

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Ηλίας Α. Κουρούμαλης

Διερεύνηση του ρόλου των αιμοπεταλίων και των ειδικών αιμοπεταλιακών παραγόντων «β-θρομβοσφαιρίνης, (β-TG) και platelet factor 4, (PF-4)» στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ).

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανδρέα Ν. Καψωριτάκη

Ιατρού Γαστρεντερολόγου

Ηράκλειο 2001

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα

Πρόλογος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή
2. Ιστορική αναδρομή
3. Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στις φλεγμονώδεις διεργασίες
 - 3.1. Τα αιμοπετάλια ως φλεγμονώδη κύτταρα
 - 3.2. Οι αντιμικροβιακές ιδιότητες των αιμοπεταλίων
 - 3.3. Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αλλεργική αντίδραση
4. Διαταραχές του αριθμού και του μεγέθους των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ
 - 4.1. Η θρομβοκυττάρωση στις ΙΦΕΝ
 - 4.2. Το μέγεθος των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ
 - 4.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό και το μέγεθος των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ
5. Η θρομβοεμβολική νόσος στις ΙΦΕΝ
 - 5.1. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ
 - 5.2. Παράγοντες που συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης στις ΙΦΕΝ
6. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επηρεάζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ
 - 6.1 Τα αίτια των διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ
 - 6.2. Οι συνέπειες των διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ
7. Η απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής (inflammatory mediators) από τα αιμοπετάλια και η τροποποίηση (modulation) της δράσης άλλων κυττάρων
 - 7.1. Οι φλεγμονώδεις διαβιβαστές των αιμοπεταλίων
 - 7.2. Η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων
 - 7.3. Η επίδραση των αιμοπεταλίων στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα.
 - 7.4. Η επίδραση των αιμοπεταλίων στα μονοπύρηνα κύτταρα.
8. Η επίδραση των αιμοπεταλίων και των αιμοπεταλιακών παραγόντων στα κύτταρα που συμμετέχουν στην αποκατάσταση μιας ιστικής βλάβης (tissue repairing)

9. Θεραπευτικές εφαρμογές

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

2. Σκοπός

3. Ασθενείς

4. Μέθοδοι

4.1 Γενική εξέταση αίματος

4.2 Μέτρηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)

4.3 Μέτρηση της θρομβοποιητίνης (ΤΡΟ) και της ερυθροποιητίνης (ΕΡΟ) του ορού

4.4 Μέτρηση της β-θρομβοσφαιρίνης (β-TG) και 4^{ου} αιμοπεταλιακού παράγοντα (PF-4) του πλάσματος

4.5 Στατιστική ανάλυση

5. Αποτελέσματα

5.1 Ο αριθμός των αιμοπεταλίων

5.1.1 Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

5.1.2 Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

5.2 Ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV)

5.2.1 Ο MPV στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

5.2.2 Ο MPV σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

5.3 Θρομβοποιητίνη (ΤΡΟ)

5.3.1 Η ΤΡΟ ορού στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

5.3.2 Τα επίπεδα ΤΡΟ σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

5.4 Ερυθροποιητίνη (ΕΡΟ)

5.4.1 Η ΕΡΟ ορού στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

5.4.2 Τα επίπεδα ΕΡΟ σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

5.5 Η β-θρομβοσφαιρίνη (β-TG) και ο 4^{ος} αιμοπεταλιακός παράγοντας (PF-4)

5.5.1 Η β-TG και ο PF-4 στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

5.5.2 Τα επίπεδα β-TG και PF-4 σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ.

5.6 Οι δείκτες φλεγμονής: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και λευκά αιμοσφαίρια (WBC) στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

5.7 Συσχετίσεις

5.7.1 Σχέσεις αριθμού και μέσου όγκου αιμοπεταλίων

5.7.2 Οι σχέσεις της ΤΡΟ με τον αριθμό, τον μέσο όγκο των αιμοπεταλίων και τους δείκτες φλεγμονής

5.7.3 Οι σχέσεις της ΕΡΟ με τον αριθμό, τον μέσο όγκο των αιμοπεταλίων και την αιμοσφαιρίνη

6. Συζήτηση

7. Συμπεράσματα

*«ΕΝ ΔΕ ΔΗ ΤΙ ΤΩΝ ΤΟΙΟΥΤΕΩΝ ΕΣΤΙ ΤΟΔΕ,
ΤΙ ΠΟΤΕ ΤΟ ΑΙΤΙΟΝ ΕΣΤΙ ΤΩΝ ΝΟΥΣΩΝ,
ΚΑΙ ΤΙΣ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΠΗΓΗ ΓΙΝΕΤΑΙ ΤΩΝ ΕΝ ΤΩ ΣΩΜΑΤΙ ΚΑΚΩΝ;»*

Ιπποκράτης

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

(CURRICULUM VITAE)

Ονομάζομαι Ανδρέας Καψωριτάκης και γεννήθηκα στις 10 Σεπτεμβρίου 1962 στην Ιεράπετρα Λασιθίου. Αποφοίτησα το 1^ο Λύκειο Ιεράπετρας το 1980 και την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών στις 15/10/1988 με βαθμό «Λίαν καλώς». Ολοκλήρωσα την στρατιωτική μου θητεία στις 16/9/1990 και την υπηρεσία υπαίθρου στις 9/3/92. Ασκήθηκα ως ειδικευόμενος ιατρός στην Παθολογία, από 10/3/1992 έως 16/3/1994, στην Β΄ Παθολογική Κλινική του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου και ως υπεράριθμος ειδικευόμενος ιατρός από 16/3/1994 έως 31/5/1995 στο Ογκολογικό τμήμα του ίδιου νοσοκομείου. Ολοκλήρωσα την ειδικότητα της Γαστρεντερολογίας από 20/6/1995 έως 22/6/1999 στη Γαστρεντερολογική Κλινική του ΠΕΠΑΓΝΗ και απέκτησα την άδεια άσκησης ειδικότητας Γαστρεντερολογίας στις 30/9/1999. Στην συνέχεια εξειδικεύτηκα στην Επεμβατική Ενδοσκόπηση και Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολάγγειο-παγκρεατογραφία (ERCP) στην Κλινική Γενικής Χειρουργικής του Καθολικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ρώμης από 12/9/1999 έως 31/10/2000, με υποτροφία από την Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία. Έχω συμμετάσχει σε 24 ερευνητικά πρωτόκολλα εκ των οποίων έχουν προκύψει 12 εργασίες δημοσιευμένες σε διεθνή περιοδικά, σε τρεις από αυτές ως πρώτος συγγραφέας και 3 εργασίες δημοσιευμένες σε Ελληνικά περιοδικά σε όλες ως πρώτος συγγραφέας. Μία από τις δημοσιευμένες εργασίες τιμήθηκε με εύφημο μνεία από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού. Έχω συμμετάσχει με 18 ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια, οι περιλήψεις των οποίων έχουν δημοσιευτεί σε διεθνή περιοδικά. Επίσης έχω

συμμετάσχει με 47 ανακοινώσεις σε Ελληνικά συνέδρια, με δημοσιεύσεις των περιλήψεων σε Ελληνικά περιοδικά. Δύο από τις παραπάνω ανακοινώσεις έχουν βραβευτεί στα αντίστοιχα συνέδρια. Μιλώ Αγγλικά και Ιταλικά. Είμαι παντρεμένος από το 1992 με την Σοφία Κουκουράκη, Πυρηνικό Ιατρό και έχω μαζί της ένα γιό.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

- 1. A N. Kapsoritakis**, S. P. Potamianos, E Sfiridaki, M I. Koukourakis, I E. Koutroubakis, ON. Manousos, E A. Kouroumalis. Increased Thombopoietin Serum Levels may be a Primary Defect in Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol Dec 2000.**
- 2. A. Kapsoritakis**, M. Koukourakis, S. Potamianos, A. Sfiridaki, M. Kosmadaki, I. Koutroubakis, H. Kouroumalis. Mean platelet volume: an indicator of activity in inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol (in press, Mar 2001).**
- 3. A. N. Καψωριτάκης**, Η. Α. Κουρούμαλης. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες. **Ιατρική (in press).**

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

- 1. A. Kapsoritakis**, A. Sfiridaki, S. Potamianos, M. Koukourakis, M. Roussomoustakaki, I E Koutroubakis, E. Kouroumalis. Trombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease. Digestive Disease Week, May 16-19/1999, Orlando, USA. Gastroenterology 1999;116 (suppl):G 3235.
- 2. A. Kapsoritakis**, S. Potamianos, M. Koukourakis, A. Sfiridaki, M. Kosmadaki, I. Koutroubakis, M. Roussomoustakaki, I. Mouzas, E. Kouroumalis. Mean platelet

volume as an indicator of activity in inflammatory bowel disease. 7th UEGW Roma 99. Gut 1999; (suppl):P 1070.

3. **A. Καψωριτάκης**, Α. Σφυριδάκη, Μ. Ρουσσομουστακάκη, Σ. Ποταμιάνος, Μ. Κουκουράκης, Μ. Κοσμαδάκη, Ι. Κουτρομπάκης, Γ. Ηλιόπουλος, ΟΝ Μανούσος, Η. Κουρούμαλης. Η θρομβοποιητίνη στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ). 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο γαστρεντερολογίας 1998. Hellenic J. Gastroenterol. 1998;11(suppl):AA241.
4. **A. Καψωριτάκης**, Σ. Ποταμιάνος, Μ. Κουκουράκης, Μ. Ρουσσομουστακάκη, Μ. Κοσμαδάκη, Α. Σφυριδάκη, Ι. Κουτρομπάκης, Ι. Μουζάς, Η. Κουρούμαλης, ΟΝ Μανούσος. Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ). 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο γαστρεντερολογίας 1998. Hellenic J. Gastroenterol. 1998;11(suppl):AA242.
5. **A. Καψωριτάκης**, Σ. Ποταμιάνος, Μ. Κουκουράκης, Α. Σφυριδάκη, Μ. Κοσμαδάκη, Μ. Ρουσσομουστακάκη, Ι. Κουτρομπάκης, Η. Κουρούμαλης. Μέσος όγκος αιμοπεταλίων. Ενας χρήσιμος δείκτης ενεργότητας στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές νόσους. 19^ο Πανελλήνιο συνέδριο γαστρεντερολογίας 1999. Hellenic J Gastroenterol 1998;12(suppl):ΠΑ034.
6. **A. Ν. Καψωριτάκης**, Ε. Σφυριδάκη, Μ. Ι. Κουκουράκης, Σ. Π. Ποταμιάνος, Ι. Ε. Κουτρομπάκης, Η. Α. Κουρούμαλης. Η επίδραση της β-θρομβογλοβουλίνης και του 4^{ου} αιμοπεταλιακού παράγοντα στο μέγεθος των αιμοπεταλίων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ). 20^ο Πανελλήνιο συνέδριο γαστρεντερολογίας 2000. Annals of Gastroenterology 2000;13 (suppl 2):AA175.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής βοήθησαν όλα τα στελέχη της Γαστρεντερολογική Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου σε συνεργασία με το Κέντρο Αιμοδοσίας του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον Ομότιμο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κο Ορέστη Μανούσο που υπήρξε ο κύριος εμπνευστής και καθοδηγητής της ομάδας μελέτης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων χωρίς την ύπαρξη της οποίας η παρούσα μελέτη δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον Διευθυντή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του ΠΕΠΑΓΝΗ Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κο Ηλία Κουρούμαλη συντονιστή και σύμβουλο της παρούσας διατριβής για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Επίσης τον Καθηγητή Αιματολογίας κο Γεώργιο Ηλιόπουλο ευχαριστώ θερμά για την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή, την υποστήριξη και την καθοδήγηση του στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κο Ιωάννη Μουζά εκφράζω θερμές ευχαριστίες για την συμπαράσταση του και την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή, αλλά και τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε καθ' όλη την διάρκεια της ειδίκευσης μου στην Γαστρεντερολογία.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας στο Πανεπιστήμιο Λάρισας κο Σπύρο Ποταμιάνο ευχαριστώ θερμά για την συμβολή του στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης αλλά και για την πολύτιμη βοήθεια και τις συμβουλές που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην Γαστρεντερολογία.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Ακτινοθεραπείας - Ογκολογίας στο Πανεπιστήμιο Λάρισας κο Μιχαήλ Κουκουράκη ευχαριστώ θερμά για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, για τις παρατηρήσεις του και την πολύτιμη συμβολή του σε όλες τις φάσεις της μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ τους Καθηγητές Γενικής Χειρουργικής κο Σ. Βασιλάκη και Χειρουργικής Ογκολογίας κο Δ. Τσιφτσή για τις παρατηρήσεις τους και την συμμετοχή τους στην επταμελή επιτροπή.

Επίσης ευχαριστώ θερμά την Επιμελήτρια Αιματολογίας του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου κα Αικατερίνη Σφυριδάκη για τη πραγματοποίηση της εργαστηριακής φάσης της μελέτης, χωρίς τη βοήθεια της οποίας η ολοκλήρωσή της θα ήταν αδύνατη.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους γιατρούς της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και ιδιαίτερως τους Ι. Κουτρομπάκη, Μ. Ρουσσομουστακάκη, Ε. Αναγνωστοπούλου, Ε. Ματρέλλα και Γ. Αλεξανδράκη για την συμπαράσταση τους κατά την διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ την οικογένειά μου για την συμπαράστασή της και την ηθική βοήθεια που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στους γονείς μου
Στους δασκάλους μου
Στη Σοφία
Στον Νίκο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι φλεγμονώδεις εντεροπάθειες ήταν γνωστές από την εποχή του Ιπποκράτη. Αλλά τα τελευταία εκατό χρόνια ξεχώρισαν δύο φαινομενικά διαφορετικές κλινικοπαθολογικές οντότητες άγνωστης αιτιολογίας, η Ελκώδης Κολίτιδα και η Νόσος Crohn που ονομάζονται μαζί ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ) και οι οποίες αποκτούν συνεχώς και μεγαλύτερη κλινική σημασία.

Οι ΙΦΕΝ προσβάλλουν άτομα όλων των ηλικιών και οποιασδήποτε εθνικής καταγωγής, προκαλούν εντερικές και συστηματικές εκδηλώσεις που πολλές φορές γεννούν προβλήματα στην αντιμετώπισή τους από τους κλινικούς ιατρούς. Ένα από τα κυριότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο γιατρός στην καθημερινή κλινική πράξη αφορά την εκτίμηση της ενεργότητας των νοσημάτων αυτών.

Για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου στις ΙΦΕΝ έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες κλινικοί παράμετροι και βιολογικοί δείκτες. Σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως για την νόσο Crohn: ο Crohn's Disease Activity Index (CDAI), ενώ για την ελκώδη κολίτιδα: ο Clinical Colitis Activity Index (CCAI), ο δείκτης Truelove-Witts και ο δείκτης Harvey-Bradshaw αλλά με πολλά προβλήματα στην καθημερινή χρήση. Οι δείκτες αυτοί δίνουν έμμεση μόνο εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και κανείς δεν είναι ακριβής, όσο ακριβή μπορεί να είναι τα ευρήματα της ιστολογικής ή της ενδοσκοπικής εξέτασης.

Επίσης διάφοροι βιολογικοί δείκτες φλεγμονής έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση, την εκτίμηση της πρόγνωσης και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Στους κλασσικούς βιολογικούς δείκτες συμπεριλαμβάνονται η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), οι πρωτείνες οξείας φάσης με κύριο εκπρόσωπο την C

αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η λευκωματίνη, η νεοπτερίνη και η β2-μικροσφαιρίνη.

Στην διατριβή αυτή μελετήθηκε ιδιαίτερα ο ρόλος των αιμοπεταλίων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες και οι παράγοντες που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια, οι οποίοι συμβάλλουν στην φλεγμονή και την αποκατάσταση της βλάβης των ιστών. Γίνεται επίσης αναφορά στις παθογενετικές συνέπειες της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και τις δυνατότητες εφαρμογής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στα παραπάνω νοσήματα.

Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες παρατηρείται αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων και χαρακτηρίζονται από θρομβοκυττάρωση κυρίως κατά την ενεργό φάση της νόσου. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι η θρόμβωση των μικρών αγγείων του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών.

Έχει διαπιστωθεί τα τελευταία χρόνια ότι τα αιμοπετάλια εκτός από την συμμετοχή τους στην δημιουργία του θρόμβου και την αιμόσταση λαμβάνουν μέρος και στην φλεγμονώδη αντίδραση. Τα αιμοπετάλια κατόπιν ενεργοποίησης από διάφορους παράγοντες εκκρίνουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικά δραστικών ουσιών από τα κοκκία που περιέχουν στο πρωτόπλασμα τους με ποικίλες επιδράσεις στους ιστούς. Ανάμεσα στις ουσίες αυτές συμπεριλαμβάνονται φλεγμονώδεις διαβιβαστές και παράγοντες με χημειοτακτική, αυξητική, αγγειογενετική και ινογενετική δράση.

Επιπλέον στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες τα αιμοπετάλια έχει τεκμηριωθεί ότι είναι ενεργοποιημένα και παρουσιάζουν αυξημένη τάση για συσσώρευση. Οι ανωμαλίες αυτές πιθανώς συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου προάγοντας την φλεγμονή και την δημιουργία μικροεμφράκτων. Έχει διαπιστωθεί

επίσης ότι τα αμινοσαλκυκλικά που χρησιμοποιούνται σχεδόν εμπειρικά στην θεραπεία και πρόληψη των υποτροπών στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες μειώνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τέλος ειδικά αντισταμοπεταλιακά φάρμακα όχι μόνο ανοίγουν νέους δρόμους στην αντιμετώπιση των νόσων αυτών, αλλά πιθανώς να βοηθήσουν στο μέλλον στην αποσαφήνιση του παθογενετικού ρόλου των αιμοπεταλίων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Είναι γνωστό από το 1936 ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (1). Επίσης εμφανίζουν κατά την ενεργό φάση θρομβοκυττάρωση (2) και για το λόγο αυτό ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει καθιερωθεί ως δείκτης ενεργότητας στα νοσήματα αυτά (3).

Η αιτιοπαθογένεια της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) και της νόσου του Crohn (NC) δεν είναι γνωστή. Σύμφωνα με μια θεωρία όμως η θρόμβωση των μικρών αγγείων του εντέρου είναι η γενεσιουργός αιτία που πυροδοτεί παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση της νόσου του Crohn (4). Παρομοίως, έχει διατυπωθεί η εικασία για την αγγειακή αιτιολογία της ελκώδους κολίτιδας (5,6).

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί εργαστηριακές τεχνικές που μας επέτρεψαν να μελετήσουμε τις μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων στα διάφορα νοσήματα. Έτσι έχει διαπιστωθεί ότι τα αιμοπετάλια περιέχουν κοκκία-α (granules-α), λυσοσωμάτια και πυκνά κοκκία (dense granules) που εκκρίνουν πλήθος από βιολογικά δραστικές ουσίες (7,8), (πίνακες 1-3). Μερικές από τις ουσίες αυτές συμμετέχουν στην διαδικασία της αιμόστασης ενώ άλλες λαμβάνουν μέρος στην φλεγμονώδη αντίδραση (inflammatory mediators), τροποποιούν τη δράση των φλεγμονωδών κυττάρων (chemotaxis, modulation activity), συμβάλλουν στις διεργασίες αποκατάστασης μιάς ιστικής βλάβης (tissue repairing), τη δημιουργία νέων αγγείων (angiogenesis, αγγειογένεση), την ίνωση και την ογκογένεση (9). Οι παράγοντες αυτοί εκκρινόμενοι από τα αιμοπετάλια στην μικροκυκλοφορία του εντέρου αλληλεπιδρούν με άλλα κύτταρα προάγοντας την φλεγμονή και διαταράσσοντας την φυσιολογική αρχιτεκτονική και λειτουργία του.

Πίνακας 1. Παράγοντες έκκρισης των κοκκίων άλφα (alpha granules) των αιμοπεταλίων

Αυξητικοί παράγοντες	Πρωτείνες προσκόλλησης	Διάφοροι
4ος αιμοπεταλιακός παράγοντας (platelet factor 4, PF4)	Φιπρονεκτίνη	Αλβουμίνη
β-θρομβοσφαιρίνη (β-TG)	Βιτρονεκτίνη	Ινωδογόνο
Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (platelet-derived growth factor, PDGF)	Οστεονεκτίνη	Αντιγόνο II von Willebrand
Αυξητικός ενδοθηλιακός παράγοντας των αιμοπεταλίων (platelet-derived endothelial growth factor, PDEGF)	Παράγοντας von Willebrand	Ανοσοσφαιρίνες IgG, IgA, IgM
Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-α (transforming growth factor-α, TGF-α)	Θρομβοσπονδίνη	Αναστολέας C1
Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor-β, TGF-β)	RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed presumed secreted)	Αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1. (Plasminogen activation inhibitor-1, PAI-1) Πλασμινογόνο
Βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor, bFGF)		Αιμοπεταλιακός αναστολέας της κολλαγενάσης (platelet-derived collagenase inhibitor)
Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF)		Κινονογόνο υψηλού μοριακού βάρους
Αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων (hepatocyte growth factor, HGF)		Πρωτεΐνη S
Insulin-like growth factor		A2 αντιθρυψίνη
Ιντερλευκίνη 1γ		A2 μακροσφαιρίνη
		A2 αντιπλασμίνη
		Πολλυμερίνη (multimerin)
		Βασική αιμοπεταλιακή πρωτεΐνη (platelet basic protein)
		Γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε ιστιδίνη (histidine-rich glycoprotein)
		Ενεργοποιός πρωτεΐνη III του συνδετικού ιστού (connective tissue-activating protein III)
		Ενεργοποιός πρωτεΐνη II των ουδετεροφίλων (neutrophil-activating protein II)
		Παράγοντας πήξης V
		Παράγοντας πήξης VII

Πίνακας 2. Λυσοσωματικά ένζυμα των αιμοπεταλίων

Πρωτεϊνάσες

Καθεψίνη D

Καθεψίνη E

Καρβοξυπεπτιδάση A

Καρβοξυπεπτιδάση B

Καρβοξυπεπτιδάση της προλίνης

Υδρολάσες

β-N-ακετυλο-D-εξοσαμινιδάση

β-D-γλυκουρονιδάση

β-D-γαλακτοσιδάση

α-D-μαννοσιδάση

α-L-αραβινοφουρανοσιδάση

α-D-γαλακτοσιδάση

α-L-φουκοσιδάση

β-D-φουκοσιδάση

β-D-γλουκοσιδάση

α-D-γλουκοσιδάση

Οξίνη φωσφατάση

Αρυλσουλφατάση

Ηπαριτινάση

Πίνακας 3. Προϊόντα έκκρισης των πυκνών κοκκίων (dense granules) των αιμοπεταλίων

Σεροτονίνη

ATP

ADP

Ασβέστιο

Ισταμίνη

Νορεπινεφρίνη

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει μέχρι σήμερα να αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς με τους οποίους τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διεργασία και τις λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Οι μελέτες αυτές έχουν συμβάλει στην κατανόηση της θεραπευτικής δράσης φαρμάκων που χρησιμοποιούνται έως τις μέρες μας σχεδόν εμπειρικά στην θεραπεία και πρόληψη των υποτροπών στις ΙΦΕΝ, όπως τα παράγωγα του αμινοσαλκυλικού οξέος και την παραγωγή ειδικών αντ αιμοπεταλιακών παραγόντων που δοκιμάστηκαν επιτυχώς και πιθανώς να συμβάλλουν στο μέλλον στην καλύτερη αντιμετώπιση των νόσων αυτών.

2. Ιστορική αναδρομή

Τα αιμοπετάλια παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά στο μικροσκόπιο το 1842 και αρχικά θεωρήθηκαν προϊόντα της λέμφου (chyle) και προγονικά κύτταρα των λευκοκυττάρων (10). Σαράντα χρόνια αργότερα αναγνωρίστηκαν σαν κύτταρα του αίματος που συμμετέχουν στην διαδικασία της πήξης και τον σχηματισμό του θρόμβου (11). Στην συνέχεια το ενδιαφέρον των επιστημόνων για τα αιμοπετάλια μειώθηκε. Έτσι θεωρήθηκαν τεχνουργήματα (artefacts) που παράγονται κατά την προετοιμασία για την εξέταση του αίματος, εξαιτίας της επαφής του με ξένα σώματα ή λόγω της επίδρασης της χαμηλής θερμοκρασίας (12). Στα τέλη της δεκαετίας του 1950 αναθερμάνθηκε το ενδιαφέρον των επιστημόνων για τα αιμοπετάλια. Αναγνωρίστηκε η συμμετοχή τους στη δημιουργία και την συστολή του θρόμβου, η ικανότητα προσκόλλησής τους στις διάφορες επιφάνειες, η έκκριση δραστικών ουσιών από τα κοκκία που περιέχουν στο πρωτόπλασμά τους μετά από κατάλληλη ενεργοποίηση ειδικών υποδοχέων και η απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων σεροτονίνης (13).

Τα τελευταία χρόνια η βελτίωση της τεχνολογίας και η ανακάλυψη νέων εργαστηριακών τεχνικών όπως η ανοσοχημεία, η συσσωματομετρία (aggregometry), η κυτταρομετρία ροής και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βελτίωσαν την μελέτη της μικροσκοπικής δομής των αιμοπεταλίων και παρείχαν λεπτομερείς πληροφορίες για την βιολογική τους συμπεριφορά. Έτσι έως τώρα έχει αποσαφηνισθεί ο ρόλος τους στις διάφορες λειτουργίες του οργανισμού όπως η αιμόσταση, η θρόμβωση, η αποκατάσταση της βλάβης των ιστών, η ίνωση, η φλεγμονή, η αλλεργική αντίδραση και η ανάπτυξη των όγκων. Έχουν επίσης μελετηθεί οι δραστικές ουσίες που απελευθερώνουν τα κοκκία άλφα (alpha granules), τα λυσοσωμάτια και τα πυκνά κοκκία (dense granules) των αιμοπεταλίων.

3. Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στις φλεγμονώδεις διεργασίες

3.1. Τα αιμοπετάλια ως φλεγμονώδη κύτταρα

Στους πρωτόγονους πολυκυττάριους μικροοργανισμούς έχουν διαπιστωθεί κυκλοφορούντα κύτταρα με βιολογικές ιδιότητες παρόμοιες με εκείνες των αιμοπεταλίων στα θηλαστικά. Τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να αποκαθιστούν ιστικές βλάβες και να φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς (14). Αναγνωρίστηκαν επίσης σ'αυτά ειδικά κοκκία που περιέχουν παράγοντες πήξης και ουσίες με αντιμικροβιακή δράση.

Στα θηλαστικά τα αιμοπετάλια παρουσιάζουν μεγαλύτερη λειτουργική εξειδίκευση αλλά διατηρούν μερικές από τις φλεγμονώδεις ιδιότητες των αντίστοιχων κυττάρων των μικροοργανισμών. Τα κύτταρα του αίματος ως γνωστόν προέρχονται από ένα αδιαφοροποίητο κύτταρο παρόμοιο μορφολογικά με ένα μεγάλο λεμφοκύτταρο, το οποίο διαφοροποιείται στον μυελό των οστών στο πολυδύναμο βλαστικό κύτταρο (multipotent stem cell), από το οποίο προέρχονται τα μεγακαρυοκύτταρα και τα κύτταρα

της ερυθράς και μυελώδους σειράς. Αυτό εξηγεί κατά κάποιο τρόπο τον λόγο για τον οποίο τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια έχουν κοινές φλεγμονώδεις ιδιότητες.

Τα αιμοπετάλια έχει αποδειχθεί ότι είναι ικανά να προκαλέσουν άμεση φλεγμονώδη αντίδραση. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε εθελοντές αιμοδότες, η ένεση εκχυλίσματος απομονωμένων αιμοπεταλίων στο δέρμα προκάλεσε έντονη φλεγμονώδη αντίδραση με ερυθρότητα, πόνο, θερμότητα και οίδημα που παρέμεινε πολλές ώρες (15,16). Στις ίδιες μελέτες τα ουδετερόφιλα και τα βασεόφιλα πολυμορφοπύρρηνα απέτυχαν να προκαλέσουν μόνα τους οποιαδήποτε φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ τα ηωσινόφιλα προκάλεσαν μόνο μία πρώιμη αντίδραση τύπου ισταμίνης.

Είναι γνωστό ότι τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στην περιοχή μιάς ιστικής βλάβης ή φλεγμονής και έχουν παρατηρηθεί σε μεγάλη ποσότητα στα φλεγμονώδη εξιδρώματα (17). Στην αρχή θεωρήθηκε ότι περιωρίζονται σε παθητικό ρόλο, επειδή αποτελούσαν κύτταρα στόχους των μεσολαβητών της φλεγμονής που παρήγαγαν τα λευκά αιμοσφαίρια. Στην συνέχεια όμως έγινε κατανοητό ότι συμμετέχουν ενεργά στην φλεγμονή, εκκρίνοντας δραστικές ουσίες ικανές να ενισχύσουν ή να τροποποιήσουν τη δράση φλεγμονωδών κυττάρων όπως των βασεόφιλων, των ουδετερόφιλων και των μαστοκυττάρων (18).

Η ενεργός συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην φλεγμονή προκύπτει επίσης από την αποσαφήνιση της δράσης των παραγόντων που εκκρίνουν, όπως του 4ου αιμοπεταλιακού παράγοντα (platelet factor 4, PF4), της β-θρομβοσφαιρίνης (β-thromboglobulin, β-TG), του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (platelet-derived growth factor, PDGF), του παράγοντα απελευθέρωσης ισταμίνης (histamine-releasing factor, HRF) και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (19).

3.2. Οι αντιμικροβιακές ιδιότητες των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από την θρομβίνη, τα ανοσοσυμπλέγματα και το κολλαγόνο απελευθερώνοντας μία κατιονική θερμοάντοχη βακτηριοκτόνο πρωτεΐνη την β-λυσίνη που είναι δραστική εναντίον της κυτταρικής μεμβράνης gram (+) βακτηριδίων όπως βακίλλων και στρεπτοκόκκων (20). Η β-λυσίνη δεν φαίνεται να επιδρά εναντίον του σταφυλόκοκκου και πιθανώς έχει μικρή βιολογική σημασία και βακτηριοκτόνο δράση συγκρινόμενη με τις ανοσοσφαιρίνες και το συμπλήρωμα. Τα αιμοπετάλια περιέχουν επίσης μία μικρού μοριακού βάρους κατιονική θερμοάντοχη πρωτεΐνη την αιμοπεταλιακή μικροβιοκτόνο πρωτεΐνη (platelet microbiocidal protein), με βακτηριοστατικές και βακτηριοκτόνες ιδιότητες που αυξάνει τη δράση των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται εναντίων του χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου (21).

Τα αιμοπετάλια επίσης αναπτύσσουν ειδική κυτταροτοξική δράση εναντίων των νυμφών του σχιστοσώματος mansonii, μετά την ενεργοποίησή τους από την IgE ανοσοσφαιρίνη (22) και την ιντερφερόνη-γ (23).

3.3. Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αλλεργική αντίδραση

Τα αιμοπετάλια εμπλέκονται άμεσα στους μηχανισμούς της αλλεργικής αντίδρασης. Εκφράζουν ειδικούς IgE υποδοχείς και μετά την έκθεσή τους σε αλλεργιογόνα προκαλούν αντίδραση υπερευαισθησίας, εκκρίνοντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και κυτταροτοξικούς παράγοντες ικανούς να φονεύσουν νύμφες παρασίτων in vitro (19). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με αλλεργικό βρογχικό άσθμα μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες του ειδικού αιμοπεταλιακού παράγοντα PF-4 (24).

4. Διαταραχές του αριθμού και του μεγέθους των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ

4.1. Η θρομβοκυττάρωση στις ΙΦΕΝ

Όπως προαναφέρθηκε στην ενεργό νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται θρομβοκυττάρωση και ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει καθιερωθεί ως δείκτης ενεργότητας της νόσου στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες. Το φαινόμενο αυτό καλείται αντιδραστική θρομβοκυττάρωση το οποίο παρατηρείται και σε άλλα φλεγμονώδη νοσήματα, όπως την ρευματοειδή αρθρίτιδα στην οποία ο αριθμός των αιμοπεταλίων χρησιμοποιείται επίσης στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου (25).

Η θρομβοκυττάρωση στις ΙΦΕΝ περιγράφηκε πρώτη φορά το 1968 (26). Στην πρώτη αυτή μελέτη οι Morovitz et al., παρατήρησαν ότι μετά από πειραματική χορήγηση βουσουλφάνης σε 3 ασθενείς με ενεργό ΕΚ και θρομβοκυττάρωση, επήλθε δραματική μείωση των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα σε 2 ασθενείς και παρατεταμένη θρομβοκυτταροπενία στον τρίτο. Τα τελευταία χρόνια έχει τεκμηριωθεί η σχέση του αριθμού των αιμοπεταλίων με τους άλλους δείκτες ενεργότητας των ΙΦΕΝ όπως η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα επίπεδα λευκωματίνης (27) και του οροσομουκοειδούς του ορού (28). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη διαφορική διάγνωση ασθενών με πρώτη εκδήλωση ΙΦΕΝ, από αυτούς με λοιμώδη διάρροια (29). Έτσι οι Harries et al., παρατήρησαν θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια $> 450 \times 10^9/L$) στο 60% των ασθενών, που αργότερα αποδείχθηκε ότι έπασχαν από ΙΦΕΝ και μόνο στο 2% των ασθενών με λοιμώδη διάρροια.

4.2. Το μέγεθος των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ.

Ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) συνδέεται άμεσα με τον βαθμό ενεργοποίησής τους (31). Έτσι έχει παρατηρηθεί ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (32), στεφανιαία νόσο (33), σακχαρώδη διαβήτη (34) και προεκλαμψία (35,36) συνδυάζονται με αύξηση του μέσου όγκου τους. Η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ έχει διαπιστωθεί με τα υψηλά επίπεδα της β-TG και του PF-4 στον ορό και το πλάσμα ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου (37-40). Οι παραπάνω είναι ειδικές αιμοπεταλιακές πρωτεΐνες και δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων *in vivo* (41). Παραδόξως όμως στις ΙΦΕΝ και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενεργό νόσο έχει παρατηρηθεί MPV μικρότερος από τον φυσιολογικό (42-44).

4.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό και το μέγεθος των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ.

Η θρομβοποιητίνη (thrombopoietin, Mpl ligand, TPO) επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση όλων των κυτταρικών στοιχείων που συμμετέχουν στην θρομβογένεση από τα μεγακαρυοκύτταρα έως και τα ώριμα αιμοπετάλια μέσω ενεργοποίησης ειδικών υποδοχέων (c-mpl), (45-47). Επιπλέον τα αιμοπετάλια και τα μεγακαρυοκύτταρα ρυθμίζουν την συγκέντρωση της TPO στον ορό με την πρόσληψη και τον καταβολισμό της από αυτά (47,48).

Πιθανώς όμως ο αριθμός των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ να καθορίζεται και από πλήθος άλλων παραγόντων και οι μηχανισμοί που διέπουν την θρομβογένεση στα νοσήματα αυτά να μην είναι ακόμα πλήρως γνωστοί. Εκτός από την TPO και άλλες κυτταροκίνες εμπλέκονται στους μηχανισμούς της παραγωγής των αιμοπεταλίων,

επεμβαίνονοντας στα διάφορα στάδια της παραγωγής και ωρίμανσης τους όπως η ιντερλευκίνη 3 (IL-3), η ιντελευκίνη 6 (IL-6), ο Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor (GM-CSF) και η ερυθροποιητίνη (EPO), (45-47). Σχεδόν όλες οι παραπάνω κυτταροκίνες έχουν βρεθεί αυξημένες στους ασθενείς με ΙΦΕΝ (50,51). Έτσι η συνεργική δράση όλων των παραπάνω κυτταροκινών πιθανώς να ευθύνεται για την αυξομείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στις διάφορες φάσεις της νόσου.

Το μέγεθος των αιμοπεταλίων καθορίζεται στον μυελό των οστών τη στιγμή της παραγωγής τους από τα μεγακαρυοκύτταρα (52). Πιθανώς όμως διαφορετικοί παράγοντες να καθορίζουν τον όγκο και διαφορετικοί τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Επιπλέον είναι γνωστό ότι ο MPV επηρεάζεται από τον βαθμό ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ότι οι ειδικές πρωτεΐνες που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια μετά την ενεργοποίησή τους όπως η β-TG και ο PF4 καθορίζουν σε κάποιο βαθμό το μέγεθος τους (53).

5. Η θρομβοεμβολική νόσος στις ΙΦΕΝ

5.1. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ

Η επίπτωση των συστηματικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι μεγαλύτερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού (54). Ο κίνδυνος αφορά το αρτηριακό και το φλεβικό σύστημα και είναι ανεξάρτητος από άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες και την εντερική δραστηριότητα της νόσου (1,54-58). Κλινικές μελέτες αναφέρουν ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ από 1% έως 8% (1,37,57,59-62) ενώ σε νεκροτομικές μελέτες το ποσοστό ανέρχεται στο 41% (1,63-65).

Στην προσπάθεια εξηγήγησης του αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου

στις ΙΦΕΝ έχουν ενοχοποιηθεί η θρομβοκυττάρωση, οι συχνές ενδοκοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις, η αύξηση του παράγοντα VIII, ο συχνός κλινοστατισμός και η αφυδάτωση από την μεγάλη απώλεια υγρών από το πεπτικό (54) που παρατηρούνται κυρίως στην ενεργό φάση της νόσου. Η εμπλοκή όμως και άλλων παραγόντων δεν αποκλείεται, εφόσον θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με κλινική ύφεση της νόσου (55-58).

5.2. Παράγοντες που συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης στις ΙΦΕΝ

Εκτός από την θρομβοκυττάρωση στην προσπάθεια ανεύρεσης αιτιολογικών παραγόντων που πιθανόν να ευθύνονται για την αυξημένη τάση θρόμβωσης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, έχουν διαπιστωθεί πλήθος από διαταραχές στους παράγοντες που ενέχονται στην φυσιολογική διαδικασία της πήξης, τον σχηματισμό θρόμβου και την ινωδωλύση. Καταρχήν διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό ΙΦΕΝ στους ασθενείς με αιμοφιλία και νόσο von Willebrand είναι πολύ μικρότερο του γενικού πληθυσμού (66). Στην συνέχεια παρατηρήθηκαν στις ΙΦΕΝ πλήθος από διαταραχές που αφορούν τους παράγοντες πήξης. Έτσι διαπιστώθηκαν στον ορό του αίματος των ασθενών με ΙΦΕΝ, μειωμένα επίπεδα του αναστολέα της πήξης αντιθρομβίνη III (AT-III), της πρωτεΐνης C και της πρωτεΐνης S. Επιπλέον δε αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, ινοπεπτιδίου A, των παραγόντων της πήξης II, V και VIII και του ενεργού παράγοντα πήξης VII:C (67-84). Επιπλέον παρατηρήθηκαν αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης και της β2 γλυκοπρωτεΐνης, αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR) και συγγενή μεταλλαγή του παράγοντα V Leiden (85-88).

Αναφέρθηκε ήδη ότι η αυξημένη συγκέντρωση των ειδικών αιμοπεταλιακών παραγόντων PF-4 και β-TG στον ορό των ασθενών με ΙΦΕΝ ανεξάρτητα από την

ενεργότητα της νόσου (37-40), υποδηλώνει έντονη ενεργοποίηση και τάση των αιμοπεταλίων για συσσώρευση και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Ο PF-4 είναι επίσης γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων μέσω αναστολής της αντιθρομβωτικής δράσης της ηπαρίνης (41). Η ηπαρίνη γνωρίζουμε καλά ότι επιδρά ευεργετικά στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, επιτυγχάνοντας κλινική βελτίωση (89-92), μείωση των συγκεντρώσεων στο αίμα του TNF (93) και της CRP (94) και ύφεση των εξωεντερικών εκδηλώσεων όπως του γαγγραινώδους πυοδέρματος (95) και του οζώδους ερυθήματος (96). Επιπλέον η αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα της β-TG, προδιαθέτει στη δημιουργία θρομβωτικών εμβόλων (97,98). Εκτός από τους ασθενείς με ΙΦΕΝ, αυξημένα επίπεδα των παραπάνω πρωτεϊνών έχουν βρεθεί σε πολλές ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη θρομβοεμβολικής νόσου όπως τους υπέρτασικούς (99), τους υπερλιπιδαιμικούς (100), τους καπνιστές (101) και τους ασθενείς με διάσπαρτη ενδαγγειακή πήξη (102), διαβητική μικροαγγειοπάθεια (103) ή προσθετικές βαλβίδες (104).

6. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επηρεάζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ

6.1. Τα αίτια των διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ

Οι διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ έχουν επιβεβαιωθεί τα τελευταία χρόνια σε πολλές μελέτες χρησιμοποιώντας διάφορες εργαστηριακές μεθόδους (37,38,68,73). Η αυξημένη τάση συσσώρευσης (aggregation) των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ προδιαθέτει στη δημιουργία θρόμβων στην περιφερική και εντερική μικροκυκλοφορία. Αυτόματη συσσώρευση των αιμοπεταλίων έχει παρατηρηθεί στο 45% των ασθενών με NC και το 27% των ασθενών με ΕΚ ανεξάρτητα από την

εντόπιση της νόσου, την ενεργότητα και την θεραπευτική αγωγή (37,38). Επίσης έχει αποδειχθεί αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων στην μεσεντέριο φλεβική κυκλοφορία σε χειρουργικά παρασκευάσματα ασθενών με NC (4). Ενώ η ιστολογική εξέταση βιοψιών από το ορθό ασθενών με ΕΚ και NC ανέδειξε συσσώρευση αιμοπεταλίων και σε περιοχές του εντέρου χωρίς ενδοσκοπική ή ιστολογική παρουσία φλεγμονής (5,105).

Κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για την εξήγηση της αυξημένης τάσης των αιμοπεταλίων για συσσώρευση στις ΙΦΕΝ. Έτσι έχει ενοχοποιηθεί η αύξηση των μεσολαβητών της φλεγμονής στον βλεννογόνο του εντέρου όπως της θρομβοξάνης A2 (37) και του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), (106). Επίσης η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την αποκάλυψη του κολλαγόνου της βασικής μεμβράνης. Το κολλαγόνο στην συνέχεια ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και προάγει την συσσώρευση τους (38,54). Επιπλέον τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (vW) στον ορό αντανakλούν το μέγεθος της βλάβης του ενδοθηλίου (107) και διαπιστώθηκε ότι ο παράγοντας αυτός είναι αυξημένος στους ασθενείς με ΙΦΕΝ ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου (108). Πιθανώς λοιπόν κάποια βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων να ευθύνεται για την αυξημένη τάση συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Επιπλέον είναι γνωστό ότι η έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην δράση της ενδοτοξίνης ή της ιντερλευκίνης 1 προκαλεί την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα πήξης και στην συνέχεια τη δημιουργία θρομβίνης από το σύμπλεγμα των προθρομβινασών που προκαλούν με τη σειρά τους συσσώρευση των αιμοπεταλίων (109,110). Η ενδοτοξιναιμία είναι συνήθης εκδήλωση ιδιαίτερα στην ενεργό ΙΦΕΝ (110), υποδηλώνοντας ότι ο παραπάνω μηχανισμός πιθανώς να εμπλέκεται στην αυξημένη τάση συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στα παραπάνω νοσήματα.

Επίσης οι ιοί είναι δυνατόν να προκαλέσουν αλλαγές στο ενδοθήλιο των αγγείων, ενεργοποιώντας την προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων στην περιοχή μιας ενδοθηλιακής βλάβης (111). Ο παραπάνω μηχανισμός αποκτά ιδιαίτερη σημασία μετά από την διαπίστωση της παρουσίας του ιού της ιλαράς σε εστίες κοκκιωματώδους αγγειίτιδας στον έντερο ασθενών με NC (112).

6.2. Οι συνέπειες των διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ

Τα αιμοπετάλια παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δημιουργία μικροθρομβώσεων στα αγγεία του μεσεντερίου και την ενδοαγγειακή εναπόθεση ινώδους στις ΙΦΕΝ. Οι μικροθρομβώσεις προκαλούν μείωση της αιματικής ροής στο έντερο και ισχαιμία που με τη σειρά της προκαλεί φλεγμονή και εξέλκωση του εντερικού βλεννογόνου. Πιθανώς λοιπόν η νέκρωση, η φλεγμονή και η εξέλκωση του βλεννογόνου που παρατηρούνται στις ΙΦΕΝ να είναι δευτεροπαθείς αλλοιώσεις που προκαλούνται εξαιτίας της θρόμβωσης των αγγείων του εντέρου.

Μικροέμφρακτα στα μεσεντέρια αγγεία έχουν διαπιστωθεί ιστολογικά σε πολύ πρώιμη φάση στις ΙΦΕΝ (4,5) και έχει προταθεί μιά αλληλουχία παθοφυσιολογικών διαταραχών με την δημιουργία καταρχήν κάποιας αγγειακής βλάβης που ακολουθείται από εστιακή αρτηρίτιδα, εναπόθεση ινώδους, αρτηριακή απόφραξη και δημιουργία εμφράκτου με τελικό αποτέλεσμα την εξέλκωση του βλεννογόνου (4). Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραπάνω διαταραχή με την συμμετοχή τους στην διαδικασία εναπόθεσης του ινώδους και η παρουσία τους έχει αποδειχτεί στις πλάκες ινικής στα τριχοειδή του βλεννογόνου του εντέρου ασθενών με NC (113). Επιπλέον τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων προκαλούν την συγκέντρωση των παραγόντων της πήξης, απαραίτητων για την παραγωγή της

θρομβίνης και του ινώδους (54).

7. Η απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής (inflammatory mediators) από τα αιμοπετάλια και η τροποποίηση (modulation) της δράσης άλλων κυττάρων

7.1. Οι φλεγμονώδεις διαβιβαστές των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια μετά την ενεργοποίηση τους απελευθερώνουν στην κυκλοφορία του εντέρου βιολογικά δραστικές ουσίες που εντείνουν τα φλεγμονώδη φαινόμενα. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται: ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PAF), οι θρομβοξάνες (TX), το 12-υδροξυεικοσατετρονοϊκό οξύ (12-HETE), ο PF-4, η σεροτονίνη, ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (platelet derived growth factor, PDGF), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor-β, TGF-β) και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (38,54).

7.2. Η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων.

Τα αιμοπετάλια σε περίπτωση βλάβης του ενδοθηλίου προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και εκκρίνουν ουσίες που τροποποιούν τις φυσιολογικές τους λειτουργίες (114-119). Η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων, πραγματοποιείται μέσω απορρύθμισης της παραγωγής των μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules) P και E σελεκτίνης (118,119). Στην συνέχεια επέρχεται τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της δράσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF) και της ιντερφερόνης-γ (INF-γ), (117,118). Ακολουθεί συσσώρευση και προσκόλληση λευκοκυττάρων στην περιοχή μέσω της έκκρισης από τα αιμοπετάλια του

λεμφοκυτταρικού λειτουργικού αντιγόνου-1 (lymphocyte function antigen 1, LFA-1), (117,118) και την έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) στην ενδοαγγειακή επιφάνεια της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων (117,119). Τελικά επέρχεται εξαγγείωση λεμφοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη και την πρόκληση μικροαγγειακής νέκρωσης και φλεγμονής (117,119).

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια επίσης επάγουν την έκκριση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), (119) που προκαλεί την συσσώρευση των μονοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων και της ιντερλευκίνης 8, (IL-8) που αυξάνει την ικανότητα διαπίδυσης των ουδετεροφίλων μέσω του ενδοθηλίου των αγγείων (120).

7.3. Η επίδραση των αιμοπεταλίων στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα

Αναφέρθηκε ήδη η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακών κυττάρων και ουδετεροφίλων. Καθοριστικό ρόλο στην συνέργεια των παραπάνω κυττάρων παίζει η P-σελεκτίνη. Η P-σελεκτίνη βρίσκεται αποθηκευμένη στα κοκκία-α των αιμοπεταλίων, μεταναστεύει στην κυτταρική μεμβράνη μετά από διέγερση από διάφορες εκκριταγωγές ουσίες και προκαλεί την συσσώρευση των ουδετεροφίλων στην περιοχή μιας αγγειακής βλάβης (121).

Επίσης η απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων όπως του PF-4, του 12-HETE, του PDGF και του TGF- β από τα αιμοπετάλια έχει σαν αποτέλεσμα την προσέλκυση των ουδετεροφίλων στην περιοχή της βλάβης (122-125). Επιπλέον η έκκριση από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια του PF-4 και της IL-8, αυξάνει την

ικανότητα διαπίδυσης των ουδετεροφίλων δια μέσω του ενδοθηλίου (122,126), ενώ η σεροτονίνη των αιμοπεταλίων προκαλεί προσκόλληση των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο (127).

Υπό την επίδραση των αιμοπεταλίων επίσης, αυξάνεται η παραγωγή του PAF από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα (128). Επίσης από την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και ουδετεροφίλων παράγεται ένα ευρύ φάσμα χημειοτακτικών λιποοξυγενασών που δεν είναι δυνατό να παραχθούν από κάθε κύτταρο χωριστά (129).

7.4. Η επίδραση των αιμοπεταλίων στα μονοπύρρηνα κύτταρα

Η αλληλοεπίδραση αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων όπως φαίνεται σε in vitro μελέτες παίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της θρόμβωσης και της φλεγμονής. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια επιδρούν επί των μονοπυρήνων κυττάρων μέσω έκκρισης της αιμοπεταλιακής κυτταροκίνης RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed presumed secreted) και θρομβίνης (120). Στην συνέχεια στα μονοκύτταρα ενεργοποιείται ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (nuclear factor-κΒ, NF-κΒ), ο οποίος με την σειρά του τροποποιεί την έκφραση πλήθους άλλων παραγόντων που εμπλέκονται στην ανοσολογική και φλεγμονώδη απάντηση όπως MCP-1, ICAM-1, ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) και TNF (118-120).

8. Η επίδραση των αιμοπεταλίων και των αιμοπεταλιακών παραγόντων στα κύτταρα που συμμετέχουν στην αποκατάσταση μιάς ιστικής βλάβης (tissue

repairing)

Στο έντερο των ασθενών με ΙΦΕΝ η εξέλιξη του βλεννογόνου ακολουθείται από υπερπλασία των υποεπιθηλιακών κυττάρων στην προσπάθεια αποκατάστασης της βλάβης του επιθηλίου. Η χρόνια φλεγμονή όμως προκαλεί αλλαγές στην αρχιτεκτονική της βασικής μεμβράνης με αποτέλεσμα την αύξηση των μυοινοβλαστών και την υπερπαραγωγή κολλαγόνου που δημιουργούν ίνωση και στενώσεις του εντέρου, επιπλοκές που παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και κυρίως με NC (130). Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν άμεσα στην διαδικασία της ίνωσης μέσω της έκκρισης από τα κοκκία άλφα παραγόντων όπως του PDGF, του TGF, της β-TG και του PF-4 που προκαλούν υπερπλασία των λείων μυικών κυττάρων και των ινοβλαστών και μετανάστευση ινοβλαστών στην περιοχή της βλάβης (130-132).

Έντονη αύξηση της αγγειογενετικής δραστηριότητας παρατηρείται στις ΙΦΕΝ κυρίως σε προσβεβλημένες περιοχές του εντέρου, σε περιοχές πλησίον εντερικών στενώσεων και κατά την φάση ύφεσης της νόσου (4). Μεγάλος αριθμός παραγόντων που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στη διαδικασία της αγγειογένεσης, όπως ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (basic Fibroblast growth factor, bFGF), ο TGF και ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων (vascular endothelial growth factor, VEGF), (132-135) που προάγουν τη δημιουργία νέων αγγείων αλλά και η αγγειοστατίνη, η ενδοστατίνη, η θρομβοσπονδίνη και ο PF-4 που είναι ανασταλτικοί παράγοντες της αγγειογένεσης (136-138).

Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και ιδιαιτέρως εκείνοι με μακρύ ιστορικό ΕΚ είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Τα αιμοπετάλια εκκρίνουν μεγάλο αριθμό μιτογόνων παραγόντων που προκαλούν υπερπλασία πολλών διαφορετικών τύπων κυττάρων και συμβάλλουν στην ανάπτυξη, την επέκταση και την μεταναστευτική

ικανότητα των όγκων (7,8). Μεταξύ αυτών των παραγόντων συμπεριλαμβάνονται οι PDGF, TGF- α , bFGF, hepatocyte growth factor και IL-1 ενώ αντίθετα οι TGF- β και PF-4 παίζουν ρυθμιστικό ρόλο αναστέλλοντας την υπερπλασία των κυττάρων.

Τα αιμοπετάλια επίσης πιθανώς συμμετέχουν στην πρόκληση της αυξημένης διαπερατότητας και της απώλειας πρωτεϊνών στο έντερο που παρατηρείται συχνά στους ασθενείς με ΙΦΕΝ μέσω της έκκρισης ενζύμων από τα αιμοπεταλιακά λυσοσωμάτια, (πίνακας 2). Τα αιμοπετάλια εκκρίνουν ελαστάση, κολλαγενάση, καθεψίνη και ενδογλυκοσιδάση (heparitinase) ένζυμα που είναι ικανά να διασπάσουν το κολλαγόνο και να συμβάλλουν με τον τρόπο αυτό στην διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του εντέρου και να τροποποιήσουν την διαβατότητά του.

9. Θεραπευτικές εφαρμογές

Τα αιμοπετάλια λοιπόν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΕΝ. Για το λόγο αυτό παράγοντες που τροποποιούν τη δράση τους πιθανώς να είναι χρήσιμοι στην αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων. Όπως προκύπτει από μελέτες σε πειραματόζωα η θεραπεία με αναστολείς της θρομβοξάνης, που αναστέλουν ταυτόχρονα και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα και στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Έτσι διαπιστώθηκε ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της σύνθεσης της θρομβοξάνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της καταστέλουν την φλεγμονή του εντέρου που προκαλείται πειραματικά από το τρινιτροβενζοϊκόθειϊκό οξύ, την ενδοτοξίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα σε αρουραίους (139-141).

Τα παράγωγα του αμινοσαλικυλικού οξέος που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ΙΦΕΝ έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες ότι μπορούν να προκαλέσουν

θρομβοκυτταροπενία (142,143), γεγονός που υποδηλώνει ότι τα φάρμακα αυτά έχουν και αντιαιμοπεταλιακή δράση. Ο μηχανισμός επίδρασης των αμινοσαλκυκλικών επί των αιμοπεταλίων δεν είναι πλήρως γνωστός όμως σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* (144,145).

Επίσης διάφοροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες που είναι σήμερα διαθέσιμοι στην κλινική πράξη ανοίγουν νέους ορίζοντες στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ. Έτσι το *ridogrel* (Janssen, Belgium) και το *picotamide* (Samil Gruppo, Italy) που έχουν διπλή φαρμακευτική δράση, αφενός αναστέλουν τη σύνθεση της θρομβοξάνης και αφετέρου ανταγωνίζονται τους υποδοχείς της, έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες αντιμετώπισης των ασθενών με μέτριας βαρύτητας ΕΚ και ΝΚ με ικανοποιητικά αποτελέσματα (146-148). Για την τεκμηρίωση όμως της αποτελεσματικότητας και την ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών επιβάλλονται περισσότερες καλά ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες.

Η ασπιρίνη αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τη σύνθεση της θρομβοξάνης και των προσταγλανδινών και αυξάνει την σύνθεση των λευκοτριενών. Η ασπιρίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με πολύποδες, (149) και θα είχε θεραπευτική αξία στην αντιμετώπιση των ασθενών ΙΦΕΝ και ιδιαίτερα στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου στους ασθενείς με ΕΚ. Μέχρι σήμερα όμως έχει χαρακτηριστεί αναποτελεσματική στη θεραπεία των ΙΦΕΝ. Ο λόγος πιθανώς είναι ότι στερείται δράσης αναστολής των υποδοχέων της θρομβοξάνης που παρατηρείται στο *ridogrel* και το *picotamide*. Η αναστολή των υποδοχέων της θρομβοξάνης φαίνεται ότι έχει μεγάλη σημασία που κάνει την ασπιρίνη άχρηστη ή και επικίνδυνη στην θεραπεία των ασθενών με ΙΦΕΝ.

Πλήθος επίσης από μελέτες αποδεικνύουν ότι η ηπαρίνη έχει ευεργετική δράση στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn (90-96). Έχει διαπιστωθεί ότι η ηπαρίνη εκτός από αντιπηκτική δράση, ενισχύοντας την δράση του αναστολέα της αντιθρομβίνης III του πλάσματος, έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (95). Αποκαθιστά την βλεννογονική βλάβη επιδρώντας στους υποδοχείς του bFGF (92) και αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ανταγωνιζόμενη την δράση της καθεψίνης G αλλά και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το κολλαγόνο (54). Η δράση όμως της ηπαρίνης φαίνεται ότι είναι αναποτελεσματική χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση αμινοσαυκλικικών (90). Απαιτείται όμως να διευκρινισθεί κατά πόσον η ηπαρίνη δρα στην περίπτωση των ασθενών με ΙΦΕΝ μέσω των αντιπηκτικών, των αντιφλεγμονωδών ή των αντιαιμοπεταλιακών ιδιοτήτων της.

Η σουκραλφάτη είναι ένα άλας αλουμινίου αποτελεσματικό στην θεραπεία του έλκους του στομάχου. Η χημική της σύνθεση μοιάζει με εκείνη της ηπαρίνης και δρα επίσης μέσω αποκατάστασης των υποδοχέων του bFGF στα κύτταρα του βλεννογόνου του στομάχου (92). Η σουκραλφάτη θα μπορούσε να έχει ευεργετική δράση στους ασθενείς με ΙΦΕΝ αλλά δεν υπάρχουν έως τώρα κλινικές μελέτες που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά της.

Βιβλιογραφία

1. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936, 58:17-31
2. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968, 68:1013-1021
3. Harries AD, Fitzimons E, Fifield R, et al. Platelet count: a simple measure of activity in Crohn s disease. *Br Med J* 1983, 286:1476
4. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al. Pathogenesis of Crohn disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989, ii:1057-1062
5. Donnellan WL. Early histological changes in ulcerative colitis; a light and electron microscopic study. *Gastroenterology* 1966, 50:519-40
6. Fairburn RA. On the aetiology of ulcerative colitis; a vascular hypothesis. *Lancet* 1973, ii:697-699
7. Barnes JL. Platelets in glomerular disease. *Nephron* 1997, 77:378-393
8. McNicol A, Israels SJ. Platelet dense granules: Structure, function and implications for haemostasis. *Thromb Res* 1999, 95:1-18
9. Day RP, Behmann S, Dolovich J, et al. Inflammatory effects of leucocytes and platelets. *J Allerg Clin Immun* 1975, 55:87
10. Donne A. De l' origine des globules du sang, de leur mode de formation et de leur fin. *C R Acad (D) Paris* 1842, 14:366
11. Anonymous. A new blood corpuscle. *Lancet* 1882, i:111-112
12. Starling EH. *Principles of human physiology*, 4th edition, London, JA Churchill, 1926
13. Holmson H. Platelet responses and metabolism. Volume I, Responses. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1986, 2
14. Iwanaga S. Primitive coagulation systems and their message to modern biology. *Thromb Haemost* 1993, 70:48-55
15. Day RP, Behrmann PW, Dolovich J, et al. Inflammatory effects of leucocytes and platelets. *J Allerg Clin Immun* 1975, 55:87-92
16. Braunstein PW, Guenoud HF, Joris I, et al. Platelets, fibroblasts and inflammation: tissue reactions to platelets injected subcutaneously. *Am J Pathol* 1980, 99:53-66

17. Cotran RS. The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation. An electron microscopy study of the vascular response after thermal injury. *Am J Pathol* 1965, 46:589-620
18. Weksler BB. Platelets. In: Gallin JI, Goldstein IM, Sneyderman R, eds. *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992:727-746
19. Capron A, Joseph M, Ameisen JC, et al. Platelet as effectors in immune and hypersensitivity reactions. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1987, 82:307-312
20. Donaldson DM, Tew TG. Beta-lysin of platelet origin. *Bacteriol Rev* 1977, 41:501-513
21. Yeaman MR, Norman DC, Bayer AS. Platelet microbicidal protein enhances antibiotic-induced killing of and post-antibiotic effect in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 1992, 36:1665-1670
22. Joseph M, Auriault C, Capron A, et al. A new function for platelets: IgE-dependent killing of schistosomes. *Nature* 1983, 303:801-812
23. Pancre V, Joseph M, Mazingue C, et al. Induction of platelet cytotoxic functions by lymphokines: role of interferon gamma. *J Immunol* 1987, 138:4490-4495
24. Knauer KA, Lichtenstein LM, Adkinson NF, et al. Platelet activation during antigen-induced airway reactions in asthmatic subjects. *N Engl J Med* 1981, 304:1404-1407
25. Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983, 42:545-549
26. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968, 68:1013-1021
27. Talstad I, Rootwelt K, Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1973, 8:135-138
28. Harries AD, Fitzsimons E, Fifield R, et al. Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br Med J* 1983, 286:1476
29. Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, et al. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect* 1991, 22:247-250
- 30.
31. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxane B₂ production and

- megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983, 32:443-460
32. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991, 338:1409-1411
 33. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998, 19:80-84
 34. Tschöpe D, Roesen P, Esser J, et al. Large platelets circulate in an activate state in diabetes mellitus. *Sem Thromb Hemost* 1991, 17:433-438
 35. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, et al. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154:883-887
 36. Ahmed Y, Iddekinge BV, Paul C, et al. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstret Gynecol* 1993, 100:216-220
 37. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993, 34:247-251
 38. Collins CE, Cahill MR, Newland AC, et al. Platelet circulate in a activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994, 106:840-845
 39. Stadnicki A, Gonciarz M, Niewaiarowski TJ, et al. Activation of plasma contact and coagulation systems and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1997, 42:2356-2366
 40. Simi M, Leardi S, Tebano MT, et al. Raised plasma concentration of platelet factor 4 (PF4) in Crohn's disease. *Gut* 1987, 28:336-338
 41. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981, 57:199-202
 42. Shah A, Morgan G, Rose JDR, et al. Platelet number and size in relation to serum orosomucoid concentration in Crohn's disease. *Med Lab Sci* 1989, 46:79-80
 43. Collins CE, Cahill MR, Rampton DS. Paradoxical association between increased platelet activation and reduced platelet volume in Crohn's disease. *Gut* 1993, 34:S63
 44. Jaremo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Tromb Haemost* 1996, 75: 560-561
 45. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995, 86:419-431

46. Wendling F, Han ZC. Positive and negative regulation of megakaryocytopoiesis. In Bailliere's Clinical Haematology Vol. 10, No 1, 1997, 29-43
47. Kaushansky K. Thrombopoietin. N Engl J Med 1998, 339:746-754
48. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. Blood 1995, 85:2720-2730
- 49.
50. Panja A, Goldberg S, Eckmann L, et al. The regulation and functional consequence of proinflammatory cytokine binding on human intestinal epithelial cells. J Immunol 1998, 161:3675-3684
51. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996, 334:619-623
52. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, et al. Platelet size does not correlate with platelet age. Blood 1983, 62:487-494
53. Lecomte-Raclet L, Alemany M, Sequeira-Le Grand A, et al. New insights into the regulation of hematopoiesis by chemokine platelet factor 4 and related peptides. Blood 1998, 91:2772-2780
54. Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease - pathogenetic role and therapeutic implication. Aliment Pharmacol Ther 1997, 11:237-247
55. Silverstein A, Present DH. Cerebrovascular occlusions in relatively young patients with regional enteritis. J Am Med Assoc 1971, 215:976-977
56. Schneiderman JH, Sharpe JA, Sutton DMC. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease. Ann Neurol 1979, 5:331-337
57. Talbot RW, Jeppell J, Dozois RR, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 1986, 61:140-145
58. Novotny DA, Rubin RJ, Slezak FA, et al. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. Report of three cases. Dis Colon Rect 1992, 35:193-196
59. Jankelson IR, McClure CW, Sweetsir FN. Chronic ulcerative colitis: II. Complications outside the digestive tract. Rev Gastroenterol 1942, 9:99-104
60. Richetts WE, Palmer WL. Complications of chronic non specific ulcerative colitis. Gastroenterology 1946, 7:55-66

61. Dennis C, Karlson KE. Surgical measures as supplements to the management of idiopathic ulcerative colitis: cancer, cirrhosis and arthritis as frequent complications. *Surgery* 1952, 32:892-912
62. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part III. Complications. *Gut* 1964, 5:1-15
63. Warren S, Sommers SC. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Am J Pathol* 1949, 25:657-674
64. Sloan WP, Barger JA, Gage RP. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2000 cases. *Gastroenterology* 1950, 16:25-38
65. Graef V, Baggenstoss AH, Sauer WG, et al. Venous thrombosis occurring in non-specific ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1966, 117:377-382
66. Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995, 108:1011-1015
67. Lam A, Borda IT, Inwood MJ, et al. Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1975, 68:245-251
68. Lake AM, Stauffer JQ, Stuart MJ. Hemostatic alterations in inflammatory bowel disease. Response to therapy. *Dig Dis* 1978, 23:897-902
69. Edwards RL, Levine JB, Green R, et al. Activation of blood coagulation in Crohn's disease. Increased plasma fibrinopeptide A levels and enhanced generation of monocyte tissue factor activity. *Gastroenterology* 1987, 92:329-337
70. de Jong E, Porte RJ, Knot EAR, et al. Disturbed fibrinolysis in patients with inflammatory bowel disease. A study in blood plasma, colon mucosa, and feces. *Gut* 1989, 30:188-194
71. Conlan MG, Haire WD, Burnett DA. Prothrombotic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989, 34:1089-1093
72. Jorens PG, Hermans CR, Haber I, et al. Acquired protein C and S deficiency, inflammatory bowel disease and cerebral arterial thrombosis. *Blut* 1990, 61:307-310
73. van Wersch JWJ, Houben P, Rijken J. Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of inflammatory bowel disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990, 28:513-517
74. Stevens TRJ, James JP, Simmonds NJ, et al. Circulating von Willebrand factor in

- inflammatory bowel disease. *Gut* 1992, 33:502-506
- 75.Aadland E, Odegaard OR, Roseth A, et al. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992, 27:957-960
- 76.Hudson M, Hutton RA, Wakefield AJ, et al. Evidence for activation of coagulation in Crohn's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993, 3:773-778
- 77.Aadland E, Odegaard OR, Roseth A, et al. Free protein S deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1994, 29:333-335
- 78.Souto JC, Martinez E, Roca M, et al. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1995, 40:1883-1889
- 79.Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML, et al. Prothrombin fragment 1+2 and thrombin-antithrombin III complex as markers of activation of blood coagulation in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7:1183-1188
- 80.Novacek G, Vogelsang H, Genser D, et al. Changes in blood rheology caused by Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, 8:1089-1093
- 81.Smith CJ, Haire WD, Kaufman SS, et al. Determination of prothrombin activation fragments in young patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:1221-1225
- 82.Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996, 38:733-737
- 83.Weber P, Husemann S, Vielhaber H, et al. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999, 28:418-422
- 84.Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Mouzas IA, Maladaki A, Kapsoritakis A, Roussomoustakaki M, Kouroumalis EA, Manousos ON. Resistance to activated protein C and low levels of free protein S in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:190-194
- 85.Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin antibodies in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994, 39:1501-1504
- 86.Koutroubakis IE, Petinaki E, Anagnostopoulou E, et al. Anticardiolipin, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1998, 43:2507-2512

87. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: Clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *Quart J Med* 1997, 90:183-188
88. Liebman HA, Kashani N, Sutherland D, et al. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998, 115:830-834
89. Gaffney P, O'Leary J, Doyle C, et al. Response to heparin in patients with ulcerative colitis. *Lancet* 1991, 337:238-239
90. Gaffney P, Doyle Caffney A, Hogan J, et al. Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:220-223
91. Brazier F, Yzet T, Boruchowicz A, et al. Treatment of ulcerative colitis with heparin. *Gastroenterology* 1996, 110:A872
92. Day R, Forbes A. Heparin, cell adhesion, and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1999, 354:62-65
93. Folwaczny C, Fricke H, Endres S, et al. Anti-inflammatory properties of unfractionated heparin in patients with highly active ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:911-912
94. Evans R, Shim Wong V, Morris A, et al. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin - a report of 16 cases. *Alimen Pharmacol Ther* 1997, 1:1037-1040
95. Dwarakanath A, Yu L, Brookes C, et al. «Sticky» neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis. *Gut* 1995, 35:585-588
96. Brazier F, Yzet T, Cuchmann J, et al. Effect of heparin treatment on extraintestinal manifestations associated with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 1996, 110(Suppl 2):A872
97. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG et al. Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997, 42:290-295
98. Mundal HH, Hjemdahl P, Urdal P et al. β -Thromboglobulin in urine and plasma: Influence of coronary risk factors. *Thromb Res* 1998, 90:229-237
99. Lande K, Os I, Kjeldsen SE et al. Increased platelet size and release reaction in

- essential hypertension. *J Hypertens* 1987, 5:401-406
100. Broijersen A, Hamsten A, Eriksson M et al. Platelet activity in vivo in hyperlipoproteinemia-importance of combined hyperlipidemia. *Thromb Haemost* 1998, 79:268-275
101. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M et al. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: Comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22:1159-1167
102. Okumo T, Crockett D. Platelet factor 4 activity and thromboemboli episodes. *Am J Clin Pathol* 1977, 67:351-355
103. Burrows AW, Chavin SI, Hockaday TDR. Plasma-thromboglobulin concentrations in diabetes mellitus. *Lancet* 1978, i:235-237
104. Stuart RK, McDonald JW, Ahja SP, et al. Platelet survival in patients with prosthetic heart valves. *Am J Cardiol* 1974, 33:840-844
105. Dhillon AP, Anthony A, Sim R et al. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. *Histopathology* 1992, 21:127-133.
106. Eliakim R, Karmeli F, Razin E et al. Role of platelet activating factor in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfalazine and prednisolone. *Gastroenterology* 1988, 95:1167-1172.
107. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981, 94:482-484
108. Stevens TRJ, James JP, Simmonds NJ et al. Circulating von Willebrand factor in inflammatory bowel disease. *Gut* 1992, 33:502-506
109. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR et al. Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984, 160:618-623
110. Wellman W, Fink PC, Benner F et al. Endotoxaemia in active Crohn's disease. Treatment with whole gut irrigation and 5-aminosalicylic acid. *Gut* 1986, 27:814-820
111. Visser MR, Tracy PB, Vercellotti GM, et al. Enhanced thrombin generation and platelet binding on herpes simplex virus-infected endothelium. *Proc Natl Acad Sci* 1988, 85:8227-8230
112. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, et al. Evidence of persistent measles virus

- infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993, 39:345-353
- 113.Hudson M, Wakefield AJ, Hutton RA, et al. Factor XIIIa subunit and Crohn's disease. *Gut* 1993, 34:75-79
- 114.Siess W. Molecular mechanisms of platelet activation. *Physiol Rev* 1989, 69:58-178
- 115.Hawiger J. Platelet-vessel wall interactions. *Atheroscler Rev* 1990, 21:165-186
- 116.Van Ijzendoorn SCD, Heemskerk JWM, Reutlingsperger CPM. Interactions between endothelial cells and blood platelets. *Endothelium* 1995, 3:81-98
- 117.Lou J, Donati YRA, Juillard P et al. Platelets play an important role in TNF-induced microvascular endothelial cell pathology. *Am J Pathol* 1997, 151:1397-1405
- 118.Frenette PS, Moyna C, Hartwell DW et al. Platelet-endothelial interactions in inflamed mesenteric venules. *Blood* 1998, 91:1318-1324
- 119.Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998, 98:1164-1171
- 120.Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP et al. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest* 1996, 97:1525-1534
- 121.Larsen E, Celi A, Gilbert GE et al. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989, 59: 305-312
- 122.Duel TF, Senior RM, Chang D et al. Platelet factor 4 is chemotactic for neutrophils and monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78:4584-4587
- 123.Goetzl EJ, Woods JM, Gorman RR. Stimulation of human eosinophil and neutrophil polymorphonuclear leukocyte chemotaxis and random migration by 12-L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid. *J Clin Invest* 1977, 59:179-183
- 124.Duel TF, Senior RM, Huang JS et al. Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1982, 69:1046-1049
- 125.Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM et al. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc Natl Sci USA* 1987, 63:943-945
- 126.Kaplanski G, Porat R, Aiura K et al. Activated platelets induce endothelial secretion of interleukin-8 in vitro via an interleukin-1 mediated event. *Blood* 1993, 81:2492-2495
- 127.Boogaerts MA, Yamada O, Jacob HS et al. Enhancement of granulocyte-

- endothelial cell adherence and granulocyte-induced cytotoxicity by platelet release products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982, 79:7019-7023
- 128.Coeffier E, Delautier D, LeCouedic J et al. Cooperation between platelets and neutrophils for PAF-acether (platelet activating factor) formation. *J Leukoc Biol* 1990, 47:234-243
- 129.Maclouf J, Fitzpatrick FA, Murphy RC. Transcellular biosynthesis of eicosanoids. *Pharmacol Res* 1989, 21:1-18
- 130.Jobson TM, Billington CK, Hall IP. Regulation of proliferation of human colonic subepithelial myofibroblasts by mediators important in intestinal inflammation. *J Clin Invest* 1998, 101:2650-2657
- 131.Senior RM, Griffin GL, Huang JS et al. Chemotactic activity of platelet alpha granule proteins for fibroblasts. *J Cell Biol* 1983, 96:382-385
- 132.Xian CJ, Mardell CE, Howarth GS et al. Site-specific changes in transforming growth factor- α and $-\beta$ 1 expression in colonic mucosa of adolescents with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34:591-600
- 133.Bousvaros A, Zurakowski D, Fishman SJ et al. Serum basic fibroblast growth factor in pediatric Crohn's disease: Implications for wound healing. *Dig Dis Sci* 1997, 42:378-386
- 134.Griga T, Tromm A, Spranger J et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33:504-508
- 135.Griga T, Werner S, Koller M et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in Crohn's disease: Increased production by peripheral blood mononuclear cells and decreased VEGF 165 labeling of peripheral CD 14 monocytes. *Dig Dis Sci* 1999, 44:1196-1201
- 136.Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA et al. Control of angiogenesis in fibroblast by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science* 1994, 265:1582-
- 137.Maione TE, Gray GS, Petro J et al. Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides. *Science* 1990, 247:77-
- 138.Perollet C, Han ZC, Savona C et al. Platelet factor 4 modulates fibroblast growth factor 2 (FGF-2) activity and inhibits FGF-2 dimerization. *Blood* 1998, 91:3289-3299
- 139.Boughton-Smith NK, Hutcheson I, Whittle BJ. Relationship between PAF-acether

- and thromboxane A2 biosynthesis in endotoxin-induced intestinal damage in the rat. *Prostaglandins* 1989, 38:319-333
140. Vilaseca J, Salas A, Guarner F et al. Participation of thromboxane and other eicosanoid synthesis in the course of experimental inflammatory colitis. *Gastroenterology* 1990, 98:269-277
141. Banerjee AK, Peters TRJ. Experimental NSAID induced enteropathy in the rat: similarities to IBD and the effect of TX synthetase inhibitors. *Gut* 1990, 31:1358-1363
142. Daneshmend TK. Mesalazine associated thrombocytopenia. *Lancet* 1991, 337:1297-1298
143. Farrell RJ, Peppercorn MA, Fine SN et al. Mesalamine-associated thrombocytopenia. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2304-2306
144. Boughton-Smith NK, Hawkey CJ, Rosam AC et al. Sulphasalazine inhibits platelet aggregation and thromboxane formation in human platelets and colon. *Br J Pharmacol* 1986, 88:391P
145. Greenfield SM, Pouchard NA, Teare JP et al. Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, 7:369-383
146. Casellas F, Papo M, Guarner F, et al. Effects in thromboxane synthase inhibition on in vivo release of inflammatory mediators in chronic ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7:221-226
147. Collins CE, Forbes A, Rampton DS. Anti-platelet therapy in active Crohn's disease: an open trial using picotamide, a thromboxane antagonist. *Gastroenterology* 1995, 108(Suppl 1):A799
148. Wright J, Schenowitz G, Alder G et al. Ridogrel for the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a placebo-controlled trial. *Gut* 1996, 39:A188
149. Logan RFA, Little J, Hawtin PG et al. Effect of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas: case control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *Br Med J* 1993, 307:585-588

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ) παρατηρείται συχνά θρομβοκυττάρωση, ιδιαίτερα κατά την ενεργό φάση της νόσου και πρόκειται πιθανώς για μη ειδική απάντηση στη φλεγμονή. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων χρησιμοποιείται από 20ετίας περίπου σαν δείκτης ενεργότητας της νόσου στους ασθενείς με ΙΦΕΝ (1). Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνήσει το ρόλο των αιμοπεταλίων και την πιθανότητα εμπλοκής τους στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών. Επιπλέον τα αιμοπετάλια έχουν ενοχοποιηθεί ως ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα παραπάνω νοσήματα.

Το μέγεθος των αιμοπεταλίων τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει έντονο ενδιαφέρον στις ΙΦΕΝ και ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) έχει βρεθεί ότι είναι μειωμένος στα νοσήματα αυτά (2-4), χωρίς να έχει ανευρεθεί η αιτία που ευθύνεται για τη μείωση αυτή. Το μέγεθος των αιμοπεταλίων και το επίπεδο ενεργότητας τους συνδέεται άμεσα (5) και ο MPV έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης δραστηριότητας σε διάφορα νοσήματα. Έτσι η αύξηση του όγκου των αιμοπεταλίων στην προεκλαμψία έχει συνδεθεί με την σοβαρότητα της νόσου (6). Επιπλέον τα μεγάλα αιμοπετάλια στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου θεωρούνται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (7). Επίσης ο όγκος των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι συνδέεται αιτιολογικά με την απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων, στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη (8).

Τα αιμοπετάλια στερούνται πυρήνων, έτσι τα περισσότερα από τα μορφολογικά και βιολογικά τους χαρακτηριστικά καθορίζονται από τα γονίδια των πρόδρομων κυττάρων, δηλαδή τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών (9). Έτσι ο MPV

καθορίζεται πριν ή κατά τη διάρκεια κατακερματισμού των μεγακαρυοκυττάρων σε αιμοπετάλια (10).

Η ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων αλλά και η παραγωγή, ο αριθμός και το μέγεθος των αιμοπεταλίων βρίσκονται υπό ορμονικό έλεγχο. Η θρομβοκυττάρωση λοιπόν στις ΙΦΕΝ είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων και πιθανώς ακολουθεί τα πρότυπα της θρομβοκυττάρωσης των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Η θρομβοποιητίνη (Mpl ligand, thrombopoietin, TPO) είναι η κυτταροκίνη που διαδραματίζει το σημαντικότερο ρόλο στην παραγωγή και ωρίμανση των αιμοπεταλίων (11). Θεωρείται ο σπουδαιότερος θρομβογενετικός παράγοντας ο οποίος επιδρά σε όλα τα στάδια από τη φάση των άωρων μεγακαρυοκυττάρων έως τα ώριμα αιμοπετάλια του αίματος μέσω ειδικών υποδοχέων (c-mpl), (11,12).

Επιπλέον τα μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια ρυθμίζουν τα επίπεδα της TPO του ορού με την συνεχή κάθαρσή της (12). Έτσι έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων της TPO στον ορό του αίματος σε πειραματόζωα με θρομβοκυτταροπενία αμέσως μετά από μετάγγιση αιμοπεταλίων (13) και υψηλά επίπεδα στον ορό ασθενών με θρομβοπενία και ταυτόχρονη μείωση των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού (14). Οι υψηλές τιμές όμως της ενδογενούς TPO που έχουν διαπιστωθεί στον ορό των ασθενών με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση υποδηλώνουν ότι η κάθαρσή της από τα μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός που καθορίζει τα επίπεδα TPO του ορού (15).

Η δράση της TPO στα μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια τροποποιείται από μια μεγάλη σειρά άλλων κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-3 (Interleukin-3, IL-3), η ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6, IL-6), η ιντερλευκίνη-11 (Interleukin-11 IL-11), ο Granulocytes and Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), και η

ερυθροποιητίνη (erythropoietin, EPO), (16). Ιδιαίτερα όσον αφορά την ερυθροποιητίνη δεν φαίνεται ότι η δράση της περιορίζεται μόνο στη ρύθμιση της παραγωγής και ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά συμμετέχει σε κάποιο βαθμό στην παραγωγή και την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων σε αιμοπετάλια (16). Σε πειραματόζωα η χορήγηση EPO σε υψηλές δόσεις είχε σαν αποτέλεσμα την παροδική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων αλλά η χρόνια χορήγηση της προκάλεσε θρομβοκυτταροπενία (17). Επίσης σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία εξαιτίας εντατικής χορήγησης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, η χορήγησή της είχε σαν αποτέλεσμα την μικρή αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων εκτός από την μείωση των αναγκών για μετάγγιση (18). Η διπλή ρυθμιστική ικανότητα της EPO εξηγείται με την πιθανή δράση της σε κοινά προγονικά κύτταρα της ερυθράς και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς (19).

Επίσης δύο ειδικές αιμοπεταλιακές πρωτεΐνες η β-θρομβοσφαιρίνη (β-thromboglobulin, β-TG) και ο $4^{ος}$ αιμοπεταλιακός παράγοντας (platelet factor 4, PF-4), εικάζεται ότι επηρεάζουν την παραγωγή των αιμοπεταλίων (21). Οι παράγοντες αυτοί εκκρίνονται από τα κοκκία-α των αιμοπεταλίων (platelet α-granules) και αποτελούν ειδικούς δείκτες ενεργοποίησης τους (20). Αυξημένα επίπεδα τους έχουν βρεθεί στο πλάσμα των ασθενών με ΙΦΕΝ ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου (22-25).

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η ανεύρεση νέων στοιχείων που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην κατανόηση των μηχανισμών ανάπτυξης της θρομβοκυττάρωσης στις ΙΦΕΝ. Για το λόγο αυτό εκτιμήθηκε ο πιθανός ρόλος της θρομβοποιητίνης, της ερυθροποιητίνης, της β- θρομβοσφαιρίνης και του 4^{ου} αιμοπεταλιακού παράγοντα στον αριθμό και το μέγεθος των αιμοπεταλίων στην ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και τη νόσο του Crohn (NC). Ελέγχθηκε επίσης η συσχέτιση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των αιμοπεταλίων και των επιπέδων των ανωτέρω παραγόντων στο αίμα με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Διερευνήθηκαν οι τυχόν διαφορές των παραμέτρων αυτών όσον αφορά την ενεργότητα της νόσου, την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων, το φύλο των ασθενών, την λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή και ακόμα την έκταση ή την εντόπιση και την συμπεριφορά της νόσου. Επιπλέον εξετάσθηκε το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων ως δείκτη ενεργότητας της νόσου στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Όλοι οι ασθενείς που πήραν μέρος στην μελέτη αυτή είχαν τεκμηριωμένη διάγνωση ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn μετά από κλινικές, ενδοσκοπικές, ακτινολογικές και ιστολογικές μελέτες και νοσηλεύτηκαν στην Γαστρεντερολογική κλινική του ΠΕΠΑΓΝΗ ή εξετάστηκαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία παρακολούθησης των ασθενών με ΙΦΕΝ. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και καρκίνο, καταστάσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις τιμές των κυτταροκινών που μελετήθηκαν ή τον αριθμό και την μορφολογία των αιμοπεταλίων, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επίσης κανένας από τους ασθενείς ή τους υγιείς μάρτυρες δεν ελάμβανε αγωγή με φάρμακα που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές της πήκτικότητας ή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων όπως κουμαρινικά αντιπηκτικά, ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και αντισυλληπτικά τις τελευταίες οκτώ εβδομάδες από την είσοδό τους στη μελέτη.

Η ταξινόμηση των ασθενών με νόσο Crohn βασίστηκε στα κριτήρια ταξινόμησης της Βιέννης (The Vienna classification of Crohn's disease), (26), ενώ η ενεργότητα της νόσου στους ασθενείς αυτούς εκτιμήθηκε με τον δείκτη ενεργότητας της NC (Crohn's Disease Activity Index, CDAI), (27). Ο δείκτης αυτός αντιπροσωπεύει ένα αριθμό που προκύπτει μετά από την βαθμολόγηση οκτώ κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων και ενεργός χαρακτηρίζεται η νόσος με δείκτη πάνω από 150.

Η ενεργότητα της νόσου στους ασθενείς με ΕΚ εκτιμήθηκε με τον κλινικό δείκτη εκτίμησης της ΕΚ (Clinical Colitis Activity Index, CCAI), (28). Ο δείκτης αυτός προκύπτει μετά από εκτίμηση επτά κλινικών χαρακτηριστικών και βαθμολογείται από 0 έως 16. Ενεργός θεωρείται η νόσος με βαθμό πάνω από 4.

Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο Crohn

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	66
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (εύρος), σε έτη	42.32 (17-76)
ΦΥΛΟ	
Άρρεν	41
Θήλυ	25
ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
< 40 έτη	46
≥ 40 έτη	20
ΕΝΕΡΓΟΤΗΣ	
Ενεργός	40
Ανενεργός	26
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
Σαλυκιλικά	64
Κορτικοστεροειδή	20
Ανοσοκατασταλτικά	13
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	
Τελικός ειλεός	12
Παχύ έντερο	26
Ανώτερο και κατώτερο πεπτικό	28
ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	
Φλεγμονώδης	41
Στενωτική	16
Διατριτική	9
ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	29

Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	93
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (εύρος), σε έτη	49.46 (17-81)
ΦΥΛΟ	
Άρρεν	60
Θήλυ	33
ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
< 40 έτη	40
≥ 40 έτη	53
ΕΝΕΡΓΟΤΗΣ	
Ενεργός	54
Ανενεργός	39
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
Σαλυκιλικά	89
Κορτικοστεροειδή	18
Ανοσοκατασταλτικά	2
ΕΚΤΑΣΗ	
Ορθίτις	15
Αριστερή κολίτις	47
Πανκολίτις	31
ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	30

Ως υγιείς μάρτυρες (ΥΜ) χρησιμοποιήθηκαν 42 εθελοντές αιμοδότες που προσήλθαν στο κέντρο αιμοδοσίας του Βενιζελείου νοσοκομείου Ηρακλείου από τους οποίους 24 ήταν άνδρες και 18 γυναίκες, ηλικίας 19 έως και 55 ετών και μέση ηλικία 37.8 έτη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την ηλικία και το φύλλο μεταξύ των ασθενών με NC ή ΕΚ και τους υγιείς μάρτυρες.

4. ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1 Γενική εξέταση αίματος

Σε γενική εξέταση αίματος υποβλήθηκαν 93 ασθενείς με ΕΚ από τους οποίους 54 είχαν ενεργό και 39 ανενεργό νόσο και 66 ασθενείς με ΝC, 40 με ενεργό και 26 με ανενεργό νόσο. Η αιμοληψία έγινε από την μεσοβασιλική φλέβα με ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην δημιουργηθεί πήγμα και έγινε απευθείας έγχυση του αίματος σε σωληνάρια που περιείχαν ως αντιπηκτικό dipotassium edetic acid (EDTA), 1.3 mg/ml. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν εντός 2 ωρών από την αιμοληψία ώστε να αποφευχθεί η επίδραση του EDTA επί του όγκου των αιμοπεταλίων (29). Τα δείγματα που ελήφθησαν μετρήθηκαν σε μετρητή Cell - Dyn 3200 system (Germany) στον οποίο γινόταν τακτικός τεχνικός έλεγχος. Το εύρος των φυσιολογικών τιμών του αριθμού των αιμοπεταλίων για τον μετρητή αυτόν είναι 150 έως 450 x 10⁹/L, ενώ για τον μέσο όγκο αιμοπεταλίων 7.5 έως 10.0 femtoliters (fl).

4.2 Μέτρηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ).

Σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες έγινε επίσης λήψη 10 ml αίματος που τοποθετήθηκαν σε σωληνάρια που επιτρέπουν την πήξη του αίματος. Η λήψη του ορού για την μέτρηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), έγινε μετά από φυγοκέντρηση του αίματος στις 2000 στροφές για 10 λεπτά και στην συνέχεια οι μετρήσεις έγιναν στις ειδικές αυτόματες συσκευές.

4.3 Μέτρηση της θρομβοποιητίνης (TPO) και της ερυθροποιητίνης (EPO) του ορού.

Τα επίπεδα TPO και EPO μετρήθηκαν στον ορό 40 ασθενών με NC, 63 ασθενών με EK και 42 εθελοντών αιμοδοτών. Μετά από αιμοληψία από την μεσοβαλική φλέβα το αίμα τοποθετήθηκε σε γυάλινα σωληνάρια χωρίς προσθήκη αντιπηκτικών ουσιών. Το πηγμα φυγοκεντρήθηκε στις 1500 στροφές/min για 10 λεπτά και ο ορός διατηρήθηκε στους -80°C . Μετά την απόψυξη των δειγμάτων και οι δύο κυτταροκίνες μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA), χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα αντισώματα (R & D Systems, Inc., Minneapolis, USA), ακολουθώντας τις οδηγίες της παρασκευάστριας εταιρείας. Όλες οι μετρήσεις έγιναν εις διπλούν.

4.4 Μέτρηση της β-θρομβοσφαιρίνης (β-TG) και 4^{ου} αιμοπεταλιακού παράγοντα (PF-4) του πλάσματος.

Τα επίπεδα πλάσματος της β-θρομβοσφαιρίνης (β-TG) και 4ου αιμοπεταλιακού παράγοντα (PF-4) μετρήθηκαν με ELISA, χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα αντισώματα (Asserachrom, Diagnostica Stago, France). Μετά από την αιμοληψία το αίμα τοποθετήθηκε αμέσως σε ειδικά σωληνάρια (Diatube H, Diagnostica Stago, France), που περιέχουν κιτρικό νάτριο και κιτρικό όξύ (0.109 M) και επιπλέον αναστολείς της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων όπως θεοφυλλίνη, αδενοσίνη και διπυριδαμόλη. Αμέσως μετά την λήψη τα σωληνάρια τοποθετήθηκαν σε τριμμένο πάγο. Εντός των επομένων 15 λεπτών έγινε φυγοκέντρηση των δειγμάτων σε ψυχόμενη φυγόκεντρο στους 4°C , στις 2000 στροφές και για 30 λεπτά ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων in vitro. Μετά τη συλλογή του το

υπερκείμενο πλάσμα διατηρήθηκε σε καταψύκτη στους -80° C έως την ημέρα της μέτρησης. Σε όλα τα δείγματα οι μετρήσεις έγιναν εις διπλούν.

4.5 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το GraphPad Prism 2.01 (USA), package software. Όλες οι τιμές εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (mean \pm standard deviation, (SD)). Οι τιμές ασθενών και μαρτύρων για τις διάφορες παραμέτρους που εξετάστηκαν συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας unpaired two-tailed t-test. Ενώ η γραμμική συσχέτιση (linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της συσχέτισης μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων. Κατώφλιον στατιστικής σημαντικότητας ορίσθηκε το $p < 0.05$.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Ο αριθμός των αιμοπεταλίων

5.1.1 Η μέση τιμή (mean \pm SD), του αριθμού των αιμοπεταλίων ($\times 10^9/L$), στους υγιείς μάρτυρες και τις διάφορες ομάδες των ασθενών με ΙΦΕΝ

	Αριθμός αιμοπεταλίων
ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	251 (56)
ΝΟΣΟΣ CROHN	
Ενεργός νόσος	356 (123) *
Ανενεργός νόσος	247 (86)***
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΝΟΣΟΥ	
Τελικός ειλεός	224 (72)
Παχύ έντερο	284 (101)
Ανώτερο και κατώτερο πεπτικό	372 (125)**
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	
Ενεργός νόσος	272 (97)
Ανενεργός νόσος	232 (89)***
ΕΚΤΑΣΗ ΝΟΣΟΥ	
Ορθίτις	239 (63)
Αριστερή κολίτις	249 (105)
Πανκολίτις	258 (92)

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ** $p < 0.0001$ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, *** $p < 0.05$ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενεργό νόσο.

Όπως παρατηρούμε στον ανωτέρω πίνακα, δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ανάμεσα στους ασθενείς με ενεργό ΕΚ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά σημειώθηκε στατιστικώς

σημαντική διαφορά στους ασθενείς με ενεργό ΕΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ανενεργό νόσο ($p < 0.05$).

Όμως παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ενεργό ΝC σε σχέση με εκείνους με ανενεργό νόσο ($p = 0.0002$), όπως επίσης ανάμεσα στους ασθενείς με ενεργό ΝC και τους υγιείς μάρτυρες ($p < 0.0001$).

Και στα δύο νοσήματα η μέση τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν μειωμένη στην ανενεργό φάση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες αλλά η διαφορά αυτή δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. Επιπλέον 5 ασθενείς με ενεργό ΕΚ (9,3% των ασθενών με ενεργό νόσο) και 5 ασθενείς με ενεργό ΝC (12,5%) είχαν αριθμό αιμοπεταλίων που υπερέβαινε την ανώτερη φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου (450 x 10⁹/L).

5.1.2 Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

Δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, ούτε μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις ($p > 0.05$ σε όλες τις περιπτώσεις). Επίσης ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν διέφερε σημαντικά στις διάφορες υποομάδες των ασθενών με ΝC σχετικά με την ηλικία διάγνωσης, την εντόπιση ή την συμπεριφορά της νόσου. Επιπλέον δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε σχέση με την έκταση της νόσου στους ασθενείς με ΕΚ. Ακόμα η φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται ότι επηρεάζει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

5.2 Ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων

5.2.1 Η μέση τιμή (mean ± SD) του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (fl) στους υγιείς μάρτυρες και τις διάφορες ομάδες των ασθενών με ΙΦΕΝ

	Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)
ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	9.4 (1.2)
ΝΟΣΟΣ CROHN	
Ενεργός νόσος	7.8 (1.0)*
Ανενεργός νόσος	8.9 (1.3)***
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΝΟΣΟΥ	
Τελικός ειλεός	9.3 (0.7)
Παχύ έντερο	8.2 (1.0)*
Ανώτερο και κατώτερο πεπτικό	7.8 (0.9)**
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	
Ενεργός νόσος	8.5 (0.9)**
Ανενεργός νόσος	9.0 (1.1)***
ΕΚΤΑΣΗ ΝΟΣΟΥ	
Ορθίτις	9.2 (0.8)
Αριστερή κολίτις	8.6 (0.9)*
Πανκολίτις	8.5 (0.9)*

*p<0.05 σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, **p<0.0001 σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ***p<0.05 σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενεργό νόσο.

Η μέση τιμή του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (MPV) ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με ενεργό ΕΚ σε σχέση με τους ασθενείς με ανενεργό νόσο (p=0.02), όπως επίσης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (p<0.0001). Επιπλέον η μείωση του MPV στην ΕΚ ήταν ανάλογη με την έκταση της φλεγμονής του

εντέρου. Έτσι παρατηρήθηκε ότι η τιμή του MPV ήταν μικρότερη στους ασθενείς με ελκώδη πανκολίτιδα σε σχέση με εκείνους με αριστερή ΕΚ ή ορθίτιδα.

Η μέση τιμή του MPV ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με ενεργό NC σε σχέση με εκείνους με ανενεργό νόσο ($p=0.0005$), όπως επίσης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($p<0.0001$). Παρόμοια με τους ασθενείς με ΕΚ και στους ασθενείς με NC η μείωση του MPV ήταν ανάλογη με την εντόπιση της νόσου. Έτσι στους ασθενείς με εκτεταμένη νόσο στο ανώτερο και κατώτερο πεπτικό σύστημα η μέση τιμή του MPV ήταν μικρότερη από εκείνους με εντόπιση μόνο στο παχύ έντερο ή μόνο στον τελικό ειλεό.

Συνολικά σε 10 ασθενείς με ενεργό ΕΚ (18.5% των ασθενών με ενεργό νόσο) και σε 13 ασθενείς με ενεργό NC (32.5%), τα επίπεδα του MPV ήταν μικρότερα από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου (7.5 fl).

5.2.2 Ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

Το φύλο των ασθενών, το είδος της θεραπευτικής αγωγής και η παρουσία ή όχι εξωεντερικών εκδηλώσεων δεν φαίνεται ότι επηρεάζει τον MPV στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, ($p>0.05$, σε όλες τις εξετασθείσες ομάδες). Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των διάφορων υποομάδων ασθενών με NC όσον αφορά την ηλικία κατά την διάγνωση ή την συμπεριφορά της νόσου. Εφόσον μόνο 9 ασθενείς με NC είχαν προηγούμενη εγχείρηση εξαιτίας της νόσου και μόνο 5 ασθενείς με ΕΚ είχαν υποβληθεί σε κολεκτομή οι παράγοντες αυτοί δεν εξετάστηκαν.

5.3 Θρομβοποιητίνη

5.3.1 Τα επίπεδα (mean \pm SD, pg/ml) θρομβοποιητίνης ορού στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

	Αριθμός εξεταζομένων	ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΝΗ pg/ml
ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	38	53.4 (41.7)
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ		
Ενεργός	35	152.2 (112.3)*
Ανενεργός	28	149.9 (117.3)*
ΝΟΣΟΣ CROHN		
Ενεργός	22	124.3 (58)*
Ανενεργός	18	119.5 (68.1)*

* $p < 0.0001$, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Η μέση τιμή της ΤΡΟ στον ορό των ασθενών με ΝΚ και των ασθενών με ΕΚ ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη ($p < 0.0001$) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα της ΤΡΟ παρέμειναν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με ανενεργό ΝΚ και ΕΚ και η μέση τιμή ΤΡΟ στους ασθενείς και των δύο νοσημάτων με ανενεργό νόσο συνολικά ήταν 144.7 ± 131.1 pg/ml. Επιπλέον στο 45% των ασθενών με ΝΚ και το 53.9% των ασθενών με ΕΚ παρατηρήθηκαν επίπεδα ΤΡΟ μεγαλύτερα από την ανώτερη τιμή των υγιών μαρτύρων.

5.3.2 Τα επίπεδα θρομβοποιητίνης σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, ούτε μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις, ($p > 0.05$ σε όλες τις περιπτώσεις). Επίσης τα επίπεδα ΤΡΟ δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τις διάφορες υποομάδες των ασθενών με ΝC σχετικά με την ηλικία διάγνωσης, την εντόπιση ή την συμπεριφορά της νόσου. Επιπλέον δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε σχέση με την έκταση της νόσου στην ΕΚ. Ακόμα η φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται ότι επηρεάζει τα επίπεδα της ΤΡΟ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

5.4. Ερυθροποιητίνη

5.4.1 Τα επίπεδα (mean \pm SD, mIU/ml) ερυθροποιητίνης ορού στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

	Αριθμός εξεταζομένων	Ερυθροποιητίνη mIU/ml
ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	38	6.8 (3.5)
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ		
Ενεργός	35	18.5 (12.4)*
Ανενεργός	28	14.7 (8.2)*
ΝΟΣΟΣ CROHN		
Ενεργός	22	24.9 (20.0)*
Ανενεργός	18	18.9 (13.7)*

* $p < 0.0001$, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Η μέση τιμή της EPO ήταν αυξημένη στους ασθενείς με EK και στους ασθενείς με NC και στις δύο περιπτώσεις οι διαφορές ήταν στατιστικώς σημαντικές $p < 0.0001$, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επίσης η μέση τιμή της EPO ήταν σταθερά αυξημένη στους ασθενείς με ανενεργό EK και NC.

Επιπλέον σε 23 ασθενείς με EK που διαπιστώθηκε $Hb < 12 \text{ mg/dl}$ η μέση τιμή EPO ορού ήταν αυξημένη ($31.9 \pm 15.5 \text{ mUI/ml}$) σε σχέση με τους υπολοίπους ασθενείς με EK που είχαν $Hb > 12 \text{ mg/dl}$ ($15.5 \pm 14.7 \text{ mUI/ml}$) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική ($p = 0.02$). Το ίδιο παρατηρήθηκε στους 13 ασθενείς με NC που είχαν $Hb < 12 \text{ mg/dl}$, ($40.6 \pm 39.5 \text{ mUI/ml}$) σε σχέση με τους υπολοίπους ασθενείς με NC που είχαν $Hb > 12 \text{ mg/dl}$, ($18.7 \pm 14.7 \text{ mUI/ml}$) και η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($p = 0.01$).

5.4.2 Τα επίπεδα ερυθροποιητίνης σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

Σε 40 ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις βρέθηκε αυξημένη τιμή EPO ($26.4 \pm 23.1 \text{ mUI/ml}$) σε σχέση με τους υπόλοιπους 63 ασθενείς χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις ($17.6 \pm 15.5 \text{ mUI/ml}$) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική ($p = 0.02$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών ($p > 0.05$). Επίσης τα επίπεδα EPO δεν διέφεραν σημαντικά στις διάφορες υποομάδες των ασθενών με NC σχετικά με την ηλικία διάγνωσης, την εντόπιση ή την συμπεριφορά της νόσου. Επιπλέον δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε σχέση με την έκταση της νόσου στους ασθενείς με EK. Ακόμα η φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται ότι επηρεάζει τα επίπεδα της EPO στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

5.5 Η β-θρομβοσφαιρίνη (β-TG) και ο 4^{ος} αιμοπεταλιακός παράγοντας (PF-4).

5.5.1 Τα επίπεδα πλάσματος (mean \pm SD IU/ml) β -θρομβοσφαιρίνης (β -TG) και 4^{ου} αιμοπεταλιακού παράγοντα (PF-4) στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

	Αριθμός εξεταζομένων	β-TG IU/ml	PF-4 IU/ml
ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	38	144.6 (88.0)	71.1 (51.0)
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ			
Ενεργός	35	220.7 (45.8)*	96.2 (21.3)*
Ανενεργός	28	221.8 (42.3)*	101.5 (32.4)*
ΝΟΣΟΣ CROHN			
Ενεργός	22	224.9 (35.09)*	104.2 (19.1)*
Ανενεργός	18	223.3 (32.6)*	84.1 (31.9)*

* $p < 0.0001$ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Τα επίπεδα πλάσματος της β -θρομβογλοβουλίνης και του 4^{ου} αιμοπεταλιακού παράγοντα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα σε σχέση με αυτά των υγιών μαρτύρων, ($p < 0.0001$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ΕΚ και ΝΚ. Επίσης τα επίπεδα της β -TG και του PF-4 παρέμειναν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με ανενεργό ΝΚ και ΕΚ.

5.5.2 Τα επίπεδα β -θρομβοσφαιρίνης (β -TG) και 4^{ου} αιμοπεταλιακού παράγοντα (PF-4) σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, ούτε μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις ($p > 0.05$). Επίσης τα επίπεδα των ειδικών αυτών αιμοπεταλιακών παραγόντων δεν διέφεραν σημαντικά στις διάφορες

υποομάδες των ασθενών με NC σχετικά με την ηλικία διάγνωσης, την εντόπιση ή την συμπεριφορά της νόσου. Επιπλέον δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε σχέση με την έκταση της νόσου στους ασθενείς με ΕΚ. Επίσης η φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται ότι επηρεάζει τα επίπεδα των παραπάνω κυτταροκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

5.6 Οι δείκτες φλεγμονής: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και λευκά αιμοσφαίρια (WBC) στους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΙΦΕΝ

	ΤΚΕ	CRP	WBC
ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	20.3	<0.5	8040
ΝΟΣΟΣ CROHN			
Ενεργός	52.3*	3.92*	9760
Ανενεργός	40.9	<0.5	8760
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ			
Ενεργός	42.3	1.2*	9150
Ανενεργός	34.5	<0.5	8960

*p<0.0001, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Επίσης η μέση τιμή του Ht στους υγιείς μάρτυρες που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας ήταν 45.2%, στους ασθενείς με ΕΚ 40.7% και στους ασθενείς με NC 37.6%.

5.7 Συσχετίσεις

5.7.1 Σχέσεις αριθμού και μέσου όγκου αιμοπεταλίων

Διαπιστώθηκε μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ του MPV και του αριθμού των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ενεργό ΕΚ ($r = -0.55$, $p = 0.0004$) και στους ασθενείς με ενεργό ΝC ($r = -0.55$, $p = 0.005$). Όμως παρατηρήθηκε μια ισχνή μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση στους ασθενείς με ανενεργό ΕΚ ($r = -0.30$, NS) και ανενεργό ΝC ($r = -0.26$, NS) που ήταν παρόμοια με εκείνη που βρέθηκε στους υγιείς μάρτυρες ($r = -0.30$, $p = 0.04$).

Επίσης παρατηρήθηκε μια ενδιαφέρουσα στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του MPV και του αιματοκρίτη ($r = 0.48$, $p < 0.0001$). Ακόμα διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση του MPV με τους γνωστούς δείκτες της φλεγμονής, όπως τα λευκά αιμοσφαίρια ($r = -0.17$, $p = 0.002$), την CRP ($r = -0.46$, $p = 0.009$) και την ΤΚΕ ($r = -0.28$, $p = 0.008$). Επιπλέον παρατηρήθηκε μία αρκετά ενδιαφέρουσα στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση του MPV με τους ειδικούς αιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως την β -TG ($r = -0.33$, $p < 0.0001$) και τον PF-4 ($r = -0.30$, $p = 0.0002$).

5.7.2 Οι σχέσεις της θρομβοποιητίνης με τον αριθμό, τον μέσο όγκο αιμοπεταλίων και τους δείκτες φλεγμονής

Μία οριακή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΤΡΟ και του αριθμού των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε στους υγιείς μάρτυρες ($r = 0.33$, $p = 0.03$). Δεν βρέθηκε όμως καμμία συσχέτιση μεταξύ των τιμών της ΤΡΟ και του αριθμού των αιμοπεταλίων όταν εξετάστηκαν όλοι μαζί οι ασθενείς με ΙΦΕΝ ($r = 0.14$, $p = 0.052$), ούτε όταν εξετάστηκαν χωριστά οι ασθενείς με ΝC ή ΕΚ. Καμμία συσχέτιση επίσης δεν παρατηρήθηκε μεταξύ

TPO και αριθμού αιμοπεταλίων όταν εξετάσθηκαν χωριστά οι ασθενείς με ενεργό ή ανενεργό νόσο. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του MPV με την TPO ($r= 0.1$).

Όταν εξετάσθηκε η πιθανότητα συσχέτισης της TPO και των δεικτών της φλεγμονής δεν βρέθηκε συσχέτιση όσον αφορά τα λευκά αιμοσφαίρια ($r=0.17$, $p=0.11$), την CRP ($r=0.13$, $p=0.57$) και την ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ($r=0.06$, $p=0.71$).

5.7.3 Οι σχέσεις της ερυθροποιητίνης με τον αριθμό, τον μέσο όγκο αιμοπεταλίων και την αιμοσφαιρίνη

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της EPO και του αριθμού ($r=0.07$), ή του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων ($r=0.1$). Επίσης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της EPO με την αιμοσφαιρίνη στους υγιείς μάρτυρες ($r= -0.07$) και στους ασθενείς με NC ($r= -0.1$), βρέθηκε όμως αρνητική συσχέτιση στους ασθενείς με EK ($r= -0.46$, $p=0.008$).

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η θρομβοκυττάρωση που παρατηρείται στους ασθενείς με ΙΦΕΝ πιθανώς αντιπροσωπεύει μια μη ειδική αντίδραση στην φλεγμονή. Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων κατάσταση που ονομάζεται «αντιδραστική θρομβοκυττάρωση», έχει παρατηρηθεί και σε άλλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με ενεργό ΝΚ και λιγότερο αυξημένος στους ασθενείς με ενεργό ΕΚ. Το γεγονός ότι στους ασθενείς με ενεργό ΕΚ τα αιμοπετάλια δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα, θα πρέπει να αποδοθεί στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που περιλαμβάνονται στη μελέτη. Αυτό προκύπτει από τις χαμηλές τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων, της ΤΚΕ και της CRP και η περιορισμένη χρήση κορτικοειδών στους ασθενείς με ΕΚ που υποδηλώνουν μάλλον μικρή ενεργότητα της νόσου.

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό βιολογικό ρόλο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και πιθανώς ευθύνονται για την αυξημένη τάση των ασθενών αυτών για εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου (30). Ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων επίσης φαίνεται ότι έχει κλινική σημασία στα νοσήματα αυτά. Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η παρατήρηση μας ότι στο 18.5% έως και το 32.5% των ασθενών με ενεργό ΙΦΕΝ εμφανίζουν τιμές MPV μικρότερες από την κατώτερη φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου. Έτσι ο MPV θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εκτίμησης της ενεργότητας στα νοσήματα αυτά, με μεγαλύτερη μάλιστα ευαισθησία από τον αριθμό των αιμοπεταλίων που χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως στην κλινική πράξη, εφόσον στους ίδιους ασθενείς θρομβοκυττάρωση παρατηρήθηκε μόνο στο 9.3% έως το 12.4% των ασθενών.

Τα αιμοπετάλια με μικρό μέγεθος θεωρούνται ότι έχουν μειωμένες λειτουργικές ικανότητες (31). Για το λόγο αυτό ο μικρός MPV στους ασθενείς με ΙΦΕΝ πιθανώς έχει σημαντική βιολογική σημασία. Είναι γνωστό ότι αιμορραγική διάθεση παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με μικρό MPV (31). Αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει την αυξημένη συχνότητα αιμορραγίας του πεπτικού που παρατηρείται στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΕΝ.

Η σημαντική μείωση του MPV σε ασθενείς με ΙΦΕΝ έχει αναδειχθεί και σε προηγούμενες μελέτες (2-4). Στην παρούσα μελέτη μείωση του όγκου των αιμοπεταλίων βρέθηκε σε όλες τις ομάδες ασθενών αλλά κυρίως στους ασθενείς με ενεργό νόσο. Παρατηρήθηκε επίσης μία δυσαρμονία μεταξύ του αριθμού και του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων στις ΙΦΕΝ, που φαίνεται ότι εξαρτάται από την ενεργότητα της νόσου. Εξήγηση για το φαινόμενο αυτό δεν μπορεί να δοθεί από αυτή την μελέτη όμως είναι πιθανόν ότι ο αριθμός και το μέγεθος των αιμοπεταλίων καθορίζονται ανεξάρτητα και από διαφορετικούς παράγοντες που ενεργούν στα διάφορα στάδια της θρομβογένεσης και πιθανώς αυτή η διαδικασία επηρεάζεται από την φλεγμονή.

Μείωση του MPV έχει παρατηρηθεί και σε άλλες καταστάσεις εκτός από τις ΙΦΕΝ όπως στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (32), σε αναρρωνύοντες από οξεία απώλεια αίματος ή σε ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12 (33). Όσον αφορά τους ασθενείς σε αιμοδιάλυση η κυριότερη αιτία που προκαλεί τη μείωση του όγκου των αιμοπεταλίων έχει υποτεθεί ότι είναι οι μικροσυσσωρεύσεις (microaggregation) των αιμοπεταλίων που ακολουθούνται από αποσυσσώρευση (deaggregation) τους κατά τη διάρκεια της αιμοδιάλυσης (32). Σε μια προσπάθεια εξήγησης του μικρού όγκου των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ οι Collins et al., υπέθεσαν ότι ευθύνεται ο εγκλωβισμός και η καταστροφή των

αιμοπεταλίων με μεγάλο όγκο στην μικροκυκλοφορία του εντέρου (34). Όμως μελέτες με ραδιοεπισημασμένα αιμοπετάλια δεν απέδειξαν κάτι τέτοιο (22). Μολονότι στους ασθενείς της ανωτέρω μελέτης παρατηρήθηκε αυξημένη τάση των αιμοπεταλίων για συσσώρευση και υψηλά επίπεδα πλάσματος θρομβοξάνης-B2 και β-TG, ο χρόνος ημίσειας ζωής των αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογικός που σημαίνει ότι εάν υπάρχει καταστροφή των αιμοπεταλίων στην μικροκυκλοφορία αυτή είναι μηδαμινή. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι ο όγκος των αιμοπεταλίων αυξάνεται σε καταστάσεις καταστροφής των αιμοπεταλίων στην περιφερική κυκλοφορία του αίματος και αυξημένων αναγκών για την παραγωγή αιμοπεταλίων (35). Σύμφωνα λοιπόν με τα συμπεράσματα των παραπάνω μελετών η υπόθεση των Collins et al. δεν φαίνεται ότι ευσταθεί.

Στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η μείωση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων συνδέεται άμεσα με την αναιμία των ασθενών. Αναιμία παρατηρείται αρκετά συχνά στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του MPV και του αιματοκρίτη. Αυτό πιθανώς υποδηλώνει ότι κάποιος κοινός παράγοντας επηρεάζει ταυτόχρονα την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τον όγκο των αιμοπεταλίων. Στους ασθενείς της μελέτης αυτής όπως και σε άλλες μελέτες ασθενών με ΙΦΕΝ έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης (36). Η EPO είναι ένας πολυδύναμος αιμοποιητικός παράγοντας, ικανός να επηρεάζει την παραγωγή και ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά και των αιμοπεταλίων. Η ικανότητα αυτή έχει αποδοθεί στην επίδρασή της σε κάποιο κοινό προγονικό κύτταρο της ερυθράς και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς (16). Έτσι η EPO πιθανώς επιδρά σε κάποια φάση της παραγωγής των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την μείωση του όγκου τους. Στην παρούσα μελέτη όμως δεν διαπιστώθηκε καμμία συσχέτιση μεταξύ MPV και EPO και για το λόγο αυτό δεν προκύπτουν ισχυρά στοιχεία για την υποστήριξη της υπόθεσης αυτής.

Απαιτούνται λοιπόν περισσότερες μελέτες ώστε να αποσαφηνισθούν οι βιολογικές δράσεις της EPO και ο πιθανός ρόλος της στον πολύπλοκο μηχανισμό ρύθμισης της παραγωγής των αιμοπεταλίων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Κατά τη γνώμη μου η αιτία της μείωσης του όγκου των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ θα μπορούσε να αποδοθεί σε κάποια διαταραχή της ρύθμισης της παραγωγής των αιμοπεταλίων που επηρεάζεται άμεσα από την φλεγμονή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο όγκος των αιμοπεταλίων καθορίζεται από παράγοντες που επιδρούν στον μυελό των οστών κατά την διάρκεια της παραγωγής και ωρίμανσης των αιμοπεταλίων (10), αλλά ο ακριβής μηχανισμός που διέπει την παραπάνω διεργασία δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστός. Η θρομβοποιητίνη είναι ο κυριότερος παράγοντας ρύθμισης της θρομβογένεσης (11). Στην παρούσα μελέτη όμως δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων και της TPO. Οπωσδήποτε όμως είναι αρκετά απλοϊκό το να υποθέσει κάποιος ότι μια μόνο κυτταροκίνη εμπλέκεται στην ρύθμιση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων. Απαιτούνται λοιπόν περισσότερες μελέτες με στόχο την αποσαφήνιση του παραπάνω μηχανισμού.

Επιπλέον από προηγούμενες μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι ο όγκος των αιμοπεταλίων συνδέεται άμεσα με τους παράγοντες που περιέχουν τα κοκκία του πρωτοπλάσματός τους και με τις λειτουργίες που επιτελούν (37,38). Η παραπάνω σχέση πιθανώς είναι αμφιμονοσήμαντη εφόσον έχει επίσης αποδειχθεί ότι η δραστηριότητα των κοκκίων-α επηρεάζεται άμεσα από το μέγεθος των αιμοπεταλίων (37). Ο μηχανισμός που συνδέει τα παραπάνω είναι ακόμη άγνωστος αλλά είναι πιθανόν τα προϊόντα έκκρισης των κοκκίων-α να τροποποιούν την παραγωγή των αιμοπεταλίων. Η τελευταία υπόθεση ενισχύεται και από το γεγονός ότι ο ειδικός

αιμοπεταλιακός παράγοντας PF-4 αναστέλλει την παραγωγή των μεγακαρυοκυττάρων (21).

Λαμβάνοντας υπόψιν τις παραπάνω παρατηρήσεις έγινε μέτρηση των επιπέδων της β-TG και του PF-4 στο πλάσμα των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Οι παραπάνω είναι ειδικές αιμοπεταλιακές πρωτεΐνες που συντίθενται στα μεγακαρυοκύτταρα, αποθηκεύονται στα κοκκία-α και εκκρίνονται κατόπιν ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από διάφορους παράγοντες. Τα επίπεδα πλάσματος των παραγόντων αυτών χρησιμεύουν ως δείκτες ενεργότητας των αιμοπεταλίων (20). Στους ασθενείς μας τα επίπεδα πλάσματος της β-TG και του PF-4 ήταν σημαντικά αυξημένα ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου. Παρόμοιες διαπιστώσεις έχουν γίνει και σε προηγούμενες μελέτες (22-25). Επιπλέον παρατηρήθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση των πρωτεϊνών αυτών με τον όγκο των αιμοπεταλίων. Όμως η διεξαγωγή συμπερασμάτων για τον ακριβή μηχανισμό σύνδεσης του MPV με τα προϊόντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων δεν μπορεί να γίνει από τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης και η παρατήρηση αυτή θα πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο.

Ανεξάρτητα όμως με τα παραπάνω η διαπίστωση αυτή υποδηλώνει ότι μολονότι ο όγκος των αιμοπεταλίων είναι μειωμένος στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΕΝ τα αιμοπετάλια είναι ενεργοποιημένα. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που αναφέρουν ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια έχουν μεγάλο όγκο (5-8). Έτσι μπορούμε να υποθέσουμε ότι η σχέση του MPV με το βαθμό ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων πιθανώς ακολουθεί διαφορετικούς κανόνες στα διάφορα νοσήματα. Το γεγονός όμως ότι τα μικρού μεγέθους αιμοπετάλια είναι ενεργοποιημένα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, μπορεί να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα νοσήματα αυτά ανεξάρτητα από την ενεργότητα της

νόσου. Έτσι συμπεραίνεται ότι μάλλον η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και οι παράγοντες που εκκρίνονται εξαιτίας της είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για την αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου στις ΙΦΕΝ.

Επιπλέον παρατηρήθηκε στην μελέτη αυτή ισχυρή συσχέτιση του όγκου των αιμοπεταλίων με τους γνωστούς δείκτες της φλεγμονής, γεγονός που υποδηλώνει σύνδεση των αυξομειώσεων του MPV με τις φλεγμονώδεις διεργασίες. Είναι λοιπόν πιθανόν ένας λίαν πολύπλοκος μηχανισμός να συνδέει την παραγωγή των αιμοπεταλίων με την φλεγμονή και να καθορίζει τελικά τον όγκο τους στις ΙΦΕΝ μέσω φλεγμονωδών διαβιβαστών.

Είναι γνωστό ότι η επιβίωση, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η λειτουργία των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων υφίστανται θετική και αρνητική επίδραση από πολλές κυτταροκίνες. Η παραγωγή αιμοπεταλίων είναι πολύπλοκη διαδικασία η ρύθμιση της οποίας παρουσιάζει πολλά σκοτεινά σημεία. Ο κυριότερος ρυθμιστής της παραγωγής των αιμοπεταλίων όπως αναφέρθηκε ήδη θεωρείται η θρομβοποιητίνη. Οι μηχανισμοί όμως που καθορίζουν τα επίπεδα της ΤΡΟ στον ορό, δεν έχουν ακόμα πλήρως διευκρινισθεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα της ΤΡΟ ρυθμίζονται από την πρόσληψη και τον μεταβολισμό της από τα αιμοπετάλια και τα μεγακαρυοκύτταρα (11-12). Σύμφωνα όμως με τις ενδείξεις αυτές θα έπρεπε οι ασθενείς με αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων να έχουν χαμηλές τιμές ΤΡΟ. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα θρομβοποιητίνης στον ορό. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης με μικρό αριθμό ασθενών με ΙΦΕΝ που επίσης αναφέρουν αυξημένα επίπεδα ΤΡΟ (39). Η τελευταία μελέτη όμως περιελάμβανε μόνο ασθενείς με ενεργό νόσο.

Όσον αφορά τους ασθενείς με ΙΦΕΝ τα αυξημένα επίπεδα ΤΡΟ θα μπορούσαν να αποδοθούν στην χρόνια εμμένουσα φλεγμονή. Έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με αντιδραστική θρομβοκυττάρωση ότι η επιδείνωση των φλεγμονωδών φαινομένων ακολουθείται από αύξηση των επιπέδων της ΤΡΟ (15). Η παρατήρηση αυτή επιτρέπει την διατύπωση της υπόθεσης ότι η παραγωγή της ΤΡΟ στις χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις αυξάνεται σε τέτοιο βαθμό που υπερβαίνει την κάθαρσή της από τα αιμοπετάλια (15). Για να εκτιμήσουμε λοιπόν την ισχύ της υπόθεσης αυτής, εξετάσαμε το ενδεχόμενο η υπερπαραγωγή της ΤΡΟ να είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διεργασίας. Έτσι μελετήσαμε τις συσχετίσεις της ΤΡΟ με τους δείκτες φλεγμονής που αυξάνονται συνήθως στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΕΝ. Όμως δεν παρατηρήθηκε ουδεμία συσχέτιση με τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια, την ΤΚΕ και την CRP. Αυτό υποδηλώνει ότι η ΤΡΟ αυξάνεται με τον ίδιο τρόπο στην ενεργό και την ανενεργό νόσο, με κάθε επιφύλαξη εφόσον οι εργαστηριακοί δείκτες ενεργότητας δεν αντανακλούν πάντα την σοβαρότητα της βλάβης του εντερικού βλεννογόνου. Μπορεί λοιπόν να διατυπωθεί από την μελέτη αυτή το συμπέρασμα ότι η φλεγμονή πιθανώς έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή ΤΡΟ σε αυξημένα επίπεδα, τέτοια που να υπερκαλύπτουν την αυξημένη κάθαρση της από τον επίσης αυξημένο αριθμό των αιμοπεταλίων.

Όμως κάποια πρωτοπαθής διαταραχή στην παραγωγή ή τον μεταβολισμό της ΤΡΟ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Τα επίπεδα της ΤΡΟ έχει διαπιστωθεί ότι υφίστανται ρύθμιση κατά την μετα-μεταγραφική φάση της έκφρασης του γονιδίου της. Επιπλέον έχουν περιγραφεί διάφορες μορφές ενδογενούς ΤΡΟ (40). Ακόμα έχει διαπιστωθεί ότι ο μειωμένος αριθμός υποδοχέων ΤΡΟ στα αιμοπετάλια έχει σαν αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα ΤΡΟ στον ορό του αίματος (41). Επίσης έχει αναφερθεί ότι η καρβοξυτελική περιοχή του μορίου της ΤΡΟ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον

καθορισμό του ρυθμού πρόληψης της από τα αιμοπετάλια και της κάθαρσης της από την κυκλοφορία (42,43). Για την αποσαφήνιση λοιπόν της αιτίας των υψηλών επιπέδων TPO στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες που θα περιλαμβάνουν πιθανές μεταλλαγές των γονιδίων της TPO, διαταραχές του mRNA ή των υποδοχέων της στα αιμοπετάλια και τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού.

Παρόλον ότι η αύξηση των επιπέδων της TPO δεν μπορεί να εξηγηθεί με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης η αύξηση αυτή θα μπορούσε κάλλιστα να έχει ενδιαφέρουσες παθογενετικές συνέπειες στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η TPO εκτός από την συμμετοχή της στην παραγωγή των αιμοπεταλίων προάγει την συσσώρευσή τους παρουσία της θρομβίνης, της διφωσφορικής αδενοσίνης και του κολλαγόνου και κατά συνέπεια τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (42). Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ όπως έχει προαναφερθεί όχι μόνο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων αλλά και τα μικροέμβολα που δημιουργούνται στα αγγεία του εντέρου, ενοχοποιούνται στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών και ιδιαίτερα όσον αφορά την NC (22). Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από τον αυξημένο αριθμό μικροθρόμβων που έχουν διαπιστωθεί στην περιφερική κυκλοφορία (22,23) και στις βιοψίες του βλεννογόνου του εντέρου των ασθενών με ΙΦΕΝ (44-46). Η πιθανότητα λοιπόν συμμετοχής της TPO στους μηχανισμούς ανάπτυξης της θρομβοεμβολικής νόσου στις ΙΦΕΝ δεν αποκλείεται.

Εκτός από την θρομβοκυττάρωση όμως οι ασθενείς με ΙΦΕΝ συχνά παρουσιάζουν και αναιμία. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της όπως: α) η χρόνια απώλεια αίματος και η δυσασπορρόφηση σιδήρου, β) η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 εξαιτίας ενεργού νόσου Crohn ή χειρουργικής εκτομής του τελικού ειλεού, γ) η έλλειψη φυλλικού οξέος ως αποτέλεσμα της αγωγής με σουλφασαλαζίνη ή μεθοτρεξάτη,

δ) η μυελοκαταστολή που προκαλείται από την σουλφασαλαζίνη, την αζαθειοπρίμη ή την 6-μερκαπτοπουρίνη, ε) η αιμόλυση και στ) η αναιμία των χρόνιων νοσημάτων. Η ανασυνδυσασμένη ΕΡΟ έχει δοκιμασθεί στην θεραπεία της αναιμίας των ασθενών με ΙΦΕΝ μετά από αποτυχία της θεραπείας με χορήγηση σιδήρου, βιταμίνης Β12 και φυλλικού οξέος και παρατηρήθηκε αύξηση στην συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και βελτίωση της αναιμίας (36).

Είναι γνωστό επίσης ότι στον βλεννογόνο του εντέρου ασθενών με ΙΦΕΝ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (tumour necrosis factor, TNF-α), της ιντερφερόνης γ και της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) (47). Οι κυτταροκίνες αυτές επεμβαίνουν στον μεταβολισμό του σιδήρου και μειώνουν την επαρκή προμήθεια του μυελού των οστών με σίδηρο και με τον τρόπο αυτό αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων μορφών της ερυθράς σειράς.

Η ερυθροποιητίνη εκτός από την επίδρασή της στον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την επιβίωση των πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς, σε συνεργασία με την ΤΡΟ, την ιντερλευκίνη-11 και άλλες κυτταροκίνες επιδρά επίσης στον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των πρόδρομων κυττάρων της κοκκιοκυτταρικής αλλά και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς. Αυτό έχει τεκμηριωθεί σε μελέτες με πειραματόζωα που είχαν υποβληθεί σε μυελοκατασταλτική θεραπεία και σε κυτταρικές καλλιέργειες όπου αναδείχθηκαν κοινά χαρακτηριστικά στην μεμβράνη αρχέγονων πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων στόχων της ΤΡΟ και της ΕΡΟ (48). Τα παραπάνω ευρήματα αποδεικνύουν την ύπαρξη αλληλεξάρτησης των δύο κυτταροκινών στην παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.

Η ενδογενής ερυθροποιητίνη διαπιστώθηκε ότι είναι αυξημένη στους ασθενείς της παρούσας μελέτης ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου. Δεν διαπιστώθηκε όμως

ότι έχει κάποια ανεξάρτητη επίδραση στον καθορισμό του αριθμού ή του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων. Όμως όπως ήταν άλλωστε αναμενόμενο, διαπιστώθηκε ότι διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση της ερυθροποίησης και των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια λοιπόν γίνεται ολοένα και πλέον κατανοητό ότι τα αιμοπετάλια εκτός από την συμμετοχή τους στην δημιουργία του θρόμβου και την αιμόσταση, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στην φλεγμονώδη διαδικασία. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι διαταράσσεται στους ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες. Επίσης αυξάνονται συνεχώς οι ενδείξεις σύνδεσης της αγγειακής βλάβης και των μικροθρομβώσεων με την φλεγμονή του εντέρου στα νοσήματα αυτά. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η έκλυση στην κυκλοφορία του αίματος φλεγμονωδών διαβιβαστών έχει αποδειχθεί στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, που υποδηλώνει ότι τα αιμοπετάλια συμβάλλουν μ'αυτό τον τρόπο στην παθογένεια της νόσου. Επιπλέον η χρησιμοποίηση θεραπευτικών παραγόντων με αντιαιμοπεταλιακή δράση ανοίγει νέους ορίζοντες στην θεραπεία αυτών των χρόνιων νοσημάτων. Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες ώστε στο μέλλον να αποσαφηνισθεί καλύτερα ο πραγματικός ρόλος των πολυδύναμων αυτών κυττάρων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες.

Από τη μελέτη αυτή συμπεραίνεται ότι ο όγκος των αιμοπεταλίων είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης ενεργότητας της νόσου από τον αριθμό των αιμοπεταλίων που χρησιμοποιείται έως σήμερα. Η χρήση του MPV δεν θα προσθέσει κόστος ούτε κόπο στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και επιπλέον είναι περισσότερος ειδικός δείκτης εφόσον θρομβοκυττάρωση παρατηρείται σε ποικιλία άλλων νοσημάτων. Επίσης διαπιστώθηκε ότι ο μειωμένος όγκος των αιμοπεταλίων φαίνεται να συνδέεται άμεσα με την φλεγμονή στα νοσήματα αυτά, όμως ο μηχανισμός που τον καθορίζει παραμένει ακόμα σκοτεινός και αποτελεί γόνιμο έδαφος για

μελλοντικές μελέτες. Πιθανώς η αποσαφήνιση στο μέλλον των μηχανισμών που εμπλέκονται στη παραγωγή και την ωρίμανση των αιμοπεταλίων να μας βοηθήσει στην κατανόηση της αιτίας μείωσης του MPV στις ΙΦΕΝ.

Όσον αφορά την θρομβοποιητίνη από τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμπεραίνεται ότι είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου, τον αριθμό και το μέγεθος των αιμοπεταλίων ή τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Όμως δεν αποσαφηνίσθηκαν οι παράγοντες που ευθύνονται για το φαινόμενο αυτό. Τα αυξημένα επίπεδα της TPO στον ορό των ασθενών με ΙΦΕΝ δεν μπορούν να δικαιολογηθούν με το απλό μοντέλο ρύθμισης της μέσω πρόσληψης και καταβολισμού της από τα αιμοπετάλια. Επιπλέον κάποια πρωτοπαθής διαταραχή που να εμπλέκει την αυξημένη επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και τα αυξημένα επίπεδα TPO στους ασθενείς ΙΦΕΝ, δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η ενδογενής ερυθροποιητίνη επίσης είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου. Τα επίπεδα της EPO διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά δεν φαίνεται ότι έχουν κάποια ανεξάρτητη επίδραση όσον αφορά την θρομβογένεση στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harries AD, Fitzsimons E, Fifield R, et al. Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br Med J* 1983;286:1476.
2. Shah A, Morgan G, Rose JDR, et al. Platelet number and size in relation to serum orosomucoid concentration in Crohn's disease. *Med Lab Sci* 1989;46:79-80.
3. Collins CE, Cahill MR, Rampton DS. Paradoxical association between increased platelet activation and reduced platelet volume in Crohn's disease. *Gut* 1993;34:S63.
4. Jaremo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Tromb Haemost* 1996;75:560-1.
5. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-60.
6. Ahmed Y, Iddekinge BV, Paul C, et al. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:216-20.
7. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-11.
8. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80-4.
9. Gladwin AM, Carrier MJ, Beesley JE, et al. Identification of mRNA for PDGF B-chain in human megakaryocytes isolated using a novel immunomagnetic separation method. *Br J Haematol* 1990;35:225-31.
10. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, et al. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62:487-94.
11. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995;86:419-31
12. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 1995;85:2720-30.

13. Stoffel R, Wiestner A, Skoda RC. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood* 1996;87:567-73.
14. Chang M, Suen Y, Meng G, Buzby JS, Bussel J, Shen V, van de Ven C, Cairo M. Differential mechanisms in the regulation of endogenous levels thrombopoietin and interleukin-11 during thrombocytopenia: insight into the regulation of platelet production. *Blood* 1996;88:3354-62.
15. Cerutti A, Custodi P, Duranti M, Noris P, Balduini CL. Thrombopoietin levels in patients with primary and reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1997;99:281-4.
16. Wendling F, Han ZC. Positive and negative regulation of megakaryocytopoiesis. In *Bailliere's Clinical Haematology*. 1997:Vol 10:1;29-46.
17. McDonald TP, Cottrell MB, Clift RE et al. High doses of recombinant erythropoietin stimulate platelet production in mice. *Exp Hematol* 1987;15:719-21.
18. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter study. *Blood* 1996;87:2675-82.
19. Papayannopoulou T, Brice M, Farrer D, Kaushansky K. Insights into the cellular mechanisms of erythropoietin-thrombopoietin synergy. *Exp Hematol* 1996;24:660-9.
20. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981;57:199-202.
21. Lecomte-Raclet L, Alemany M, Sequeira-Le Grand A, et al. New insights into the regulation of hematopoiesis by chemokine platelet factor 4 and related peptides. *Blood* 1998;91:2772-80.
22. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993;34:247-51.
23. Collins CE, Cahill MR, Newland AC, et al. Platelet circulate in a activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:840-5.
24. Stadnicki A, Gonciarz M, Niewaiarowski TJ, et al. Activation of plasma contact and coagulation systems and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:2356-66.
25. Simi M, Leardi S, Tebano MT, et al. Raised plasma concentration of platelet factor 4 (PF4) in Crohn's disease. *Gut* 1987;28:336-8.

26. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. The Vienna classification of Crohn's disease. Consensus of the International Working Party for the World Congresses of Gastroenterology 1998.
27. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
28. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-6.
29. Thompson CB, Diaz DD, Quinn PG, et al. The role of anticoagulation in the measurement of platelet volumes. *Am J Clin Pathol* 1983;80:327-32.
30. Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease - pathogenetic role and therapeutic implication. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:237-47.
31. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, et al. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50:509-19.
32. Ozdemir O, Sayinalp NM, Haznedaroglu I, et al. Mean platelet volume, platelet count and platelet dimensional width during hemodialysis. *Thromb Res* 1997;86:405-8.
33. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981;48:31-7.
34. Collins CE, Rampton DS. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;36:5-8.
35. Corash L. The relationship between megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood Cells* 1989;15:81-107.
36. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anaemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:619-23.
37. Martin JF, Shaw T, Heggie J, et al. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol* 1983;54:337-52.
38. Van Oost BA, Timmermans APM, Sixma JJ. Evidence that platelet density depends on the α -granule content in platelets. *Blood* 1984;63:482-5.
39. Heits F, Stahl M, Ludwig D, et al. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:757-60.

40. Best D, Hornkohl A, Selesi et al. D Evaluation of biological activity, molecular weight and circulating levels of TPO in plasma from normal donors and patients with abnormal platelet numbers. *Exp Hematol* 1996;24:1069 (Abstract).
41. Li Y, Hetet G, Xia Y, Kuter DJ. Analysis of the thrombopoiein receptor (Mpl) on platelets from normal and essential thrombocythemic (ET) patients. *Blood* 1996;88; (Suppl. 1), 545.
42. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;339:746-54.
43. Levin J. Thrombopoietin - clinically realized? *N Engl J Med* 1997;336:434-6.
44. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AAM, Pounder RE. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989;ii:1057-62.
45. Donnellan WL. Early histological changes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1966;50:519-40.
46. Dhillon AP, Anthony A, Sim R, Wakefield AJ, Sankey EA, Hudson M, Allison MC, Pounder RE. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. *Histopathology* 1992;21:127-33.
47. Panja A, Goldberg S, Eckmann L, Krishen P, Mayer L. The regulation and functional consequence of proinflammatory cytokine binding on human intestinal epithelial cells. *J Immunol* 1998;161:3675-84.
48. Marmont AM. Erythropoietin: biochemical characteristics, biologic effects, indications and results of use in hematology. *Tumori* 1997;83:4 Suppl, S3-15.