



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

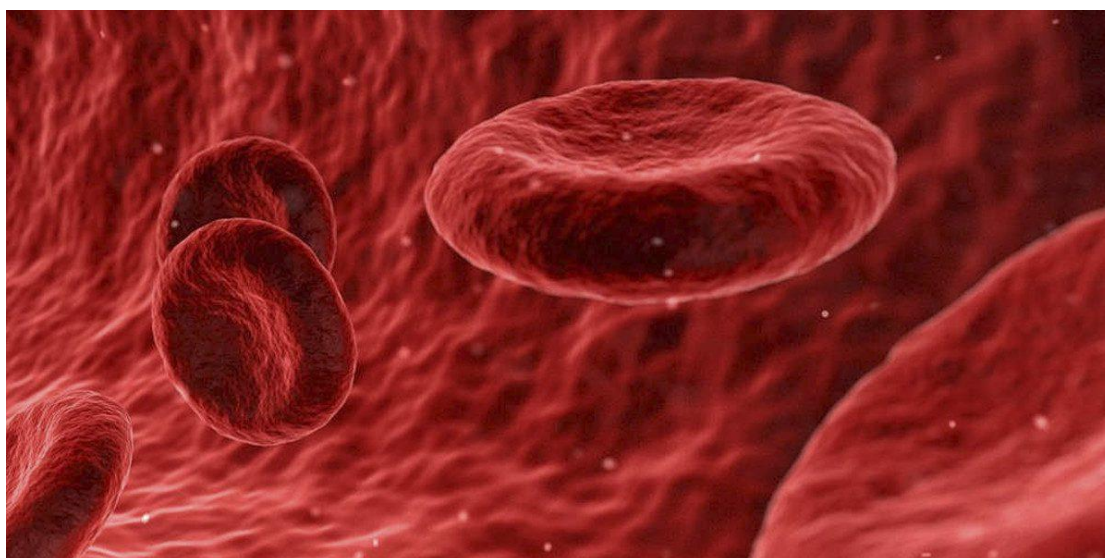
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Επιμέλεια: Αναγνώστου Τατιανή



Αθήνα, 2021

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Αντωνοπούλου Σμαραγδή (Επιδέπουσα)

**Καθηγήτρια Βιοχημείας Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας -Διατροφής,
Σχολή Επιστημών υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Ελισάβετ Φραγκοπούλου

**Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας -Διατροφής,
Σχολή Επιστημών υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Τζώρτζης Νομικός

**Επίκουρος Καθηγητής , Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας -Διατροφής,
Σχολή Επιστημών υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Αναγνώστου Τατιανή

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια κα Αντωνοπούλου Σμαραγδή για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση, κατά την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τους γονείς μου,

Ροδόλφο- Ελευθέριο και Βασιλική, που με στηρίζουν με κάθε τρόπο σε όλη μου τη μέχρι τώρα πορεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	6
Abstract.....	6
1. Εισαγωγικά στοιχεία	8
1.1 Δομή Αιμοπεταλίων	8
1.2 Ιδιότητες αιμοπεταλίων	9
1.3 Φυσιολογικές λειτουργίες αιμοπεταλίων	10
1.4 Πήξη αίματος: Δημιουργία θρόμβου	14
1.5 Αναστολή του μηχανισμού πήξης	18
1.6 Μηχανισμός ινωδόλυσης	19
1.7 Μέθοδοι ελέγχου αιμοπεταλίων.....	20
1.7.1. Αρίθμηση των αιμοπεταλίων	20
1.7.2. Έλεγχος λειτουργικότητας αιμοπεταλίων	20
1.7.3. Χρόνος ροής.....	21
1.7.4. Έλεγχος ενδογενούς και εξωγενούς οδού της πήξης.....	21
2. Κύριο μέρος	23
2.1 Αιμοπετάλια σε φυσιολογικές συνθήκες.....	23
2.1.1. Φυσιολογικές τιμές Αιμοπεταλίων	23
2.1.2. Η επίδραση της ηλικίας στον αριθμό των αιμοπεταλίων.	25
2.1.3. Έρευνες που σχετίζουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων με τον παράγοντα ηλικία.....	26
2.1.4. Ορμονικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία στη λειτουργία των αιμοπεταλίων στις γυναίκες.	29
2.2 Αιμοπετάλια και παθολογικές καταστάσεις.	30
2.2.1. Αθηροσκλήρωση και αιμοπετάλια	30
2.2.2. Καρδιαγγειακές νόσοι.....	32
2.2.3 Θρομβοπενία και ΙΘΠ	34
2.2.4 Θρομβοφιλία	36
2.2.5 Παχυσαρκία	37
2.3 Αιμοπετάλια και φαρμακευτική αγωγή	39
2.3.1. Αιμοπετάλια και ασπιρίνη	39

2.3.2. Αιμοπετάλια και Αντιβιοτικά-Αντιμικροβιακά	41
2.3.3. Αιμοπετάλια και άλλα φάρμακα.....	41
2.4 Αιμοπετάλια και Διατροφή	45
2.4.1. Παρεμβάσεις της διατροφής στα αιμοπετάλια.....	45
2.4.2 Τρόφιμα και αιμοπετάλια.....	46
2.4.3. Συστατικά τροφίμων και αιμοπετάλια	47
2.4.4. Η επίδραση της διατροφής στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και στην πήξη.	48
2.4.5. Η επίδραση των θρεπτικών συστατικών στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και στην πήξη	50
2.5. Κάπνισμα και Αιμοπετάλια.....	58
2.5.1. Κάπνισμα τσιγάρων και συσσωμάτωση αιμοπεταλίων.....	58
2.5.2. Η Επίδραση του παθητικού καπνίσματος στον αριθμό Αιμοπεταλίων.....	59
2.5.3. Ηλεκτρονικό και συμβατικό τσιγάρο.....	60
3. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	63
4. Βιβλιογραφικές αναφορές	65

Περίληψη στα Ελληνικά

Τα αιμοπετάλια αποτελούν σημαντικό ποσοστό των κυττάρων του αίματος και συμμετέχουν σε πληθώρα αντιδράσεων και διαδικασιών τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να βιώνει το ανθρώπινο σώμα. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να συγκεντρώσει στοιχεία τόσο για τις φυσιολογικές λειτουργίες των αιμοπεταλίων όσο και για τις δράσεις τους σε παθολογικές καταστάσεις καθώς και η ανάλυση διαφόρων εξωτερικών παραγόντων που επηρεάζουν τη δομή, τη λειτουργία και τις ιδιότητες των αιμοπεταλίων. Παράλληλα πως συσχετίζεται ο αριθμός και η δράση των αιμοπεταλίων με την ηλικία αλλά και το φύλο και τέλος παρουσιάζονται συνήθειες και στάσεις ζωής που επηρεάζουν τις ιδιότητες τους με ποικίλους τρόπους.

Συμπεραίνεται ότι, για να επιτευχθούν φυσιολογικά οι διεργασίες των αιμοπεταλίων πέραν των λειτουργικών και δομικών χαρακτηριστικών τους σημαντική είναι και η ποσότητα τους στον οργανισμό του ατόμου. Η ποσότητα αυτή των κυττάρων διαφέρει ελαφρώς μεταξύ των δύο φύλων αλλά και μεταξύ διαφορετικών ηλικιών. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται με την πάροδο των χρόνων στους ανθρώπους αλλά παρατηρείται πως στις γυναίκες είναι πιο αυξημένος σε σχέση με τους άντρες. Πιο συγκεκριμένα μάλιστα, φαίνεται ότι η ίδια τάση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερη σε ηλικιωμένους ενήλικες έναντι των νεότερων ομολόγων τους. Σημαντικό ρόλο στον αριθμό τους παράλληλα έχει η διατροφή αλλά και η εθνικότητα καθώς σε διαφορετικούς πληθυσμούς το εύρος διαφέρει

Abstract

Platelets are an important group of blood cells and are involved in a variety of procedures in both normal and pathological conditions of the human body. The purpose of this thesis is to gather data about normal function of platelets and their role in pathological conditions, as well as the analysis of various external factors that affect structure and function of platelets. Also, age and gender are correlated with the number and normal function of platelets and information is being provided about habits and way of life that affect platelet properties in various ways.

It is concluded that, in order to achieve normal platelet processes in addition to their functional and structural characteristics, their quantity in the body is also important. This amount of cells differs slightly between the two sexes but also between different ages. The number of platelets decreases over time in humans but is observed to be higher in women than in men. More specifically, it seems that the same trend in platelet counts is lower in older adults than in their younger counterparts. An important role in their number at the same time has the diet but also the nationality as in different populations the range differs.

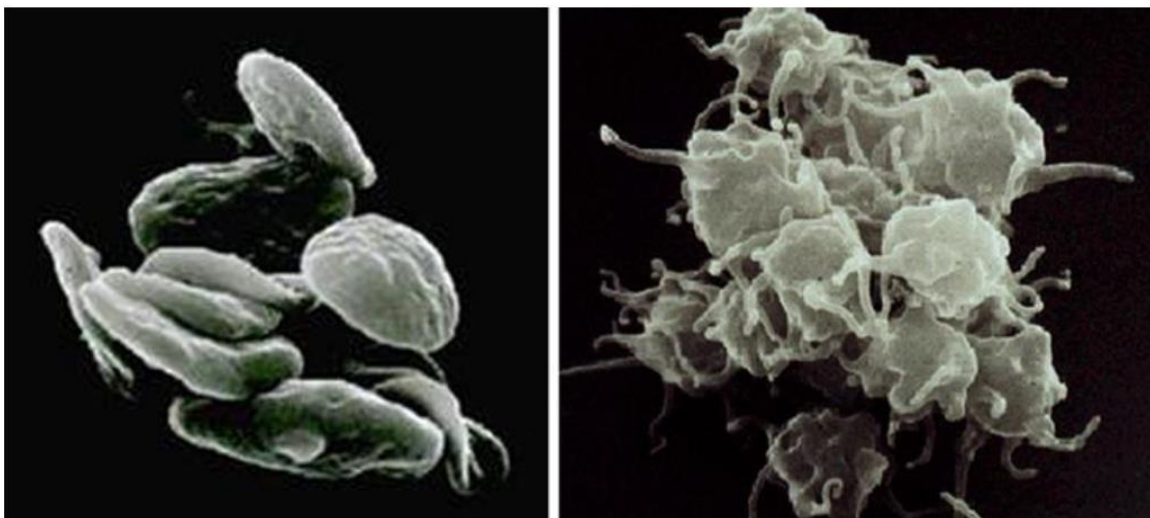
1. Εισαγωγικά στοιχεία

1.1 Δομή Αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια αποτελούν θραύσματα κυττάρων χωρίς πυρήνα, περιλαμβάνουν πολυάριθμα κοκκία και προέρχονται από το κυτταρόπλασμα μεγακαρυοκυττάρων, κυττάρων του μυελού των οστών, όταν αυτά διασπώνται και μία ποσότητά τους εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος (Vander et al., 2001). Πρόκειται για μικρά και δισκοειδή απύρηνα κύτταρα με μιτοχόνδρια και mRNA κληρονομούμενα από τα μεγακαρυοκύτταρα. Παρόλο που δεν διαθέτουν γονιδιωματικό DNA, κατέχουν την ικανότητα σύνθεσης πρωτεϊνών λόγω των λειτουργικών RNAs είτε αυτά είναι κωδικοποιήσιμα είτε όχι. Συνεπώς υπάρχουν διαλυτές πρωτεΐνες, όπως παράγοντας von Willebrand και η θρομβοσπονδίνη που κληρονομούνται από τα μεγακαρυόκυτταρα, αλλά και πρωτεΐνες, όπως το ινωδογόνο και η αλβουμίνη, που προέρχονται από το πλάσμα.

Κατά την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων, αυτά διαχωρίζονται σε ένα μικρότερο πυρήνα και σε αιμοπετάλια. Κάθε μεγακαρυοκύτταρο έχει τη δυνατότητα να παράγει 10 έως 20 προαιμοπετάλια, καθένα από τα οποία εκτείνεται, διακλαδίζεται και τελικά διαχωρίζεται σε περίπου 2000 έως 5000 νέα αιμοπετάλια.(Garraud & Cognasse, 2015).

Όσον αφορά τη δομή τους, αυτή είναι περισσότερο περίπλοκη. Η μεμβράνη τους διαθέτει διάφορες πρωτεΐνες – υποδοχείς, που έρχονται σε επαφή με διάφορες ουσίες και φωσφολιπίδια, που συμμετέχουν στην παραγωγή ουσιών, όπως είναι οι προσταγλαδίνες. Το κυτταρόπλασμά τους περιέχει μικροϊνίδια ακτίνης που χρησιμεύουν στην κινητικότητα των αιμοπεταλίων. Ακόμη περιέχουν τριών ειδών κοκκία που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή πολλών ουσιών, όπως το ADP, ο παράγοντας von Willebrand, το ινωδογόνο, η θρομβοξάνη, η θρομβοσπονδίνη, αυξητικούς παράγοντες (PDGF) και διάφορα άλλα σημαντικά ένζυμα.



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση αιμοπεταλίου σε κατάσταση ηρεμίας (αριστερά) και ενεργοποιημένο αιμοπετάλιο (δεξιά), Ανακτήθηκε από: <https://www.blood.ca/en/research/our-research-stories/research-education-discovery/primer-platelets?pedisable=true>

1.2 Ιδιότητες αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια περιέχουν γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες ανιχνεύουν τις εκτεθειμένες υπο-ενδοθηλιακές δομές ύστερα από κάποια συνθήκη στρες ή φθοράς, όπως είναι η μηχανική διάβρωση και η γήρανση. Επιπλέον μπορούν να ανιχνεύσουν σημάδια αυτοτραυματισμού ή σήματα κινδύνου για ενδεχόμενη λοίμωξη. Ακόμη ανταποκρίνονται σε διαλυτά μόρια και επιδρούν προς αγωνιστές και ανταγωνιστές αιμοστατικών / θρομβωτικών παραγόντων. Επίσης αλληλεπιδρούν με βιολογικούς τροποποιητές, όπως οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες ενεργοποιώντας ή αναστέλλοντας τους.

Μία ακόμη σημαντική συνεισφορά των αιμοπεταλίων αποτελεί η συμμετοχή τους μαζί με άλλες πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες σε καταστάσεις αιμόστασης, θρόμβωσης, στην κυτταρική επικοινωνία, στην αγγειογένεση, στην επούλωση και στην αποκατάσταση ιστών, καθώς και στη φυσική άμυνα έναντι λοιμώξεων. Μάλιστα, διαθέτουν την ικανότητα να διακρίνουν μεταξύ των διαφόρων καταστάσεων, καθώς ανάλογα με το αν πρόκειται για λοιμώδεις παράγοντες ή συστατικά της μικροχλωρίδας, μπορούν να εκκρίνουν τους κατάλληλους συνδυασμούς «προϊόντων». Επιπροσθέτως, τα αιμοπετάλια είναι υπεύθυνα για τον έλεγχο της αγγειακής διαπερατότητας μέσω της εξαγγείωσης των λεμφοκυττάρων δρώντας ως παράγοντες που επιδρούν στην ανοσία.

Ακόμη μπορούν να ανιχνεύουν μολυσματικά παθογόνα και να προσκολλώνται σε αυτά άμεσα ή έμμεσα (Garraud & Cognasse, 2015).

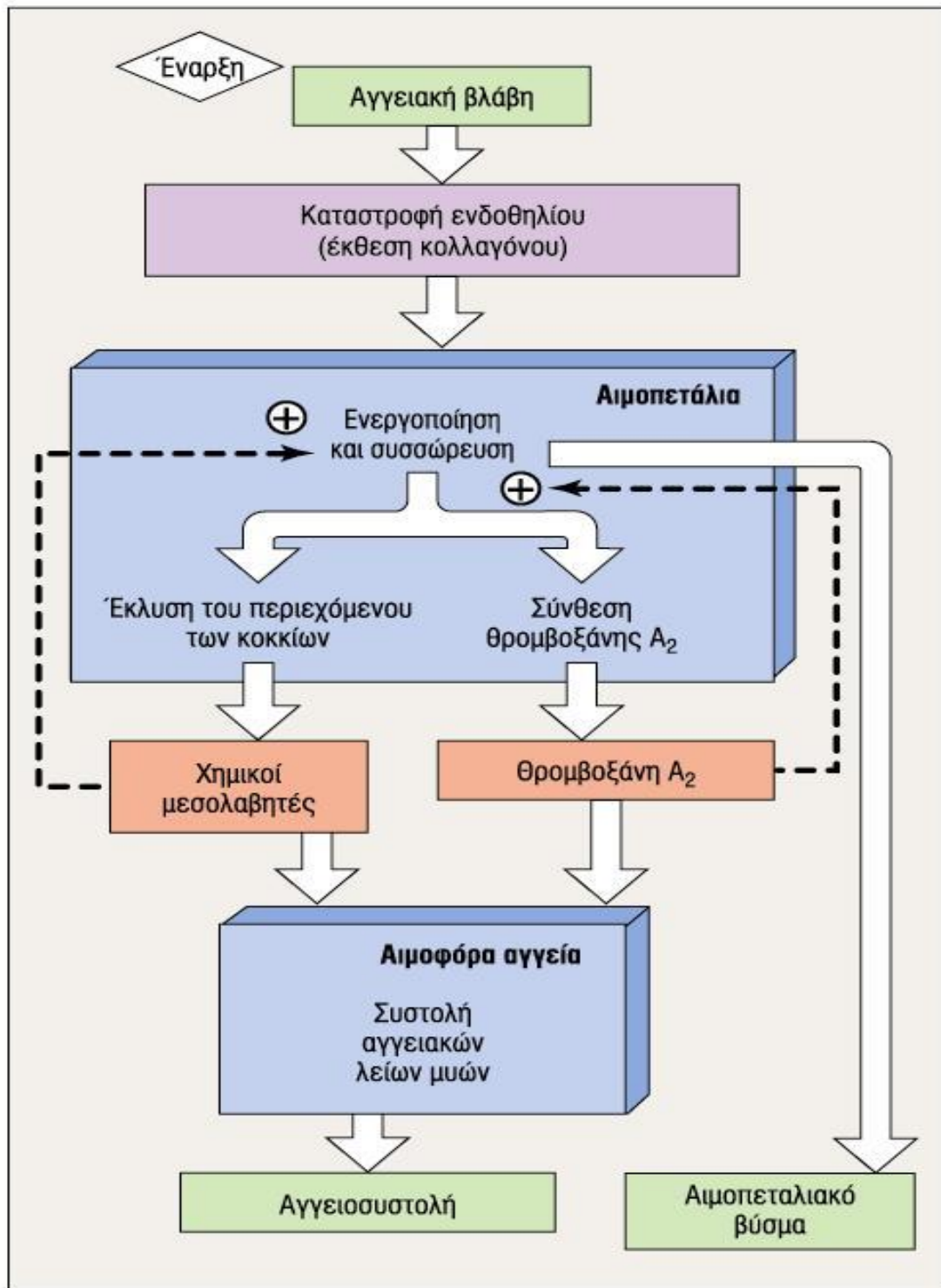
Μια ακόμα ιδιότητα των αιμοπεταλίων έγκειται στην ικανότητά τους να επάγουν φλεγμονή. Δηλαδή, πρόκειται για φλεγμονώδη κύτταρα με κύριο ρόλο την ανίχνευση κινδύνων (αγγειακή προσβολή και βλάβη) του ενδοθηλίου και τη μόνιμη επιδιόρθωση των βλαβών στα αιμοφόρα αγγεία. Για το σκοπό αυτό, παράγουν μία σειρά από ουσίες, όπως είναι οι παράγοντες πήξης, οι κυτταροκίνες, άλλοι βιολογικοί ρυθμιστές, καθώς και αυξητικοί παράγοντες και αγγειογενετικοί παράγοντες. Ωστόσο, υπάρχει περίπτωση να συμμετέχουν και σε μία παθολογική φλεγμονή, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, σοβαρές λοιμώξεις και σήψη (Garraud & Cognasse, 2015).

1.3 Φυσιολογικές λειτουργίες αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια είναι τα βασικά κύτταρα που συμβάλλουν στη λειτουργία της πρωτογενούς αιμόστασης και της θρόμβωσης. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού διαθέτουν την ικανότητα προσκόλλησης σε επιφάνειες αλλά όχι σε φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία καλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων. Ένας πιθανός τραυματισμός των αγγείων με συνέπεια την καταστροφή της συνέχειας του ενδοθηλίου και την έκθεση των υποκείμενων μορίων κολλαγόνου του συνδετικού ιστού έχουν ως αποτέλεσμα την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο. Αυτό πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση του παράγοντα von Willebrand (vWF), μια πρωτεΐνης του πλάσματος που εκκρίνεται από ενδοθηλιακά κύτταρα και αιμοπετάλια. Η πρωτεΐνη αυτή αλλάζει στερεοδιαμόρφωση κατά τη σύνδεσή της με τα εκτεθειμένα μόρια κολλαγόνου και κατόπιν αλλάζει τη δυνατότητα δέσμευσης αιμοπεταλίων (Vander et al., 2001). Ο υποδοχέας των αιμοπεταλίων συνδέεται με τον vWF, ο οποίος είναι ενωμένος με μόρια κολλαγόνου οδηγούν στην ολίσθηση των αιμοπεταλίων (Gawaz et al., 2005). Συνεπώς, ο vWF χτίζει μία γέφυρα μεταξύ του κατεστραμμένου τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων και των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια απαιτούν επίσης τη συμβολή του παράγοντα GPVI και της ιντεγκρίνης. Ο παράγοντας GPVI αποτελεί έναν από τον υποδοχέα κολλαγόνου αιμοπεταλίων, έχει ισχυρή μηχανική πρόσφυση και έχει την ικανότητα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίησή του έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του Ca^{2+} και την κατά συνέπεια αλλαγή του σχήματος των

αιμοπεταλίων. Μόλις τα αιμοπετάλια δεσμεύονται στο κολλαγόνο, τα εκκριτικά κυστίδιά τους απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους, δηλαδή διάφορους χημικούς παράγοντες. Κάποιες από αυτές, όπως η σεροτονίνη, ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) και η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), μπορούν να προκαλέσουν μία διαδικασία που ονομάζεται ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την τοπική αλλαγή του μεταβολισμού, του σχήματος και των επιφανειακών πρωτεϊνών των αιμοπεταλίων. Οι αλλαγές αυτές προκαλούν ένα φαινόμενο θετικής ανατροφοδότησης που ονομάζεται συσσώρευση αιμοπεταλίων και περιλαμβάνει την προσκόλληση νέων αιμοπεταλίων στα παλιά. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβων αίματος μέσα στο αγγείο.

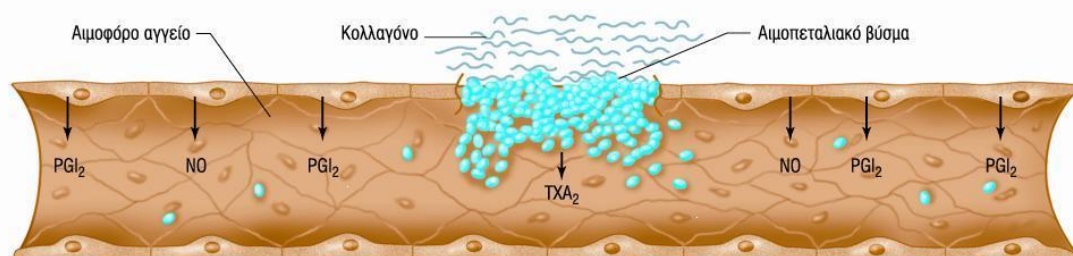
Η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων μπορεί να προκληθεί και από άλλους χημικούς παράγοντες. Μόλις πραγματοποιηθεί η προσκόλληση των αιμοπεταλίων, τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών τους παράγουν αμέσως θρομβοξάνη A₂ που απελευθερώνεται στο εξωκυτταρικό υγρό και δρα τοπικά, όπως η σεροτονίνη και η ADP. Η θρομβοξάνη A₂ διεγείρει περαιτέρω τη συσσώρευση και την απελευθέρωση των εκκρινόμενων κυστιδίων από τα αιμοπετάλια. Το ινωδογόνο, μία πρωτεΐνη του πλάσματος, παίζει σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και χτίζει μία γέφυρα μεταξύ των συσσωματωμένων αιμοπεταλίων. Έτσι κατά τη φάση ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, οι υποδοχείς του ινωδογόνου, που βρίσκονται στη κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων, αποκαλύπτονται και ενεργοποιούνται (Lievens & von Hundelshausen, 2011) (Vander et al., 2001).



Εικόνα 2: Μονοπάτι δημιουργίας αιμοπεταλιακού βύσματος και αγγειοσυστολής (Vander et al.,2001)

Μία ακόμη σημαντική ιδιότητα των αιμοπεταλίων είναι αυτή της αγγειοσυστολής, η οποία συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα του εμβολισμού των αιμοπεταλίων για την πλήρη σφράγιση των μικρών ρήξεων στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων. Οι αγγειοσυσταλτικές ιδιότητες βασίζονται στην υψηλή συγκέντρωση ακτίνης και μυοσίνης. Η διέγερσή τους στα συσσωρευμένα αιμοπετάλια προκαλεί αγγειοσυστολή με αποτέλεσμα τη συστολή και την ενίσχυση της εμβολής των αιμοπεταλίων. Μόλις ο εμβολισμός των αιμοπεταλίων αναπτυχθεί, λείες μυϊκές ίνες του αγγείου με τη βλάβη διεγείρονται και συστέλλονται, μειώνοντας την αιματική ροή και την πίεση στη συγκεκριμένη περιοχή. Η συστολή αυτή είναι αποτέλεσμα της δράσης της θρομβοξανής A₂ και των υπόλοιπων χημικών κυστιδίων που περιέχονται στα αιμοπετάλια.

Παρόλη την δημιουργία της εμβολής στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο, αυτό δεν επεκτείνεται πέρα από την περιοχή που έχει υποστεί τη βλάβη, δηλαδή στο υγιές ενδοθήλιο. Το γεγονός αυτό είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης προσταγλανδίνης (PGI₂) από τα γειτονικά μη κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία είναι σημαντικός αναστολέας της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Συνεπώς, αν και τα αιμοπετάλια περιέχουν ένζυμα που μετατρέπουν το αραχιδονικό οξύ σε θρομβοξανή A₂, τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα περιέχουν ένζυμα που μετατρέπουν τις ενδιάμεσες ουσίες που παράγονται από το αραχιδονικό οξύ σε προστακυκλίνη αντί για θρομβοξανή. Επιπλέον τα παρακείμενα υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν νιτρικό οξείδιο (NO), το οποίο είναι αναστολέας της προσκόλλησης, της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, αλλά και αγγειοδιαστολέας (Vander et al., 2001).



Εικόνα 3: Παραγωγή ενεργοποιητών και αναστολέων των αιμοπεταλίων από τον ενδοθηλιακό χώρο (Vander et al., 2001)

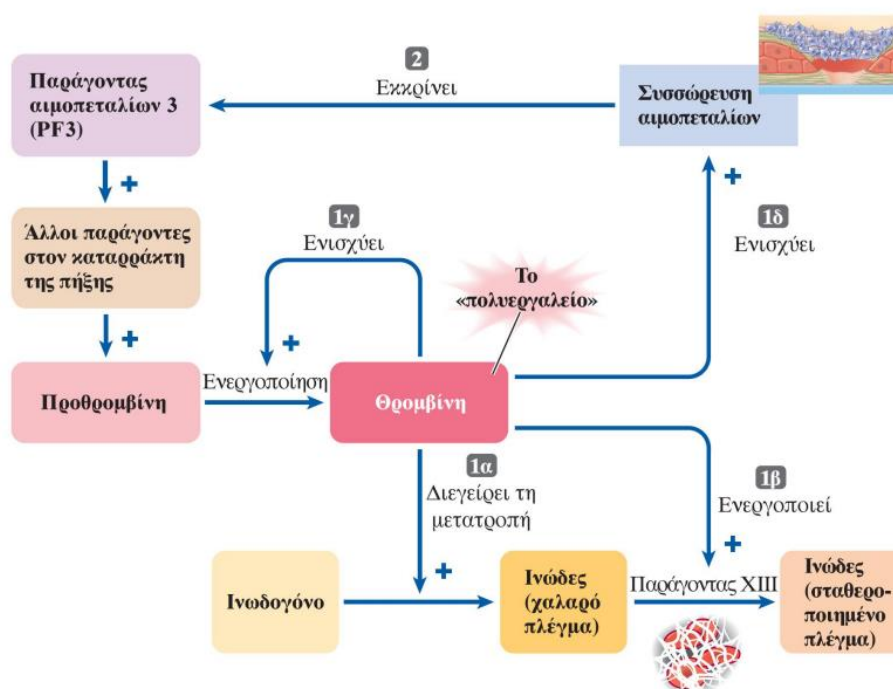
1.4 Πήξη αίματος: Δημιουργία θρόμβου

Το σύστημα της πήξης αποτελείται από πρωτεΐνες του πλάσματος (παράγοντες πήξης και φυσικούς αναστολείς της πήξης), κυτταρικά στοιχεία (αιμοπετάλια, λευκά αιμοσφαίρια) και συστατικά του αγγειακού ενδοθηλίου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι περισσότεροι παράγοντες αυτού του συστήματος είτε δεν εκτίθενται στην κυκλοφορία είτε κυκλοφορούν σε ανενεργό μορφή. Η εμφάνιση βλάβης των αγγείων είναι αυτή που ενεργοποιεί το μηχανισμό πήξης του αίματος. Η πήξη του αίματος ή αλλιώς θρόμβωση αναφέρεται στη μετατροπή του αίματος σε κolloειδές πήγμα, που ονομάζεται θρόμβος αίματος και αποτελείται από ινώδη ιστό. Η θρόμβωση αποτελεί τον κύριο μηχανισμό αιμόστασης εμφανίζεται γύρω από την εμβολή πρωτόγονων αιμοπεταλίων. Η διαδικασία αυτή υποστηρίζει και ενισχύει τον εμβολισμό των αιμοπεταλίων και στερεώνει το αίμα που παραμένει στην κοιλότητα του τραύματος. Η θρόμβωση ξεκινά όταν η βλάβη των αιμοφόρων αγγείων καταστρέφει το ενδοθήλιο και φέρνει το αίμα σε επαφή με τους υποκείμενους ιστούς. Αυτή η επαφή είναι το σημείο ενεργοποίησης για την έναρξη μιας τοπικής ακολουθίας, η οποία χαρακτηρίζεται από έναν καταρράκτη χημικών αντιδράσεων που ως τελικό στόχο έχουν τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και στη συνέχεια σε πλέγμα ινικής. Σε κάθε στάδιο του καταρράκτη, η απενεργοποιημένη πρωτεΐνη ενεργοποιείται, δηλαδή μετατρέπεται σε πρωτεολυτικό ένζυμο, το οποίο στη συνέχεια καταλύει τον σχηματισμό του επόμενου ενζύμου στην αλληλουχία. Συγκεκριμένα, κάθε αδρανής πρωτεΐνη ενεργοποιείται με διάσπαση ενός μικρού πεπτιδίου από αυτό, εκθέτοντας έτσι την ενεργή πλευρά του ενζύμου. Μόλις ενεργοποιηθεί, πολλοί παράγοντες πρωτεΐνης πλάσματος δεν θα δρουν ως ένζυμα, αλλά ως συνένζυμα (Vander et al., 2001).

Αναλυτικότερα, η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης περιλαμβάνει δύο διαφορετικές οδούς, την ενδογενή και την εξωγενή. Η ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού γίνεται μέσω του συστήματος «επαφής», ενώ της εξωγενούς μέσω του ιστικού παράγοντα.

Η ενδογενής οδός της πήξης πυροδοτείται από τον παράγοντα XII στην τραυματισμένη αγγειακή επιφάνεια, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιείται από την προκαλλικρεΐνη, από το κινινογόνο (KMMB) και από τον παράγοντα XI. Έτσι, σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα που ενεργοποιεί τον παράγοντα XII. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII_a καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα XI και αυτός με την σειρά

του την ενεργοποίηση του παράγοντα IX υπό την προϋπόθεση της ύπαρξης ιόντων ασβεστίου. Κατόπιν, ο παράγοντας IX συνδέεται με τον παράγοντα VIII, ο οποίος είναι ένας αντισταμοφοφιλικός παράγοντας και ενεργοποιεί τον παράγοντα X με την ταυτόχρονη παρουσία ιόντων ασβεστίου και ενός φωσφολιποειδούς. Η διαδικασία αυτής της ενεργοποίησης συμβαίνει κατά κύριο ρόλο στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων που έχουν ενεργοποιηθεί είτε σε μικρότερο ποσοστό πάνω στο αγγειακό ενδοθήλιο (Λουκόπουλος, et al., 2015) .

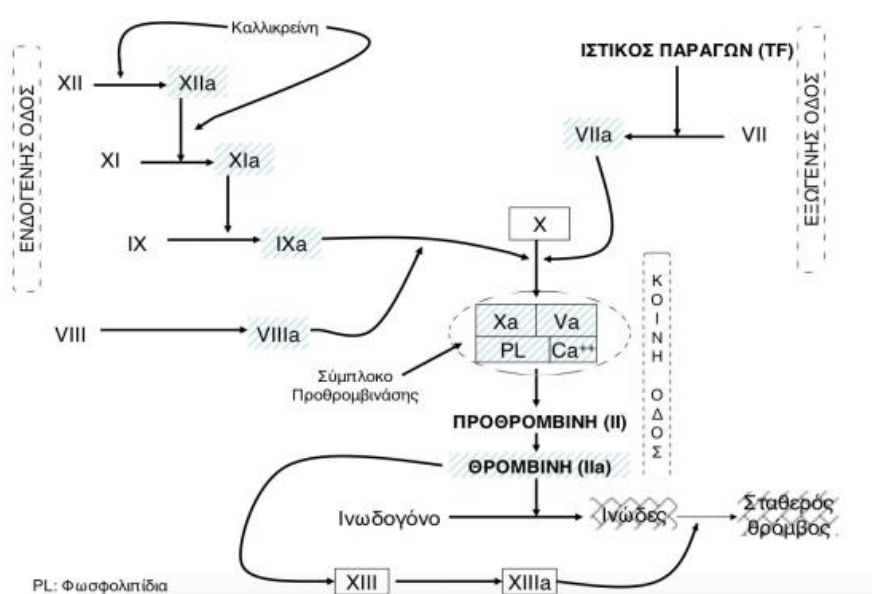


Εικόνα 4: Γενικός μηχανισμός πήξης του αίματος. Ανακτήθηκε από: <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/NURS356/12D-%CE%91%CE%99%CE%9C%CE%9F%CE%A3%CE%A4%CE%91%CE%A3%CE%97-no%20audio.pdf>

Η εξωγενής οδός βασίζεται στην ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα (tissue factor-TF) όταν αυτός εκτίθεται στη συστηματική κυκλοφορία. Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη, που εκφράζεται σε διάφορα είδη κυττάρων, αλλά κυρίως στα ενδοθηλιακά και ενεργοποιείται ύστερα από κάποια αγγειακή βλάβη ή από φλεγμονώδη διέγερση. Λόγω της υψηλής συγγένειας με τον παράγοντα VII, έρχεται σε επαφή μαζί του και σχηματίζει ισχυρό σύμπλοκο με την ενεργοποιημένη μορφή του στην επιφάνεια του κυττάρου. Στη συνέχεια το σύμπλοκο αυτό επιτελεί κυρίως την

ενεργοποίηση του παράγοντα X και τη μετατροπή του σε X_a και την ενεργοποίηση του παράγοντα IX και τη μετατροπή του σε IX_a .

Τα δύο αυτά μονοπάτια συνδέονται σε αυτό το στάδιο και σχηματίζεται το σύμπλεγμα προθρομβινάσης με τη συμμετοχή των ενεργοποιημένων παραγόντων V_a και X_a , καθώς και φωσφολιπιδίων και δισθενών ιόντων ασβεστίου. Ο ρόλος του έγκειται στη μετατροπή μεγάλων ποσοτήτων προθρομβίνης σε θρομβίνη, η οποία μπορεί να διαχωρίσει το ινωδογόνο από τα ινωδοπεπτίδια A και B και να ενεργοποιήσει τον παράγοντα XIII. Τα παραγόμενα μονομερή του ινώδους πολυμερίζονται και δημιουργούν έναν ασταθή θρόμβο, ο οποίος μετατρέπεται σε έναν αδιάλυτο θρόμβο ινώδους μέσω της επίδρασης του παράγοντα XIII. Ο συγκεκριμένος θρόμβος προστατεύεται από την ινωδόλυση από τον ενεργοποιημένο από θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης (Thrombin Activatable, Fibrinolysis Inhibitor-TAFI), που ενεργοποιείται σε υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης (Λουκόπουλος, et al., 2015).

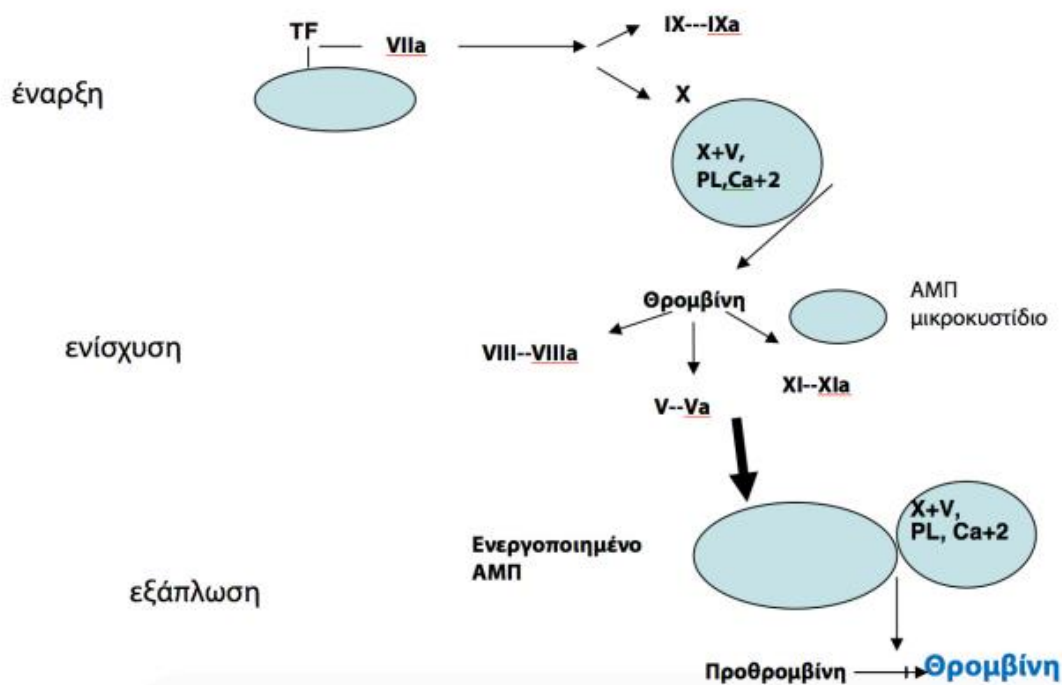


Εικόνα 5: Οι δύο οδοί της πήξης του αίματος (Λουκόπουλος, et al., 2015).

Ωστόσο αυτός ο μηχανισμός περιγραφής της πήξης του αίματος είχε πολλά αναπάντητα ερωτήματα ειδικότερα όταν προσπαθούσε να εξηγηθεί σε *in vivo* συστήματα. Έτσι, τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί ένα νέο μοντέλο πήξης, που είναι περισσότερο αποδεκτό, ονομάζεται κυτταρικό μοντέλο της πήξης και αναφέρει πως η διαδικασία της πήξης πραγματοποιείται σε τρεις αλληλεπικαλυπτόμενες φάσεις (έναρξη – ενίσχυση – εξάπλωση). Αυτές λαμβάνουν χώρα στην κυτταρική μεμβράνη

των κυττάρων, τα οποία προσφέρουν αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, στα οποία συνδέονται τα προπηκτικά συμπλέγματα των πρωτεϊνών πήξης. Για να ξεκινήσει η πήξη, ο ιστικός παράγοντας μαζί με τον VII_a ενεργοποιούν τον παράγοντα IX και το σύμπλοκο της προθρομβινάσης και έτσι καταλύεται η μετατροπή μικρών ποσοτήτων προθρομβίνης σε θρομβίνη. Επιπλέον υπάρχουν συγκεκριμένοι μηχανισμοί θετικής ανάδρασης που ενεργοποιούνται και προάγουν την πήξη. Συγκεκριμένα, η θρομβίνη μπορεί να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια, τον VIII, ο οποίος αποσυνδέεται από τον παράγοντα von Willebrand (vWF), τον παράγοντα V, ο οποίος εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τον παράγοντα XI (Τσοτσολης, 2015).

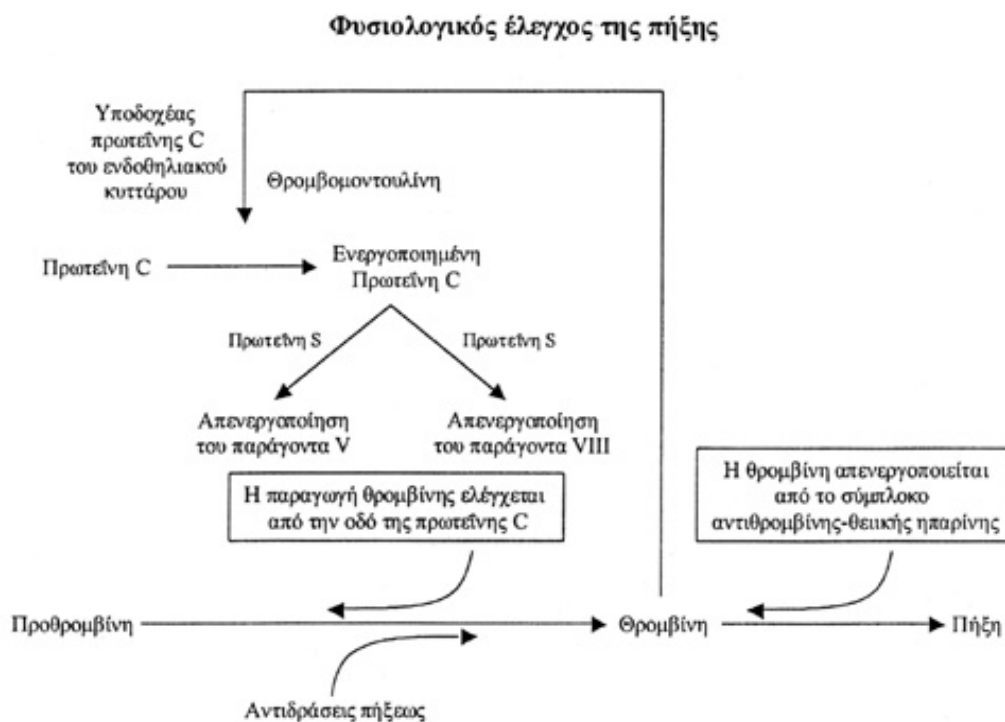
Ακόμη, τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, που βρίσκονται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, συνεισφέρουν στο σχηματισμό συμπλόκου ανάμεσα στον παράγοντα IX_a και στον συμπαράγοντα VIII_a. Το σύμπλοκο αυτό μπορεί να μετατρέπει μεγαλύτερες ποσότητες του παράγοντα X σε X_a, να ενεργοποιεί το σύμπλοκο της προθρομβινάσης και επομένως να ενισχύει την παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων θρομβίνης (Λουκόπουλος et al., 2015) .



Εικόνα 6: Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης του αίματος (Λουκόπουλος et al., 2015)

1.5 Αναστολή του μηχανισμού πήξης

Είναι απαραίτητο ο σχηματισμός του θρόμβου να παραμένει στο αρχικό σημείο που εμφανίζεται η βλάβη και να μην επεκτείνεται σε περιφερικά σημεία και να μπορεί να λύεται αποτελεσματικά, όταν αυτό είναι αναγκαίο. Η αναστολή του μηχανισμού της πήξης, με τους οποίους μπορεί να ρυθμιστεί η δράση της θρομβίνης είναι δύο. Υπάρχει ένα άμεσο σύστημα αναστολέων των πρωτεασών της σερίνης, το οποίο αποτελείται από την αντιθρομβίνη και τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα, οι οποίοι απενεργοποιούν τη θρομβίνη και τους παράγοντες IX, X, XI και τον ιστικό παράγοντα, αντίστοιχα. Ακόμη υπάρχει και ένα έμμεσο σύστημα που αποτελείται από την πρωτεΐνη C και τον συμπαράγοντά της, την πρωτεΐνη S. Το σύστημα αυτό ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης/ θρομβομοντουλίνης, το οποίο βρίσκεται στο ενδοθήλιο και η λειτουργία του είναι να απενεργοποιεί τους παράγοντες V και VIII, αναστέλλοντας έτσι το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και της τενάσης (Λουκόπουλος et al., 2015) .



Εικόνα 7: Διαγραμματική απεικόνιση των 2 συστημάτων αναστολής του μηχανισμού πήξης του αίματος, Ανακτήθηκε από : https://iatrikionline.gr/E_m_g_3/8robo.htm

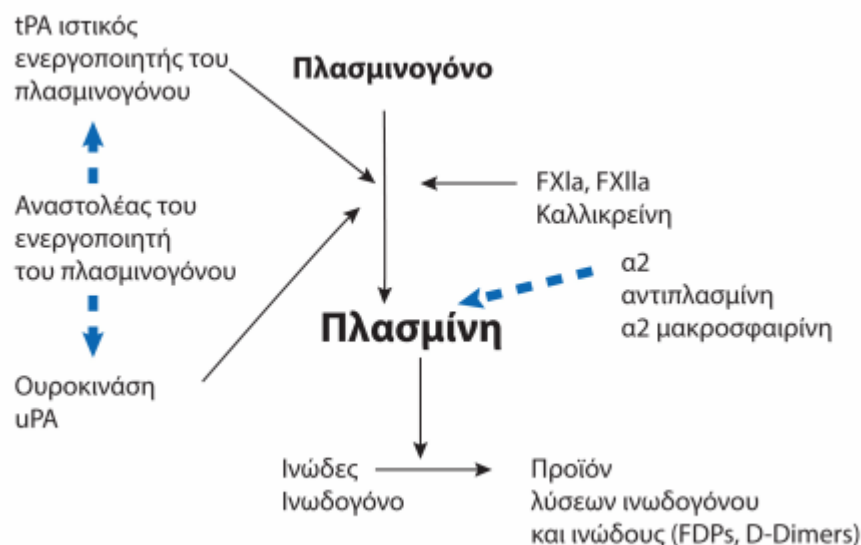
1.6 Μηχανισμός ινωδόλυσης

Κάθε θρόμβος ινώδους δεν είναι σχεδιασμένος να διαρκεί για πάντα, αλλά είναι μία διάταξη παροδική που σχηματίζεται μέχρι να επιτευχθεί η μόνιμη διόρθωση του αγγείου. Το ινωδολυτικό σύστημα αποτελεί τον κύριο μηχανισμό για τη διάλυση του θρόμβου και πρόκειται για ένα σύστημα ενζύμων και αναστολέων που αποτελεί τον κύριο αμυντικό μηχανισμό εναντίον της θρόμβωσης. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, το οποίο μετατρέπεται σε πλασμίνη και διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα.

Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου πραγματοποιείται από διάφορες ουσίες που ονομάζονται ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, που η σύνδεσή τους με το ινώδες είναι αυτή που αυξάνει κατά πολύ την ενζυμική τους δράση και είναι:

- A) Ο ιστικός ενεργοποιητής (tPA), που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.
- B) Ο ενεργοποιητής τύπου ουροκινάσης (uPA), που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα.
- Γ) Πλασματικοί ενεργοποιητές, όπως οι παράγοντες XI, XII, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο και η καλλικρεΐνη.

Οι ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες, τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και τους αδρανοποιητές της ενεργοποιημένης μορφής του ενζύμου, της πλασμίνης. Στην πρώτη κατηγορία εντάσσονται ο αναστολέας-1 του πλασμινογόνου (PAI-1), που παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων και στο ήπαρ και αδρανοποιεί τον tPA και ο αναστολέας 2 του πλασμινογόνου (PAI-2), που παράγεται στον πλακούντα και αδρανοποιεί την ουρακινάση και τον tPA. Κύριος ανασταλτής της πλασμίνης αποτελεί η α2 αντιπλασμίνη, ενώ ως φαρμακευτικός αναστολέας της ινωδόλυσης χρησιμοποιείται το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ (Λουκόπουλος et al., 2015), (Γιαννάκας, 2011).



Εικόνα 8: Διαγραμματική απεικόνιση των ανασταλτών του ινωδολυτικού μηχανισμού (Λουκόπουλος et al., 2015).

1.7 Μέθοδοι ελέγχου αιμοπεταλίων

1.7.1. Αρίθμηση των αιμοπεταλίων

Η εργαστηριακή ανάλυση του αίματος και ο υπολογισμός του αριθμού των αιμοπεταλίων πραγματοποιείται από αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές. Ωστόσο, επειδή τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να μην είναι πλήρως έγκυρα λόγω της παρουσίας άλλων κυτταρικών στοιχείων ή της δημιουργίας σωρών αιμοπεταλίων στο αίμα του ασθενούς, είναι απαραίτητη η εκτίμηση του αριθμού σε μικροσκόπιο σε επίστρωμα περιφερικού αίματος. Το επίχρισμα αυτό είναι ικανό να μας προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για την κατάσταση των αιμοπεταλίων, όπως σε κατάσταση θρομβοπενίας (Λουκόπουλος et al., 2015).

1.7.2. Έλεγχος λειτουργικότητας αιμοπεταλίων

Ο φυσιολογικός αριθμός των αιμοπεταλίων δεν σημαίνει απαραίτητα ότι λειτουργούν σωστά. Υπάρχει περίπτωση να υπάρχουν ελλείψεις γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνειά τους ή στο πλάσμα που προκαλούν λειτουργικές διαταραχές στη διαδικασία

της προσκόλλησης και της συσσώρευσής τους. Ο έλεγχος της λειτουργίας πραγματοποιείται σε ειδικούς αναλυτές που παρακολουθούν φωτομετρικά τη δημιουργία συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων, μετά από την προσθήκη παραγόντων που προκαλούν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Πιθανοί παράγοντες είναι το κολλαγόνο, το αραχιδονικό οξύ, ο παράγοντας PAF, η επινεφρίνη, το ADP, η θρομβίνη και τα ιόντα ασβεστίου. Ακόμη μία πολύ σημαντική ουσία που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της προσκόλλησης είναι η ριστοσετίνη, η οποία συνδέει τα αιμοπετάλια μεταξύ τους μέσω του παράγοντα von Willebrand. Σε περίπτωση απουσίας ή δυσλειτουργίας αυτού του παράγοντα δεν πραγματοποιείται η συσσώρευση, αποτελώντας ένα ιδιαίτερος σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση της νόσου von Willebrand (Λουκόπουλος et al., 2015).

1.7.3. Χρόνος ροής

Επιπλέον σημαντική είναι και η διαδικασία ελέγχου του χρόνου ροής η οποία πραγματοποιείται με κάποια συγκεκριμένα βήματα. Αρχικά εφαρμόζεται ένα μανόμετρο στον βραχίονα του ασθενούς και ασκείται πίεση 40mmHg. Στη συνέχεια γίνονται 3 τομές με ειδικό σκαρφιστήρα βάθους περίπου 1mm στο εσωτερικό μέρος του βραχίονα και το αίμα αναρροφάται με διηθητικό χαρτί κατά διαστήματα, μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία. Ο χρόνος ροής είναι ίσος με το μέσο όρο των τριών χρόνων (ένας για κάθε τομή) που απαιτείται για να σταματήσει η αιμορραγία, η οποία σε φυσιολογικά πλαίσια σταματάει σε διάστημα τριών έως οχτώ λεπτών. Ενδοχόμενη καθυστέρηση στο χρόνο ροής μπορεί να οφείλεται είτε σε ανωμαλίες του αγγείου είτε στη νόσο von Willebrand είτε σε ποσοτική ή λειτουργική διαταραχή των αιμοπεταλίων ή λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (Λουκόπουλος et al., 2015).

1.7.4. Έλεγχος ενδογενούς και εξωγενούς οδού της πήξης

Υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι για τον έλεγχο της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού της πήξης. Ένας από τους πιο γνωστούς είναι ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, ο χρόνος προθρομβίνης, η μέτρηση του ινωδογόνου κατά Clauss και ο χρόνος της θρομβίνης. Η πρώτη δοκιμασία ελέγχει την ενδογενή οδό, περιλαμβάνει την προσθήκη καολίνης, ασβεστίου και φωσφολιπιδίων στο πλάσμα του αίματος και μέτρηση του

χρόνου που απαιτείται για να δημιουργηθεί πήγμα. Το αποτέλεσμα είναι άμεσο και έτσι μπορούν να ελεγχθούν οι παράγοντες VIII, IX, XI, XII και οι παράγοντες της κοινής οδού II, V, X με την προϋπόθεση ότι η συγκέντρωση του ινωδογόνου είναι φυσιολογική. Η δεύτερη δοκιμασία ελέγχει την εξωγενή οδό της πήξης και συγκεκριμένα τους παράγοντες VII, X, V και II. Προστίθεται στο πλάσμα του αίματος ιστική θρομβοπλαστίνη και ιόντα ασβεστίου και παρατηρείται ο χρόνος που απαιτείται, ώστε να δημιουργηθεί πήγμα με την προϋπόθεση ότι η συγκέντρωση του ινωδογόνου κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της βιοχημικής δραστηριότητας του ινωδογόνου είναι η μέτρηση κατά Clauss. Για να επιτευχθεί αυτό, πραγματοποιείται αραίωση του πλάσματος του ασθενούς και την προσθήκη πυκνού διαλύματος θρομβίνης. Παρόλο που το ινωδογόνο είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης και τα επίπεδά της μπορεί να διαφέρουν κατά τη διάρκεια μίας λοίμωξης, τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου χωρίς κάποια ιδιαίτερη αιτιολογία θεωρούνται παράγοντας υψηλού κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια. Ακόμη η τέταρτη κατά σειρά δοκιμασία χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της τελικής φάσης της πήξης, δηλαδή για τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες μετά από την προσθήκη θρομβίνης στο πλάσμα (Λουκόπουλος et al., 2015).

2. Κύριο μέρος

2.1 Αιμοπετάλια σε φυσιολογικές συνθήκες

2.1.1. Φυσιολογικές τιμές Αιμοπεταλίων

Για να επιτευχθούν φυσιολογικά οι διεργασίες των αιμοπεταλίων πέραν των λειτουργικών και δομικών χαρακτηριστικών τους σημαντική είναι και η ποσότητα των κυττάρων που υπάρχουν στον οργανισμό ενός ατόμου. Η ποσότητα αυτή των κυττάρων διαφέρει ελαφρώς μεταξύ των δύο φύλων αλλά και μεταξύ διαφορετικών ηλικιών όπως αντίστοιχα συμβαίνει με τα ερυθροκύτταρα. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται με την πάροδο των χρόνων στους ανθρώπους αλλά παρατηρείται πως στις γυναίκες είναι πιο αυξημένος σε σχέση με τους άντρες. Σημαντικό ρόλο στον αριθμό τους παράλληλα έχει η διατροφή αλλά και η εθνικότητα καθώς σε διαφορετικούς πληθυσμούς το εύρος διαφέρει.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρεται το εύρος των φυσιολογικών τιμών τόσο για ενήλικες όσο και για ανήλικα παιδιά ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων (**PLT**), το μέσο όγκο αιμοπεταλίων (**MPV**), το εύρος κατανομής (**PDW**) και τον αιμοπεταλοκρίτη (**PCT**). Αναφερόμαστε σε εύρος τιμών αφού κάθε οργανισμός είναι διαφορετικός και υπάρχει πάντοτε κατώτατο και ανώτατο όριο τιμών που σχετίζεται με τη φυσιολογική λειτουργία. Επίσης το εύρος των φυσιολογικών τιμών μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με το μικροβιολογικό εργαστήριο και αυτό σχετίζεται με τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται για την εξέταση αίματος, επομένως είναι πιθανό να υπάρχουν μικρές διαφορές.

	Ηλικία	Εύρος Φυσιολογικών Τιμών
Αριθμός Αιμοπεταλίων (PLT)	Ενήλικες	150 - 400 x 10 ³ /μl
	Παιδιά	150 - 450 x 10 ³ /μl
Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων (MPV)	Ενήλικες	8.0 – 12.0 fl
	Παιδιά	8.0 – 12.0 fl
Εύρος Κατανομής Αιμοπεταλίων (PDW)	Ενήλικες	9.0 – 18.0 %
	Παιδιά	9.0 – 18.0 %
Αιμοπεταλιοκρίτης (PCT)	Ενήλικες	0.10 – 0.50 %
	Παιδιά	0.10 – 0.50 %

Πίνακας 1: Φυσιολογικές τιμές διαφόρων παραμέτρων των αιμοπεταλίων μεταξύ ενήλικων και ανήλικων ατόμων.

Ο Αριθμός Αιμοπεταλίων (PLT) αναφέρεται στην ποσότητα των κυττάρων που εμπεριέχονται σε συγκεκριμένο όγκο πλάσματος, συνήθως ο αριθμός αυτός προκύπτει ανά L ή μl αίματος (150 - 400 x 10⁹/L ή 150 - 400 x 10³ /μl).

Ο Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων (MPV) αφορά το μέγεθος των αιμοπεταλίων στο αίμα (Wysokiński & Szczepocka, 2016) και είναι τιμή συγκρίσιμη με την MCV που αναφέρεται στο Μέσο Όγκο Ερυθρών Αιμοσφαιρίων. Η τιμή MPV μεταβάλλεται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων καθώς διογκώνονται και αλλάζουν σχήμα.(Shah et al., n.d.) Η παράμετρος αυτή μελετάται σε πολλές περιπτώσεις μερικές από τις οποίες περιλαμβάνουν τον έλεγχο και την αξιολόγηση του μυελού των οστών έπειτα από χημειοθεραπεία καθώς και την διάκριση της προέλευσης των θρομβοπενιών. (Graham et al., 1987) Ο Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων παράλληλα αποτελεί δείκτη καλής ποιότητας και κατάστασης αποθηκευμένων δειγμάτων αιμοπεταλίων, καθώς η υψηλή του τιμή αντικατοπτρίζει την κακή κατάσταση του δείγματος.(Beyan et al., 2006)

Το Εύρος Κατανομής Αιμοπεταλίων (PDW) αναφέρεται στη διακύμανση της κατανομής του μεγέθους των αιμοπεταλίων σε ένα δείγμα. Η ενεργοποίηση των

αιμοπεταλίων σε κατάσταση φλεγμονής έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στο μέγεθος και τη μορφολογία τους, επομένως αυτή η παράμετρος συχνά χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων σε φλεγμονώδεις νόσους.(Wang et al., 2017)

Ο Αιμοπεταλοκρίτης (PCT) προκύπτει από τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τον μέσο όγκο τους και εκφράζεται σε επί τοις εκατό ποσοστό.(Wiwanitkit, 2004)

2.1.2. Η επίδραση της ηλικίας στον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Τα αιμοπετάλια αποτελούν μικρά κυτταρικά θραύσματα με σαφές σχήμα ,απύρηνα κύτταρα, διαμέτρου 2-3 μm τα οποία παράγονται στο μυελό των οστών από το θρυμματισμό πρόδρομων μεγακαρυοκυττάρων. Η διάρκεια ζωής των κυκλοφορούντων στο αίμα αιμοπεταλίων είναι 7 έως 10 ημέρες.

Η γήρανση συνοδεύεται από πολλές βιολογικές αλλαγές σε μοριακά και κυτταρικά επίπεδα. Τα γηρασμένα κύτταρα υιοθετούν μια στάση έκκρισης πλούσια σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που ονομάζονται εκκριτικός φαινότυπος και σχετίζεται με τη γήρανση (SASP). Έχει προταθεί ότι το SASP προκαλεί αλλαγές στις λειτουργίες των γειτονικών κυττάρων (Parrinello et al., 2005) και ορισμένες έρευνες υποθέτουν ότι θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλει στην αυξημένη ευαισθησία σε θρόμβωση σε ηλικιωμένους. (He and Sharpless, 2017, Valenzuela et al., 2017)

Τόσο στη φυσιολογική όσο και στην παθολογική γήρανση, τα αιμοπετάλια δείχνουν αυξημένη συσσωμάτωση (Winther and Naesh, 1987), η οποία ωστόσο είναι πιο έντονη σε παθολογική κατάσταση (Frossard et al., 2004, Willoughby et al., 2002). Αρκετές ενδείξεις δείχνουν ότι η υπερκινητικότητα των αιμοπεταλίων που παρατηρήθηκε σε προχωρημένη ηλικία θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη αγγειακών και θρομβωτικών ασθενειών (Davi and Patrono, 2007). Ωστόσο, οι μοριακοί μηχανισμοί υπερδραστηριότητας αιμοπεταλίων στην γήρανση είναι εν μέρει κατανοητοί. Η βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη σχέση μεταξύ αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία στη βιολογία των αιμοπεταλίων και των καρδιαγγειακών παθήσεων θα μπορούσε να βοηθήσει στη βελτίωση της θεραπείας και των προληπτικών στρατηγικών. (Breddin et al., 1999, Puurunen et al., 2018, Segal et al., 2006)

Μία από τις πιο τεκμηριωμένες αλλαγές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων κατά τη γήρανση είναι η υπερκινητικότητα των αιμοπεταλίων. Ο χρόνος αιμορραγίας μειώνεται σημαντικά στη γήρανση, υποδηλώνοντας ταχύτερο σχηματισμό θρόμβων και έμμεσα αυξημένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων στους ηλικιωμένους. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια από μεγαλύτερους άνδρες και γυναίκες έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στη συσσωμάτωση που προκαλείται από κλασικούς αγωνιστές. Περαιτέρω, η β-θρομβοσφαιρίνη και ο παράγοντας αιμοπεταλίων 4 (PF4), δύο πρωτεΐνες που εκκρίνονται από αιμοπετάλια αιμοπεταλίων, και οι δύο βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο στο πλάσμα των ηλικιωμένων σε σύγκριση με νεότερα άτομα. Αυτό συμβαδίζει με το μεγάλο βαθμό συσσωμάτωσης που παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα, καθώς τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν την περιεκτικότητα σε κόκκους κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης.

Οι μηχανισμοί αυτής της ηλικιακής υπερκινητικότητας των αιμοπεταλίων παραμένουν ασαφείς. Οι ερευνητές έχουν δοκιμάσει την υπόθεση ότι οι τροποποιήσεις στον κύκλο φωσφοϊνοσιτιδίων, ένας σημαντικός μηχανισμός σηματοδότησης της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, μπορεί να είναι υπεύθυνες για την υπερκινητικότητα των αιμοπεταλίων στη γήρανση. Διαπίστωσαν ότι ο κύκλος των φωσφοϊνοσιτιδίων των αιμοπεταλίων αυξάνεται κατά τη γήρανση και συσχετίζεται θετικά με τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα β-θρομβοσφαιρίνης στο πλάσμα. Έχει επίσης προταθεί ότι θα μπορούσε να υπάρξει μια λειτουργική ή εκφραστική αλλαγή στους α και β-αδρενοϋποδοχείς αιμοπεταλίων, ωστόσο η βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενη. (Kasjanonova and Baláz, 1986)

2.1.3. Έρευνες που σχετίζουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων με τον παράγοντα ηλικία.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων δείχνει μια καλά τεκμηριωμένη αλλαγή κατά τη γήρανση. Μελέτες πληθυσμών στην Ιταλία, τη Γαλλία και το πολλαπλές εθνοτικές ομάδες στις ΗΠΑ δείχνουν ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται με την ηλικία (Biino et al. 2011, 2013; Troussard et al. 2014). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η επίδραση της ηλικίας δεν είναι γραμμική. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων παραμένει σχετικά σταθερός κατά τη μέση ηλικία (25–60 ετών) αλλά πέφτει σε μεγάλη ηλικία (60+), Μειώθηκε κατά περίπου 8%, ή 20.000 αιμοπετάλια / λίτρο, μεταξύ ατόμων ηλικίας 50 και 59 ετών και ατόμων άνω των 70 ετών (Segal και Moliterno 2006). Η

επίδραση της ηλικίας στη λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι ελαφρώς λιγότερο σαφής. (Jones, 2016)

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σχετίζεται αντιστρόφως με την ηλικία. Μια μεγάλη μελέτη που βασίστηκε στην Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής που περιελάμβανε 12.142 Αμερικανούς ασθενείς έδειξε σημαντική μείωση 10×10^3 αιμοπεταλίων / μL σε άτομα στην ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών σε σύγκριση με αυτά ηλικίας 20-59 ετών. έτη και 20×10^3 αιμοπετάλια / μL σε ασθενείς ηλικίας άνω των 69 ετών, μετά την προσαρμογή για πολλά συντεταγμένα όπως διατροφικές ανεπάρκειες, φάρμακα, φλεγμονώδεις καταστάσεις, αυτοάνοσες ή ιογενείς ασθένειες και κατανάλωση αλκοόλ και καπνού. Αυτό υποδηλώνει ότι η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων με την ηλικία αποτελεί μέρος της διαδικασίας βιολογικής γήρανσης *καθεαυτή* και όχι μόνο λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων. (Segal and Moliterno, 2006)

Μια άλλη μεγάλη μελέτη σε 33.258 άτομα στη Γαλλία εξέτασε τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς πλήρους αίματος ανά ηλικία και φύλο. Έδειξε ότι η ίδια τάση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερη σε ηλικιωμένους ενήλικες έναντι των νεότερων ομολόγων τους (Troussard et al., 2014). Μια τάση χαμηλότερου αριθμού αιμοπεταλίων σε ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεαρά άτομα παρατηρήθηκε σε δύο άλλες μικρές μελέτες, αλλά δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική (Emery et al., 1995). Έχουν προβληθεί δύο υποθέσεις σε μια προσπάθεια εξορθολογισμού αυτής της παρατήρησης: (i) τα μεγαλύτερα άτομα έχουν χαμηλότερο απόθεμα βλαστικών κυττάρων σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα. και (ii) ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων παρέχει βιολογικό πλεονέκτημα, οπότε το άτομο με αυτό το χαρακτηριστικό μπορεί να έχει καλύτερη πιθανότητα να φτάσει σε μεγαλύτερη ηλικία. (Segal and Moliterno, 2006)

Είναι ενδιαφέρον ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει συσχετιστεί με τη θνησιμότητα μεταξύ των ηλικιωμένων (Msaouel et al., 2014). Οι Van der Bom et al. ανέφεραν ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων κάτω των 100 ή άνω των $400 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ σχετίζεται με αυξημένη μη καρδιαγγειακή θνησιμότητα όπως ο καρκίνος σε μια ομάδα 5.766 Αμερικανών και Αφροαμερικανών ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω (Van der Bom et al., 2009). Μια άλλη ομάδα κατέληξε σε παρόμοιο συμπέρασμα σε

131, 308 Κινέζους ασθενείς της ίδιας ηλικίας (Tsai et al., 2015). Μια τρίτη ομάδα επιβεβαίωσε τη σύνδεση σε όλες τις εθνοτικές ομάδες (Msaouel et al., 2014).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται με την πάροδο των χρόνων στους ανθρώπους αλλά παρατηρείται πως στις γυναίκες είναι πιο αυξημένος σε σχέση με τους άντρες. Σημαντικό ρόλο στον αριθμό τους παράλληλα έχει η διατροφή αλλά και η εθνικότητα καθώς σε διαφορετικούς πληθυσμούς το εύρος διαφέρει.

Σύμφωνα με τους Biino et al έχουν θεσπιστεί κάποια όρια όσον αφορά το χαμηλό και τον υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες με κριτήριο την ηλικία τους. Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων σε γυναίκες άνω των 64 ετών θεωρούνται οι τιμές που είναι μικρότερες από $140 \times 10^9/L$, ενώ για εκείνες κάτω των 64, οι τιμές που είναι μικρότερες των $156 \times 10^9/L$. Αντίστοιχα, για τους άνδρες ισχύει πως τιμές μικρότερες των $141 \times 10^9/L$ για αυτούς κάτω των 64 ετών και $122 \times 10^9/L$ για τους άνω των 64 θεωρούνται χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων. Παράλληλα για τις γυναίκες κάτω των 64, τιμές μεγαλύτερες των $405 \times 10^9/L$ θεωρούνται ανεβασμένες, ενώ για εκείνες άνω των 64 ανώτατο όριο θεωρείται η τιμή των $379 \times 10^9/L$, τιμές μεγαλύτερες από αυτή θεωρούνται ανεβασμένες. Άντρες νεότεροι από 64 ετών πιστεύεται πως έχουν αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων αν οι τιμές τους είναι μεγαλύτερες από $362 \times 10^9/L$, ενώ για αυτούς που ξεπερνούν τα 64 έτη τιμές υψηλότερες από $350 \times 10^9/L$. (Bonaccio et al., 2016)

Στις μικρότερες ηλικίες ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταβάλλεται έντονα ανάλογα με την ηλικία αλλά παρουσιάζει διαφορές και σε σχέση με το φύλο. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης για τα ελληνικά δεδομένα μελετήθηκε ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε αγόρια και κορίτσια από 0-16 ετών. Τα όρια και το εύρος των φυσιολογικών τιμών διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία. Παρατηρήθηκε πως ανεξαρτήτου φύλου η τιμή των αιμοπεταλίων μειώνεται σε παιδιά μεγαλύτερα των 30 ημερών, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων. Τα κορίτσια φαίνεται να έχουν χαμηλότερες τιμές αιμοπεταλίων σε σχέση με τα αγόρια κατά τη νεογνική ηλικία, αλλά παρατηρείται μια αύξηση στις τιμές του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων σε σχέση με τα αγόρια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. (Καρασαββίδου, 2006)

2.1.4. Ορμονικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία στη λειτουργία των αιμοπεταλίων στις γυναίκες.

Αν και οι άνδρες είναι πιο ευάλωτοι σε καρδιαγγειακές παθήσεις από τις γυναίκες (Mosca et al., 2011), αυτή η διαφορά νοσηρότητας μεταξύ των φύλων μειώνεται μετά την ηλικία της εμμηνόπαυσης. Παρ'όλα αυτά, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (καθώς και η ορμονική αντισύλληψη) δεν μετριάσει το αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες και μπορεί ακόμη και να επιδεινωθεί αυτό. Ορισμένοι ερευνητές έχουν μελετήσει το ρόλο των αλλαγών στα επίπεδα των οιστρογόνων στο αίμα στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και στη σχέση με τη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης στις γυναίκες. (De Bastos et al., 2014, Mosca et al., 2001)

Τα αιμοπετάλια και τα μεγακαρυοκύτταρα εκφράζουν αμφοτέρους τους υποδοχείς οιστρογόνων ERα και ERβ (ο ERβ κυριαρχεί), στους οποίους τα οιστρογόνα μπορούν να δεσμεύσουν και να ρυθμίσουν τη γονιδιακή μεταγραφή ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων που απαιτούνται στη λειτουργία των αιμοπεταλίων όπως η ιντεγκρίνη β_3 , CD34, παράγοντας προερχόμενος από αιμοπετάλια και NOS. (Miller et al., 2007)

Έχει προταθεί ότι ο ορμονικός κύκλος σε γυναίκες προγεννητικής ηλικίας μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Μερικοί συγγραφείς έχουν παρατηρήσει αυξημένη λειτουργία αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης σε σύγκριση με την ωοθυλακική φάση και έχουν βρει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων προγεστερόνης και της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (Feuring et al., 2002, Skouby and Sidelmann, 2018), ενώ άλλοι δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στις αποκρίσεις συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου. Επιπλέον, οι γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισύλληψη (η οποία περιέχει οιστρογόνα και προγεστογόνο) έχουν μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων και λιγότερη αυθόρμητη συσσωρευση αιμοπεταλίων από εκείνες που δεν λαμβάνουν αντισυλληπτικό. Έτσι, η επίδραση των ορμονών στην δραστηριότητα των αιμοπεταλίων δεν είναι σαφής. (Berlin et al., 2019)

Λίγες καλά ελεγχόμενες μελέτες γήρανσης έχουν θεωρήσει την ορμονική κατάσταση των γυναικών ως συνάρτηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και, ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να εξακριβωθεί η συμβολή των ορμονικών αλλαγών στον

αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο που παρατηρείται με τη γήρανση. Πράγματι, όταν εξετάζουμε τη λειτουργία των αιμοπεταλίων σε γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση, μπορεί να είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι ορμονικοί παράγοντες που ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία από τη διαδικασία γήρανσης στα ίδια τα αιμοπετάλια. Για να εξετάσει την επίδραση της εμμηνόπαυσης στη λειτουργία των αιμοπεταλίων με ελάχιστο αντίκτυπο στην ηλικία, οι Lundberg Slingsby et al. σχεδίασε μια μελέτη στην οποία δημιούργησαν δύο ομάδες γυναικών: γυναίκες με προγεννητική εμμηνόπαυση και πρόσφατες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση διαφορά ηλικίας μεταξύ ομάδων μόλις 4 ετών. Διαπίστωσαν ότι τα αιμοπετάλια από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν μεγαλύτερη τάση συσσωμάτωσης από κλασικούς αγωνιστές από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Έτσι, η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων που προκαλείται από την εμμηνόπαυση μπορεί να συμβάλει στην υπερκινητικότητα των αιμοπεταλίων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε φυσική διαδικασία γήρανσης. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την πλήρη κατανόηση της επίδρασης των οιστρογόνων και των συνεπειών της εμμηνόπαυσης στη λειτουργία των αιμοπεταλίων των γυναικών και της αλληλεπίδρασής τους με τη γήρανση. (Lundberg et al., 2017)

2.2 Αιμοπετάλια και παθολογικές καταστάσεις.

2.2.1. Αθηροσκλήρωση και αιμοπετάλια

Όταν τραυματίζεται η μονοστοιβάδα των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία καλύπτει εσωτερικά όλα τα αγγεία, τότε ενεργοποιείται ο σχηματισμός του θρόμβου. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, υπάρχει περίπτωση να ενεργοποιηθούν και άλλα συστήματα που βρίσκονται εντός του αγγειακού συστήματος με τα πιο σημαντικά να αποτελούν το ανοσοποιητικό σύστημα και τη φλεγμονή. Ταυτόχρονα, τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στην περιοχή της πληγής για να αποκαταστήσουν τη βλάβη και συμμετέχουν τόσο στο σχηματισμό του θρόμβου όσο και στη διαδικασία της φλεγμονής.

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη ασθένεια, που περιλαμβάνει πολύπλοκες διαδικασίες, οι οποίες τελικώς οδηγούν στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας για δεκαετίες. Χαρακτηρίζεται από εναποθέσεις χοληστερόλης,

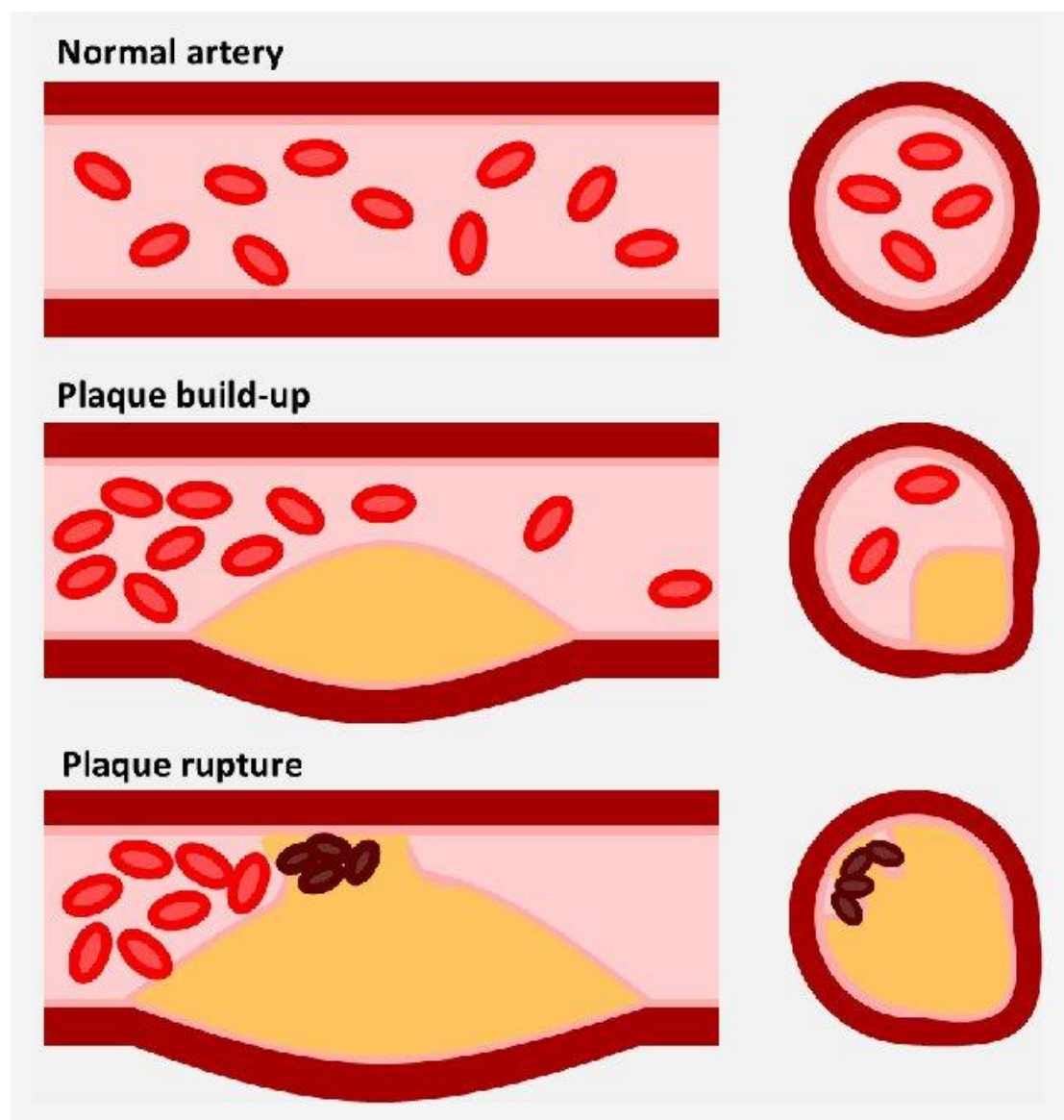
λιπιδίων, ασβεστίου στα τοιχώματα των αρτηριών (Lievens & von Hundelshausen, 2011).

Τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στα πρώτα στάδια αυτής της παθολογικής κατάστασης, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αλλά και στα τελικά στάδια, όπως είναι η ρήξη της ευάλωτης πλάκας. Για παράδειγμα, τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην αθηρογένεση με απελευθέρωση χημειοκινών, σύνδεση της επιφάνειας τους με οξειδωμένη LDL, απευθείας αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων, απελευθέρωση μικροσωματιδίων και παροχή φλεγμονωδών μεσολαβητών. Επιπλέον εντός της αθηρωματικής πλάκας μπορούν να παραμείνουν ενεργοποιημένα για μεγάλο χρονικό διάστημα, παράγοντας προφλεγμονώδη ιντερλευκίνη 1β. Στις σημαντικότερες λειτουργίες συγκαταλέγεται η επαγωγή της συγκέντρωσης των λευκοκυττάρων μέσω απευθείας αλληλεπιδράσεων υποδοχέα – συνδέτη ή έμμεσα μέσω απελευθέρωσης παραγόντων, όπως είναι οι χημειοκίνες (Nording et al., 2015).

Ακόμη τα αιμοπετάλια συνδέονται με την αθηροσκλήρωση και μέσω του συστήματος του συμπληρώματος, που αποτελεί μέρος της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι ιδιαιτέρως σημαντική σε φλεγμονώδεις καταστάσεις που σχετίζονται με βλάβες στα αγγεία και διάφορα συστατικά του συμπληρώματος μπορούν να δεσμευτούν στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς της αναφυλατοξίνης του συμπληρώματος συνδέονται με τα αιμοπετάλια, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Τέλος, όταν η αθηροσκλήρωση έχει οδηγηθεί σε προχωρημένα στάδια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια συνδέονται στην αθηρωματική πλάκα και απελευθερώνουν αιμοσφαιρίνη και σίδηρο, γεγονός που οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της πλάκας. Στη συνέχεια παράγεται ιστικός παράγοντας και μόλις ο πυρήνας των λιπιδίων εκτεθεί στον αυλό, αρχίζει η παραγωγή ινώδους. Ταυτόχρονα, ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια και ο καταρράκτης της πήξης και ακολουθεί η τελική ρήξη της πλάκας.

Επιπλέον, προάγει την πήξη μέσω της αύξησης του ινωδογόνου του ορού, αλλά και με απευθείας δράση στα αιμοπετάλια, των οποίων αυξάνει, τόσο τον αριθμό, όσο και την δραστικότητα (Nording et al., 2015).



Εικόνα 9: Απεικόνιση διαδοχικών σταδίων δημιουργίας πλάκας σε άτομα με αθηροσκλήρωση
https://www.researchgate.net/publication/332468344_Sex_differences_in_atherosclerosis_and_exercise_effects

2.2.2. Καρδιαγγειακές νόσοι

Οι καρδιαγγειακές νόσοι (cardiovascular diseases, CVD) αποτελούν μία από τις αιτίες θανάτου με το μεγαλύτερο ποσοστό παγκοσμίως. Η αιτιολογία και το αποτέλεσμα της νόσου διαφέρει τόσο ανάμεσα στα φύλα λόγω χαρακτηριστικών, όπως είναι οι ορμόνες, το ανοσοποιητικό σύστημα, η έκφραση γονιδίων όσο και ανάμεσα στις γενιές λόγω κοινωνικών και δομικών παραγόντων. Παρόλου που ο μέσος χρόνος

ζωής των γυναικών είναι υψηλότερος συγκριτικά με τους άνδρες, παρατηρούνται αντίθετα αποτελέσματα όσον αφορά τη θνησιμότητα που οφείλεται σε καρδιαγγειακές νόσους, εγκεφαλικά και καρδιομυοπάθειες (40% της συνολικής θνησιμότητας για τους άνδρες και 49% για τις γυναίκες ηλικίας άνω των 65 χρονών). Ανάμεσα στους βιολογικούς παράγοντες κινδύνου, τα αιμοπετάλια έχουν αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως σημαντικοί παράγοντες, αφού η συσσώρευση τους είναι καθοριστική για εγκεφαλικά, θρομβώσεις και καρδιακές προσβολές. (Papapanagiotou et al., 2016)

Το ήπιο έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να είναι αποτέλεσμα της δημιουργίας θρόμβου και επομένως είναι απαραίτητο να γίνει αναφορά στο τρόπο με τον οποίο δημιουργούνται θρόμβοι. Η δημιουργία θρόμβου μπορεί να γίνει είτε στο σημείο που προϋπήρχε η αθηροσκληρωτική πλάκα ή να αποκολληθεί και να εμβολίσει κάποιο περιφερικό αγγείο. Συνήθως ρήξη αθηρωματικής πλάκας εκθέτει το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο στην κυκλοφορία του αίματος, με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια και να προσκολλώνται στην επιφάνεια της πλάκας, να εναποτίθεται ινωδογόνο και να παγιδεύονται κύτταρα του αίματος, που αυξάνει συνεχώς το μέγεθός του και τελικά προκαλεί την απόφραξη του αγγείου. Είναι πιθανό όμως ο θρόμβος να αποκολληθεί από την αθηροσκληρωτική πλάκα και δρώντας ως έμβολο να αποφράξει ένα περιφερικό σημείο της στεφανιαίας αρτηρίας.

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων παίζει η ηλικία και το φύλο. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη αυτών των νοσημάτων αυξάνει, καθώς αυξάνει και ηλικία ενός ανθρώπου, γεγονός που ισχύει και για τις νεότερες ηλικίες, καθώς η ύπαρξη των κακώσεων ινώδους μορφής στις αορτικές και στεφανιαίες αρτηρίες αυξάνει ανάλογα με την ηλικία. με μεγαλύτερη επικράτηση για τις κακώσεις των στεφανιαίων αρτηριών με την πάροδο του χρόνου. (Berenson et al., 1998) Περισσότεροι από τους μισούς που έχουν υποστεί κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο είναι ηλικίας άνω των 65 ετών, ενώ σύμφωνα με την American Heart Association, 19 τέσσερα στα πέντε άτομα που πεθαίνουν από καρδιακή προσβολή είναι πάνω από την ηλικία των 65 ετών. Επιπλέον οι άνδρες διαθέτουν μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τις γυναίκες, με τον κίνδυνο μάλιστα να μεγαλώνει από την ηλικία των 45 ετών και άνω. Στις γυναίκες, ο κίνδυνος αρχίζει να αυξάνεται από την ηλικία των 55 ετών και αργότερα, λόγω της εμμηνόπαυσης και της μη παραγωγής μεγάλης ποσότητας οιστρογόνων που δρουν προστατευτικά για την καρδιά, καθιστώντας την έτσι περισσότερη ευάλωτη. Αντίστοιχα, ο αυξημένος κίνδυνος στους

άνδρες είναι πιθανό να οφείλεται στην απουσία της δράσης οιστρογόνων που μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL, αυξάνοντας τον αριθμό των υποδοχέων της. (Biglu et al., 2016)

2.2.3 Θρομβοπενία και ΙΘΠ

Η θρομβοπενία ή θρομβοκυτταροπενία είναι η παθολογική κατάσταση όπου ο αριθμός των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία του αίματος είναι κατώτερος του φυσιολογικού ($< 150 \times 10^3$ ανά κυβικό χιλιοστό αίματος). Πρόκειται για μία ασθένεια διαταραχής των αιμοπεταλίων που είναι επίκτητη ή συγγενής και μπορεί να προκληθεί από μία ποικιλία αιτιών. Ανάμεσα στα κυριότερα συγκαταλέγονται οι ιογενείς λοιμώξεις που προσβάλλουν τον μυελό των οστών (π.χ. ανεμοβλογιά, ηπατίτιδα C), διάφορα φάρμακα που προκαλούν αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων και η διαταραχή αραίωσης πηκτικών παραγόντων, η οποία μπορεί να προέλθει από την χορήγηση αρκετών μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σύντομο μεταξύ τους χρονικό διάστημα. Επίσης σημαντικός παράγοντας αποτελεί ο σπληνικός εγκλωβισμός, όπου η αυξημένη κατακράτηση αιμοπεταλίων στον σπλήνα μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή σε αλλαγή της λειτουργίας του σπλήνα. Όταν ο σπλήνας διογκώνεται, μπορεί να κατακρατήσει μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων από το σύνηθες και συχνές αιτίες που το προκαλούν αυτό είναι η κίρρωση του ήπατος, λόγω χρόνιας ηπατίτιδας B ή C και διάφοροι καρκίνοι του αίματος. Ανάμεσα στα συμπτώματα αυτής της κατάστασης συμπεριλαμβάνονται η εύκολη πρόκληση εκτεταμένων εκχυμώσεων (μελανιών), η εμφάνιση εξανθήματος συνήθως στο κάτω μέρος των κνημών, η παρατεταμένη αιμορραγία ακόμα και μετά από μικροτραυματισμούς, η αναιτιολόγητη αυθόρμητη αιμορραγία από τα ούλα ή τη μύτη, η παρουσία αίματος στα ούρα ή στα κόπρανα και η βαριά περίοδος στον γυναικείο πληθυσμό (Izak & Bussel, 2014).

Μία ιδιαίτερη και συχνή περίπτωση θρομβοπενίας είναι αυτή της ιδιοπαθούς ή αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας (ΙΘΠ). Πρόκειται για μία αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και αιμορραγία στους βλεννογόνους. Η συχνότητα της νόσου είναι περίπου 100 περιπτώσεις ανά 1.000.000 το χρόνο και αποτελεί την πιο συχνή επίκτητη αιμορραγική διαταραχή στα παιδιά με 4-5 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά το χρόνο. Παρόλο που παλαιότερα θεωρούνταν

ως νεανική κυρίως ασθένεια έχει αποδειχθεί πως στην πραγματικότητα πρόκειται για μία πολύ πιο συχνή ασθένεια στους ενηλίκους άνω των 60 ετών σε σχέση με νεότερους ενήλικες. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή και οξεία (διάρκεια μικρότερη από 6 μήνες) ή χρόνια. Το φύλο και η ηλικία είναι δύο πολύ σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της νόσου. Όσον αφορά τα παιδιά, αυτά προσβάλλονται συνήθως σε νηπιακή ηλικία, δεν εμφανίζουν κάποια υποκείμενη νόσο, για αυτό και αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού και είναι διαταραχή μικρής διάρκειας η οποία αποκαθίσταται στα 2/3 των παιδιών μέσα σε 6 μήνες από τη διάγνωση. Η επίπτωση της ΙΘΠ ανάμεσα στα δύο φύλα είναι ίδια στην νόσο των παιδιών. Αντίθετα, η ΙΘΠ των ενηλίκων είναι συνήθως χρόνια νόσος, απότομης έναρξης, και προσβάλλει πιο συχνά το γυναικείο φύλο με αναλογία 3:1. Η πορφύρα 9 υποχωρεί στα διαστήματα ύφεσης της ΙΘΠ, ωστόσο ο αριθμός των αιμοπεταλίων παραμένει στο ένα τρίτο ή στο μισό της φυσιολογικής τιμής (150.000 ή περισσότερο/ μL), ενώ είναι δυνατόν να πέσει απότομα σε επικίνδυνα χαμηλό επίπεδο (Τσίτουρας, 2011).

Μία τυπική περίπτωση ΙΘΠ αφορά παιδί μικρής ηλικίας (μέση ηλικία 5,7 έτη, το 70% των παιδιών είναι 1-10 ετών) προηγούμενα υγιές που αιφνιδίως παρουσιάζει εκχυμώσεις και πετεχειώδες εξάνθημα. Στα 2/3 των περιπτώσεων προηγείται λίγες μέρες έως αρκετές εβδομάδες (συνήθως 2 εβδομάδες) λοίμωξη, πιο συχνά του ανώτερου αναπνευστικού και σπανιότερα ειδικές ιογενείς λοιμώξεις (ερυθρά, ανεμοβλογιά, παρωτίτιδα, ιλαρά, λοιμώδης μονοπυρήνωση) ή εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς. Εργαστηριακό εύρημα κλειδί στη νόσο είναι η μεμονωμένη συχνά σοβαρή θρομβοπενία, με αιμοπετάλια (ΑΜΠ) (Στειακάκη et al., 2010).

Η διαμεσολαβούμενη από τα αυτοαντισώματα φαγοκυττάρωση των αιμοπεταλίων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΙΘΠ. Τα μακροφάγα εκφράζουν Fc υποδοχείς οι οποίοι προσδένονται ειδικά στην IgG. (Crow & Lazarus, 2003) Ο Fc γ RI, ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας, δεν φαίνεται να έχει κάποιο ρόλο στην ΙΘΠ. Σύνδεση του υποδοχέα Fc γ RIIA με αντι GPIIb/IIIa αντισώματα τα οποία επικαλύπτουν τα αιμοπετάλια πυροδοτεί ένα καταρράκτη ενδοκυττάριας σηματοδότησης μέσω της τυροσινικής κινάσης Syk που οδηγεί στην φαγοκυττάρωση των οψωνινοποιημένων αιμοπεταλίων. Ο Fc γ RIIB είναι ομόλογος με τον Fc γ RIIA, ωστόσο δεν έχει ενδοκυττάρια περιοχή ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) που είναι απαραίτητη για τη μετάδοση του σήματος. Αντίθετα,

πιστεύεται ότι έχει ανασταλτική δράση όταν συνδέεται με το Fc τμήμα του ανοσοσυμπλέγματος.

2.2.4 Θρομβοφιλία

Η θρομβοφιλία ή θρομβοκυττάρωση είναι η παθολογική κατάσταση όπου ο υπέρμετρος πολλαπλασιασμός των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού των οστών οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ($> 450 \times 10^3$ ανά κυβικό χιλιοστό αίματος). Όπως και στην περίπτωση της θρομβοπενίας, μπορεί να είναι και αυτή επίκτητη ή συγγενής και να προκληθεί από μία ποικιλία παραγόντων. Αναλυτικότερα, υπάρχει περίπτωση να προκληθεί από ιστικές φλεγμονές, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κακοήθειες, σπληνεκτομή ή υποσπληνισμό, δρεπανοκυτταρική αναιμία, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές όπως η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, καθώς και από υπερπαραγωγή θρομβοποιητίνης με αποτέλεσμα τη συνεχή ενεργοποίηση του υποδοχέα της Mpl. Το βασικότερο ίσως κλινικό σύμπτωμα είναι αυτό της θρόμβωσης, η οποία εμφανίζεται σε ασυνήθιστες θέσεις, όπως οι νεφρικές ή οι εγκεφαλικές φλέβες, ενώ κάποιες φορές παρατηρείται σπληνομεγαλία, αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των μεγακαρυοκυττάρων χωρίς περαιτέρω μορφολογικές διαταραχές. Ακόμη φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο αποβολής και με επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη, όπως η περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου. Όσον αφορά τις συγγενείς μορφές θρομβοφιλίας, οι πιο συχνοί τύποι είναι αυτοί που εμφανίζονται λόγω υπερβολικής δραστηριότητας ορισμένων πηκτικών παραγόντων, όπως ο παράγοντας V Leiden και η μετάλλαξη της προθρομβίνης, ενώ οι πιο σπάνιες μορφές προκαλούνται από έλλειψη φυσικών αντιπηκτικών, όπως η έλλειψη αντιθρομβίνης III, η έλλειψη πρωτεΐνης C ή S. Όσον αφορά τις επίκτητες θρομβοφιλίες, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, το οποίο είναι μία αυτοάνοση πάθηση που προκαλείται από αντισώματα ενάντια σε συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης, κυρίως το αντιπηκτικό (αντίσωμα) του λύκου, αντισώματα της αντι-καρδιολιπίνης και το αντίσωμα της αντί-β2-γλυκοπρωτεΐνης και σε πολλές περιπτώσεις προκαλεί αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση (Khan & Dickerman, 2006), (Γκόννη, 2017).

2.2.5 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία θεωρείται χρόνια και πολυπαραγοντικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από μεταβολικές και ενδοκρινείς διαταραχές, καθώς και διαταραχές της συμπεριφοράς. Ορίζεται ως η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα και οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνισή της είναι το περιβάλλον και οι γενετικοί παράγοντες. Θεωρείται υποτροπιάζουσα και δύσκολα αντιμετωπίσιμη νόσος και συνδέεται στενά με άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η καρδιαγγειακή νόσος, , το σύνδρομο άπνοιας ύπνου και οι ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι, όπως ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του προστάτη. Όλα αυτά τα προβλήματα που δημιουργούνται την καθιστούν τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά από το κάπνισμα στις ΗΠΑ με σημαντικές επιπτώσεις στην καθημερινή ζωή των ανθρώπων. Η παχυσαρκία έχει δυο τύπους: την κεντρική (σπλαχνική) παχυσαρκία, με αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω τμήμα του σώματος, και την περιφερική παχυσαρκία, με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς ή το συνδυασμό των δύο. Από τις δύο αυτές μορφές, η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί τη νοσογόνο παχυσαρκία, μια και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους δεν οδηγεί υποχρεωτικά σε νόσο, αλλά χρειάζεται να υπάρχει και άλλος παράγοντας κινδύνου.

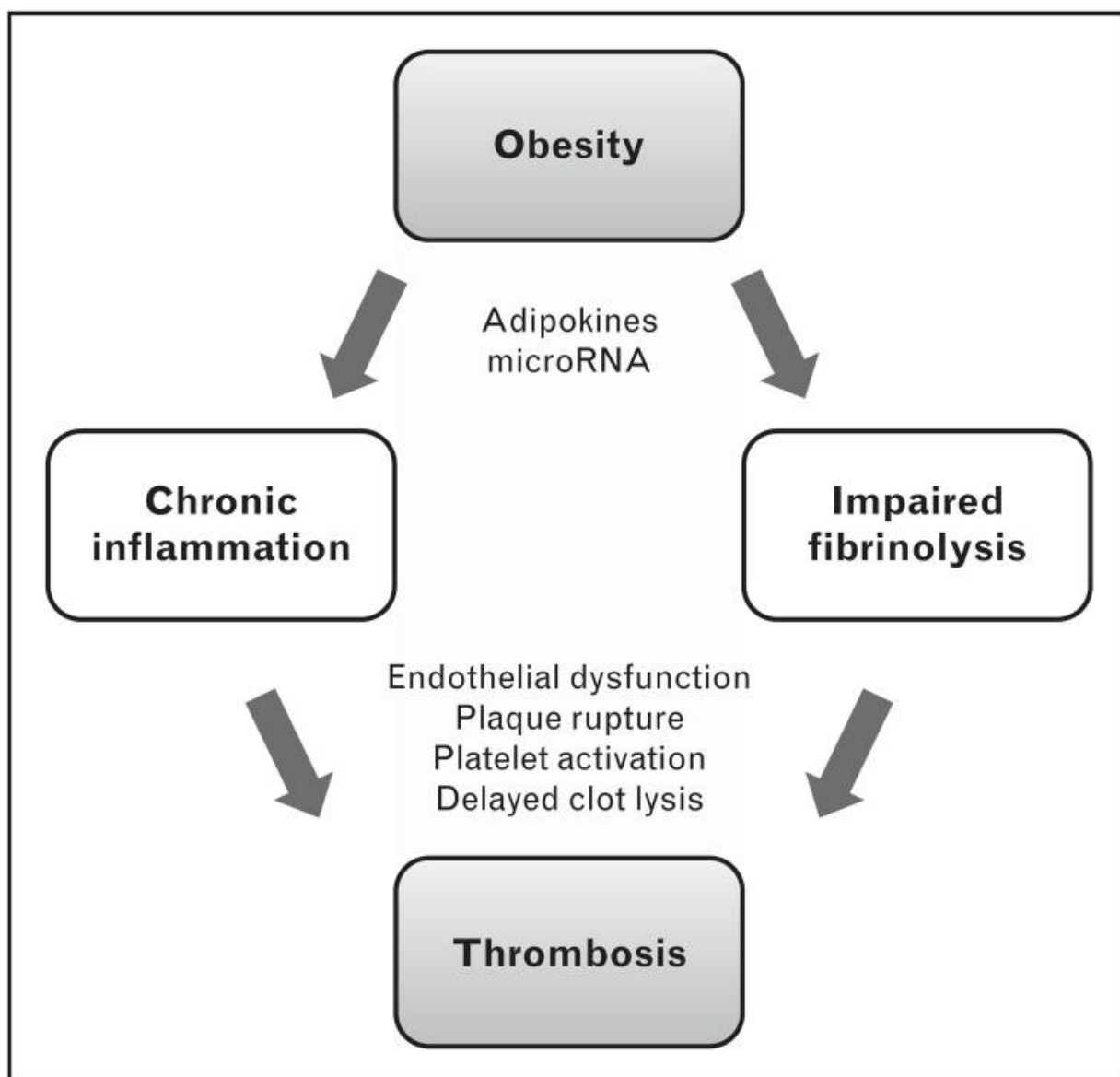
Γενικότερα, υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σχετικά με το αν η παχυσαρκία συνοδεύεται από ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Έχει αποδειχθεί πως ο υποδοχέας της λεπτίνης εκφράζεται σε αιμοπετάλια και ότι η λεπτίνη ενισχύει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων από αγωνιστές. (Nakata et al., 1999) Ο Davi et al. έδειξε ενεργοποίηση αιμοπεταλίων σε παχύσαρκα άτομα με μέτρηση της απέκκρισης των ούρων ενός μεταβολίτη της θρομβοξάνης B2 (TxB2). (Davi et al., 2002) Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες που δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και σε παχύσαρκα ή υπέρβαρα άτομα (Licata et al., 1993), (De Pergola et al., 2008), αναφέροντας μάλιστα μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο πλάσμα β-θρομβογλουβίνης, που αποτελεί δείκτη απελευθέρωσης των αιμοπεταλίων και στο σωματικό βάρος (Douglas et al., 1982).

Ο PAI1 (Plasminogen activator inhibitor-1) επίσης είναι μία πρωτεΐνη της πήξης του αίματος. Σε καταστάσεις φλεγμονής και παχυσαρκίας, τα αυξημένα επίπεδα

του, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση (Fay, 2004). Ο PAI1 είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης σερίνης που δρα εμποδίζοντας την παραγωγή πλασμίνης και συνεπώς και την ινωδόλυση. Η ελαττωμένη ινωδόλυση, σε συνδυασμό με την επαγόμενη από την παχυσαρκία αύξηση των παραγόντων πήξης και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, προδιαθέτουν για αθηρογένεση και κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών θρομβώσεων. Η αύξηση παραγωγής του PAI1, αποδίδεται στην αύξηση της παραγωγής του από τον λιπώδη ιστό και σχετίζεται με τη σπλαχνική παχυσαρκία. Με τη σπλαχνική παχυσαρκία, σχετίζεται και η αύξηση της κυκλοφορίας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα VEGF (vascular endothelial growth factor), ο οποίος επάγει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ αυξάνει και τη διαπερατότητα των αγγείων (Taeye et al., 2005).

Παρόλο που υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα, ο τρόπος με τον οποίο φαίνεται να επιδρά η παχυσαρκία στη δημιουργία θρόμβωσης είναι διττός. Δηλαδή, από την μία πλευρά είναι γνωστό πως πρόκειται για μία συστηματική φλεγμονώδη διαταραχή, ενώ από την άλλη πλευρά οδηγεί σε μειωμένη ινωδόλυση μέσω του παράγοντα PAI1, που αναφέραμε προηγουμένως. Αυτά τα 2 βασικά χαρακτηριστικά οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθελίου, ρήξη της πλάκας, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, δημιουργία θρόμβου, αλλά καθυστερημένη λύση του, με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβωσης σε σημεία που μπορεί να αποτελούν θανάσιμα για τα παχύσαρκα άτομα.(Blokchin & Lentz, 2013)

Επιπλέον έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την παιδική παχυσαρκία και τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Έχει βρεθεί πως υπάρχει μία πολύπλοκη σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία, στον αριθμό των αιμοπεταλίων και στις κυτοκίνες που κυκλοφορούν στο σύστημα. Συγκεκριμένα, τα παχύσαρκα αγόρια εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και αμυλοειδούς του ορού Α (SAA), που χρησιμοποιείται στις κλινικές εξετάσεις για τη διάγνωση και την αξιολόγηση φλεγμονωδών καταστάσεων, σε σύγκριση τόσο με υγιή αγόρια όσο και με παχύσαρκα κορίτσια.(Simoes et al., 2021)



Εικόνα 10: Απεικονιστική περιγραφή των κύριων χαρακτηριστικών της παχυσαρκίας και των μηχανισμών που οδηγούν στη δημιουργία θρόμβωσης (Blokhin & Lentz, 2013)

2.3 Αιμοπετάλια και φαρμακευτική αγωγή

2.3.1. Αιμοπετάλια και ασπιρίνη

Η ασπιρίνη κατατάσσεται στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και έχει τη δυνατότητα να ακετυλιώνει μη αντιστρεπτά το ένζυμο κυκλοοξυγονάση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης της θρομβοξανής A_2 , η οποία είναι υπεύθυνη για τη συσσωμάτωση (ή συσώρευση) των αιμοπεταλίων

(Patrono et al., 1998). Η αντιθρομβωτική δράση της ασπιρίνης έχει αξιολογηθεί σε πολλές κλινικές δοκιμές και έχει αποδειχτεί η συνεισφορά της στην πρόληψη της αρτηριακής φλεβικής θρόμβωσης, του εγκεφαλικού επεισοδίου, του θανάτου σε ασθενείς με παροδικές ισχαιμικές προσβολές, καθώς και μετεγχειρητικών θρόμβων ύστερα από χειρουργική επέμβαση ισχίου. Ωστόσο, σε πολλές μελέτες τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα περιορίστηκαν μόνο στους άνδρες. Στη συγκεκριμένη μελέτη, σε *in vivo* πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια, αποδείχτηκε το αποτέλεσμα αυτό στους άνδρες και πως τα αιμοπετάλια στα αρσενικά ζώα έχουν μεγαλύτερη δραστικότητα στο κολλαγόνο, γεγονός που μπορεί να οφείλεται πως υπάρχει μεγαλύτερη παραγωγή θρομβοξάνης στα αρσενικά συγκριτικά με τα θηλυκά (Kelton et al., 1982).

Υποβλήθηκαν σε μελέτη 378 υγιείς άνθρωποι και 217 ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της και έλαβαν ασπιρίνη για 4 εβδομάδες. Μετρήθηκε η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σε αντίδραση με κολλαγόνο, επινεφρίνη και ADP, 3 ώρες μετά την πρώτη δόση και καθημερινά για 4 εβδομάδες. Σε αρχικό επίπεδο, παρατηρήθηκε πως οι γυναίκες είχαν αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε απόκριση στο κολλαγόνο και στο ADP, αλλά όχι κάποια ιδιαίτερη διαφορά στην επινεφρίνη ή στο PFA. Ενώ, σε πειράματα *ex vivo* που πραγματοποιήθηκαν σε έκθεση αιμοπεταλίων σε ασπιρίνη, δεν υπήρχε καμία διαφορά ανάμεσα στα 2 φύλα. Ωστόσο, 3 ώρες μετά την πρώτη δόση ασπιρίνης, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων εμποδίστηκε σε μεγαλύτερο βαθμό σε αντίδραση με την επινεφρίνη και σε μικρότερο βαθμό με το κολλαγόνο. Μάλιστα, ύστερα από το πέρας και των 4 εβδομάδων, οι γυναίκες εμφάνισαν μείωση της αναστολής των αιμοπεταλίων σε απόκριση στην επινεφρίνη και στην ADP σε αντίθεση με τους άντρες (Friede et al., 2020).

Σε μια άλλη μελέτη φάνηκε πως η ασπιρίνη έχει αντιθρομβωτική δράση σε δόσεις της τάξης των 100 και 75 mg/d, ενώ η δραστικότητα της ως αντιθρομβωτικός παράγοντας μπορεί να συνεχιστεί και σε χαμηλότερες δόσεις όπως αυτές της τάξης των 30 mg/d. Επίσης, παρατηρήθηκε πως σε δόσεις των 75 mg/d η ασπιρίνη έχει τη δυνατότητα να μειώνει τα ποσοστά των εγκεφαλικών σε άτομα που πάσχουν από παροδική εγκεφαλική ισχαιμία καθώς και μετεγχειρητικά σε άτομα που έχουν υποστεί

καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Παράλληλα η ίδια δόση φαίνεται να συμβάλει σημαντικά στη μείωση της πιθανότητας ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ασταθή ή χρόνια σταθερή στηθάγχη (Hirsh et al., 1995) .

2.3.2. Αιμοπετάλια και Αντιβιοτικά-Αντιμικροβιακά

Πέραν της ασπιρίνης και της ομάδας των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση και διάφορων κατηγοριών αντιβιοτικών και αντιμικροβιακών με τα αιμοπετάλια.

Η χλωροκίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πλασμοδίου που προκαλεί την ελονοσία . Τόσο η ίδια όσο και το παράγωγό της, η υδροξυχλωροκίνη, έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και κατ' επέκταση τη δημιουργία θρόμβων στις χορηγούμενες συγκεντρώσεις τους (Patrono et al., 1998).

Η G-Πενικιλίνη και τα παράγωγά της έχει αποδειχθεί ότι παρεμποδίζουν την πήξη του αίματος και τη δημιουργία θρόμβων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω παρεμπόδισης των ιδιοτήτων των αιμοπεταλίων όπως είναι η προσκόλληση και η συσώρευση. Σε μεγάλες δοσολογίες τα αντιβιοτικά αυτής της ομάδας λειτουργούν ως αντιθρομβωτικοί παράγοντες και πολλές φορές έχει παρατηρηθεί αυξημένη αιμορραγία σε ασθενείς που τα λαμβάνουν όταν είναι υπό θεραπεία για συγκεκριμένες ασθένειες (Patrono et al., 1998) .

2.3.3. Αιμοπετάλια και άλλα φάρμακα

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που φαίνεται να αλληλεπιδρούν και να επηρεάζουν τα αιμοπετάλια είναι και οι πυριμιδοπυριμιδίνες. Κάποια από τα φάρμακα αυτής της ομάδας έχουν τη δυνατότητα να παρεμποδίζουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων παρεμβαίνοντας στο μονοπάτι του ADP. Παράλληλα από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε αιμοπετάλια χοίρων παρατηρήθηκε πως μια μερίδα των φαρμάκων αυτών φαίνεται να αναστέλλουν και τις ιδιότητες προσκόλλησης των αιμοπεταλίων ενώ άλλα φάνηκαν να μην έχουν αυτή την δυνατότητα. Οι πυριμιδοπυριμιδίνες καταστέλλουν τη φωσφοδιεστεράση των αιμοπεταλίων που είναι

υπεύθυνη για την μετατροπή του cAMP σε ATP. Λόγω αυτού εικάζεται πως η επίδραση τους στα αιμοπετάλια πιθανό να οφείλεται στα υψηλά επίπεδα του κυκλικού AMP καθώς σε μεγάλες συγκεντρώσεις του μορίου αναστέλλονται πολλές από τις ιδιότητες των αιμοπεταλίων (Patrono et al., 1998).

Οι προσταγλανδίνες και πιο συγκεκριμένα η προσταγλανδίνη E1 (PGE₁) θεωρείται ένας από τους ισχυρότερους αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Παρ' όλα αυτά λόγω του γρήγορου μεταβολισμού της από τον οργανισμό και συγκεκριμένα από την κυκλοφορία του αίματος, καθώς και της μειωμένης δόσης που χρησιμοποιείται για την αποφυγή παρενεργειών είναι δύσκολο να παρατηρηθούν *in vivo* οι επιδράσεις της πάνω στις ιδιότητες των αιμοπεταλίων.

Η προσταγλανδίνη E1 εμποδίζει την ικανότητα προσκόλλησης των αιμοπεταλίων πιθανώς μέσω της ιδιότητας της να παρεμβάλλεται στη διαδικασία αλλαγής σχήματος τους. Φαίνεται να χρειάζεται υψηλότερη συγκέντρωση της ουσίας για να επιτευχθεί η δράση της προσταγλανδίνης ως προς την αλλαγή του σχήματος των κυττάρων σε σχέση με αυτή που απαιτείται για την αναστολή της συσσώρευσης τους. Επίσης η προσταγλανδίνη E1 έχει την ικανότητα να απελευθερώνει τα αιμοπετάλια που συσσωρεύονται λόγω θρομβίνης και να τα επαναφέρει στο αρχικό τους σχήμα. Η δράση της προσταγλανδίνης E1 είναι πιθανό να επηρεάζεται και από την ικανότητα της να προκαλεί αύξηση των επιπέδων του κυκλικού AMP μέσω της αδενυλικής κυκλάσης (Patrono et al., 1998).

Η λιδοφλαζίνη (Lidoflazine) αποτελεί έναν εκλεκτικό αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης ενώ έχει και αγγειοδιασταλτική δράση (PubChem, n.d.). Ανάλογα με τη δοσολογία της επιφέρει και διαφορετικές αλλαγές στα αιμοπετάλια. Σε μεγάλες συγκεντρώσεις φαίνεται να παρεμποδίζει τη δράση της φωσφοδιεστεράσης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του κυκλικού AMP στα αιμοπετάλια, ενώ σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες της τάξης του 1μM προκαλεί τόσο απώλεια σεροτονίνης όσο και αδυναμία επαναπρόσληψης της. Σε ενδιάμεσες συγκεντρώσεις της τάξης των 50μM η λιδοφλαζίνη έχει την ικανότητα να αναστέλλει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων (Patrono et al., 1998).

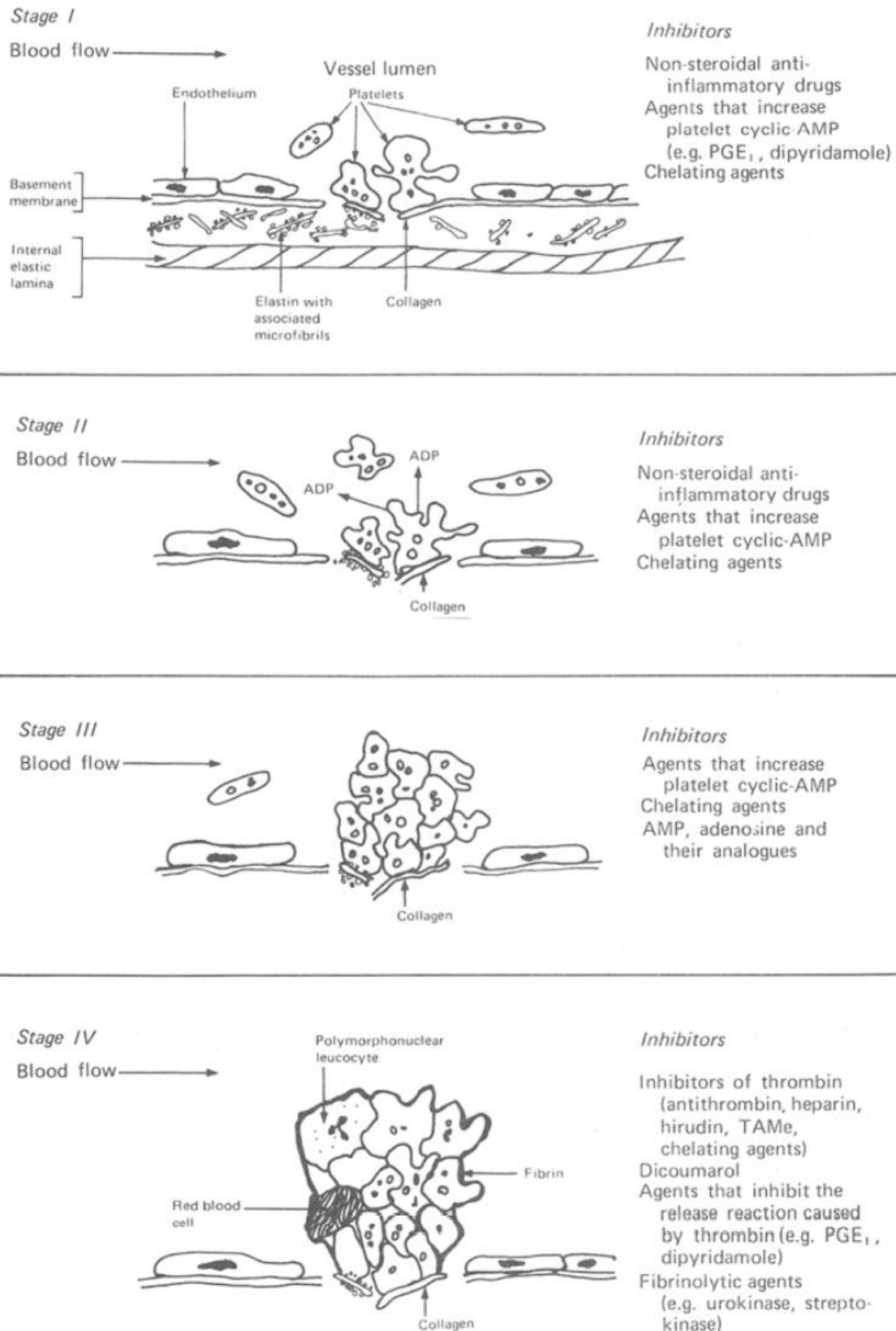
Μερικά ακόμη φάρμακα που έχουν τη δυνατότητα παρεμβολής στις ιδιότητες των αιμοπεταλίων και συγκεκριμένα παρεμποδίζουν τη συσσώρευση τους είναι τα

διουρητικά καθώς και μερικά γενικά αναισθητικά όπως η μεθοξυφλουράνη και η αλοθάνη (Patrono et al., 1998).

Η ηπαρίνη είναι ένας σημαντικός αντιπηκτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται ευρέως καθώς παρεμποδίζει τη δράση της θρομβίνης στα αιμοπετάλια. Έχει τη δυνατότητα να παρεμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, να αποτρέπει τη ροή των διαδικασιών που οδηγούν στη δημιουργία θρόμβου και να παρατείνει την επιβίωση τους (Patrono et al., 1998).

Με τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν και οι παράγοντες αποκλεισμού των αδρενεργικών υποδοχέων. Αυτοί χωρίζονται σε α και β. Στην ομάδα των α - αδρενεργικών χρησιμοποιούνται ουσίες όπως η φαιτολαμίνη που σε χαμηλές συγκεντρώσεις έχουν την ικανότητα να παρεμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αντίστοιχα η προπρανολόλη (propranolol) που ανήκει στους παράγοντες αποκλεισμού των β - αδρενεργικών υποδοχέων είχε επίσης παρόμοια δράση καθώς καταστέλλει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που ενεργοποιείται μέσω της αδρεναλίνης (Patrono et al., 1998).

Μερικά ακόμη φάρμακα τα οποία αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια είναι οι αντισεροτονινικοί παράγοντες. Όπως και στα περισσότερα φάρμακα που αναφέρθηκαν, οι παράγοντες αυτοί στοχεύουν στην παρεμπόδιση της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων καθώς και την αναστολή επαναπρόσληψης σεροτονίνης από αυτά (Patrono et al., 1998).



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση της δημιουργίας θρόμβου σε μία αρτηρία. Δεξιά αναφέρονται οι ανασταλτικοί παράγοντες που μπορούν να επιδράσουν σε καθένα από τα στάδια σχηματισμού του θρόμβου. (Patrono et al., 1998)

2.4 Αιμοπετάλια και Διατροφή

2.4.1. Παρεμβάσεις της διατροφής στα αιμοπετάλια.

Στο πλαίσιο της πρόληψης και θεραπείας των διαφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες αιμοπεταλίων, κυρίως με τη μορφή φαρμάκων. Κάθε φάρμακο συνήθως επηρεάζει μόνο μία από τις οδούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, πολλά από τα επί του παρόντος εγκεκριμένα φάρμακα, παρουσιάζουν αναπόφευκτες παρενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές και αιμορραγία, οι οποίες μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητά τους. Προκειμένου να επιτευχθεί μια βέλτιστη ισορροπία μεταξύ της αποτελεσματικότητας μίας θεραπείας και των παρενεργειών που μπορεί να προκαλέσει, έχουν προταθεί νέες θεραπευτικές επιλογές, οι οποίες περιλαμβάνουν μια πιο εξατομικευμένη θεραπεία καθώς και την εισαγωγή αποτελεσματικών διαιτητικών παρεμβάσεων, οι οποίες γενικά προκαλούν ελάχιστες ή καθόλου παρενέργειες. Οι διατροφικές αυτές παρεμβάσεις, μπορούν να ωφελήσουν όχι μόνο τα άτομα που έχουν άμεση ανάγκη για θεραπεία αιμοπεταλίων, αλλά και αυτά που βρίσκονται σε κίνδυνο για την ανάπτυξη ή την εξέλιξη μιας νόσου, μέσα από την πρόληψη και την καθυστέρηση της εμφάνισης και εκδήλωσης της νόσου. (Bachmair et al., 2014)

Διάφορες μελέτες παρατήρησης αλλά και μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά από συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις, όπως για παράδειγμα η μεσογειακή διατροφή, η διατροφή που είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά ή η συμπλήρωση της διατροφής με ιχθυέλαιο (McEwen, 2014, Mozaffarian, 2016). Μια πιθανή εξήγηση των ευεργετικών αυτών επιδράσεων είναι ότι αυτές οι διατροφικές παρεμβάσεις επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. (Bachmair et al., 2014) Για παράδειγμα οι Din et al βρήκαν ότι η συμπλήρωση της διατροφής με ιχθυέλαιο (ή λιπαρά ψάρια) μειώνει την συσσωμάτωση αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων στον άνθρωπο, ενώ έρευνες έχουν δείξει ότι πολλά διαιτητικά συστατικά, όπως για παράδειγμα τα ψάρια, οι ντομάτες, τα λαχανικά, το σκόρδο, τα κρεμμύδια, το κακάο, τα μανιτάρια, το ελαιόλαδο, τα φρούτα και τα λαχανικά πλούσια σε νιτρικά, καθώς και μεμονωμένες βιταμίνες και λιπαρά

οξέα, αναστέλλουν την προσκόλληση, την ενεργοποίηση και τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, με διαφορετικούς τρόπους. (Din et al., 2008).

2.4.2 Τρόφιμα και αιμοπετάλια.

Δεδομένου ότι τόσο η μεσογειακή διατροφή, όσο και οι διατροφές πλούσιες σε κατανάλωση λαχανικών, φρούτων και ψαριών, έχουν βρεθεί ότι μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νόσων, καρκίνου, ανάπτυξης παχυσαρκίας και άλλων νοσηρών καταστάσεων (Ruiz and Hernandez, 2014), υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες έχουν αναλύσει κατά πόσο τα μεμονωμένα συστατικά των προαναφερθέντων διατροφικών παρεμβάσεων, μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με χρόνιες νόσους.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι η συμπλήρωση της διατροφής με ιχθυέλαιο ή η συχνή κατανάλωση ψαριού, αναστέλλουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και δεν έχουν παρενέργειες, όμως τα θετικά αυτά αποτελέσματα δεν βρέθηκε να ισχύουν για το ελαιόλαδο (Violi et al., 2010). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν και έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα καθώς έχουν δείξει ότι η λήψη συμπληρώματος ιχθυελαίου έχει όχι μόνο ανασταλτική επίδραση της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων αλλά και αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα (Jerling et al., 2003).

Το κρασί ως πηγή πολυφαινόλων, έχει μελετηθεί ως προς την επίδραση του στα αιμοπετάλια σε ασθενείς με κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νόσων και καρκίνου. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σχετικών ερευνών ο McEwen, βρήκε ότι η μακροπρόθεσμη πρόσληψη οίνου σχετίζεται με την αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στους ανθρώπους. Άλλες πηγές πολυφαινόλων, όπως οι χυμοί σταφυλιού, τα μούρα, το ρόδι, τα μήλα, το σκόρδο, το κρεμμύδι, το τσάι, το κακάο, η ντομάτα και το σκόρδο, έχουν επίσης διερευνηθεί για να ελεγχθεί η αντι-αιμοπεταλιακή δράση τους στον άνθρωπο, ωστόσο τα θετικά αποτελέσματα είναι συνεπή μόνο για τον χυμό σταφυλιών και το κακάο. (McEwen, 2014).

2.4.3. Συστατικά τροφίμων και αιμοπετάλια

Το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια έχει εστιαστεί στην επίδραση των συστατικών των τροφίμων στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί κυρίως γύρω από τα ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τις πολυφαινόλες. Πολλές έρευνες υποδηλώνουν ότι τα διαιτητικά λιπαρά οξέα είναι ικανά να επηρεάσουν τη λειτουργία των ανθρώπινων αιμοπεταλίων *in vitro* και *in vivo*. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την επαγόμενη από αγωνιστές συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, ενώ τα κορεσμένα λιπαρά οξέα και τα *trans* λιπαρά οξέα έχουν την τάση να αυξάνουν την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων (Bachmair et al., 2014). Οι Violi, Pignatelli και Basili, βρήκαν ότι τα ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αναστέλλουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και δεν έχουν παρενέργειες, όμως τα θετικά αυτά αποτελέσματα δεν βρέθηκαν για το α -λινολενικό οξύ, ούτε για το ελαϊκό οξύ. Έχει βρεθεί ότι η λήψη ω -3 λιπαρών οξέων για μία μέση περίοδο 4 έως 12 εβδομάδων αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που επάγεται από το κολλαγόνο και την ADP και τα αποτελέσματα είναι πιο έντονα σε υγιή άτομα (Gao et al., 2013). Η μελέτη των μηχανισμών της επίδρασης αυτής, δείχνει ότι ιδιαίτερα τα ισομερή 9*cis* και 11*trans* CLA εμποδίζουν την ενεργοποίηση και τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων *in vitro*, και ενδεχομένως εμφανίζουν αντιπηκτικές ιδιότητες (Bachmair et al., 2014).

Οι ευεργετικές επιδράσεις των διαιτητικών πολυφαινολών στην λειτουργία των αιμοπεταλίων σε ανθρώπους έχουν επίσης παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες. Οι πολυφαινόλες, αποτελούν δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών και βρίσκονται σε ένα ευρύ φάσμα τροφίμων και ποτών (Ostertag et al., 2010). Ειδικότερα, οι φλαβονόλες, οι φλαβόνες και οι ισοφλαβόνες έχουν δείξει πιο σημαντική βιοδραστικότητα *in vitro* από ότι οι ενώσεις των άλλων υποκατηγοριών φλαβονοειδών. Εκτός από την καρβονυλική ομάδα C4 των φλαβονοειδών, η κατανομή και ο αριθμός των ομάδων υδροξυλίου και / ή μεθοξυλίου είναι άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στη βιοδραστικότητα (Bachmair et al., 2014).

Η διερεύνηση των μηχανισμών της βιοδραστικότητας, δείχνει ότι τα φλαβονοειδή αυξάνουν τη σύνθεση του NO, μειώνουν την έκκριση των μορίων προσκόλλησης από το ενδοθήλιο και έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες δέσμησης ριζών (Del Rio et al., 2013). Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητα πολλών πολυφαινολών είναι φτωχή

και δεν είναι σαφές εάν μπορούν να ληφθούν επαρκείς ποσότητες με διαιτητικά μέσα για την άσκηση προστατευτικών αποτελεσμάτων (Ostertag et al., 2010).

Έχουν επίσης ερευνηθεί κάποιες βιταμίνες για την επίδραση τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες, και ιδιαίτερα η βιταμίνη E, έχουν μελετηθεί σε μελέτες παρέμβασης για να διαπιστωθεί εάν μπορούν να αποτρέψουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Παλαιότερες έρευνες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη E με την αντιοξειδωτική της δράση εμποδίζει τη διάδοση της αντίδρασης των ελευθέρων ριζών, ωστόσο μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, έδειξε ότι η συμπλήρωση βιταμίνης E δεν επηρεάζει ευνοϊκά την αγγειακή έκβαση σε ασθενείς με χαμηλό ή υψηλό κίνδυνο αγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο υπάρχουν κάποια ευρήματα που υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη E έχει ανασταλτική επίδραση στα αιμοπετάλια ασθενών με καρκίνο, το οποίο όμως απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (Violi et al., 2010).

Η βιταμίνη C είναι ένα άλλο αντιοξειδωτικό μόριο που έχει διερευνηθεί για να διαπιστωθεί αν διαθέτει αντι-αιμοπεταλιακή δράση. Η βιταμίνη C είναι ένα άμεσο αντιοξειδωτικό επειδή καταστέλλει τις ρίζες υπεροξειδίου. Στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν ρίζες υπεροξειδίου που με τη σειρά τους φαίνεται να είναι υπεύθυνες για την διάδοση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (McEwen, 2014)

Τέλος η επίδραση ενός μείγματος βιταμινών όπως οι βιταμίνες E, C και β-καροτένιο ή / και σελήνιο ή ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει διερευνηθεί στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, κυρίως σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και παρατηρήθηκε ανασταλτική επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων (Violi et al., 2010).

2.4.4. Η επίδραση της διατροφής στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και στην πήξη.

Υπάρχουν πολλές δίαιτες που έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία. Αυτές περιλαμβάνουν τη μεσογειακή διατροφή, χορτοφαγικές δίαιτες, γλυκαιμικό δείκτη και δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά.

2.4.4.1. Μεσογειακή διατροφή.

Η μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από άφθονα φρούτα, λαχανικά, ψωμιά και άλλες μορφές δημητριακών, φασολιών, ξηρών καρπών, σπόρων και ψαριών. Το ελαιόλαδο είναι η κύρια πηγή λίπους. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα (κυρίως το τυρί και το γιαούρτι) και τα πουλερικά καταναλώνονται σε χαμηλές έως μέτριες ποσότητες. Το κόκκινο κρέας καταναλώνεται σε χαμηλές ποσότητες και (ειδικά το κόκκινο) κρασί καταναλώνεται σε χαμηλές έως μέτριες ποσότητες, συνήθως με γεύματα. Τα φρέσκα φρούτα είναι το τυπικό καθημερινό επιδόρπιο. Η μεσογειακή διατροφή, πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και α-λινολενικό οξύ, μείωσε ουσιαστικά τον αριθμό των καρδιακών θανάτων για έως και 4 χρόνια.

2.4.4.2. Χορτοφαγική διατροφή.

Οι χορτοφαγικές δίαιτες δεν περιέχουν κρέας, πουλερικά ή ψάρια. Τα φυτικά τρόφιμα μπορούν να παρέχουν α-λινολενικό οξύ αλλά στερούνται των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας - εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA). Μελέτες αναφέρουν ότι η ολική χοληστερόλη, η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και η αρτηριακή πίεση είναι χαμηλότερες στους χορτοφάγους από ό, τι στους μη χορτοφάγους. Επιπλέον, η θνησιμότητα από ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις έχει αναφερθεί ότι είναι χαμηλότερη στους χορτοφάγους σε σύγκριση με τους μη χορτοφάγους. Μία δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λαχανικά, όσπρια και φρούτα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών στον ευρωπαϊκό διαβητικό πληθυσμό. Παρακολούθησε μια ομάδα 10.449 συμμετεχόντων με αυτοαναφερόμενο διαβήτη στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και τη Διατροφική Μελέτη για 9 χρόνια. Η αύξηση της συνολικής πρόσληψης λαχανικών, οσπρίων και φρούτων 80 g / ημέρα συσχετίστηκε με σχετικό κίνδυνο θανάτου (RR) από όλες τις αιτίες 0,94 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 0,90-0,98). Τα λαχανικά, τα όσπρια και τα φρούτα φάνηκαν να έχουν αντίκτυπο ειδικά στη θνησιμότητα CVD (RR, 0,88 [95% CI, 0,81-0,95]). Σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης λινελαϊκού οξέος αιμοπεταλίων και μείωση της συγκέντρωσης αραχιδονικού οξέος αιμοπεταλίων (AA) παρατηρήθηκε σε χορτοφάγους. Η πρόσληψη πράσινων φυλλωδών λαχανικών και πλούσιων σε βιταμίνη C φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης CHD τόσο στους άνδρες όσο και

στις γυναίκες. Τα πιθανά ευεργετικά συστατικά στα φρούτα και τα λαχανικά περιλαμβάνουν αντιοξειδωτικές βιταμίνες, φυλλικό οξύ, φυτικές ίνες και ανόργανα άλατα όπως το κάλιο. Τα φλαβονοειδή, συμπεριλαμβανομένης της κουερσετίνης, αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία φυσικών πολυφαινολικών ενώσεων που βρίσκονται σε διάφορα φρούτα και λαχανικά. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι δίαιτες πλούσιες σε φλαβονοειδή μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο αρτηριοθρόμβωσης

2.4.5. Η επίδραση των θρεπτικών συστατικών στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και στην πήξη

Υπάρχουν πολλά θρεπτικά συστατικά που έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα μούρα, η καφεΐνη, η σοκολάτα, το σκόρδο, το τζίντζερ, τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), το κρεμμύδι και η ντομάτα. (McEwen, 2014)

2.4.5.1. Μούρα

Διενεργήθηκε μία τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμαστική παρέμβαση 8 εβδομάδων με δύο άτομα ομάδες θεραπείας. Η ομάδα μούρων κατανάλωναν 100 γραμμάρια μούρα συν έναν χυμό μούρων καθημερινά. Για τον έλεγχο της ενεργειακής πρόσληψης, η ομάδα ελέγχου κατανάλωσε 2 dL ζάχαρη-νερό και 100 γραμμάρια κουάκερ γεύμα καθημερινά. Η κατανάλωση μούρων ανέστειλε σημαντικά τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Στο τέλος της περιόδου παρέμβασης των 8 εβδομάδων, οι χρόνοι κλεισίματος παρατάθηκαν κατά 11,0% στην ομάδα μούρων, ενώ στην ομάδα ελέγχου, οι χρόνοι κλεισίματος μειώθηκαν κατά 1,4%. Η παρέμβαση δεν είχε σημαντική επίδραση στον χρόνο κλεισίματος του CEPI ή στους π्लाσμιο-δείκτες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, πήξης ή ινωδολύσεως. (Erlound et al., 2008)

2.4.5.2. Τα προϊόντα κακάου και σοκολάτας

Τα προϊόντα κακάου και σοκολάτας υπήρξαν λιχουδιές εδώ και χρόνια. Η κατανάλωση ποτού κακάου είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της επαγόμενης από επινεφρίνη ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Η κατανάλωση κακάου κατέστειλε την

ενεργοποίηση αιμοπεταλίων που διεγείρεται από ADP και αδρεναλίνη σε υγιείς εθελοντές που είχαν είτε κακάο, ποτό ελέγχου που περιέχει καφεΐνη ή νερό. (Rein et al., 2000) Ο σχηματισμός μικροσωματιδίων αιμοπεταλίων μειώθηκε 2 και 6 ώρες μετά την κατανάλωση κακάου, αλλά αυξήθηκε μετά την κατανάλωση καφεΐνης και νερού. Δεκαέξι υγιείς ενήλικες κατανάλωναν μόνο ασπιρίνη (81 mg), 300 mL ποτό κακάο (18,75 g πλούσιο σε of flavanol cocoa pow-der) μόνο του ή ασπιρίνη συν κακάο. Οι συγκεντρώσεις της επικατεχίνης στο πλάσμα κορυφώθηκαν περίπου 2 ώρες μετά την κατανάλωση είτε ποτού κακάου είτε ασπιρίνης συν ποτού κακάου. Μετά από 6 ώρες, το κακάο ανέστειλε τη λειτουργία των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την αδρεναγραμμή. Η επαγόμενη από αδρεναλίνη λειτουργία αιμοπεταλίων παρεμποδίστηκε 2 και 6 ώρες μετά την ασπιρίνη και μετά την ασπιρίνη συν το κακάο. Η διεγερμένη με αδρεναλίνη έκφραση P-σελεκτίνης παρεμποδίστηκε από την ασπιρίνη στις 6 ώρες και μετά από 2 και 6 ώρες από την ασπιρίνη συν το κακάο. Δύο ώρες μετά την κατανάλωση, η μαύρη σοκολάτα μείωσε την προσκόλληση των αιμοπεταλίων που εξαρτάται από τη διάτμηση, ενώ παρέμεινε αδιάλειπτη μετά την κατάποση της σοκολάτας ελέγχου. Δύο ώρες μετά την κατάποση της μαύρης σοκολάτας, η διάμετρος της στεφανιαίας αρτηρίας αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0,01$), ενώ δεν υπήρχε αλλαγή με τη σοκολάτα ελέγχου. (Pearson et al., 2002)

Είκοσι υγιή άτομα και 20 καπνιστές χορηγήθηκαν τυχαία για να λάβουν 40 γραμμάρια σκοτεινού (κακάο > 85%) ή γαλακτοκομική σοκολάτα (κακάο < 35%) σε μια μονά-τυφλή διασταυρούμενη μελέτη. Μετά την πρόσληψη μαύρης σοκολάτας, το οξειδωτικό στρες των αιμοπεταλίων άλλαξε σε καπνιστές αλλά όχι σε υγιή άτομα. Οι καπνιστές εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα ενεργών μορφών οξυγόνου στα αιμοπετάλια (ROS) και ενεργοποίηση της νικοτιναμιδο-αδενίνο-φωσφο-δινουκλεοτιδίου και αύξησαν το νιτρικό οξύδιο των αιμοπεταλίων 2 ώρες μετά την κατανάλωση σοκολάτας. (Kurtz et al., 2012) Επιπλέον, μετρήθηκε η πρόσληψη αιμοπεταλίων που προκλήθηκε από κολλαγόνο. Εν συντομία, τα πλούσια σε αιμοπετάλια δείγματα πλάσματος επωάστηκαν για 30 λεπτά στους 37 ° C με ή χωρίς βαθμίδες δόσης επικατεχίνης (0,1-10μm), κατεχίνης (0,1-10μm) ή συνδυασμού επικατεχίνης και κατεχίνης (0,1-10μm), πριν από την ενεργοποίηση με κολλαγόνο (6μg / mL). Οι διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκλήθηκε από κολλαγόνο μετρήθηκε για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, σε κάθε κυψελίδα προστέθηκε ίσο μέρος των μη επεξεργασμένων αιμοπεταλίων, γεγονός που αύξησε την

πυκνότητα του διαλύματος που οδηγεί σε μείωση της μεταφοράς φωτός. Η συσσωμάτωση του τμήματος αιμοπεταλίων που προστέθηκε πρόσφατα παρουσία υπάρχοντος συσσωματώματος μετρήθηκε για 5 λεπτά και εκφράστηκε ως ποσοστό της συσσωμάτωσης που είχε αρχικά επιτευχθεί. Η κατανάλωση μαύρης σοκολάτας μείωσε την πρόσληψη αιμοπεταλίων σε καπνιστές αλλά όχι σε υγιή άτομα. Σε μια άλλη μελέτη, υγιή άτομα κατανάλωναν 100 g μαύρης σοκολάτας (70% κακάο και παρείχαν 700mg φλαβονοειδών) καθημερινά για μία εβδομάδα. (Worthley et al., 2010)

2.4.5.3. Καφές, καφεΐνη και ενεργειακά ποτά

Τα ποτά με καφεΐνη, όπως ο καφές, είναι μερικά από τα πιο δημοφιλή ποτά που καταναλώνονται παγκοσμίως. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν την ύπαρξη σχέσης σχήματος U μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ο χαμηλότερος κίνδυνος CVD φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλή κατανάλωση καφέ (λιγότερο από ένα φλιτζάνι την ημέρα) ή με υψηλή κατανάλωση (περισσότερο από ή ίσο με τέσσερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα). (Gartside et al., 1993) Μια διασταυρούμενη μελέτη διερεύνησε την επίδραση του καφέ στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Σε δύο διαφορετικές συνεδρίες, 10 υγιή άτομα έπιναν 200 mL καφέ, που περιείχε 180 mg καφεΐνης ή μια κάψουλα καφεΐνης (180 mg) με 200 mL νερό ως δείγμα ελέγχου. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων μετρήθηκε κατά την έναρξη και 30 και 60 λεπτά μετά την κατανάλωση καφέ ή τον έλεγχο της καφεΐνης. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από κολλαγόνο και AA (30 λεπτά [$p < 0,05$] και 60 λεπτά [$p < 0,05$] αναστέλλεται σημαντικά μετά την κατανάλωση καφέ, αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων που προκαλείται από ADP. Ο έλεγχος της καφεΐνης δεν επηρέασε τη συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκλήθηκε από τους τρεις διαφορετικούς αγωνιστές. Σημαντική αύξηση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων που προκαλείται από ADP ($1 \mu\text{mol} / \text{L}$) βρέθηκε 1 ώρα μετά την κατανάλωση 250 mL ενός ποτού ενέργειας χωρίς ζάχαρη. Δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην ομάδα ελέγχου. Η μέση αρτηριακή πίεση αυξήθηκε σημαντικά μετά την κατανάλωση ενεργειακού ποτού, σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($p < 0,05$). (Natella et al., 2008, Worthley et al., 2010)

2.4.5.4. Σκόρδο

Το σκόρδο χρησιμοποιείται ιατρικά για αιώνες, ιδίως για τη μείωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, για υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και για την αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σκόρδου και της εξέλιξης της CVD. Η συσσωμάτωση αιμοπεταλίων δοκιμάστηκε πριν και μετά την κατανάλωση σκόρδου. Κάθε κάψουλα περιείχε λάδι ισοδύναμο με 1 g ακατέργαστου σκόρδου. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων προκλήθηκε χρησιμοποιώντας τους αγωνιστές ADP, κολλαγόνο και επινεφρίνη. Δοκιμάστηκαν αρκετές δόσεις σκόρδου 4 ώρες μετά την κατανάλωση με περιόδους έκπλυσης 5 ημερών. Αυτές οι δόσεις περιελάμβαναν 6, 8, 10 και 14 g. Η ανασταλτική δράση του σκόρδου παρατηρήθηκε μόνο σε συσσωμάτωση που προκλήθηκε από επινεφρίνη σε δόσεις 8, 10 και 14 g. (Khatua et al., 2013) Στη μακροχρόνια μελέτη, σε 5 υγιείς άνδρες και 10 ασθενείς (40-60 ετών) με στεφανιαία νόσο (CAD) χορηγήθηκαν 2 g σκόρδου τρεις φορές την ημέρα για περίοδο 1 μήνα. Στο τέλος αυτής της περιόδου, η συσσωμάτωση αιμοπεταλίων πραγματοποιήθηκε και πάλι χρησιμοποιώντας τους ίδιους αγωνιστές με τη μελέτη των 4 ωρών. Το σκόρδο μείωσε σημαντικά τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από ADP και επινεφρίνη σε υγιή άτομα και μόνο σε συσσωμάτωση που προκαλείται από επινεφρίνη σε ασθενείς με CAD.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το σκόρδο αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η αναστολή αιμοπεταλίων εξετάστηκε παρουσία υδατικού εκχυλίσματος σκόρδου. Το σκόρδο αποδείχθηκε ότι μειώνει το σχηματισμό θρομβοξάνης και λιποξυγονάσης και ανέστειλε επίσης τη δράση της φωσφολιπάσης. Η επίδραση του σκόρδου στην αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων ποικίλλει. Ορισμένες μελέτες δείχνουν σημαντικές μειώσεις της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, ενώ άλλες δείχνουν ελάχιστα ή καθόλου αποτελέσματα, ειδικά σε διατροφικές δόσεις. Περαιτέρω έρευνα ενδείκνυται για την αξιολόγηση των δοσολογιών που απαιτούνται για την αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων που είναι και κλινικά και κοινωνικά αποδεκτές. Το σκόρδο έχει σημειωθεί για τις ανασταλτικές επιδράσεις του κυτοχρώματος P450 και η τρέχουσα χρήση του με αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά φάρμακα πρέπει να διερευνηθεί. (Rahman et al., 2006, McEwen, 2014)

2.4.5.5. Τζίντζερ

Το τζίντζερ χορηγήθηκε σε δύο διαφορετικές δόσεις, 4 g ημερησίως για 3 μήνες και 10 g ως εφάπαξ δόση. Το τζίντζερ που χορηγήθηκε σε δόση 4 g ημερησίως δεν επηρέασε τη συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από ADP και αδρεναλίνη, η οποία μετρήθηκε στους 1,5 και 3 μήνες χορήγησης. Επίσης, δεν υπήρξε αλλαγή της ινωδολυτικής δραστηριότητας και των επιπέδων των ινωδογόνων. Ωστόσο, μία εφάπαξ δόση 10 g κονιοποιημένου τζίντζερ μετά από 4 ώρες παρήγαγε σημαντική μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων που προκλήθηκε από τους αγωνιστές ADP ($p < 0,05$) και αδρεναλίνη ($p < 0,05$). (McEwen, 2014, Bordia et al., 1997)

2.4.5.6. Κρεμμύδι

Το κρεμμύδι είναι μέλος της οικογένειας σκόρδου. Τα κρεμμύδια είναι ευπροσάρμοστα και χρησιμοποιούνται συχνά ως συστατικό σε πολλά πιάτα και είναι αποδεκτά από όλες σχεδόν τις παραδόσεις και τους πολιτισμούς. Η κουερσετίνη είναι ένα βιοφλαβονοειδές που βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στα κρεμμύδια. Σε μια μελέτη δύο θεραπειών, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, crossover, έξι άτομα κατανάλωναν μια σούπα που περιείχε είτε υψηλή είτε χαμηλή ποσότητα κουερσετίνης. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων που διεγείρεται από κολλαγόνο (0,5 $\mu\text{g} / \text{mL}$) παρεμποδίστηκε μετά την κατάποση της σούπας υψηλής κουερσετίνης σε 1 και 3 ώρες μετά την κατάποση σε σύγκριση με την έναρξη. Η ανασταλτική επίδραση ήταν μεγαλύτερη 3 ώρες μετά την κατάποση της σούπας υψηλής κουερσετίνης, όταν τα αιμοπετάλια διεγέρθηκαν με 0,5, 1 και 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ κολλαγόνου. Η φωσφορυλίωση τυροσίνης που διεγείρεται από κολλαγόνο ενός βασικού συστατικού της οδού σηματοδότησης κολλαγόνου μέσω της γλυκοπρωτεΐνης VI παρεμποδίστηκε σημαντικά με την κατάποση της σούπας υψηλής-κουερκετίνης σε 1 και 3 ώρες μετά την κατάποση σε σύγκριση με την έναρξη. Η επίδραση 150 ή 300 mg κουερσετίνης διερευνήθηκε στη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων που διεγείρεται από κολλαγόνο και στην κυτταρική σηματοδότηση σε έξι υγιή άτομα. Η κατάποση 150 ή 300 mg κουερσετίνης ανέστειλε τη συσσώρευση αιμοπεταλίων 30 λεπτά μετά την κατάποση. Το ανασταλτικό αποτέλεσμα ήταν μεγαλύτερο 120 λεπτά μετά την κατάποση. Η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων με 300 mg κουερσετίνης ήταν διπλάσια από ό, τι για τα 150 mg. Η διεγερμένη με κολλαγόνο φωσφορυλίωση τυροσίνης ολόκληρης της πρωτεΐνης αιμοπεταλίων παρεμποδίστηκε επίσης. Σαράντα τέσσερις υγιείς άνδρες κατανάλωναν 4,3 g εκχυλίσματος κρεμμυδιού

(που περιέχει 51 mg κουερσετίνης) μία φορά την ημέρα για 30 ημέρες. (Hubbard et al., 2006) Η κατανάλωση εκχυλίσματος κρεμμυδιού βελτίωσε την αγγειοδιαστολή με μεσολάβηση μετά τη ροή, αλλά δεν άλλαξε την αγγειοδιαστολή που προκαλείται από τη νηστεία.

Τα εκχυλίσματα κρεμμυδιού έχουν βρεθεί ότι είναι ασθενείς αναστολείς της σύνθεσης θρομβοξάνης αιμοπεταλίων. Το κρεμμύδι και τα αποτελέσματά του στην αναστολή των αιμοπεταλίων δεν είναι τόσο καλά καθιερωμένα όσο το σκόρδο. Συνιστώνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του κρεμμυδιού στην αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. (McEwen, 2014)

2.4.5.7. Κόκκινο κρασί, ρεσβερατρόλη και αλκοόλ

Υπάρχουν αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης κόκκινου κρασιού και του επιπολασμού των αγγειακών παραγόντων κινδύνου στο CVD. Μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε μείωση κινδύνου κατά 32% στις αγγειακές παθήσεις σε άτομα που πίνουν 150 mL κρασί καθημερινά. (Lippi et al., 2010) Τα συστατικά του κόκκινου κρασιού, κυρίως αλκοόλ, ρεσβερατρόλη και άλλες πολυφαινολικές ενώσεις, μπορεί να μειώσουν το οξειδωτικό στρες, να αναστείλουν την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, να βελτιώσουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και να αντισταθμίσουν την υπερκινητικότητα των αιμοπεταλίων. Αντιστρόφως, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η ρεσβερατρόλη είναι μια κοινή πολυφαινόλη που βρίσκεται σε δέρματα σταφυλιών και κόκκινο κρασί. Το λευκό κρασί ($p < 0,05$) αλλά όχι το κόκκινο κρασί αύξησε τη συγκέντρωση ADP που απαιτείται για συγκέντρωση 50%. Και τα δύο κρασιά αύξησαν τη συγκέντρωση της θρομβίνης που απαιτείται για συσσώρευση 50% ($p < 0,02$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα). Το κόκκινο κρασί και το λευκό κρασί μείωσαν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της θρομβοξάνης στο πλάσμα B2 ($p < 0,01$ και $p < 0,025$, αντίστοιχα). (Lippi et al., 2010) Συμπλήρωμα με πορφυρό χυμό σταφυλιού επίσης αύξησε την απελευθέρωση του νιτρικού οξειδίου που προέρχεται από τα αιμοπετάλια και οδήγησε σε σημαντική μείωση στην παραγωγή υπεροξειδίων αιμοπεταλίων. Στον τυχαίο σχεδιασμό crossover, η κατανάλωση πορφυρού χυμού σταφυλιού για 1 εβδομάδα μείωσε την απόκριση στο σύνολο του αιμοπεταλίου στο κολλαγόνο (1,0 mg / L) κατά 77% σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Επιπλέον, μια υψηλότερη συγκέντρωση

κολλαγόνου (12,5 mg / L), η κατανάλωση χυμού μωβ σταφυλιών για 7 ημέρες, ανέστειλε επίσης σημαντικά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων κατά 21%. Η κατανάλωση χυμού πορτοκαλιού και χυμού γκρέιπφρουτ δεν επηρέασε τη συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από κολλαγόνο. Το κόκκινο κρασί και η ρεσβερατρόλη έχουν συνδεθεί με τη μείωση της CVD. Περαιτέρω μελέτες προτείνονται για τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επίδραση του κόκκινου κρασιού στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

2.4.5.8. Ντομάτα

Οι ντομάτες και το κύριο αντιοξειδωτικό συστατικό τους λυκοπένιο έχουν πρόσφατα επικεντρωθεί ως σημαντικά αντιοξειδωτικά θρεπτικά συστατικά λόγω της ικανότητάς τους να μειώνονται στην παραγωγή ROS. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ντομάτα αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα παρασκευάστηκε από ανθρώπινο αίμα και επώαστηκε παρουσία ή απουσία εκχύλισματος ντομάτας πριν από τη διέγερση των αιμοπεταλίων με τους αγωνιστές αιμοπεταλίων ADP, AA και κολλαγόνο. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκλήθηκε είτε από κολλαγόνο είτε από ADP παρεμποδίστηκε σημαντικά από το εκχύλισμα ντομάτας ($p < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από AA. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από ADP ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τις τιμές αναφοράς μετά τη συμπλήρωση με εκχύλισμα ντομάτας, αλλά όχι μετά τη συμπλήρωση με ένα ποτό ελέγχου.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διασταυρούμενη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 90 υγιή άτομα που επιλέχθηκαν για φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων. Οι αλλαγές από τη βασική γραμμή αιμοστατικής λειτουργίας μετρήθηκαν 3 ώρες μετά την κατανάλωση εμπλουτισμένων με εκχύλισμα ντομάτας ή συμπληρωμάτων εικονικού φαρμάκου. Σημαντικές μειώσεις της συσσώρευσης αιμοπεταλίων που προκλήθηκαν από ADP και κολλαγόνο παρατηρήθηκαν 3 ώρες μετά την κατανάλωση. Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές για το συμπλήρωμα εικονικού φαρμάκου. (Lazarus et al., 2004, O Kenendy et al., 2006)

2.4.5.9. Κουρκούμη

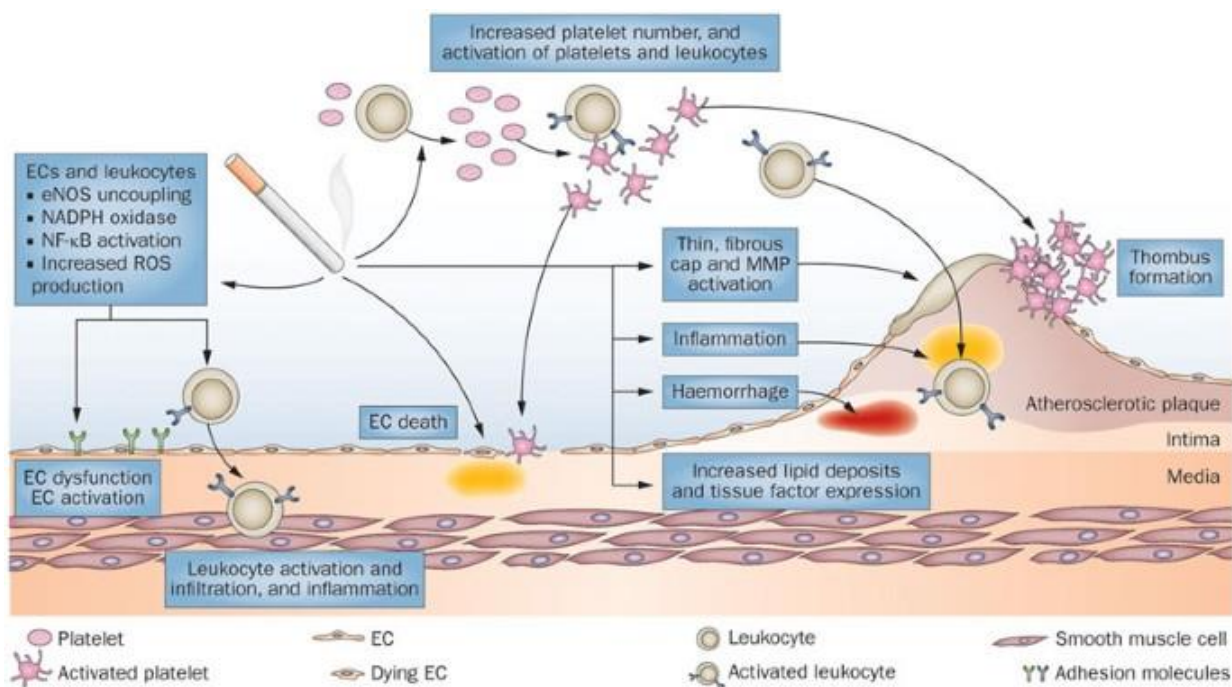
Η κουρκουμίνη είναι το δραστικό συστατικό του κουρκούμη μπαχαρικών (*Curcuma longa*). Η κουρκουμίνη έχει ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών ιδιοτήτων με πιθανή χρήση σε CVD, συμπεριλαμβανομένων αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών δράσεων. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του κουρκουμά στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, *in vitro* μελέτες έχουν βρει ανασταλτική συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από ADP, αδρεναλίνη, AA, κολλαγόνο και παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Η δυνατότητα για κουρκούμη στη μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων χρειάζεται περαιτέρω έρευνες σε μελέτες σε ανθρώπους. (Shah et al., 1999)

Ορισμένες δίαιτες και θρεπτικά συστατικά έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η μαύρη σοκολάτα, τα τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, σκόρδο, τζίντζερ, ωμέγα-3, κρεμμύδι, πορφυρός χυμός σταφυλιού, ντομάτα και κρασί μειώνουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η μαύρη σοκολάτα μειώνει επίσης την έκφραση P-σελεκτίνης, τη σύνδεση PAC-1 και τον σχηματισμό μικροσωματιδίων αιμοπεταλίων. Τα μούρα αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Τα ενεργειακά ποτά έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και η καφεΐνη αυξάνει το σχηματισμό μικροσωματιδίων αιμοπεταλίων. Τα θρεπτικά συστατικά και τα τρόφιμα που αλλάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν σε απρόσμενα μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πρέπει να προσέχετε κατά τη λήψη ιστορικών περιπτώσεων για να συμπεριλάβετε διατροφικούς παράγοντες και συμπληρώματα διατροφής. Επαναλαμβανόμενες εργαστηριακές δοκιμές μπορεί να απαιτηθούν μετά τον αποκλεισμό θρεπτικών ουσιών και τροφίμων που έχουν βρεθεί ότι μεταβάλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και που θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει εύλογα τα αρχικά δεδομένα των δοκιμών. Μπορεί να συνιστάται η διεξαγωγή μελετών για τη λειτουργία των αιμοπεταλίων με δείγματα αίματος νηστείας το πρωί για την εξάλειψη των επιπτώσεων των τροφίμων και ποτών που έχουν τη δυνατότητα να αλλάξουν τα αποτελέσματα, αν και μερικά από αυτά μπορεί να έχουν μακροχρόνιες επιπτώσεις. (McEwen, 2014)

2.5. Κάπνισμα και Αιμοπετάλια

2.5.1. Κάπνισμα τσιγάρων και συσσωμάτωση αιμοπεταλίων

Η επίδραση του καπνίσματος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων μελετήθηκε σε συνήθεις και μη συνήθεις καπνιστές. Σύμφωνα με έρευνα που έχει διεξαχθεί, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι συνήθεις καπνιστές έχουν μεγαλύτερη τάση συσσώρευσης αιμοπεταλίων από ό,τι οι μη συνήθεις καπνιστές. Ωστόσο, οι οξείες επιπτώσεις του καπνίσματος δεν ήταν σημαντικές. Το περιεχόμενο νουκλεοτιδίων αδενοσίνης και σεροτονίνης ήταν παρόμοιο στους καπνιστές και τους μη καπνιστές στην κατάσταση ελέγχου και κανένα δεν παρουσίασε σημαντικές αλλαγές στο κάπνισμα. Υπήρχαν σημαντικοί συσχετισμοί μεταξύ των συγκεντρώσεων ελέγχου των διαφόρων νουκλεοτιδίων και στις δύο ομάδες και υπήρξαν ακόμη υψηλότεροι συσχετισμοί μετά το κάπνισμα. Η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων δεν είχε αποδεδειγμένη σχέση με το περιεχόμενο νουκλεοτιδίων ή σεροτονίνης του αιμοπεταλίου.



Εικόνα 12: Απεικόνιση των επιπτώσεων του καπνίσματος στον οργανισμό και της δημιουργίας θρόμβου λόγω αυξημένης συσσώρευσης αιμοπεταλίων, <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2013.8?foxtrotcallback=true>

2.5.2. Η Επίδραση του παθητικού καπνίσματος στον αριθμό Αιμοπεταλίων

Παθητικοί καπνιστές παρουσιάζουν ενδείξεις αυξημένου σχηματισμού θρόμβου και απόφραξης (θρόμβος α είναι ένας θρόμβος αίματος που σχηματίζεται μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο που παραμένει προσκολλημένο όπου σχηματίστηκε , προκαλώντας απόφραξη) , η οποία επέφερε αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που οδηγούν σε υπερβολική συσσωμάτωση. Στην πραγματικότητα, έχειδειχθεί ότι η αύξηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της συσσωμάτωσης επέρχεται εντός 20 λεπτών από την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα . Τα αποτελέσματα είναι πολύ παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρούνται στους καπνιστές . Όταν η μακροχρόνια έκθεση σε παθητικό κάπνισμα ξαφνικά σταματάει , μπορεί να υπάρξει μια αντίστοιχη ταχεία μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων , η οποία αποτελεί βασικό παράγοντα για την ανάπτυξη των στεφανιαίων συνδρόμων. Υπότυποι περιλαμβάνουν έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της στεφανιαίας και την ασταθή στηθάγχη . Αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η συσσωμάτωση διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και αρτηριακής θρόμβωσης.

Το παθητικό κάπνισμα έχει αναφερθεί ως η κύρια αιτία θανάτου και να προληφθούν μπορεί να οδηγήσει σε 25 έως 30 τοις εκατό αύξηση στην στεφανιαία νόσο σε κατά τα άλλα υγιή άτομα. Δευτεροβάθμια καπνό είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τα παιδιά και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής νόσου και λοίμωξη του μέσου ωτός .

Παθητικό κάπνισμα δεν έχει αποδειχθεί να έχει οποιαδήποτε σημαντική επίπτωση στην πραγματική του αριθμού των αιμοπεταλίων , αλλά μάλλον για τη συμπεριφορά των αιμοπεταλίων στο σώμα. Το παθητικό κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί παρόμοιες επιδράσεις στην συμπεριφορά των αιμοπεταλίων των παθητικών καπνιστών με εκείνες των καπνιστών, δηλαδή αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αντίστοιχα της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων , ενδεχομένως οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και άλλων σχετικών επιπλοκών , συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων συνδρόμων.

2.5.3. Ηλεκτρονικό και συμβατικό τσιγάρο

Το κάπνισμα τσιγάρων προκαλεί ηλεκτρονικές μεταβολές στο CD40, στην P-σελεκτίνη και στην λειτουργία των αιμοπεταλίων σε καπνιστές και μη καπνιστές με τρόπους που είναι παρόμοιοι με το κάπνισμα τσιγάρων καπνού, σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στο American Journal of Cardiology. Σε καπνιστές και μη καπνιστές χωρίς καρδιαγγειακές παθήσεις, η χρήση αμφοτέρων των προϊόντων οδηγεί σε αύξηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.

Για να συγκρίνουν την επίδραση των ηλεκτρονικών τσιγάρων με τα τσιγάρα του καπνού στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, οι ερευνητές πραγματοποίησαν μία τυφλή μελέτη μεταξύ 20 καπνιστών και 20 μη καπνιστών που είχαν αντιστοιχιστεί για ηλικία και φύλο (μέση ηλικία, 28 έτη, 53% γυναίκες) τον Μάρτιο του 2015. Οι καπνιστές είχαν υψηλότερα βασικά επίπεδα διαλυτού CD40 και P-σελεκτίνης από ό,τι οι μη καπνιστές.

Στην πρώτη φάση της μελέτης, οι συμμετέχοντες κάπνιζαν ένα τσιγάρο καπνού με μέση περιεκτικότητα νικοτίνης 0,6 mg. Οι καπνιστές κλήθηκαν να μην καπνίζουν τουλάχιστον 12 ώρες νωρίτερα. Οι ερευνητές πήραν δείγματα αίματος από τους συμμετέχοντες πριν και 5 λεπτά μετά το κάπνισμα.

Μία εβδομάδα αργότερα, οι συμμετέχοντες έλαβαν μέρος στη δεύτερη φάση της μελέτης, στην οποία χρησιμοποίησαν ένα ηλεκτρονικό τσιγάρο με γεύση καπνού για συνολικά εννέα ρουφηξιές, που ισοδυναμούσαν με περιεκτικότητα σε νικοτίνη 0,6 mg. Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν πάλι πριν και 5 λεπτά μετά.

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι, εντός 5 λεπτών από τη χρήση τσιγάρου καπνού ή ηλεκτρονικού τσιγάρου, παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα του διαλυτού CD40, της P-σελεκτίνης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ($P \leq 0.01$ για όλους) σε καπνιστές και μη καπνιστές. Αν και δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές στο CD40 και τη P-σελεκτίνη στους καπνιστές, παρατηρήθηκε αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Για τους μη καπνιστές, οι ερευνητές παρατήρησαν μια σημαντική αύξηση σε όλους τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μετά το κάπνισμα συμβατικών τσιγάρων ή ηλεκτρονικών τσιγάρων.

Σύμφωνα με μια δεύτερη ανάρτηση που πραγματοποιήθηκε, η λειτουργία των αιμοπεταλίων διερευνήθηκε σε 20 υγιείς καπνιστές τσιγάρων και 23 μη καπνιστές. Η κατανάλωση τσιγάρων ήταν $1,4 \pm 0,5$ συσκευασίες / ημέρα (μέση τιμή $\pm$ SD) και η διάρκεια του καπνίσματος ήταν 19 ± 12 έτη. Αξιολογήθηκε η ενεργοποίηση της επιφάνειας των αιμοπεταλίων *in vitro*, η συσσωμάτωση *in vivo* και *in vitro*. Ο μέσος αριθμός συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων που μετρήθηκαν σε μια επιφάνεια ενεργοποίησης (φιλμ Formvar) ήταν υψηλότερος στους καπνιστές (80 ± 59) από ό, τι στους μη καπνιστές (43 ± 27) (P λιγότερο από 0,01), δείχνοντας αυξημένη δραστηριότητα μετά από έκθεση σε μια ενεργοποιητική επιφάνεια. Οι καπνιστές ηλικίας 50 ετών και άνω εμφάνισαν αυξημένη συσώρευση αιμοπεταλίων μετά από *in vitro* διέγερση σε σύγκριση με τους νεότερους καπνιστές (105 ± 54 έναντι 54 ± 55 αθροιστικά) (P λιγότερο από 0,05). Όσοι κάπνισαν 20 χρόνια ή περισσότερο έδειξαν επίσης αυξημένη συγκέντρωση σε σύγκριση με εκείνους που κάπνισαν λιγότερο από 20 χρόνια (112 ± 60 έναντι 53 ± 45 αθροιστικά) ($P = .02$). Τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια δεν έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών στις ακόλουθες δοκιμές: αναλογία συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων ($0,67 \pm 0,30$ έναντι $0,86 \pm 0,76$), αριθμός αιμοπεταλίων ανά mm^3 , (310.000 ± 82.000 έναντι 278.000 ± 78.000 / mm^3), επίπεδα παράγοντα αιμοπεταλίων 4 ($9,8 \pm 5,2$ έναντι $9,4 \pm 5,3$ ng / ml) και συγκεντρώσεις βήτα-θρομβοσφαιρίνης στο πλάσμα ($53,9 \pm 23,5$ έναντι $49,1 \pm 25,5$ ng / ml). Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το χρόνιο κάπνισμα πυροδοτεί αιμοπετάλια, προκαλώντας τα να συσσωρεύονται πιο εύκολα όταν εκτίθενται σε ενεργοποιητικό ερέθισμα *in vitro*.

Οι άμεσες και χρόνιες επιδράσεις του καπνίσματος τσιγάρων στην πήξη του αίματος, τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και τη σχέση των αιμοπεταλίων-τοιχωμάτων έχουν διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες. Μελέτες που έχουν δημοσιευτεί στο παρελθόν έδειξαν ότι η επιβίωση των αιμοπεταλίων στους καπνιστές μειώθηκε σταθερά. Αυτή η αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων στους καπνιστές, ωστόσο, δεν ήταν αρκετή για τη μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων παρέμεινε φυσιολογικός ή αυξήθηκε. Επίσης ο αριθμός των αιμοπεταλίων των χρόνιων καπνιστών ήταν φυσιολογικός. Η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων σε σχέση με το κάπνισμα έχει δείξει ομοιόμορφα αυξημένη πρόσφυση.

Ορισμένες προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και μια ποικιλία παραγόντων συσσωμάτωσης για να καθορίσουν πώς το

τσιγάρο καπνίσματος επηρέασε τη συνεκτική λειτουργία (σχηματισμός αδρανών) των αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα ήταν συγκρουόμενα ανεξάρτητα από το αν οι καπνιστές ακολούθησαν το συνηθισμένο πρότυπο καθημερινής κατανάλωσης τσιγάρων ή αν καπνίζουν έναν συγκεκριμένο τύπο τσιγάρου αμέσως πριν αξιολογηθεί η λειτουργία των αιμοπεταλίων. Μετά το κάπνισμα, η έκθεση του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος σε διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), επινεφρίνη, κολλαγόνο ή θρομβίνη προκάλεσε μερικές φορές αυξημένη συσσωμάτωση, φυσιολογική συσσωμάτωση ή μειωμένη συσσωμάτωση. Οι πολλές μεταβλητές που σχετίζονται με την αθροισματομετρία, όπως η χρονική διάρκεια μεταξύ της συλλογής του δείγματος αίματος και της ανάλυσης, η φυγοκέντρηση των αιμοπεταλίων ή η χρήση διαφορετικών συγκεντρώσεων παραγόντων συσσωμάτωσης μπορεί να εξηγήσουν αυτές τις διαφορές.

3. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Τα αιμοπετάλια αποτελούν θραύσματα κυττάρων χωρίς πυρήνα, περιλαμβάνουν πολυάριθμα κοκκία και η διάρκεια ζωής τους στο αίμα είναι 7 έως 10 ημέρες. Τα αιμοπετάλια μπορούν να ανιχνεύουν συνθήκες στρες ή φθοράς, σημάδια αυτοτραυματισμού ή σήματα κινδύνου για ενδεχόμενη λοίμωξη, καταστάσεις αιμόστασης, θρόμβωσης, στην κυτταρική επικοινωνία, στην αγγειογένεση, στην επούλωση και στην αποκατάσταση ιστών, καθώς και στη φυσική άμυνα έναντι λοιμώξεων, επάγοντας φλεγμονή. Η πήξη του αίματος ή αλλιώς θρόμβωση αναφέρεται στη μετατροπή του αίματος σε κολλοειδές πήγμα και έχει άμεση συσχέτιση με τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Για να επιτευχθούν φυσιολογικά οι διεργασίες των αιμοπεταλίων πέραν των λειτουργικών και δομικών χαρακτηριστικών τους σημαντική είναι και η ποσότητα τους στον οργανισμό του ατόμου. Η ποσότητα αυτή των κυττάρων διαφέρει ελαφρώς μεταξύ των δύο φύλων αλλά και μεταξύ διαφορετικών ηλικιών. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται με την πάροδο των χρόνων στους ανθρώπους αλλά παρατηρείται πως στις γυναίκες είναι πιο αυξημένος σε σχέση με τους άντρες. Πιο συγκεκριμένα μάλιστα, φαίνεται ότι η ίδια τάση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερη σε ηλικιωμένους ενήλικες έναντι των νεότερων ομολόγων τους. Σημαντικό ρόλο στον αριθμό τους παράλληλα έχει η διατροφή αλλά και η εθνικότητα καθώς σε διαφορετικούς πληθυσμούς το εύρος διαφέρει. Στις μικρότερες ηλικίες ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταβάλλεται έντονα ανάλογα με την ηλικία αλλά παρουσιάζει διαφορές και σε σχέση με το φύλο

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία παρατηρήθηκε η συσχέτιση του ρόλου του αριθμού των αιμοπεταλίων με τις καρδιαγγειακές νόσους. Οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν μία από τις αιτίες θανάτου με το μεγαλύτερο ποσοστό παγκοσμίως. Ανάμεσα στους βιολογικούς παράγοντες κινδύνου, τα αιμοπετάλια φαίνεται να έχουν μεγάλη σημασία στις καρδιαγγειακές νόσους, αφού η συσσώρευση τους είναι καθοριστική για εγκεφαλικά, θρομβώσεις και καρδιακές προσβολές. Στο πλαίσιο της πρόληψης και θεραπείας των διαφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες αιμοπεταλίων, κυρίως με τη μορφή φαρμάκων. Κάθε φάρμακο συνήθως επηρεάζει μόνο μία από τις οδούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, πολλά

από τα επί του παρόντος εγκεκριμένα φάρμακα, παρουσιάζουν αναπόφευκτες παρενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές και αιμορραγία, οι οποίες μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητά τους. Πέραν της ασπιρίνης και της ομάδας των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση και διάφορων κατηγοριών αντιβιοτικών και αντιμικροβιακών με τα αιμοπετάλια.

Η παχυσαρκία όσο και το κάπνισμα αποτελούν παράγοντες που συμπεραίνεται ότι επηρεάζουν εξίσου τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Από τη μια, η παχυσαρκία αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από μεταβολικές και ενδοκρινείς διαταραχές. Γενικότερα, υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σχετικά με το αν η παχυσαρκία συνοδεύεται από ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η επίδραση του καπνίσματος, από την άλλη μεριά, στο συσσωμάτωμα αιμοπεταλίων αποτελεί ένα ακόμα παράγοντα που φαίνεται πως έχει μελετηθεί εκτενώς. Σύμφωνα με έρευνες, τα βασικά αποτελέσματα δείχνουν ότι οι συνήθεις καπνιστές έχουν μεγαλύτερη τάση συσσώρευσης αιμοπεταλίων από ό,τι οι μη συνήθεις καπνιστές.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια έχει εστιαστεί στην επίδραση των συστατικών των τροφίμων στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Μάλιστα, διάφορες μελέτες παρατήρησης αλλά και μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά από συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις, όπως για παράδειγμα η μεσογειακή διατροφή. Γενικότερα φαίνεται ότι τα διάφορα συστατικά των τροφίμων έχουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ η διατροφή φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τις διάφορες νόσους που σχετίζονται με αυτά τα κύτταρα, και να συμβάλλει στην υγεία του ανθρώπου.

4. Βιβλιογραφικές αναφορές

- Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W., Newman, W. P., Tracy, R. E., & Wattigney, W. A. (1998). Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *The New England Journal of Medicine*, 338(23), 1650–1656.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>
- Beyan, C., Kaptan, K., & Ifran, A. (2006). Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 22(3), 161–164. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-9014-7>
- Biglu, M.-H., Ghavami, M., & Biglu, S. (2016). Cardiovascular diseases in the mirror of science. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 8(4), 158–163.
<https://doi.org/10.15171/jcvtr.2016.32>
- Blokhin, I. O., & Lentz, S. R. (2013). Mechanisms of thrombosis in obesity. *Current Opinion in Hematology*, 20(5), 437–444.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283634443>
- Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., De Curtis, A., Donati, M. B., Cerletti, C., de Gaetano, G., Iacoviello, L., & on behalf of the MOLI-SANI Investigators. (2016). Age-sex-specific ranges of platelet count and all-cause mortality: Prospective findings from the MOLI-SANI study. *Blood*, 127(12), 1614–1616.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-692814>
- Crow, A. R., & Lazarus, A. H. (2003). Role of Fcγ receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Pediatric*

Hematology/Oncology, 25 Suppl 1, S14-18. <https://doi.org/10.1097/00043426-200312001-00004>

Davì, G., Guagnano, M. T., Ciabattini, G., Basili, S., Falco, A., Marinopiccoli, M., Nutini, M., Sensi, S., & Patrono, C. (2002). Platelet activation in obese women: Role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*, 288(16), 2008–2014. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2008>

De Pergola, G., Pannacciulli, N., Coviello, M., Scarangella, A., Di Roma, P., Caringella, M., Venneri, M. T., Quaranta, M., & Giorgino, R. (2008). sP-selectin plasma levels in obesity: Association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 18(3), 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.09.010>

Douglas, J. T., Lowe, G. D., Forbes, C. D., & Prentice, C. R. (1982). Beta-thromboglobulin and platelet counts—Effect of malignancy, infection, age and obesity. *Thrombosis Research*, 25(6), 459–464. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(82\)90087-1](https://doi.org/10.1016/0049-3848(82)90087-1)

Fay, W. P. (2004). Plasminogen Activator Inhibitor 1, Fibrin, and the Vascular Response to Injury. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 14(5), 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2004.03.002>

Garraud, O., & Cognasse, F. (2015). Are Platelets Cells? And if Yes, are They Immune Cells? *Frontiers in Immunology*, 6, 70. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00070>

Graham, S. S., Traub, B., & Mink, I. B. (1987). Automated Platelet-Sizing Parameters on a Normal Population. *American Journal of Clinical Pathology*, 87(3), 365–369. <https://doi.org/10.1093/ajcp/87.3.365>

Izak, M., & Bussel, J. B. (2014). Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Reports*, 6, 45. <https://doi.org/10.12703/P6-45>

- Kelton, J. G., Carter, C. J., Santos, A., & Hirsh, J. (1982). Sex Related Differences in Platelet Function: The Effect of Aspirin. *Blood*, 59(3), 625–627. <https://doi.org/10.1182/blood.V59.3.625.625>
- Khan, S., & Dickerman, J. D. (2006). Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal*, 4(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-4-15>
- Licata, G., Scaglione, R., Giammarresi, C., & Davì, G. (1993). No evidence of platelet activation in obesity. *Thrombosis and Haemostasis*, 70(3), 544.
- Lievens, D., & von Hundelshausen, P. (2011). Platelets in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 106(5), 827–838. <https://doi.org/10.1160/TH11-08-0592>
- Nakata, M., Yada, T., Soejima, N., & Maruyama, I. (1999). Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*, 48(2), 426–429. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.2.426>
- Nording, H. M., Seizer, P., & Langer, H. F. (2015). Platelets in Inflammation and Atherogenesis. *Frontiers in Immunology*, 6, 98. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00098>
- Papapanagiotou, A., Daskalakis, G., Siasos, G., Gargalionis, A., & Papavassiliou, A. G. (2016). The Role of Platelets in Cardiovascular Disease: Molecular Mechanisms. *Current Pharmaceutical Design*, 22(29), 4493–4505. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160607064118>
- Patrono, C., Collier, B., Dalen, J. E., Fuster, V., Gent, M., Harker, L. A., Hirsh, J., & Roth, G. (1998). Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. *CHEST*, 114(5), 470S–488S. https://doi.org/10.1378/chest.114.5_Supplement.470S
- PubChem. (n.d.). *Lidoflazine*. Retrieved June 21, 2021, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3926>

Shah, A. R., Chaudhari, S. N., & Shah, M. H. (n.d.). *ROLE OF PLATELET PARAMETERS IN DIAGNOSING VARIOUS CLINICAL CONDITIONS*. 3(2), 4.

Simoes, E., Correia-Lima, J., Sardas, L., Storti, F., Otani, T. Z. dos S., Vasques, D. A. C., Otani, V. H. O., Bertolazzi, P., Kochi, C., Seelaender, M., & Uchida, R. R. (2021). Sex dimorphism in inflammatory response to obesity in childhood. *International Journal of Obesity*, 45(4), 879–887. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00753-1>

Taeye, B. D., Smith, L. H., & Vaughan, D. E. (2005). Plasminogen activator inhibitor-1: A common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(2), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.01.007>

Wang, F., Meng, Z., Li, S., Zhang, Y., & Wu, H. (2017). Platelet Distribution Width Levels Can Be a Predictor in the Diagnosis of Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, e8374215. <https://doi.org/10.1155/2017/8374215>

Wiwanitkit, V. (2004). Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: Its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 10(2), 175–178. <https://doi.org/10.1177/107602960401000208>

Wysokiński, A., & Szczepocka, E. (2016). Platelet parameters (PLT, MPV, P-LCR) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 237, 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.034>

Breddin, H. K., Lippold, R., Bittner, M., Kirchmaier, C. M., Krzywanek, H. J., & Michaelis, J. (1999). Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. *Atherosclerosis*, 144(1), 211-219.

- Segal, J. B., & Moliterno, A. R. (2006). Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Annals of epidemiology*, 16(2), 123-130.
- Puurunen, M. K., Hwang, S. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J., Tofler, G., & Johnson, A. D. (2018). ADP platelet hyperreactivity predicts cardiovascular disease in the FHS (Framingham Heart Study). *Journal of the American Heart Association*, 7(5), e008522.
- Willoughby, S., Holmes, A., & Loscalzo, J. (2002). Platelets and cardiovascular disease. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 1(4), 273-288.
- Davì, G., & Patrono, C. (2007). Platelet activation and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, 357(24), 2482-2494.
- He, S., & Sharpless, N. E. (2017). Senescence in health and disease. *Cell*, 169(6), 1000-1011.
- Valenzuela, C. A., Quintanilla, R., Moore-Carrasco, R., & Brown, N. E. (2017). The potential role of senescence as a modulator of platelets and tumorigenesis. *Frontiers in oncology*, 7, 188.
- van der Bom, J. G., Heckbert, S. R., Lumley, T., Holmes, C. E., Cushman, M., Folsom, A. R., ... & Psaty, B. M. (2009). Platelet count and the risk for thrombosis and death in the elderly. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 7(3), 399-405.
- Tsai, M. T., Chen, Y. T., Lin, C. H., Huang, T. P., & Tarng, D. C. (2015). U-shaped mortality curve associated with platelet count among older people: a community-based cohort study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 126(13), 1633-1635.
- Msaouel, P., Lam, A. P., Gundabolu, K., Chrysofakis, G., Yu, Y., Mantzaris, I., ... & Verma, A. (2014). Abnormal platelet count is an independent predictor of mortality in the elderly and is influenced by ethnicity. *Haematologica*, 99(5), 930.
- Parrinello, S., Coppe, J. P., Krtolica, A., & Campisi, J. (2005). Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *Journal of cell science*, 118(3), 485-496.

- Coppé, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A., & Campisi, J. (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 5, 99-118.
- Winther, K., & Naesh, O. (1987). Platelet alpha-adrenoceptor function and aging. *Thrombosis research*, 46(5), 677-684.
- Frossard, M., Fuchs, I., Leitner, J. M., Hsieh, K., Vlcek, M., Losert, H., ... & Jilma, B. (2004). Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 110(11), 1392-1397.
- Segal, J. B., & Moliterno, A. R. (2006). Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Annals of epidemiology*, 16(2), 123-130.
- Emery, J. D., Leifer, D. W., Moura, G. L., Southern, P., Morrissey, J. H., & Lawrence, J. B. (1995). Whole-blood platelet aggregation predicts in vitro and in vivo primary hemostatic function in the elderly. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 15(6), 748-753.
- Troussard, X., Cornet, E., Bardet, V., Couaillac, J. P., Fossat, C., Luce, J. C., ... & French-Speaking Cellular Hematology Group. (2014). Full blood count normal reference values for adults in France. *Journal of clinical pathology*, 67(4), 341-344.
- Mosca, L., Barrett-Connor, E., & Kass Wenger, N. (2011). Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*, 124(19), 2145-2154.
- de Bastos, M., Stegeman, B. H., Rosendaal, F. R., Vlieg, A. V. H., Helmerhorst, F. M., Stijnen, T., & Dekkers, O. M. (2014). Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Kasjanovova, D., & Baláz, V. (1986). Age-related changes in human platelet function in vitro. *Mechanisms of ageing and development*, 37(2), 175-182.
- Mosca, L., Collins, P., Herrington, D. M., Mendelsohn, M. E., Pasternak, R. C., Robertson, R. M., ... & Wenger, N. K. (2001). Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 104(4), 499-503.

Miller, V. M., Jayachandran, M., & Owen, W. G. (2007). Ageing, oestrogen, platelets and thrombotic risk. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 34(8), 814-821.

Feuring, M., Christ, M., Roell, A., Schueller, P., Losel, R., Dempfle, C. E., ... & Wehling, M. (2002). Alterations in platelet function during the ovarian cycle. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 13(5), 443-447.

Skouby, S. O., & Sidelmann, J. J. (2018). Impact of progestogens on hemostasis. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 37(2).

Berlin, G., Hammar, M., Tapper, L., & Tynngård, N. (2019). Effects of age, gender and menstrual cycle on platelet function assessed by impedance aggregometry. *Platelets*, 30(4), 473-479.

Lundberg Slingsby, M. H., Nyberg, M., Egelund, J., Mandrup, C. M., Frikke - Schmidt, R., Kirkby, N. S., & Hellsten, Y. (2017). Aerobic exercise training lowers platelet reactivity and improves platelet sensitivity to prostacyclin in pre - and postmenopausal women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(12), 2419-2431.

Kurabayashi, H., Kubota, K., Hishinuma, A., & Majima, M. (2010). Platelet activation is caused not by aging but by atherosclerosis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 51(2), 205-208.

O'Donnell, C. J., Larson, M. G., Feng, D., Sutherland, P. A., Lindpaintner, K., Myers, R. H., ... & Tofler, G. H. (2001). Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study. *Circulation*, 103(25), 3051-3056.

Jones C. I. (2016). Platelet function and ageing. *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society*, 27(7-8), 358–366.

Gao, L. G., Cao, J., Mao, Q. X., Lu, X. C., Zhou, X. L., & Fan, L. (2013). Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 226(2), 328-334.

Ostertag, L. M., O'Kennedy, N., Kroon, P. A., Duthie, G. G., & De Roos, B. (2010). Impact of dietary polyphenols on human platelet function—a critical review of controlled dietary intervention studies. *Molecular nutrition & food research*, 54(1), 60-81.

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 18(14), 1818-1892.

Ruiz, R. B., & Hernández, P. S. (2014). Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*, 77(3), 202-208.

Violi, F., Pignatelli, P., & Basili, S. (2010). Nutrition, supplements, and vitamins in platelet function and bleeding. *Circulation*, 121(8), 1033-1044.

Jerling, J. C., Curiel-Martos, A., Kroner, C., & Kloots, W. (2003). Fish oil inhibits photochemically induced thrombosis in the guinea pig in a dose dependent manner. *Thrombosis research*, 111(1-2), 11-17.

Bachmair, E. M., Ostertag, L. M., Zhang, X., & de Roos, B. (2014). Dietary manipulation of platelet function. *Pharmacology & therapeutics*, 144(2), 97–113.

McEwen B. J. (2014). The influence of diet and nutrients on platelet function. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 40(2), 214–226.

Mozaffarian D. (2016). Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*, 133(2), 187–225.

Din, J. N., Harding, S. A., Valerio, C. J., Sarma, J., Lyall, K., Riemersma, R. A., Newby, D. E., & Flapan, A. D. (2008). Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis*, 197(1), 290–296.

Friede, K. A., Infeld, M. M., Tan, R. S., Knickerbocker, H. J., Myers, R. A., Dubois, L. G., ... & Voora, D. (2020). Influence of Sex on Platelet Reactivity in Response to Aspirin. *Journal of the American Heart Association*, 9(14), e014726.

Hirsh, J., Dalen, J. E., Fuster, V., Harker, L. B., Patrono, C., & Roth, G. (1995). Aspirin and other platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*, 108(4), 247S-257S.

Vander A., Sherman J., Luciano D. & Τσακόπουλος Μ. (2001). Φυσιολογία του ανθρώπου : Μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού. 8^η Έκδοση. Κεφάλαιο 14 σελ.608-618

Γιαννάκας Ν., (2011). Έλεγχος της πήκτικότητας του αίματος του σκύλου με τη μέθοδο της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM), Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή. Επιβλέπουσα: Γιαλεράκη Α. Επίκουρη Καθηγήτρια

Γκόννη Ι., (2017). Απεικονιστική μελέτη της εργαστηριακής διέγερσης αιμοπεταλίων οφειλόμενης σε πυριτικό άλας, Πτυχιακή Εργασία, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Φυσικής, Τομέας Φυσικής Στερεάς Κατάστασης. Επιβλέπων: Αναπλ. Καθηγητής Δ. Σταμόπουλος

Καρασαββίδου Α. (2006). Καθορισμός τιμών αναφοράς των αιματολογικών παραμέτρων σε νεογνά βρέφη και παιδιά. Διδακτορική Διατριβή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή, Α' Παιδιατρική Κλινική

Λουκόπουλος, Δ., Μαριάννα, Π., (2015). *Μαθήματα αιματολογίας*. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3081>

Στειακάκη Ε., Περδικογιάννη Χ., Καλμαντή Μ., (2010). Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα της παιδικής ηλικίας - Παθογένεια και θεραπεία. *Haema* 2010; 1(2): 163-171

Τσίτουρας Κ., (2011). Η δράση της λεπτίνης στην παιδική Ιδιοπαθή Θρομβοπενική Πορφύρα, Διπλωματική Εργασία Μεταπτυχιακού, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Αιματολογίας Ανοσολογίας. Επιβλέπουσα: Μουζάκη Α., Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μίου Πατρών

Τσοτσολης Ν., (2015). Πήξη Ι. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος, Τόμος 25, 215-224