66	Θ	10,9	32,9	455000	11680	65,3	0,76 3	7,57	9,29								79,6 5	ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
208	Κ.Τ.	9/9/2011	11	Α	13,2	38,8	310000	8300	56	2,5	8,48	9,41		13,9	10,6	32,3					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
209	Χ.Α.	7/7/2011	54	Θ	13,3	41,4	243000	6500	49,1	0,70 4	7,64	9,45		14,6	10,6	31,8					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ
210	Δ.Τ.	9/9/2011	8	Θ	13,1	38,6	367000	10300	47	1,62	8,08	9,55		12	9,8	24,1					ΓΕΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ

















341	B.E.	24/8/2011	25	A	14,7	44	236000	9400	51,7	1,31	8,32	2,08									Δ.Ε.Η.
342	Λ.Ι.	25/8/2011	44	A	14,7	45,4	263000	7500	66,7	1,4	7,81	2,18									Δ.Ε.Η.
343	P.N.	25/1/2012	84	A	15,1	45,7	204000	6600	55,1	1,29	12,2 2	2,37									Δ.Ε.Η.
344	A.T.	31/8/2011	72	A	14,3	42,1	181000	8500	46	1,18	7,89	2,73									Δ.Ε.Η.
345	B.T.	2/2/2012	64	Θ	12,7	35,9	210000	4400	53,6	0,74 8	10,2 2	2,95									Δ.Ε.Η.
346	K.Γ.	17/8/2011	32	A	15,3	46,1	382000	13000	55	2,23	7,64	3,34									Δ.Ε.Η.
347	B.A.	3/8/2011	43	Θ	12,8	38	208000	6400	51	0,93 7	6,49	3,36									Δ.Ε.Η.
348	A.B.	9/8/2011	21	Θ	12,6	37,6	369000	9100	68,2	1,3	7,4	3,9									Δ.Ε.Η.
349	Σ.Ε.	19/1/2012	51	Θ	12,3	38,4	288000	7500	60,6	1,16	12,1 1	4,11									Δ.Ε.Η.
350	Σ.Μ.	2/2/2012	24	Θ	14,4	42,9	214000	7800	52,7	1,28	8,26	4,98									Δ.Ε.Η.
351	Z.E.	18/1/2012	62	Θ	14	41,6	320000	10000	42,2	1,05	9,94	4,99									Δ.Ε.Η.
352	M.E.	26/1/2012	53	Θ	13,2	38,7	257000	7700	43,2	1,09	8,79	5,23									Δ.Ε.Η.
353	M.E.	20/1/2012		Θ	13,1	40,1	241000	4500	41,1	1,95	17,1 8	0,01	14	16,4	6,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
354	Σ.Γ.	5/10/2011	64	A	12,2	37,2	265000	7500	51,5	0,91	7,4	0,08		17,4	7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
355	Σ.Γ.	5/10/2011	64	A	12,2	37,2	265000	7500	51,1	0,91	7,4	0,08		17,4	7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
356	M.A.	10/1/2012	57	A	14,9	43,7	292000	7100	60,6	1,09	9,95	0,18	11	17	6,1						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
357	Φ.Σ.	11/1/2012		Θ	9	27,4	318000	5400	73,1	0,46	4,04	0,19	6	16,3	4,3						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
358	N.E.	7/2/2012	37	A	15,9	46	285000	7400	68,9	0,89	6,34	0,2	83	16,7	5,1						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
359	Σ.Α.	10/1/2012	60	A	15	44,9	271000	9000	70,5	1,58	6,35	0,26	275	18,3	6,1						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
360	K.Π.	14/2/2012	49	A	16,1	49,1	214000	5300	60	0,92	5,58	0,4	15	16,6	6,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
361	Π.Κ.	3/2/2012	52	Θ	13,6	40,5	242000	5900	69,5	1,03	8,26	0,44	105	16,7	8,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
362	A.Σ.	18/11/2011	46	A	16,3	47,6	199000	10800	70,2	1,28	8,27	0,51	113	16,9	7,3						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
363	M.X.	20/12/2011		A	16,8	49,9	218000	10100	64,4	1,21	9,78	0,51	33	17,4	7,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ

364	Κ.Σ.	30/1/2012		A	14,3	42,6	436000	19500	68,6	0,86	6,3	0,52	15	16,3	4,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
365	M.E.	3/2/2012	42	Θ	13,7	40,2	358000	6800	43,8	0,88	6,42	0,52	5	16,7	6,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
366	K.B.	18/10/2011	55	A	14	43,7	440000	12100	72,3	0,87	7,01	0,53	27	15,5	6,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
367	Π.Κ.	1/11/2011	48	A	14,5	43,9	237000	8400	49,5	1,07	7,51	0,55	14	16,6	6,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
368	Σ.Δ.	20/9/2011	55	A	15,3	45,8	289000	5600	54	0,85	8,38	0,55	32	16,8	5,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
369	Σ.Π.	9/1/2012	57	Θ	15	44,8	248000	7800	73,6	0,95	7,13	0,59	11	15,9	6,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
370	X.A.	14/2/2012	45	Θ	12,7	38	286000	6800	80,4	1,12	9,37	0,59	4	16,1	6,9						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
371	Δ.A.	27/5/2011		A	13,9	43,2	200000	6500	75,9	0,8	7,07	0,64	8	16,5	7,9						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
372	K.E.	2/1/2012	73	Θ	13,9	41,6	124000	4800	67,6	0,86	6,96	0,68	12	17,9	6,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
373	Σ.Τ.	16/1/2012	70	Θ	12,7	37,6	325000	4000	55,4	0,63	5,56	0,71	10	18,9	5,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
374	K.B.	3/10/2011		A	12,5	39,1	302000	7300	55,4	0,88	4,81	0,72	132	16,6	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
375	X.N.	27/1/2012	35	A	13	38,7	244000	4800	67,8	1,2	6,78	0,75	12	12	5,9						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
376	Σ.Κ.	17/1/2012	32	A	16,9	49,6	278000	7400	73,4	1,07	5,89	0,76	12	16,7	5,3						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
377	M.Δ.	30/1/2012	42	Θ	12,1	36,7	244000	11000	69	0,85	5,9	0,76	14	15,4	9,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
378	Π.Β.	2/11/2010		A	15,5	46,9	264000	7800	72,3	1,49	11,7 7	0,83	85	17,4	7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
379	Λ.Β.	27/12/2011	48	Θ	12,4	36,5	346000	9500	66,7	1,22	9,85	0,84	10	15,4	6,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
380	Π.Ε.	8/2/2012	29	Θ	13,1	39,2	291000	9000	67,1	0,89	5,65	0,86	3	15,9	6,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
381	M.Π.	31/1/2012	48	A	14,5	43,1	314000	10600	66,1	1,1	6,34	0,86	9	16,5	6,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
382	M.X.	27/1/2012	58	A	16,4	47,3	238000	7100	63,1	1,12	7,46	0,87	13	16,8	8,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
383	K.Γ.	13/1/2012	35	A	17,5	50,3	246000	5200	59,4	1,08	6,51	0,89	9	16,3	5,9						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
384	Σ.Β.	1/2/2007		A						1	7,3	0,9									ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
385	P.Δ.	13/5/2011		A	15,4	47,8	310000	8200	61,5	1,03	7,4	0,91	78	16,8	5,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
386	X.A.	7/2/2012	62	Θ	10,9	34,8	351000	7500	71,8	0,88	8,77	0,92	10	15,7	8,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
387	Σ.Π.	30/1/2012	51	A	16,9	49,7	238000	10300	66,4	1,18	8,85	0,92	40	17,8	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
388	K.Γ.	14/2/2012		A	14,9	44,2	227000	6500	66,5	0,84	4,98	0,93	12	17,8	6,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ

389	M.Δ.	30/12/2011	34	A	14,9	44	189000	9800	68,8	1,13	6,33	0,93	19	17	7,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
390	M.A.	11/1/2012	63	Θ	13	38,4	180000	4800	64,3	0,67	3,89	0,94	29	16,8	5,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
391	Δ.Ε.	16/1/2012	37	A	14,3	42	203000	7400	68	0,95	6,92	0,94	12	16,9	7,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
392	M.Δ.	9/8/2011	50	A	16,9	51,8	226000	6200	55,5	0,83	7,22	0,94	48	17,6	7,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
393	X.E.	16/1/2012	52	Θ	15,6	45,5	167000	5800	64,8	1,02	7,32	0,95	17	17,6	7,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
394	Γ.Ι.	14/2/2012	43	A	14,1	42,2	355000	8300	71,2	1,01	8,01	0,97	16	16,3	5,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
395	A.Δ.	15/11/2011	53	Θ	13,5	39,6	265000	9400	75,3	1,11	6,85	0,98	26	17,4	7,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
396	A.T.	16/12/2011		A	14,2	42,8	440000	8200	64,4	1,3	6,04	0,99	115	16,6	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
397	M.N.	19/1/2012	66	A	15,4	46,1	201000	7400	58	1,26	7,7	0,99	30	18,6	6,9						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
398	M.Δ.	9/1/2012	37	A	14,3	42,2	165000	5800	73,3	1,07	9,51	1	21	17,8	6,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
399	Γ.Γ.	2/6/2009		A	14,8	44,4	150000	5100	62,7	1,41	11,8 3	1,01	24	17,7	7,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
400	M.Λ.	13/1/2012	61	A	14,6	44	178000	6200	79,6	1,4	9,22	1,03	9	18,4	8,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
401	M.Ι.	13/1/2012	40	A	16,2	47,7	208000	9300	71,6	1,01	6,76	1,07	50	17,3	6,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
402	M.A.	31/1/2012	63	Θ	15,4	44,9	201000	4800	64,1	1,5	12,6 1	1,07	16	17	6,1						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
403	A.Ι.	24/1/2012		A	16	47,9	224000	4500	67	1,17	6,51	1,08	14	18,1	7,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
404	K.Π.	9/1/2012	35	Θ	15,2	45,5	346000	4000	44,2	0,75	5,42	1,09	31	16,4	7,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
405	K.M.	20/1/2012		Θ	16,2	47	296000	9000	57,4	1,61	9,5	1,11	108	16,2	5,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
406	B.N.	5/1/2011	64	A	14,5	43,8	219000	14300	76,7	0,96	8,22	1,14	29	17,6	7,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
407	M.Ι.	9/12/2011	57	A	13,5	40,7	353000	8400	76,9	0,96	7,28	1,15	44	16,7	8,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
408	Λ.Ι.	17/1/2012	42	A	16,1	48,5	277000	10900	77,1	1,19	7,42	1,15	49	16,3	5,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
409	K.Ι.	20/8/2010		A	14,9	46,2	296000	8800	40,3	1,01	7,56	1,15	27	17,8	6,3						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
410	Π.A.	7/2/2012	36	A	12,5	36,2	427000	11000	74,4	0,8	5,16	1,17	13	18,1	7,3						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
411	K.X.	30/12/2011	35	A	14,4	43,5	277000	4700	63	1,24	6	1,17	13	16,8	5,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
412	Σ.Δ.	17/11/2011		Θ	17,3	51	497000	16900	79,7	0,73	7,3	1,2	65	17,8	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
413	Σ.Σ.	17/1/2012	34	Θ	14,3	42,4	427000	11000	70,9	1,37	7,11	1,22	27	16,5	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ







465	Γ.Ε.	11/1/2012		Θ	11,8	36,4	878000	15300	49,3	0,65	5,61	2,77	13	16,3	5,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
466	Κ.Α.	10/2/2013	20	Α	15,8	47,1	170000	7200	77,3	0,91	8,1	2,89	11	15,9	6,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
467	Μ.Μ.	25/5/2011		Α	12,9	39,3	185000	7800	66,8	0,83	5,24	2,92	13	16,8	5,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
468	Ρ.Ν.	23/12/2011		Θ	16,1	47,7	364000	8600	74,9	1,17	6,49	2,93	35	16,8	5,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
469	Κ.Ε.	25/11/2011	42	Α	14,8	44,2	245000	5700	65,7	1,07	4,81	2,95	23	16	8,3						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
470	Α.Γ.	25/1/2012		Θ	12,2	35,9	371000	11200	73,6	1,63	7,76	2,97	15	17,3	6,9						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
471	Μ.Δ.	10/1/2012	50	Θ	13,7	40,3	300000	3800	52,5	0,7	4,48	3	35	15,4	4,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
472	Β.Τ.	16/1/2012	61	Θ	13,2	39,3	140000	5100	56,9	1,04	9,02	3,06	39	17,2	8,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
473	Κ.Α.	29/11/2011	37	Θ	13,3	39,4	452000	4700	59,4	1,22	7,62	3,3	23	16,4	4,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
474	Δ.Γ.	4/1/2012	45	Α	12,6	37,8	222000	5200	68,1	0,74	4,71	3,62		16,7	5,2						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
475	Χ.Α.	24/1/2012		Θ	13,8	40,7	512000	7400	68,3	1,18	6,49	3,76	26	16,4	4,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
476	Θ.Τ.	9/1/2012	27	Α	13,7	40,7	235000	6800	74,2	0,84	5,72	3,98	13	16,7	6,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
477	Α.Α.	5/1/2012	57	Θ	13,9	41,8	246000	5700	64,5	0,62	4,17	4,17	16	17,9	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
478	Σ.Α.	16/1/2012	67	Θ	15	44,4	305000	7900	68,1	0,9	4,74	4,94	12	16,5	7,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
479	Ν.Π.	30/5/2011	65	Α						1,18	8,1	5,06									ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
480	Κ.Κ.	9/1/2012	88	Θ	10	30,3	145000	3800	34	0,44	5,15	5,2	4	16,8	8,7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
481	Ρ.Μ.	16/1/2012	79	Θ	12,3	36,7	404000	7800	76,6	0,7	4,3	5,24	7	17,8	6,4						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
482	Μ.Θ.	10/1/2012	42	Θ	15,6	46,2	335000	10500	63,8	0,99	6,61	5,98	45	16,6	6,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
483	Κ.Δ.	3/2/2013	58	Θ	13,6	40,9	325000	8300	59,6	1,09	5,86	6,36	73	16,7	7						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
484	Κ.Σ.	9/1/2012	62	Θ	13,4	40,4	135000	4100	67,9	0,85	8,44	6,61	6	16,1	6,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
485	Α.Α.	16/2/2012		Θ	10,9	34	175000	3900	66,6	0,83	1,92	8,09	8	15,4	6,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
486	Σ.Μ.	17/1/2012	47	Θ	10,6	33,1	350000	7500	67,7	1,62	7,7	8,26	21	16,5	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
487	Π.Μ.	11/1/2012		Α	10,9	32,1	189000	6300	73,9	0,67	6,14	8,73	45	17	5,9						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
488	Ι.Τ.	10/2/2012	49	Α	13,8	40,8	193000	7100	49,6	0,55	5,27	9,64	9	17,5	5,6						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
489	Γ.Π.	10/11/2011	57	Α	14,4	44,2	389000	7200	42,4	0,98	8,45	10,11	11	16,6	6,5						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ
490	Χ.Π.	31/1/2012	41	Θ	16	47	408000	9700	59,2	1,37	6,78	13,31	25	15,5	6,8						ΔΡΟΜΟΚΑΪΤΕΙΟ



										7											ΣΤΑΥΡΟΣ
508	Π.Τ.		55	Θ	16,2	47,8	331000	9	47,6	1,1	9,52	1,01									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
509	Δ.Ι.		45	Α	15,6	45,6	308000	9,8	66,5	0,98	9,31	1,07									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
510	Ι.Α.		52	Θ	13,2	39,4	277000	6200	54,1	1,64	5,39	1,18		13,7	11	33,6					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
511	Μ.Α.		64	Θ	13,5	41,8	261000	6700	48,8	1,74	14,2 6	1,18		12,6	10,9	32,1					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
512	Μ.Χ.		35	Θ						1,57	7,83	1,2	10								ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
513	Σ.Σ.		31	Θ						2,08	9,89	1,25									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
514	Λ.Α.		81	Α						1,34	6,91	1,26									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
515	Χ.Ε.		82	Θ						1,27	8,44	1,27									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
516	Χ.Χ.		74	Θ						1,65	7,72	1,34									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
517	Σ.Μ.		20	Θ						1,75	7,11	1,39									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
518	Β.Μ.		20	Θ	13,1	39,6	319000	6100	49,6	1,52	7,09	1,4		12,7	10,5	29,4					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
519	Κ.Α.		54	Θ	11,2	36,9	223000	7,9	65,1	1,17	6,38	1,42									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
520	Σ.Ε.		23	Θ	12,5	37	248000	7500	49,6	1,95	8,33	1,42	11	15,8	12,4	46					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΥΣ
521	Ε.Ε.		58	Θ	13,6	40,4	253000	4500	49,2	2,52	18,7 9	1,42		18,1	12,8	48,2					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
522	Κ.Σ.		44	Θ						1,88	9,73	1,43									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
523	Λ.Χ.		28	Θ	14,9	43,4	222000	7600	64,7	2,01	9,52	1,51	12	17,9	13,6	54,7					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

524	A.E.		78	Θ	13,8	39,2	218000	7,61	58,1	1,04	8,35	1,55							9,6		ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
525	Γ.Α.		74	Θ	11,4	36,6	367000	7600	65,6	1,7	10,3 7	1,58	53	12,3	11	33					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
526	Κ.Α.		29	Θ	10,2	32,1	243000	5900	59,2	1,63	7,53	1,61									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
527	Κ.Α.		32	Θ	13,3	40,8	314000	8,79	62,9	1,01	6,24	1,65									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
528	A.T.		44	Θ	11,5	35	277000	7300	61,3	1,87	8,95	1,67	18	12,2	10,4	29,9					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
529	X.M.			A	16	47,2	148000	5,5	42	1,03	9,31	1,7									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
530	M.E.		58	Θ	12,5	39,2	248000	4700	56,3	1,42	6,41	1,77	11	14,5	11,9	41,5					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
531	Π.Ε.		31	Θ	11,4	33,8	387000	13300	82,6	2,14	12,2 2	1,78		14,2	11	36,4		253	12		ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
532	M.X.		24	A	14,6	40,2	267000	5900	60,3	2,03	8,86	1,81		12,7	10,6	30,5					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
533	Π.Φ.		60	A	12	37	150000	4,76	55,5	0,9	6,55	1,88									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
534	E.Δ.		78	A	14,6	43	149000	6500	53,9	1,84	8,8	1,89	21	18,3	12,7	47,1					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
535	Σ.Χ.		44	Θ	12,1	35,9	228000	7200	52,3	1,51	7,44	1,9		14,8	12,1	43,1					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
536	Κ.Δ.		38	A	15	44,3	290000	8300	58,6	1,98	8,55	1,9		17,8	12,9	49,3					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
537	Π.Σ.		24	Θ						1,88	9,44	1,91									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
538	N.A.		37	Θ	11,5	33,3	251000	6300	50,4	1,9	7,69	1,93		15,4	12,5	44,7					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
539	Σ.Π.		68	Θ	12,3	36,7	194000	6,22	61,4	0,65	9,96	1,94									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
540	X.B.		7	Θ	13,7	39,5	415000	11000	59,2	2,19	10,2	1,97		12,8	10,9	32,5					ΚΥΑΝΟΥΣ



557	Π.Ο.		35	Θ					1,56	9,29	2,49									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
558	Δ.Ζ.		17	Θ	12,7	37,8	230000	9500	61,9	2,09	10,0 5	2,53	16	14,4	11,9	41,9				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
559	Σ.Γ.		59	Θ	12,9	39,1	183000	5600	59,6	1,91	10,0 1	2,63	43	20,2	13,7	56				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
560	Κ.Α.		55	Θ	13,1	39,2	230000	10000	55,7	2,08	10,3 5	2,65		17,6	12,9	50,3				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
561	Χ.Χ.		64	Θ	10,8	35,3	210000	4400	52,7	1,75	8,88	2,66	13	15,5	11,2	37,4				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
562	Μ.Α.		58	Α	14,4	41,6	263000	7600	45,4	1,65	7,51	2,72	12	15	11,4	36,8				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
563	Ε.Σ.		73	Θ	10,6	33,7	238000	6000	47,3	1,66	8,85	2,76	16	15	12,5	45,1				ΚΥΑΝΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
564	Μ.Δ.		54	Θ	11,2	34,3	191000	4400	65,8	1,65	9,32	2,78	12	16,5	12,4	44,6				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
565	Σ.Α.		42	Θ	12	36,5	259000	6,44	56,7	0,81	6,58	2,83								ΚΥΑΝΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
566	Μ.Μ.		77	Θ	12,4	36,7	230000	5000	49,2	1,39	6,42	3,03		12,5	10,8	31,6				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
567	Π.Π.		48	Α	12,7	38	268000	7600	58,5	1,76	9,94	3,07	15	15,4	11,9	42				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
568	Μ.Π.		62	Α	14	41,5	213000	11300	72,9	1,53	8,04	3,12		16,7	12,8	49,2				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
569	Λ.Σ.		18	Θ	11,8	35,7	321000	8,11	57	1,21	8,35	3,14								ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
570	Γ.Π.		68	Θ						1,25	8,76	3,22	19							ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
571	Β.Τ.		31	Θ	11,4	36,2	293000	6900	60,5	1,72	8,6	3,46	12	12,3	10,5	29,6				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
572	Χ.Β.		72	Θ	11	34,3	301000	5600	42,4	1,42	7,4	3,61	14	16,6	12,9	50				ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
573	Μ.Γ.		47	Θ	13,5	40,5	475000	7300	61,6	1,87	8,36	3,63	16	15,1	11,6	39,4				ΚΥΑΝΟΥΣ



																					ΣΤΑΥΡΟΣ
574	Π.Ε.		20	Θ	11,3	34,5	167000	5500	28,1	2,01	9,39	3,85		13,1	10,3	28,7					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
575	Σ.Α.		36	Θ	8,2	27,4	207000	4400	50,5	1,72	7,48	4,07									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
576	Μ.Α.		47	Θ						2,09	9,52	4,17									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
577	Μ.Α.		27	Θ						2,09	9,52	4,17									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
578	Λ.Τ.		54	Θ	8,9	29,6	624000	6300	20,4	1,64	9,01	4,26		12	11,2	34					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
579	Π.Ρ.		19	Θ	12,6	37,2	274000	9800	51	1,71	6,06	4,32	14	13,8	11,4	37,3					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
580	Μ.Κ.		18	Α	13,6	41	236000	6100	43,1	1,9	9,29	4,34		17,7	13,7	56					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
581	Σ.Χ.		75	Α	11,9	35,5	200000	11,17	68,8	0,75 3	6,07	4,52							11,4		ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
582	Β.Θ.		75	Θ						1,41	9	4,69									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
583	Π.Ι.		54	Θ	11,6	37,7	266000	5900	55,5	1,65	9,76	4,77		17,1	13	49,5					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
584	Π.Ε.		32	Θ						1,54	8,75	5,25									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
585	Π.Μ.		81	Α	15,5	45,8	164000	6900	59,2	1,81	9,29	5,51	17								ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
586	Μ.Ι.		87	Α						1,35	6,45	5,79									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
587	Χ.Σ.		78	Θ						1,9	8,29	6,24									ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
588	Σ.Θ.		99	Α	14,2	43,7	130000	6000	57,8	1,47	7,51	6,68	17	21,9	14,5	59					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
589	Χ.Δ.		8	Θ	12,8	37,7	365000	7100	41,9	1,68	7,29	7,13	19	13,1	11,2	35,9					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

590	A.E.		55	Θ	13,6	40,9	243000	5500	53	1,71	7,01	7,55	10	15,8	12,8	49,6					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
591	K.M.		86	Θ	13,9	42,4	184000	6100	54,8	2	7,25	14,58		17,1	12,3	44,1					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
592	K.A.		50	Θ	13,1	39,9	232000	6200	65,5	1,58	5,01	23,62		15,7	11,9	40,7					ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
593	M.M.	14/12/2011	43	Θ	11,5	35,2	255000	5000	32,4	1,25	10,1 8	0,017		14,6	11,5	38,7					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
594	X.K.	31/1/2012	58	Θ	15,1	45,4	257000	6300	52,3	1,63	8,95	0,109		15,9	12,6	47,1					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
595	Z.A.	29/11/2011	52	Θ	11,5	35,7	145000	5200	68,9	0,94 2	7,29	0,603		16,5	11,9	42,1					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
596	Δ.Β.	2/2/2012	55	Θ	12,5	37,9	270000	11600	48,3	1,73	9,91	0,832									ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
597	E.T.	15/12/2011	39	Θ	12,3	37,2	278000	5000	59,5	1,1	7,75	0,92		14,5	11,4	37,7					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
598	K.Γ.	25/11/2011	65	A	15,1	44,3	226000	8500	64,8	0,98 8	9,86	0,941		17,4	12,8	48,3					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
599	X.T.	14/2/2012	101	Θ	11,6	36,6	157000	5300	63,3	0,60 8	4,81	0,961		14	11	32,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
600	P.N.	9/2/2012	67	A	14,3	41,9	222000	6900	62,1	1,73	11,8 8	1,01		17,9	12,8	49,2					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
601	Π.Μ.	1/12/2011	64	Θ	13,3	39,4	220000	5800	61,5	1,64	10,1 2	1,05		13,9	10,8	31,9					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
602	Σ.Β.	7/12/2011	55	Θ	12,9	42,3	155000	3400	44,2	1,38	8,16	1,06									ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
603	Γ.Ν.	13/12/2011	46	A	14,3	43,8	186000	4900	64,3	1,08	7,09	1,11		15,3	12	42,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
604	Σ.Χ.	6/12/2011	75	Θ	13	39,6	198000	6900	68,5	1,38	8,07	1,14		16,7	12,1	42,7					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
605	Δ.Θ.	10/1/2012	44	A	14,7	43,8	339000	10800	58,2	1,35	9,35	1,25		15,4	11,6	38,3					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
606	E.Δ.	13/12/2011	78	A	14,4	45,3	142000	5600	61,3	1,15	8,61	1,27		16,2	11,5	38,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ

																					Y
607	N.E.	8/2/2012	24	Θ	13,7	41,2	359000	7400	63,6	1,66	8,47	1,34									KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
608	K.Z.	8/2/2012	65	Θ	12,6	38,3	493000	4800	52,8	1,41	9,82	1,39									KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
609	M.E.	16/1/2012	58	Θ	13,7	40,7	293000	8200	64,1	2,25	9,3	1,48		16,9	12,7	46,6					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
610	Λ.B.	9/1/2012	53	A	14,2	43	231000	7400	63,6	0,83 2	6,6	1,51		13,5	11,2	33,9					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
611	E.Σ.	13/12/2011	73	Θ	11	36,2	242000	6300	57,8	1,41	8,28	1,53		16,6	12,6	46,9					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
612	Γ.Γ.	5/1/2012	67	A	15	45,9	284000	8200	58,8	1,4	9,81	1,76		17,2	12,8	49,7					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
613	B.K.	31/1/2012	73	A	15,1	42,5	208000	8500	68	1,4	5,92	1,77		16,1	12,2	43					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
614	Z.E.	23/11/2011	86	Θ	12,3	39,3	193000	4400	39,3	1,63	8,95	1,77		14,7	11,1	36					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
615	Σ.A.	8/12/2011	40	A	12,5	38	246000	8000	64,1	1,22	7,79	1,84		13,2	10,9	32,4					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
616	Z.X.	26/1/2012	57	Θ	12,8	38,4	295000	6300	56,1	1,79	7,32	1,93		16,7	12,2	44,6					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
617	B.Σ.	26/1/2012	43	A	13,8	40,3	174000	8400	55,9	1,83	5,96	2,02		16,2	11,8	40,5					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
618	Δ.A.	15/12/2011	93	Θ	11,5	34,2	176000	6200	54,3	0,93 9	7,99	2,08		15,1	11,4	36,8					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
619	A.T.	25/11/2011	57	Θ	13,1	40,8	307000	8200	57,7	1,48	7,69	2,1		14	10,9	33,8					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
620	A.E.	1/2/2012	12	Θ	12,3	36,3	273000	5700	54,6	2,86	9,75	2,16		16,3	12,7	46,9					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
621	Π.E.	16/12/2011	54	A	14,2	41,2	212000	5700	61,9	1,15	7,33	2,19		16,7	11,8	40,6					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y
622	X.Σ.	14/2/2012	43	Θ	11,5	34,4	196000	7000	62,2	1,64	6,51	2,39		21,8	14	57,1					KΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Y

623	Κ.Τ.	24/1/2012	82	Θ	12,9	39,2	250000	7300	63,6	1,66	9,3	2,47		11,7	10	25,9					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
624	Ο.Δ.	27/1/2012	28	Α	14,8	42,1	175000	7200	53,1	1,84	7,83	2,52		16,6	12,2	42,9					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
625	Ι.Π.	28/11/2011	50	Α	16,2	48,2	193000	8600	51,5	2,38	2	2,63		14,2	11,4	37					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
626	Φ.Σ.	8/12/2011	78	Θ	12,3	36,8	179000	6900	64,5	1,04	11,2 8	2,66		15,9	12,1	42,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
627	Φ.Π.	3/2/2012	36	Α	15,9	47,1	266000	6400	55,9	1,66	5,71	2,69		11,9	10,9	32,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
628	Α.Α.	3/2/2012	32	Θ	13,3	41,7	242000	9500	64,4	2,09	8,48	2,7		22,7	16,4	73,7					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
629	Ο.Ε.	22/11/2011	56	Θ	13,4	40,8	219000	13000	63,7	2,47	10,7 8	2,72		17	12,8	49					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
630	Κ.Ι.	14/2/2012	34	Θ	12,7	38,2	172000	7000	46,7	1,65	8,09	2,75		17,6	13	48,5					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
631	Π.Ε.	6/2/2012	80	Θ	10,4	33,6	109000	5300	66,4	0,91 8	10,0 1	2,75		17,8	13,6	53,3					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
632	Π.Θ.	23/1/2012	38	Θ	12,9	37,8	213000	10400	61,2	2,03	7,15	2,77		19,6	12,4	45,3					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
633	Κ.Ν.	25/1/2012	82	Θ	12,6	37,4	235000	6200	69,3	1,81	6,81	2,81		15,4	12,2	42,5					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
634	Φ.Δ.	30/11/2011	58	Θ	13	39,8	283000	6100	60,3	1,08	7,72	2,84		14,3	11,6	39					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
635	Μ.Δ.	30/1/2012	80	Α	12,9	37,1	166000	5800	65,8	1,56	7,41	3,1		13,3	10,9	33,6					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
636	Π.Τ.	13/2/2012	45	Α	13	38,4	329000	7500	46,2	2,02	8,32	3,25		15,4	11,6	39,2					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
637	Γ.Ε.	9/1/2012	21	Α	13,9	41	293000	10200	56	1,53	8,82	3,32		13,7	11,7	40,3					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
638	Μ.Π.	19/1/2012	64	Α	12,6	37,8	489000	5800	58,1	1,31	7,11	3,6		14,3	11,2	36,3					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
639	Μ.Κ.	5/1/2012	50	Α	14,2	41,8	306000	8100	60	1,38	6,48	3,66		14	10,6	31,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ

																					Y
640	Γ.Τ.	22/11/2011	56	A	14	41,8	197000	7200	69,8	1,5	6,46	3,78		18,4	12,6	44,9					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
641	Ο.Ε.	10/2/2012	70	Θ	12,9	38,1	219000	5600	49,9	1,61	9,5	3,81		17,7	13,4	54,5					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
642	Δ.Α.	10/1/2012	17	Θ	12,3	37,5	136000	8700	45,6	1,05	6,04	4,74		18,4	12,5	46,1					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
643	Γ.Α.	9/1/2012	15	A	13,9	41,1	277000	9700	55,2	1,86	8,72	4,82		14,1	11,8	40,6					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
644	Μ.Χ.	31/1/2012	75	Θ	12,8	40,4	175000	5100	60,5	1,29	7,45	5,37		12,6	10,4	29,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
645	Κ.Μ.	8/2/2012	43	Θ	13,2	39,8	236000	6100	53,1	1,41	6,51	5,65		15	10,6	32,5					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
646	Φ.Α.	31/1/2012	59	A	13,7	40,5	96000	5800	54,2	1,44	6,35	5,67		23,9	14,4	58,2					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
647	Δ.Ν.	10/1/2012	13	A	12,8	36,5	148000	6500	47,2	1,77	6,57	5,82		16,4	11,4	38,2					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
648	Α.Κ.	8/12/2011	53	Θ	9	29,7	244000	5600	50,8	0,84 2	8,19	5,89		12,5	10,3	27,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
649	Ν.Τ.	15/12/2011	74	Θ	11,6	36,1	370000	11200	70	0,86 9	6,99	7,04		14,6	11,8	41,8					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
650	Ι.Τ.	15/12/2011	82	A	13,3	40	74000	6500	60,1	1,33	7,7	7,79		19,8	13,4	53,5					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
651	Σ.Φ.	26/1/2012	31	Θ	13,4	40,1	257000	6200	55,3	1,76	5,57	8,48		15,7	12,3	43,2					ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ Υ
652	Ν.Δ.	1/12/2011	53	Θ	9,6	32	466000	10140		0,91	12,9	0,09		17,25	9,73		293			30	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
653	Κ.Β.	29/11/2011	70	Θ	11	35,5	368000	11260		0,95	11,9	0,45		15,75	8,39		399			36,9	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
654	Μ.Α.	3/12/2011	60	A	11,8	36,2	293000	5370		0,89	8	0,73		12	7,78		294			32,3	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
655	Π.Β.	20/10/2011	18	Θ	13	39,3	310000	5290		0,87	7,7	0,78		12,5	8,03						ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
656	Μ.Ι.	27/9/2011	9	Θ	13	39,1	361000	7800		0,84	7,8	1,1		12,25	7,9						ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
657	Γ.Ν.	10/10/2011	15	A	14,6	43,8	297000	12500		1,05	11,4	1,12		13,75	8,15						ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ

658	Φ.Κ.	18/10/2011	15	Θ	13,3	40	303000	8280		1,03	9,5	1,15		14,75	8,51					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
659	Μ.Π.	30/11/2011	23	Θ	12,3	37,2	250000	6280		0,93	8,5	1,21		12,75	8,15		347		30,6	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
660	Π.Ε.	10/11/2011	7	Θ	12,8	38,6	245000	7740		0,97	11,3	1,33		11,75	7,54					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
661	Γ.Λ.	30/11/2011	14	Θ	11,4	36,2	311000	6260		0,95	9,4	1,47		14,5	8,27		294		35,9	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
662	Μ.Α.	2/12/2011	16	Θ	12	36,3	309000	6330		0,78	6,9	1,5		14	8,39		288		32,1	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
663	Κ.Ν.	24/11/2011	20	Α	15,7	47,6	290000	5490		0,97	10,6	1,65		12,75	7,54		356		31,3	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
664	Γ.Θ.	6/12/2011	54	Α	14,3	46	243000	7770		0,96	11,5	1,76		12,75	7,78		301		31	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
665	Χ.Τ.	28/9/2011	16	Θ	13,6	40,8	165000	4510		0,96	10,1	1,97		15,5	9,12					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
666	Γ.Ν.	30/11/2011	13	Θ	12,1	37	278000	4870		0,97	10,4	2		16,25	8,63					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
667	Κ.Γ.	30/11/2011	73	Θ	13,2	40,1	206000	5210		0,98	15,6	2,13		13,5	8,15		410		31,2	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
668	Γ.Σ.	19/10/2011	9	Θ	11,5	34,8	330000	7970		0,95	14,1	2,33		10,5	7,3					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
669	Γ.Τ.	14/11/2011	3	Α	12,1	36,5	371000	12820		0,92	9,4	2,36		10,75	7,05					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
670	Β.Γ.	1/12/2011	24	Θ	13,4	42	327000	13400		1,05	9,5	2,55		15	8,39		298		35,1	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
671	Φ.Χ.	18/10/2011	17	Θ	12,7	38,5	307000	7470		0,9	9,4	2,7		15,75	8,88					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
672	Β.Α.	8/11/2011	1	Α						1,39	16,3	3,03								ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
673	Α.Β.	30/11/2011	12	Α	14	42,3	311000	8310		0,98	11,3	3,08		16,25	9,24		291		36,8	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
674	Μ.Δ.	14/12/2011	13	Α	13,8	41,8	259000	6650		0,97	8,7	3,4		13,75	8,27		291		33	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
675	Α.Τ.	16/9/2011	20	Θ	12,8	38,5	232000	6250		0,97	8,2	3,5		9,75	6,81					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
676	Μ.Ε.	14/12/2011	15	Α	14	42,5	313000	9520		1,12	9,8	3,5		12,25	7,78		416		40	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
677	Ν.Μ.	29/11/2011	31	Θ	13,2	40	268000	7960		0,87	11,3	3,6		13,25	7,9					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
678	Χ.Α.	27/10/2011	8	Α	12,1	36,5	395000	7770		0,93	12,2	3,69		14,25	8,76					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
679	Ν.Ν.	1/12/2011	31	Α	14,8	44,5	246000	12680		0,99	10,7	3,7		12,25	7,54		374		33,5	ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
680	Σ.Η.	14/10/2011	3	Α	12,7	38,4	372000	10100		0,96	11	3,8		11,25	7,54					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
681	Π.Γ.	22/10/2011	16	Α	13,8	42	274000	5650		0,99	10,3	4,1		13,75	8,03					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ
682	Ζ.Α.	2/11/2011	5	Α	12,9	39	390000	9360		0,82	11,9	4,58		11	7,42					ΤΣΙΜΠΙΔΑΣ



