

Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 74 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Μάρτιος 2008

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	5	Αναιμία και γήρας <i>Ε.Μ. Μανδαλά, Χ.Θ. Λαφάρας</i>
	13	Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας <i>Α. Χατζηδιονυσίου, Μ. Μυρωνίδου-Τζουβελέκη</i>
	22	Οι μεταλλοπρωτεΐνασες της θεμέλιας ουσίας: φυσιολογία και παθοφυσιολογία <i>Χ. Συμεωνίδης, Ε. Διζα-Ματαντοή</i>
	29	Σηπτική αρθρίτιδα <i>Σ. Μεταλλίδης, Β. Γάγον</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	39	Χρόνιες πνευμονικές επιπτώσεις μετά από ανεμευλογιά επιπλακείσα με πνευμονία σε ενήλικες <i>Π.Α. Ανδρικάκος, Σ. Φλαμπουριάδης, Μ. Μυλωνά, Θ. Παναγιωτακόπουλος, Π.Α. Δημόπουλος</i>
	45	Επίδραση κολπικού νατριονρητικού πεπτιδίου στη θετική συσχέτιση επιπέδων αλδοστερόνης και διάρκειας συστολής αριστερής κοιλίας, σε φυσιολογικά και αθηροσκληρωτικά κουνέλια <i>Κ. Καλλαράς, Β. Στεργίου-Μιχαηλίδου, Μ. Καραμούζης, Γ. Μπάμπας, Θ. Ζαραμπούκας</i>
<i>Ενδιαφέρονσες περιπτώσεις</i>	54	Όγκοι καρωτιδικού σωματίου. Διαγνωστική προσέγγιση-θεραπεία <i>Δ. Καϊτζής, Α. Μπαλίτας, Ι. Σκάνδαλος, Χρ. Παπακωνσταντίνου, Α. Χατζημπαλόγλου</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	59	Από την ιστορία της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στα πρώτα 30 περίπου χρόνια της λειτουργίας της <i>Φ. Κ. Γραμματικός</i>

Helleniki Iatriki

Volume 74 • No 1
January – March 2008

Contents

<i>Brief reviews</i>	5	Anaemia and senility <i>Mandala E, Lafaras C.</i>
	13	The role of oxidative stress in the female reproductive system <i>Chatzidionisiou A, Tzouveleki-Myronidou M.</i>
	22	Matrix metalloproteinases: physiology and pathophysiology <i>Simeonidis Ch, Diza-Mataftsi E.</i>
	29	Septic arthritis <i>Metallidis S, Gogou V.</i>
<i>Investigative papers</i>	39	Chronic pulmonary repercussions of chickenpox complicated with pneumonia, in adults <i>Andrikakos PA, Flabouriaris S, Mylona M, Panagiotakopoulos Th, Dimopoulos PA.</i>
	45	Effect of artial natriuretic peptide on the positive correlation between aldosterone levels and left ventricular systole duration in normal and atherosclerotic rabbits <i>Kallaras K, Stergiou-Michailidou V, Karamouzis M, Babas G, Zaraboukas Th.</i>
<i>Case reports</i>	54	Carotid body tumors: Diagnosis-treatment <i>Kaitzis D, Balitas A, Skandalos I, Papakonstantinou Ch, Katzimbaloglou A.</i>
<i>Special article</i>	59	From the history of the 1st Medical Departement of Thessaloniki University during the first approximately 30 years of its function <i>Grammatikos Ph.</i>

Αναιμία και γήρας

Ευδοκία Μ. Μανδαλά¹, Χρήστος Θ. Λαφάρας²

¹ Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

² Καρδιολογικό Τμήμα, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η αναιμία αποτελεί συχνό εύρημα στους ηλικιωμένους και η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία. Ωστόσο, δε θα πρέπει να θεωρείται φυσικό επακόλουθο της μεγάλης ηλικίας, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε κάποια παθολογική αιτία. Η αναιμία στους ηλικιωμένους αποτελεί, σήμερα, σημαντικό πρόβλημα της Δημόσιας Υγείας. Στις ΗΠΑ, περισσότεροι από 3 εκατομμύρια άνθρωποι, ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν αναιμία. Αυτή σχετίζεται με σοβαρή έκπτω-

ση της λειτουργικής τους ικανότητας και, πιθανόν, με αυξημένη θνησιμότητα. Θα γίνει αναφορά στον ορισμό της αναιμίας στους ηλικιωμένους, στην επιδημιολογία και τις κλινικές εκδηλώσεις. Θα αναλυθεί η παθοφυσιολογία, θα γίνει προσέγγιση από πρακτική άποψη για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της και τέλος, θα διθούν οι κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις για τη Δημόσια Υγεία.

Ελληνική Ιατρική 2008, 74: 5 - 12.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναιμία αποτελεί συχνό εύρημα στους ηλικιωμένους και η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία¹⁻⁴. Η έρευνα έχει ασχοληθεί εδώ και καιρό με την παθοφυσιολογία της αναιμίας που σχετίζεται με τη διαδικασία της γήρανσης. Η συχνή εμφάνιση αναιμίας στους ηλικιωμένους οδήγησε στην υπόθεση ότι τα χαμηλότερα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης θα μπορούσαν να αποτελούν μια φυσιολογική συνέπεια της γήρανσης. Ωστόσο, περόπου στο 80% των περιπτώσεων υπάρχουν τουλάχιστον δύο λόγοι για τους οποίους η αναιμία των ηλικιωμένων θα πρέπει να θεωρείται ως εκδήλωση κάποιου νοσήματος. Ο πρώτος είναι ότι οι περισσότεροι ηλικιωμένοι διατηρούν φυσιολογικό αριθμό ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνης και αιματοκρότη. Δεύτερον, στις περισσότερες περιπτώσεις ανευρίσκεται υποκείμενη αιτία για την αναιμία, όταν οι τιμές της αιμοσφαιρίνης είναι <12 g/dl⁵.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τον ορισμό της αναιμίας κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) (Hb<13 g/

dl για τους άνδρες και <12 g/dl για τις γυναίκες), το 11% των ανδρών ηλικίας >65 ετών και το 10,2% των γυναικών εμφανίζουν αναιμία, σε μια πρόσφατη μελέτη (2004) από τις ΗΠΑ (Δεδομένα NHANES III-Third National Health and Nutrition Examination Survey)¹, που έγινε σε 39.695 άτομα εκτός νοσοκομείου. Αν και η επίπτωση της αναιμίας είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες σε ηλικίες <75, στα 75 η επίπτωση αυξάνεται στους άνδρες κατά 5% και η διαφορά αυτή γίνεται ακόμη μεγαλύτερη, όσο περνά η ηλικία. Τα δεδομένα δείχνουν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας μεταξύ εθνικοτήτων. Έτσι, για παράδειγμα, η αναιμία στους ηλικιωμένους νέγρους ήταν 27,8% έναντι 9,0% του αντίστοιχου πληθυσμού των λευκών¹. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα ανακύπτουν πολλά ερωτηματικά. Μήπως ο ορισμός της αναιμίας θα έπρεπε να μεταβάλλεται με την ηλικία; Δεδομένα από πολλές μελέτες που αφορούν στη συσχέτιση της φυλής με τον ορισμό της αναιμίας δείχγουν ότι οι νέγροι άνδρες έχουν αιμοσφαιρίνη 1-2 g/dl χαμηλότερη από τους αντίστοιχους λευκούς⁵. Παρόμοιες διαφορές

έχουν παρατηρηθεί μεταξύ γυναικών νέγρων και λευκών, καθώς και νέγρων και Ασιατισών. Ο Beutler και συν. υποστηρίζουν ότι οι διαφορές στην αιμοσφαιρινή μεταξύ των διαφόρων φυλών αποτελούν βιολογικό φαινόμενο και όχι το αποτέλεσμα διαφορετικής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, μετά από μελέτες δεδομένων 6 ετών, σε πληθυσμό του San Diego, California⁶.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΓΗΡΑΤΟΣ

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με αναιμία έχουν ελαττωμένη φυσική ικανότητα και δύναμη^{7,8}. Επίσης, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ αναιμίας στους ηλικιωμένους ασθενείς και της πιθανότητας εισαγωγής στο Νοσοκομείο. Η αναιμία φαίνεται να επηρεάζει τη θνητιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άλλα συνοδά νοσήματα, όπως για παράδειγμα καρδιακή ανεπάρκεια^{9,10}. Η διόρθωση της αναιμίας μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση της λειτουργικότητας των ζωτικών οργάνων. Έτσι, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας βελτιώνεται στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όταν ο άρρωστος λάβει θεραπεία με ερυθροποιητίνη και διορθωθεί η αναιμία του¹¹.

ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΓΗΡΑΤΟΣ

Τα αίτια της αναιμίας του γήρατος διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες, με ίση περίπου συχνότητα μεταξύ τους, σύμφωνα με τη μελέτη NHANES III^{1 1}) αναιμία από απώλεια αίματος/έλλειψη διατροφικών παραγόντων (34%), 2) αναιμία που σχετίζεται με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (32%), και 3) «ανεξήγητη» αναιμία (34%) (Πίν. 1). Φαίνεται ότι οι ασθενείς με «ανεξήγητη» αναιμία χρειάζονται περαιτέρω μελέτη, για να απαντηθεί το ερώτημα εάν υπάρχει τελικά η «αναιμία του γήρατος».

1. Αναιμία από απώλεια αίματος/έλλειψη διατροφικών παραγόντων (σιδήρου, βιταμίνης B₁₂, φυλικού οξέος)

Στο ένα τρίτο των ηλικιωμένων με αναιμία αιτία ήταν η έλλειψη ενός ή περισσοτέρων από τους διατροφικούς παραγόντες σίδηρος, βιταμίνη B₁₂ και φυλικό οξύ. Η σιδηροπενική αναιμία φαίνεται ότι είναι η πιο συχνή αναιμία στους ηλικιωμένους, γεγονός που καθιστά σημαντική την αναγνώριση και διάγνωσή της. Η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας σε αυτή την ομάδα των

ασθενών είναι δύσκολη, λόγω της συχνής συνύπαρξης χρόνιου νοσήματος. Είναι γνωστό ότι σε αυτές τις περιπτώσεις, η παθογνωμονική για τη διάγνωση φεροριτίνη ορού, είναι ψευδώς αυξημένη. Νεότερες παραδίδονται της σιδηροπενικής ερυθροποιητίνης, όπως τα υπόχρωμα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) και τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρινής των ΔΕΚ πιθανόν να αποτελέσουν, στο μέλλον, αξιόπιστους και επαναλήψιμους δείκτες για τη διάγνωση αυτής της αναιμίας. Βέβαια, η άνοδος των ΔΕΚ και της αιμοσφαιρινής ως απάντηση στη θεραπευτική χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου αποτελεί την πιο καλή απόδειξη σωστής διάγνωσης σιδηροπενικής αναιμίας. Ωστόσο, η απορρόφηση σιδήρου στους ηλικιωμένους συχνά είναι ανεπαρκής λόγω πολλαπλών αιτίων, μεταξύ των οποίων και η λοιμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωδού.

Η έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ με βάση βιοχημικά κριτήρια (αιχμένη ομοκυτεΐνη και έλλειψη μεθυλομαλονικού οξέος) είναι συχνή στους ηλικιωμένους, όχι όμως και η αναιμία που οφείλεται στην έλλειψη της. Έτσι, χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ έχει το 10-15% των ηλικιωμένων, αλλά υπόλογιζεται ότι μόνο το 1-2% από αυτούς αναπτύσσουν αναιμία¹². «Ψευδώς» χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ μπορεί να εμφανιστούν σε άτομα που προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες ασκορβικού οξέος. Η απουσία μακροκυττάρωσης είναι καθοριστική για τη διάγνωση της περιπτωσης, δεδομένου ότι η εμφάνιση μακροκυττάρωσης σχεδόν πάντοτε προηγείται της αναιμίας από έλλειψη βιταμίνης B₁₂, εκτός αν συνυπάρχει ετεροζυγωτία της μεσογειακής αναιμίας ή σιδηροπενία. Ακόμη και σήμερα διίστανται οι απόψεις εάν η εξέταση του επιχοίσματος του περιφερικού αίματος για πολυκατάτυπη ουδετερόφιλα αποτελεί την πιο οικονομική μέθοδο για την ανίχνευση (screening test) της έλλειψης της βιταμίνης B₁₂.

Οι ηλικιωμένοι είναι λιγότερο εκτεθειμένοι στην έλλειψη φυλικού οξέος, σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα¹³, αφού συχνά λαμβάνουν πολυβιταμινούχα σκευασμάτα. Έτσι, μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλικού είναι σπάνια στους ηλικιωμένους, κι όταν συμβαίνει, συχνά οφείλεται σε κατάχρηση αλκοόλ.

2. Αναιμία χρόνιας νόσου

Το ένα τρίτο των ηλικιωμένων ασθενών με αναιμία πάσχουν από αναιμία χρόνιας νόσου. Σύμφωνα με τη μελέτη NHANES III, στην ομάδα αυτή

περιλαμβάνονται ασθενείς με χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς που έχουν και τα δύο (Πίν. 1). Επίσης, περιλαμβάνονται και ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα, αυτοάνοσα νοσήματα, διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια, για την οποία θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά παρακάτω. Η αναιμία χρόνιας νόσου αποτελεί συχνό εύρημα όχι μόνο στους ηλικιωμένους, αλλά και στο γενικό πληθυσμό και θεωρείται η δεύτερη από πλευράς συχνότητας μετά τη σιδηροπενική αναιμία.

Η αναγνώριση της αναιμίας των ηλικιωμένων που σχετίζεται με χρόνιο και/ή φλεγμονώδες νόσημα είναι δύσκολη λόγω της έλλειψης ειδικών ορολογιών δεικτών. Έτσι, εξετάσεις όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, το ινωδόγρόν, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερροτίνη είναι μη ειδικές, αφού θετικοποιούνται και σε άλλα νοσήματα που συχνά συνυπάρχουν στους ηλικιωμένους, όπως καρκίνος, σακχαρώδης διαβήτης, ηπατοπάθειες και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η εψιδίνη, μια πρωτεΐνη που έχει ανακαλυφθεί πρόσφατα και παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της αναιμίας της χρόνιας νόσου, είναι εξαιρετικά δύσκολο, προς το παρόν, να μετρηθεί στον ορό.

Η φλεγμονώδης απάντηση στους ηλικιωμένους είναι, πολύ συχνά, παθολογική. Συγκεκριμένα, είναι παρατεταμένη ακόμη κι αν το αρχικό ερεθίσμα δεν υφίσταται πια¹⁴. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, πιθανολογείται ο ελαττωμένος καταβολισμός των κυτταροκινών της φλεγμονής όπως η ιντερελεκτίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF-a)¹⁵.

Η σημασία της παθολογικής φλεγμονώδους

Πίνακας 1. Κατανομή των τύπων της αναιμίας σε άτομα ≥65 ετών, το 2002, στις ΗΠΑ. Πηγή: NHANES III: εξέταση του πληθυσμού με κινητές μονάδες και/ή στο σπίτι

Τύπος αναιμίας	%
1. Απώλεια αίματος / Έλλειψη διατροφικών παραγόντων	34
- Σιδηροπενική αναιμία ή έλλειψη σιδήρου και φυλικού οξέος	20
- Έλλειψη φυλικού και/ή βιτ. B ₁₂	14
2. Χρόνια νοσήματα	32
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	8
- Αναιμία χρόνιου νοσήματος	20
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και/ή αναιμία χρόνιου νοσήματος	4
3. Ανεξήγητη αναιμία	34

απάντησης στην αναιμία των ηλικιωμένων επιβεβαιώνεται από τα δεδομένα των Arzt και συν., που βρήκαν ότι το 45% των αναιμιών στο γηροκομείο ήταν ιδιοπαθείς και χαρακτηρίζοταν από παθολογικά επίπεδα ερυθροποιητίνης (Epo) και IL-6¹⁶. Αυτοί οι ασθενείς πιθανόν να αντιπροσωπεύουν περιπτώσεις με την «αναιμία του γήρατος».

3. Ανεξήγητη αναιμία

Το υπόλοιπο ένα τρίτο των ηλικιωμένων ασθενών με αναιμία περιλαμβάνει ασθενείς στους οποίους δε βρέθηκε αιτία της αναιμίας. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη αναιμίας στους ασθενείς αυτής της ομάδας φαίνονται συνοπτικά στον πίνακα 2. Στην παθοφυσιολογία της αναιμίας του γήρατος σημαντικό ρόλο παίζει ο μηχανισμός που ρυθμίζει την παραγωγή της ερυθροποιητίνης σε σχέση με την αναιμία. Ευρήματα σε 150 άτομα από τη μελέτη της Balthimόρης, που δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμη (Ershler W) δείχνουν ότι η παραγωγή ερυθροποιητίνης αυξάνεται όσο περνά η ηλικία, με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης περίπου στα 14 g/dl. Έτσι, φαίνεται ότι σε ορισμένα, τουλάχιστον, άτομα μπορεί να διαταραχθεί ο μηχανισμός της αύξησης της παραγωγής ερυθροποιητίνης με την πάροδο της ηλικίας. Πού οφείλεται αυτή η διαταραχή δεν είναι ακόμη γνωστό. Άρα, τα «φυσιολογικά» επίπεδα ερυθροποιητίνης μπορεί να διαφέρουν στα ηλικιωμένα, σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα.

Μια άλλη σχετική θεωρία υποστηρίζει ότι αναιμία εμφανίζεται σε ηλικιωμένους με μεγάλη ελάττωση της μάζας σώματος. Πιθανολογείται ότι η σαρκοπενία επιφέρει μεταβολές στη μάζα των ερυθροκυττάρων, την κατανάλωση οξυγόνου και την παραγωγή ερυθροποιητίνης. Στους ασθενείς αυτούς, η αναιμία πιθανόν αντιπροσωπεύει μια φυσιολογική απάντηση στην ελάττωση της μυϊκής μάζας.

Στον παθογενετικό μηχανισμό της ανάπτυξης αναιμίας στους ασθενείς της ομάδας αυτής φαίνε-

Πίνακας 2. Παθοφυσιολογία της αναιμίας του γήρατος

- Διαταραχή στην παραγωγή ερυθροποιητίνης σε σχέση με την αναιμία
- Ελάττωση της μάζας σώματος
- Ποσοτικές/ποιοτικές μεταβολές των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Ελάττωση των στεροειδών ορμονών του φύλου
- Πολυφαρμακία
- Συνοδά νοσήματα

ται να παίζουν ρόλο και οι μεταβολές στη φυσιολογία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, που συμβαίνουν με την ηλικία. Η κυτταροβρόθεια του μυελού των οστών και ο αριθμός των κλωνικών κυττάρων της ερυθροάσπειρας (Colony-Forming Units Erythroid, CFU-E) συχνά ελαττώνονται με την πάροδο της ηλικίας¹⁷. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη γνωστό εάν αυτό αντιρροσωπεύει ελάττωση του απόλυτου αριθμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και/ή μεταβολές στα λειτουργικά χαρακτηριστικά τους¹⁸.

Τρία επιπλέον σημεία πρέπει να τονιστούν όσον αφορά στην ανεξήγητη αναιμία στους ηλικιωμένους. Το πρώτο είναι η πιθανή επίδραση της πτώσης στα επίπεδα των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης που επέρχεται με την ηλικία, σε σχέση με τα επίπεδα ερυθροποιητίνης. Δεύτερον, πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν μια τάση στην πολυφαρμακία. Πολλά φάρμακα καταστέλλουν την ερυθροποιήση. Τέλος, το λεπτομερές ιστορικό για όλα τα συνοδά νοσήματα ενός τέτοιου ασθενούς είναι σημαντικό, αφού πολλά νοσήματα (π.χ. υποθυρεοειδισμός) μπορεί να συνοδεύονται από αναιμία. Σε ποιο βαθμό το καθένα από τα παραπάνω ευθύνεται για την αναιμία στον ηλικιωμένο είναι ένα πολύπλοκο ερώτημα.

Μια σημαντική αιτία αναιμίας που αυξάνεται με την ηλικία αποτελούν τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS). Για τη διάγνωση απαιτείται διενέργεια μυελογράμματος, οστεομυελικής βιοψίας και κυτταρογενετικής μελέτης. Φαίνεται ότι ένα σημαντικό ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών αυτής της ομάδας είχε MDS σε πρώιμη φάση (early MDS). Είναι αποδεκτό ότι ηλικιωμένα άτομα με ήπια αναιμία άγνωστης αιτιολογίας, μετά από ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης αναπτύσσουν πλήρη εικόνα MDS. Βέβαια, στην ομάδα αυτή της μελέτης NHANES III περιλαμβανόταν άτομα με-γαλάντερης ηλικίας σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. Επίσης, στην ομάδα αυτή υπήρχαν περισσότερα άτομα με ιστορικό νεοπλασματικής νόσου για την οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία τουλάχιστον δύο χρόνια πριν τη μελέτη. Είναι γνωστό ότι προηγηθείσα χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία προδιαθέτουν στην εμφάνιση MDS (therapy related MDS, t-MDS).

Ωστόσο, παρά τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, στην ομάδα αυτή παρέμενε ένα ποσοστό ασθενών των οποίων η αναιμία δεν μπορούσε να ερμηνευτεί.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (KA) αποτελεί ένα πολύπλοκο και συχνό κλινικό σύνδρομο, καθώς η επίπτωσή της αφορά πάνω από είκοσι εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και περίπου επτά εκατομμύρια στην Ευρώπη. Η συχνότητά της αυξάνεται δραματικά με την ηλικία. Η αναιμία συνήθως συνυπάρχει σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 4-55%. Η μεγάλη διασπορά των τιμών οφείλεται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε (ηλικία, φύλο, ακλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, συνοδά νοσήματα), τη μεθοδολογία και, τέλος, τον ορισμό της αναιμίας που έχει χρησιμοποιηθεί.

Έτσι, στη μελέτη των Silverberg και συν. η συχνότητα της αναιμίας ήταν 55%. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή αναφερόταν σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία 70 ετών), οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν επιπλέον και νεφρική ανεπάρκεια¹⁹. Αντίθετα, στη μελέτη των Tanner και συν. που αφορούσε σε νεότερους ασθενείς (μέση ηλικία 54 ετη), η συχνότητα της αναιμίας ήταν 15%²⁰.

Έχει αποδειχτεί ότι η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της KA και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση²¹. Έτσι, όσο χαμηλότερη είναι η τιμή της αιμοσφαιρίνης, τόσο βαρύτερη είναι η κλινική εικόνα της KA και χειρότερη η έκβασή της. Έχει παρατηρηθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών κατά NYHA²²⁻²⁴. Έτσι, αναιμία εμφανίζει το 10-15% των ασθενών με KA σταδίου I-II και το 40-50% με KA σταδίου III-IV της ταξινόμησης NYHA²³, με ορισμό της αναιμίας με τιμές $Hb < 12 \text{ g/dl}$. Η θνητιμότητα είναι αυξημένη, ιδιαίτερα στο πρώτο έτος μετά τη διάγνωση, οπότε και πλησιάζει το 40% και βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με το βαθμό της αναιμίας²³.

Η αιτιολογία της αναιμίας στους ασθενείς με KA είναι πολυπαραγοντική, αν και δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί²⁵. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών θα βοηθήσει στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση. Φαίνεται ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό πρόκειται για αναιμία χρονίας νόσου που συνυπάρχει με μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και έλλειψη σιδήρου.

Η ελαττωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης πιθανόν οφείλεται στη σοβαρή νεφρική υποξία και τη συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η

συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας με νεφρική ανεπάρκεια και αναιμία αποτελεί τον καρδιονεφρικό φαύλο κύκλο της καρδιακής ανεπάρκειας και σχετίζεται με αυξημένη θνητισμότητα και χειρότερη πρόγνωση^{26,27}. Ακόμη, ενοχοποιείται η υπερέκφραση των φλεγμονώδων κυτταροκινών TNF-a, IL-1, IL-6, καθώς και η κατασταλτική δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου που χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της ΚΑ, είτε με απευθείας δράση στη σύνθεση της ενδογενούς ερυθροποιητίνης, είτε αναστέλλοντας τον καταβολισμό του πεπτιδίου N-ακετυλ-σερυλ-ασπαρτυλ-προλίνης (Ac-SDKP), που αποτελεί φυσικό αναστολέα της αιμοποίησης στα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών^{26,27}. Επίσης, πιθανολογείται αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης από τα αυξημένα επίπεδα του TNF-a.

Εξάλλου, η ερυθροποιητίνη έχει συνεργική δράση με άλλους αυξητικούς παράγοντες (SCF, GM-SCF, IL-3, IGF-D) για τον πολλαπλασιασμό και ωρίμαση των ερυθροκυττάρων, αποτρέποντας την απόπτωση. Ανάλογη δράση εμφανίζει στα ενδιθηλιακά κύτταρα, τους σκελετικούς μύες, τα κύτταρα του νευρικού συστήματος, τα νεφρικά και μυοκαρδιακά κύτταρα.

Η σιδηροπενία οφείλεται στη μειωμένη πρόσληψη του σιδήρου με τη διατροφή, την απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω της ευρείας χρήσης ανταιμοπεταλιακών φαρμάκων, το συνυπάρχον σύνδρομο δυσαπορρόφησης που οφείλεται στη συμφόρηση του γαστρικού βλεννογόνου από την καρδιακή ανεπάρκεια και την απώλεια σιδήρου λόγω ουραιμικής γαστρίτιδας και πωτεΐνουργίας. Τέλος, παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης B₁₂ και φυλικού οξέος.

Αναιμία από αιμοαραίωση (πλασματική μείωση της αιμοσφαιρίνης) παρατηρείται συχνά στην καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης²⁸. Οφείλεται στη διέγερση του συστήματος ζενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η οποία οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και, δευτερογενώς, νερού.

Από την άλλη πλευρά η αναιμία μπορεί να αποκαλύψει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια στους ηλικιωμένους, λόγω ιστικής υποξίας. Η υποξία προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή, πτώση της αρτηριακής πίεσης, διέγερση του συμπαθητικού, ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης λόγω αγγειοσύσπασης (μείωση παραγωγής ερυθροποιητίνης- επίταση αναιμίας), διέγερση του άξονα ζενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης-αντι-

διουρητικής ορμόνης, κατακράτηση υγρών, αύξηση του όγκου του πλάσματος και των νατριουρητικών πεπτιδίων ANP και BNP, διάταση, υπερτροφία των καρδιακών κοιλοτήτων, απόπτωση μυοκαρδιακών κυττάρων και τελικά επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (φαύλος κύκλος)²⁹.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΓΗΡΑΤΟΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Για την εκτίμηση του ηλικιωμένου ασθενή με αναιμία είναι σημαντική η λήψη λεπτομερούς ιστορικού (συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων που ήδη χρησιμοποιεί), καθώς και η αναγνώριση των συνοδών νοσημάτων.

Βέβαια, όπως σε κάθε αναιμία, για την αρχική εκτίμηση απαιτείται μια γενική αίματος με τον τύπο των λευκοκυττάρων, τους δείκτες του Wintrobe (MCV, MCH, MCHC) και το εύρος κατανομής των ερυθροκυττάρων (RDW), ο απόλυτος αριθμός των ΔΕΚ, και, τέλος, η εξέταση επιχρίσματος του περιφερικού αίματος. Η εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου και των δείκτων φλεγμονής είναι απαραίτητη στους περισσότερους ασθενείς. Ο περιατέρω έλεγχος θα πρέπει περιλαμβάνει εξετάσεις ανάλογα με τα παραπάνω ευρήματα.

Οι απαραίτητες εξετάσεις για τη διερεύνηση της αναιμίας των ηλικιωμένων δίνονται με απλό τρόπο, στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Εργαστηριακή διερεύνηση της αναιμίας των ηλικιωμένων

Απαραίτητες

1. Γενική αίματος (λευκά-τύπος, Hb, Ht, αιμοπετάλια, MCV, MCH, MCHC, RDW), απόλυτος αριθμός ΔΕΚ, εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος
2. Εκτίμηση αποθηκών σιδήρου (Fe/TIBC, φερριτίνη, διαλυτός υποδοχέας τρανφερρίνης)
3. Εξετάσεις για την έλλειψη βιταμίνης B₁₂
4. Βιοχημικές εξετάσεις (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, κ.λ.π.)
5. Ερυθροποιητίνη ορού

Προαιρετικές

1. Έλεγχος θυρεοειδή, τεστοστερόνη ορού
2. Δείκτες φλεγμονής (TKE, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
3. Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία, κυτταρογενετική μιλέτη (επί υποψίας μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου)
4. Επίπεδα φυλικού οξέος ορού ή ερυθροκυττάρων
5. Εξειδικευμένες εξετάσεις ερυθροκυττάρων (μάζα ερυθρών, IL-6 ορού)

ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΓΗΡΑΤΟΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ελάχιστες ειδικές μελέτες έχουν γίνει και, συνεπώς, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για

την αντιμετώπιση της αναιμίας των ηλικιωμένων, παρά την αυξημένη επίπτωσή της. Η θεραπευτική προσέγγιση της αναιμίας των ηλικιωμένων πρέπει να είναι αιτιολογική και να περιλαμβάνει εκτός από την ανάταξη της αναιμίας, την αντιμετώπιση της υπεύθυνης υποκείμενης νόσου.

Έτσι, η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας, που είναι η πιο συχνή αιτία, έχει δύο στόχους. Ο πρώτος είναι η ανεύρεση και η αντιμετώπιση της αιτίας της σιδηροπενικής αναιμίας με ενδελεχή έλεγχο του πεπτικού συστήματος (διερεύνηση καρκίνου του παχέος εντέρου και άλλων αιτίων χρονίας απώλειας αίματος, όπως έλκη, διαφραγματοκήλη και αγγειακές δυσπλασίες). Ο δεύτερος στόχος είναι η αποκατάσταση τόσο της αναιμίας, όσο και των αποθηκών σιδήρου με χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου κυρίως από το στόμα, και, σπάνια ενδοφλέβια, λόγω των αναφυλακτικών αντιδράσεων (σύνδρομα δυσαποδρόφησης, δυσανεξία, κακή συμπόρφωση, συνεχιζόμενη σημαντική απώλεια αίματος). Βιταμίνη B_{12} και/ή φυλικό οξύ χορηγούνται αφού έχει τεκμηριωθεί η έλλειψη τους.

Η συγχορήγηση ερυθροποιητίνης και σιδήρου αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με αναιμία χρονίας νόσου. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση ερυθροποιητίνης με σίδηρο έχει καθιερωθεί από ετών και υπάρχουν οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Για τους ασθενείς της τρίτης ομάδας, όπου επικρατούν τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα σε αρχική φάση, η χορήγηση ερυθροποιητίνης μόνης ή σε συνδυασμό με αινέτικό παράγοντα (G-CSF) μπορεί να ανατάξει την αναιμία και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής σε σημαντικό ποσοστό ασθενών.

Η άμεση συσχέτιση της αναιμίας με τη δυσμενή πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, την καθιστά ένα πιθανό θεραπευτικό στόχο για τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής αυτής της ομάδας³⁰. Οι νεότερες θεραπείες της αναιμίας με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης, παρόλο που αφορούν σε μικρό αριθμό ασθενών έχουν πολύ καλά αποτελέσματα. Η ερυθροποιητίνη βελτιώνει σημαντικά τη συστολική και συνολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, με αύξηση της λειτουργικής ικανότητας και ελάττωση των νοσηλεύσιν στο νοσοκομείο. Η επαναφορά της Hb στα φυσιολογικά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανόν διακόπτει ένα φαύλο κύκλο, του πρόσφατα αναγνωρισμένου «καρδιο-νεφρικού συνδρόμου». Η ερυθροποιητίνη πιθανόν έχει άμεση θετική επίδραση στην καρδιά, ανεξάρτητη

από τη διόρθωση της αναιμίας. Πιθανοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να είναι η αποφυγή της ιστικής βλάβης με ελάττωση της απόπτωσης των κυττάρων και αύξηση της νεοαγγείωσης³¹⁻³⁵.

Η χορήγηση της δαρβεποιητίνης έχει ενδιαφέρον και μελετάται, σήμερα, στην αντιμετώπιση της αναιμίας των ηλικιωμένων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αναιμία των ηλικιωμένων έχει πλέον αναγνωριστεί ως μια συχνή, σημαντική αιτία για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αυτήν την ευπαθή ομάδα του πληθυσμού. Τουλάχιστον στο ένα τρίτο των ασθενών, η αναιμία αντιμετωπίζεται εύκολα με τη χορήγηση σιδήρου, βιταμίνης B_{12} ή φυλικού οξέος³⁶.

Η βελτίωση της δημόσιας υγείας που αφορά στην αντιμετώπιση της αναιμίας στους ηλικιωμένους, έχει δημιουργήσει πολλούς προβληματισμούς, όπως:

- Ποιος είναι ο πιο σωστός ορισμός της αναιμίας στο γήρας;
- Υπάρχει ξεχωριστή οντότητα γνωστή ως «αναιμία του γήρατος»; Κι αν ναι, πώς μπορεί να τεθεί η διάγνωση και να γίνει η αντιμετώπιση της;
- Θα πρέπει οι ηλικιωμένοι να ελέγχονται με εξετάσεις ρουτίνας για τυχόν αναιμία;
- Σε ποιο ποσοστό συμμετέχει η αναιμία στη νοσηρότητα στους ηλικιωμένους και πώς μπορεί αυτή να διορθωθεί με τις σύγχρονες θεραπείες;
- Θα πρέπει να οριστούν κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) για την αντιμετώπιση της αναιμίας του γήρατος;
- Ποιες θα είναι οι οικονομικές επιπτώσεις στα συστήματα υγείας μιας πιο επιθετικής στρατηγικής στην αντιμετώπιση της αναιμίας του γήρατος;

Ωστόσο, ακόμη είναι απαραίτητη η κατάστρωση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που θα συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών, για να απαντηθούν με ασφάλεια τα παραπάνω ερωτήματα.

ABSTRACT

Mandala E, Lafaras C. Anaemia and senility. Hell Iatr 2008, 74: 5-12.

Anaemia is a common finding in elderly patients and its' prevalence increases with age. However, it should never be regarded as a normal physiological response to aging, as in most cases, there is

an underlying responsible cause. Nowadays, anaemia in the elderly represents a serious public health problem. Over 3 million people in the United States aged 65 years and older are anaemic. This condition is associated with significant functional impairment and perhaps increased mortality. Epidemiology, clinical manifestations and definition of anaemia in the elderly will be discussed. Pathophysiology and the practical approach to the diagnosis and management of anaemia and finally, its public health implications will be analyzed in this review article.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guralnik J, Eisenstaedt R, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104: 2263-8.
2. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton LJ III. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 730-5.
3. Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, et al. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 489-96.
4. Daly MP. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician* 1989; 39: 129-36.
5. Hoobler I, Hunscher H. Hemoglobin differences between blacks and whites. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1935-7.
6. Beutler E, Felitti V. Gelbart The effect of HFE genotypes in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Int Med* 2000; 133: 329-37.
7. Penninx B, Pahor M, Cesari M, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Ger Soc* 2004; 52: 719-24.
8. Penninx B, Guralnic J, Onder G, et al. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med* 2003; 115:104-10.
9. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 223-5.
10. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1933-9.
11. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 2000; 35: 250-6.
12. Carmel R, Green R, Rosenblatt D, et al. Update on cobalamine, folate and homocysteine. In Brody VC, Prchal JT, Tricot GS, eds. *Hematology* 2003, ASH Education Program 2003: 62-81.
13. Selhub J, Jacques P, Rosenberg I, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994). Population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Int Med* 1999; 131: 331-9.
14. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen B. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 2001; 8(3): 131-6.
15. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases nad frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 423-7.
16. Artz A, Ferguson D, Druka PJ, et al. Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *J Am Geriatrics Soc* 2004; 52: 423-7.
17. Lipschitz D, Mitchell C, Thompson C. The anemia of senescence. *Am J Hematol* 1981; 11: 47-54.
18. Marley S, Lewis J, Davidson R, et al. Evidence for a continuous decline in stem cell number with age. *Br J Haematol* 1999;106: 162-6.
19. Silverberg DS, Weyler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 581-6.
20. Tanner H, Moschovits G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86: 115-21.
21. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 27-33.
22. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anaemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-80.
23. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Krumholz HM. The prognostic importance of anaemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 60(suppl 1): 93-102.
24. Horwitz TB, Fonrow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll CardioI* 2002; 39: 1780-6.
25. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 3): 14-8.
26. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994; 74: 468-73.
27. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1928-36.
28. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 226-9.

29. Okonko DO, Van Veldhuisen DJ, Poole-Wilson PA, Anker SD. Anemia of chronic disease in chronic heart failure: the emerging evidence. *Eur Heart J* 2005; 26: 2213-4.
30. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
31. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-44.
32. Lafaras C, Mandala E, Platogiannis D, Ilionides G, Bischiniotis T. Role of erythropoietin in the treatment of patients with severe heart failure. *Haematologica/ The Hematology Journal* 2006; 91(suppl 1): 473-4.
33. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 141-6.
34. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(6): 1225-7.
35. Mancini DM, Kunavarapu C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in anemic patients and advanced heart failure. *Kidney Int Suppl*. 2003; 48-52.
36. Freedman ML, Sutin DG. Blood disorders and their management in old age. In: Brocklehurst's Textbook of geriatric medicine and gerontology. 5th ed. New York, N.Y.: Churchill Livingstone, 1998: 1247-88.

Αλληλογραφία:

Ε. Μανδαλά
Καρόλου Ντηλ 12
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Ε. Mandala
12, Carolou Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στο γεννητικό σύστημα της γυναικας

Αικατερίνη Χατζηδιονυσίου, Μαρία Μυρωνίδου-Τζουβελέκη

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η διαδικασία της αναπαραγωγής και της ανάπτυξης συνοδεύεται από δυναμικές αλλαγές στον μεταβολισμό και στην κατανάλωση ενέργειας, και ως εκ τούτου τα παράγωγα των χημικών διεργασιών παράγονται σε εξαιρετικά μεγάλη κλίμακα. Μεταξύ αυτών των παραγώγων τα ROS (reactive oxygen species), τα οποία παράγονται αναπόφευκτα κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής διαδικασίας της κατανάλωσης οξυγόνου, και τα επίπεδα των οποίων γίνονται ακόμα υψηλότερα υπό ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, είναι αυτά που εγκυμονούν τους μεγαλύτερους κινδύνους. Τα ROS, όπως και το οξείδιο του αζώτου NO, το οποίο παράγεται σε μικρές ποσότητες ως απάντηση σε φυσιολογική διέγερση, θεωρούνται ότι συμμετέχουν έμμεσα στην διακυτταρική και ενδοκυττάρια επικοινωνία, και επομένως είναι απαραίτητα για τη λειτουργία και ανάπτυξη των κυττάρων. Επίσης θεωρείται ότι κατέχουν σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές διεργασίες που επισυμβαίνουν στο αναπαραγωγικό σύστημα, όπως στην ωρίμανση των ωκυττάρων, στην παραγωγή στεροειδών φυλετικών ορμονών από τις ωοθήκες, στην λειτουργία του ωχρού σωμα-

τίου και στη λύση του τελευταίου, στη γονιμοποίηση και στην ορθή ανάπτυξη του εμβρύου. Η παραγωγή όμως των ROS σε υψηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό οδηγεί σε οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες καθορίζεται από την ισορροπία οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών, και αποτελεί πρωταρχική ή δευτερεύουσα αιτία επιδείνωσης σε έδαιφος διαφόρων ασθενειών. Οι γαμέτες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στα ROS και πρέπει να προστατεύονται επαρκώς. Χαμηλού μοριακού βάρους στοιχεία, όπως αντιοξειδωτικές βιταμίνες (Α, Κ και Ε) και η γλουταθειόνη, αντιδρούν με τα ROS και τα αδρανοποιούν. Επιπλέον, ο οργανισμός έχει αναπτύξει ενζυματικούς μηχανισμούς με τους οποίους καταστέλλει το οξειδωτικό στρες και ελαχιστοποιεί την καταστροφή ή οποία επάγεται από τα ROS. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το οξειδωτικό στρες συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της υπογονιμότητας, των αποβολών, της προεκλαμψίας, ανωμαλιών ανάπτυξης του εμβρύου, του πρόωρου τοκετού, της ενδομητρίωσης, καθώς και της ανάπτυξης νεοπλασιών.

Ελλην Ιατρ 2008, 74: 13 - 21.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδικασία της αναπαραγωγής και της ανάπτυξης συνοδεύεται από δυναμικές αλλαγές στο μεταβολισμό και στην κατανάλωση ενέργειας, και ως εκ τούτου τα παράγωγα των χημικών διεργασιών παράγονται σε εξαιρετικά μεγάλη κλίμακα. Μεταξύ αυτών των παραγώγων οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS – reactive oxygen species), οι οποίες παράγονται αναπόφευκτα κατά τη διάρ-

κεια της φυσιολογικής διαδικασίας της κατανάλωσης οξυγόνου, και τα επίπεδα των οποίων γίνονται ακόμη υψηλότερα υπό ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, είναι αυτά που εγκυμονούν τους μεγαλύτερους κινδύνους. Τα ROS όπως και το οξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο παράγεται σε μικρές ποσότητες ως απάντηση σε φυσιολογική διέγερση, θεωρούνται ότι συμμετέχουν έμμεσα στη διακυτταρική και ενδοκυττάρια επικοινωνία. Είναι επο-

μένως απαραίτητα για τη λειτουργία και ανάπτυξη των κυττάρων. Η παραγωγή τους όμως σε υψηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό οδηγεί σε οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες καθορίζεται από την ισορροπία οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών, και αποτελεί πρωταρχική ή δευτερεύουσα αιτία επιδείνωσης παθολογικών καταστάσεων σε έδαφος διαφόρων ασθενειών. Οι γαμέτες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στα ROS και πρέπει να προστατεύονται επαρκώς. Χαμηλού μοριακού βάρους στοιχεία, όπως αντιοξειδωτικές βιταμίνες (Α, Κ και Ε) και η γλουταθειόνη, αντιδρούν με τα ROS και τα αδρανοποιούν. Επιπλέον ο οργανισμός, όχι μόνο του ανθρώπου αλλά και άλλων θηλαστικών, έχει αναπτύξει ενζυματικούς μηχανισμούς με τους οποίους καταστέλλει το οξειδωτικό στρες και ελαχιστοποιεί την καταστροφή η οποία επάγεται από τα ROS.¹

Παρόλα αυτά τα ROS δεν εξουδετερώνονται πλήρως και το οξειδωτικό στρες είναι αναπόφευκτο. Στόχοι των ROS αποτελούν όλα τα δομικά μόρια των κυττάρων, όπως τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊνικά οξέα και οι υδατάνθρακες. Το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών στα μόρια των πρωτεΐνων. Τα ακόρεστα λιπίδια υπόκεινται εύκολα σε οξείδωση και μετατρέπονται σε υπεροξείδια, τα οποία αποτελούν υπόστρωμα της αντίδρασης υπεροξειδάσης. Οι ενώσεις αλδεϋδης είναι λιγότερο ή περισσότερο τοξικές και πρέπει να εξουδετερωθούν. Τα μικρά μόρια μπορούν απλά να αποβληθούν από τους νεφρούς, αλλά τα εναπομείναντα ελαττώνονται από ένα σύστημα μείωσης της οξείδωσης, [reduction-oxidation system (redox)]. Το DNA υφίσταται μεταλλάξεις σε καταστάσεις χρόνιου οξειδωτικού stress. Παρόλα αυτά, στις περισσότερες περιπτώσεις οι βλάβες του DNA επιδιορθώνονται επιτυχώς.¹

Η σημασία του οξειδωτικού στρες στο γυναικείο γεννητικό σύστημα έχει αναγνωρισθεί τα τελευταία χρόνια αλλά δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το οξειδωτικό στρες συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της υπογονιμότητας, των αποβολών, της προεκλαμψίας, στις ανωμαλίες ανάπτυξης του εμβρύου, του πρόωρου τοκετού, της ενδομητρίωσης, καθώς και της ανάπτυξης νεοπλασιών. Στην παρούσα εργασία θα γίνει ανασκόπηση της βιοχημικής βάσης του οξειδωτικού στρες και τα βασικά σημεία της επίδρασής του σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Το οξειδωτικό στρες εγκαθίσταται στα κύτταρα ως αποτέλεσμα ενός από τους παρακάτω παράγοντες: 1) αύξηση της παραγωγής οξειδωτικών ουσιών, 2) μείωση της αντιοξειδωτικής προστασίας, 3) αδυναμία επιδιόρθωσης των οξειδωτικών βλαβών.

Δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS): Η καταστροφή των κυττάρων προκαλείται από τις δραστικές μορφές οξυγόνου, (reactive oxygen species-ROS). Τα ROS μαζί με τις δραστικές μορφές αζώτου, (reactive nitrogen oxide species-RNOS) συνιστούν τις δύο μεγάλες κατηγορίες ελευθέρων ενεργών οξεών. Οι ελεύθερες ενεργές οξείς είναι ασταθείς και υψηλής ενέργειας. Σταθεροποιούνται προσλαμβάνοντας ηλεκτρόνια από νουκλεϊνικά οξέα, λιπίδια, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, προκαλώντας έτσι μία αλυσίδα χημικών αντιδράσεων, οι οποίες οδηγούν στην κυτταρική καταστροφή. Οι κυριότερες κατηγορίες ROS είναι: οι ελεύθερες οξείς οξυγόνου (O_2^-), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και το υδροξύλιο (OH^-).

Τα ROS είναι προϊόντα πολλών διεργασιών που επιτελούνται στον ανθρώπινο οργανισμό. Μεγάλα ποσά παράγονται μέσω βιολογικών αντιδράσεων, όπως μεταφοράς ηλεκτρόνιων και αντιδράσεων οξυγενάσης που χρησιμοποιούν μόρια οξυγόνου ως υπόστρωμα. Καθώς όμως η μιτοχονδριακή αναπνευστική άλυσος είναι το κυριότερο σύστημα των κυττάρων που καταναλώνει οξυγόνο, είναι αναμενόμενο υπό φυσιολογικές συνθήκες η πλειονότητα των ROS να παράγεται από το σύστημα αυτό. Η παραγωγή των ROS αυξάνεται πέραν του φυσιολογικού σε παθολογικές καταστάσεις. Η δεύτερογονάση της ξανθίνης, ένα ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των πουρινών, μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης η οποία παράγει O_2^- υπό ισχαιμικές καταστάσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η κυκλοοξγενάση, ένζυμο που καταλύει το αρχικό οξειδωτικό βήμα στη μετατροπή από αραχιδονικό οξύ σε προστανοειδή, και το οποίο επάγεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, επίσης παράγει ROS. Η παραγωγή ROS από το σύστημα P450 είναι σημαντική κατά τη διάρκεια της σύνθεσης στεροειδών ορμονών από χοληστερόλη σε ενδοκρινικά οργανα, όπως στις ωοθήκες και τους όρχεις. Ακόμη, κύτταρα τα οποία διαθέτουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες, όπως τα ουδετερόφιλα, διαθέτουν NADPH-οξειδάση, η οποία παράγει τεράστιο αριθμό O_2^- ως μικροβιοκτόνο².

Τα ROS θεωρούνται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια περισσότερων των 100 ασθενειών,

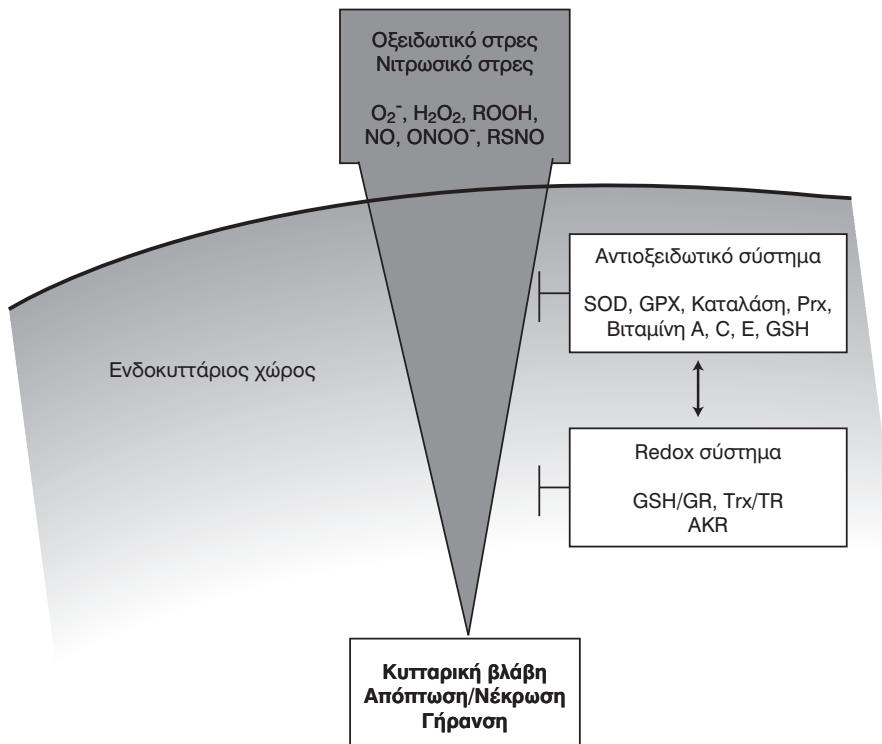
όπως επίσης και στη διαδικασία της γήρανσης των κυττάρων. Στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας ο ρόλος των ROS είναι διπλός. Από τη μια πλευρά αυτά κατέχουν σημαντικότατο και αναντικατάστατο ρόλο στη φυσιολογία της αναπαραγωγικής διαδικασίας, όπως στην ωρίμανση των ωοκυττάρων, στην παραγωγή στεροειδών φυλετικών ορμονών από τις αωθήκες, στη λειτουργία του ωχρού σωματίου και στη λύση του τελευταίου. Από την άλλη, η αυξημένη παραγωγή τους οδηγεί σε δυσλειτουργία και καταστροφή των κυττάρων, και ως εκ τούτου σε παθολογικές καταστάσεις.²

Δραστικές μορφές αξώτου (RNOS): Τα RNOS προέρχονται κυρίως από το νιτρικό οξύ (NO). Το NO συντίθεται κατά τη διάρκεια της ενζυματικής μετατροπής της L-αργινίνης σε L-κιτρουλίνη με τη συνθετάση του νιτρικού οξέος (NOS). Το NO διαθέτει ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο, του οποίου ο δότης είναι το NADPH. Η παρουσία του ελεύθερου αυτού ηλεκτρόνου προσδίδει στο μόριο του NO τη μεγάλη του ενέργεια και την τοξική του δράση. Υπάρχουν 3 ισομορφές της συνθετάσης του νιτρικού οξέος και 3 γονίδια που τις κωδικοποιούν (NOS I, NOS II, NOS III). Το NO που προέρχεται από τη δράση της NOS I (nNOS-νευρωνική NOS) φαίνεται να δρα ως νευροδιαβι-

βαστής. Η έκφραση της NOSII (iNOS-επαγώγιμη NOS) διεγείρεται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κυτταροκινών που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες (όπως η ιντερλευκίνη I, ο TNF-α, κ.ά.). Η NOS II θεωρείται ότι σε παθολογικές καταστάσεις του αναπαραγωγικού συστήματος παράγει μεγάλες ποσότητες NO ως απάντηση σε φλεγμονώδη και άλλα ερεθίσματα. Το NO που παράγεται από τη NOS III (eNOS-ενδοθηλιακή NOS) έχει αγγειοδιασταλτικές δράσεις. Η έκφραση της NOS III αυξάνεται με τα κύματα LH και με την hCG, και θεωρείται ότι συμμετέχει στην ωρίμανση του ωοθυλακίου και στη διαδικασία της ωοθυλακιορρήξιας.³

Έτσι το NO, όπως και τα ROS, παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού, περίσσεια όμως των στοιχείων αυτών οδηγεί σε οξειδωτικό στρεσ. Τα RNOS έχουν συσχετιστεί με την παθοφυσιολογία του άσθματος, των ισχαιμικών βλαβών, του σηπτικού σοκ και της αθηροσκλήρωσης.

Αντιοξειδωτικές ουσίες/redox system: Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο οργανισμός ενεργοποιεί προστατευτικούς μηχανισμούς για να προστατέψει τους ιστούς από την τοξική δράση των οξειδωτικών ουσιών (Εικ. 1). Οι μηχανισμοί αυτοί στηρίζο-



Εικ. 1. Συννεργική δράση των αντιοξειδωτικού συστήματος και των συστήματος redox στην προστασία των κυττάρων από τις συνέπειες του οξειδωτικού στρεσ.

νται στη δράση των αντιοξειδωτικών ουσιών, οι οποίες μετατρέπουν τα ROS σε H_2O και ως εκ τούτου αποσοβείται ο κίνδυνος υπεροπαραγωγής τους. Διαχρόνονται δύο κατηγορίες αντιοξειδωτικών: τα ενζυμικά και τα μη ενζυμικά.³

Τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά είναι επίσης γνωστά ως συνθετικά αντιοξειδωτικά ή συμπληρώματα διατροφής. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το σελήνιο, ο ψευδάργυρος, η ταυρίνη, η γλουταθειόνη, το καροτένιο. Αν και η προστασία που προσφέρουν οι ουσίες αυτές από το οξειδωτικό στρες είναι αδιαμφισβήτητη, η προστασία που παρέχει το σύστημα των αντιοξειδωτικών ενζύμων είναι περισσότερο αποτελεσματική. Τα σημαντικότερα αντιοξειδωτικά ενζύμα που διαθέτει ο οργανισμός είναι τα εξής:

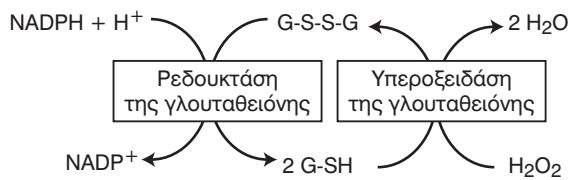
1. Δισμοντάση του υπεροξειδίου (Superoxide dismutase SOD): Το ανιόν υπεροξειδίου O_2^- προκύπτει από την απόσπαση ενός ηλεκτρονίου από ένα μόριο οξυγόνου το οποίο σηματοδοτεί την έκρηξη μίας αλυσιδωτής αντίδρασης. Πιστεύεται ότι η δισμοντάση του υπεροξειδίου, η οποία καταλύει την αντίδραση μετατροπής του O_2^- σε H_2O_2 (Εικ. 2), παίζει καθοριστικό ρόλο στις αντιοξειδωτικές αντιδράσεις.



Εικ. 2. Αντίδραση σχηματισμού υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Στον ανθρώπινο οργανισμό συναντώνται τρία ισοένζυμα. Η SOD1 κωδικοποιεί την CuZn-SOD, η οποία περιέχει Cu και Zn ως μεταλλικούς συμπαράγοντες που στο μεγαλύτερο ποσοστό τους απαντώνται στο κυτταρόπλασμα, ενώ η SOD2 που κωδικοποιεί την Mn-SOD είναι η μιτοχονδριακή ισομορφή που περιέχει Mn. Η SOD3, η οποία κωδικοποιεί την εξωκυττάρια EC-SOD, είναι δομικά ομοια με την CuZn-SOD.⁴

2. Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx): Η ανηγμένη γλουταθειόνη (2 G-SH), ένα θειολικό τριπεπτίδιο (γ -γλουταμιλοκυστεΐνογλυκίνη) που απαντάται στα περισσότερα κύτταρα, μπορεί να προκαλέσει τη χημική αποτοξίνωση από το υπεροξειδίο του υδρογόνου. Η αντίδραση αυτή που καταλύεται από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, σχηματίζει την οξειδωμένη γλουταθειόνη (G-S-S-G) που δεν έχει πλέον προστατευτικές ιδιότητες. Το κύτταρο αναγεννά την ανηγμένη γλουταθειόνη με μια αντίδραση που καταλύεται από τη

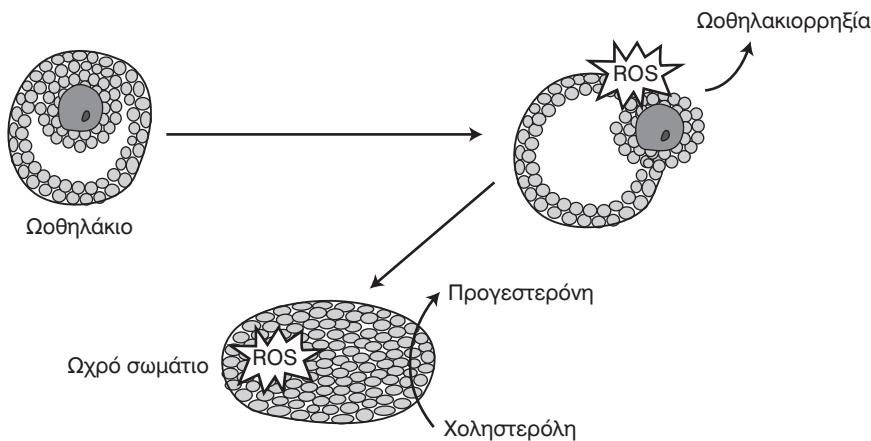


Εικ. 3. Αντίδραση που καταλύει η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

ρεδουκτάση της γλουταθειόνης χρησιμοποιώντας το NADPH ως πηγή των αναγωγικών ηλεκτρονίων (Εικ. 3). Επομένως, το NADPH παρέχει έμμεσα τα ηλεκτρόνια για την αναγωγή του H_2O_2 .

Η νιτροξουρία, ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο, δρα αναστέλλοντας τη ρεδουκτάση της γλουταθειόνης. Έτσι η γλουταθειόνη παραμένει στην οξειδωμένη της μορφή, η οποία είναι ανενεργή, και τα επίτεδα της ανηγμένης γλουταθειόνης G-SH ελαττώνονται. Η ρεδουκτάση της γλουταθειόνης αναστέλλεται επίσης από προϊόντα του νιτρικού στρες, όπως η νιτροξογλουταθειόνη. Στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα η γλουταθειόνη φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση του οξειδωτικού στρες είτε με άμεση αντίδραση με τα ROS, είτε παρέχοντας ηλεκτρόνια στην υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx).⁴

3. Υπεροξειδάσες: Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, όπως αναφέρθηκε, κατέχει κεντρικό ρόλο στην αποτοξίνωση των υπεροξειδίων χρησιμοποιώντας την ανηγμένη μορφή της γλουταθειόνης ως δότη ηλεκτρονίων. Πολλά ένζυμα τα οποία ανήκουν σε διαφορετικές οικογένειες πρωτεΐνων, εκδηλώνουν GSH-εξαρτώμενη δράση υπεροξειδάσης. Το ενεργό κέντρο της GPx αποτελείται από σελήνιοκυστεΐνη (Sec) και φαίνεται να παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αποτοξίνωση των υπεροξειδίων. Τουλάχιστον τέσσερα ισοένζυμα της GPx που περιέχουν σελήνιο παραγόνται στα θηλαστικά. Η κυτταροπλασματική μορφή, GPX1, απαντάται σε όλους σχεδόν τους ιστούς και είναι η πλέον μελετημένη μορφή του ενζύμου. Παρόλα αυτά πειραματικές μελέτες σε μύες απέδειξαν ότι έλλειψη του ισοενζύμου αυτού δεν σχετίζεται με αναπαραγωγικές διαταραχές. Η GPX2 ανευρίσκεται στο γαστρεντερικό και δεν έχει συγκεκριμένη λειτουργία στην αναπαραγωγική διαδικασία. Η GPX3 είναι παρούσα στο πλάσμα. Εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στους όρχεις. Η GPX4 κατέχει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία του ανδρικού γεννητικού συστήματος, καθώς βλάβη του ενζύμου σχετίζεται με ανδρική στειρότητα⁴.



Εικ. 4. Παραγωγή ROS κατά την ωοθηλακιορρηξία και τη στεροειδογένεση στο ωχρό σωμάτιο.

Η καταλάση αποτοξινώνει επιλεκτικά το υπεροξείδιο του υδρογόνου και δεν απαιτεί την παρουσία δότη ήλεκτρονίου. Παίζει σημαντικό ρόλο σε δύργανα όπως το ήπαρ, αλλά η δράση της στο γεννητικό σύστημα δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη.

4. Θειορεδοξίνη: Η οιβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση είναι ένα ένζυμο εξειδικευμένο στην αναγωγή των διφωσφορικών νουκλεοζιτών (ADP, GDP, CDP και UDP) στις δεοξυ-μορφές τους. Για να μπορέσει η οιβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση να συνεχίσει την παραγωγή δεοξυριβονουκλεοτιδίων, πρέπει να γίνει η αναγωγή του δισουλφιδικού δεσμού που σχηματίστηκε κατά την παραγωγή του 2'-δεοξυ-άνθρακα. Πηγή των αναγωγικών ισοδυνάμεων είναι ένα πεπτιδικό συνένζυμο της οιβονουκλεοτιδικής ρεδουκτάσης, η θειορεδοξίνη. Καθώς η θειορεδοξίνη είναι απαραίτητη για τη σύνθεση του DNA, είναι λογικό και αναμενόμενο το ένζυμο αυτό να παίζει πρωτεύοντα ρόλο στο αναπαραγωγικό σύστημα και στην ανάπτυξη του εμβρύου.⁴

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ROS/RNOS ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ REDOX ΣΤΟ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι ωοθήκες είναι δύργανα με πολύ έντονο μεταβολισμό, και ως εκ τούτου υπόκεινται σε συνεχή κίνδυνο οξειδωτικού στρεσ. Η φυσιολογική λειτουργία των ROS κατά τη διάρκεια της ωοθηλακιορρηξίας ομοιάζει σε πολλά σημεία με την φλεγμονώδη διεργασία. Η ωοθηλακιορρηξία καταστέλλεται από παράγοντες-αναστολείς της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης. Επειδή τα ROS παράγονται στη διάρκεια φλεγμονώδους διεργασίας, είναι λογικό να θεωρήσει κανείς ότι η απελευθέρωσή τους είναι στενά συνδεδεμένη με την οήξη των θυλακίων

και ότι ουσιαστικά λαμβάνουν μέρος στη διαδικασία αυτή (Εικ. 4). Η πηγή των ROS φαίνεται να είναι κύπταρα φλεγμονής, όπως μακροφάγα και ουδετερόφιλα, καθώς τα τελευταία είναι παρόντα στις ωοθήκες κατά την ωοθηλακιορρηξία και παράγουν τεράστια ποσά ελευθέρων ωγκών. Η παρεμπόδιση της ωοθηλακιορρηξίας μετά από καταστολή των ROS με SOD ή με καταλάση σε *in vitro* πειράματα αποδεικνύει την θεωρία αυτή.⁵

Το σύστημα της μονοοξυγενάσης του κυτοχρώματος P450 είναι η κυριότερη οδός για την υδροξύλωση των αρωματικών και των αλειφατικών ενώσεων, όπως είναι τα στεροειδή, οι αλκοόλες και πολλά φάρμακα. Κατά τη στεροειδογένεση παραγόνται ROS ως παραπροϊόντα. Τα επίπεδα των ενεργών μορφών οξυγόνου αυξάνονται στην φάση της υποστροφής του ωχρού σωματίου. Η παραγωγή του H₂O₂ αυξάνεται στις ωοθήκες κατά τη διάρκεια της όψιμης προ-ωοθηλακιορρηξικής φάσης και κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης στην εγκυμοσύνη. Φαίνεται ότι τα αυξημένα αυτά επίπεδα του υπεροξειδίου στις ωοθήκες σχετίζονται με τα επίπεδα της LH. Ως εκ τούτου, τα ROS μπορεί να λειτουργούν ως ενδοκυττάριοι ωθημιστές της στεροειδογένεσης και της απελευθέρωσης προγευστερόνης από το ωχρό σωμάτιο.⁵

Η δισμούταση του υπεροξειδίου απαντάται στα αναπτυσσόμενα ωοθηλάκια, στην μεμβράνη των γραφιανών ωοθηλακίων, στα ρηγμένα ωοθηλάκια και στα αιμοφόρα αγγεία. Έχουν παρατηρηθεί κυκλικές αλλαγές στα επίπεδα της SOD κατά τον αναπαραγωγικό κύκλο σε μύες, όπως και αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της SOD και του H₂O₂. Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτά, το συγκεκριμένο ένζυμο ίσως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο

στις φυσιολογικές διεργασίες της ωρίμανσης των ωθηλακίων, της ωθηλακιορρηξίας και των λειτουργιών του ωχρού σωματίου. Άλλα και στο θηλακιώδες υγρό στις ωθήκες πριν την ωθηλακιορρηξία στον άνθρωπο τα επίπεδα της δισμουτάσης είναι υψηλότερα από ότι στο πλάσμα.

Τα επίπεδα της SOD ρυθμίζονται από διάφορους χυμικούς παράγοντες. Η ανάπτυξη των ωθηλακίων που πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση της γοναδοτροπίνης συμπίπτει με αυξημένη έκφραση της Mn-SOD. Η έκφραση της Mn-SOD καταστέλλει την απόπτωση του ωχρού σωματίου σε *in vitro* πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε κοννέλια, γεγονός που αποδεικνύει ότι η Mn-SOD είναι υπεύθυνη για την καταστόλη της απόπτωσης που πραγματοποιείται μέσω γοναδοτροπίνης. Τόσο τα επίπεδα του CuZn-SOD mRNA, όσο και αυτά του Mn-SOD mRNA αυξάνονται στο ωχρό σωμάτιο υπό την επίδραση της προλακτίνης. Παρόλα αυτά η CuZn-SOD και η Mn-SOD ρυθμίζονται διαφορετικά στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου από τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη. Η ελάττωση της CuZn-SOD μετά από την απομάκρυνση των ωθηκιών στεροειδών μπορεί να συσχετισθεί με βλάβες του ενδομητρίου. Στην περίπτωση της Mn-SOD η απομάκρυνση των οιστρογόνων οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή του TNF-α, ο οποίος θα προκαλούσε αύξηση του Mn-SOD mRNA και αύξηση της δράσης της Mn-SOD στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου. Η μείωση των επιπέδων της CuZn-SOD και η αύξηση της λιπιδικής υπεροξειδάσης στον φθαρτό υμένα μπορεί να εμπλέκονται στον τεργματισμό αυτόματων αποβολών, μέσω της αύξησης της σύνθεσης του PGF2α. Αυτό σημαίνει ότι η CuZn-SOD συμβάλλει στη διατήρηση της εγκυμοσύνης, καθώς αποτρέπει την συσσώρευση δραστικών ριζών οι οποίες διεγείρουν την παραγωγή PGF2α. Η διέγερση της ωχρινικής CuZn-SOD με hCG μπορεί να είναι σημαντική για τη διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας όταν αρχίζει η εγκυμοσύνη.⁵

Ρόλος του συστήματος redox: Εκτός από το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού, προστασία απέναντι στις βλάβες που προκαλεί το οξειδωτικό στρες παρέχει και το σύστημα μείωσης της οξειδωσης [reduction-oxidation system (redox)]. Αυξημένα επίπεδα GSH παράγονται από τα κύτταρα του ωφόρου δίσκου κατά την ωρίμανση των ωκυττάρων. Στα ωκυττάρα, στα κύτταρα του ωφόρου δίσκου και στα ωχρινικά κύτταρα εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα και η ζεδουκτάση της γλου-

ταθειόνης. Επειδή το ωχρό σωμάτιο παράγει το μεγαλύτερο ποσό της προγεστερόνης μέσω του συστήματος P450 με ταυτόχρονη κατανάλωση μοριακού οξυγόνου, απελευθερώνονται ταυτόχρονα ROS, τα οποία μπορεί να επιφέρουν βλάβες. Το ενισχυμένο φορτίο των ωκυττάρων σε GSH ασκεί προστατευτική δράση έναντι της απόπτωσης που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες. Η συνδυασμένη δράση της GSH και των αντιοξειδωτικών ενζύμων είναι ιδιαίτερα σημαντική για το ωχρό σωμάτιο και τα γειτονικά κύτταρα.

Ρόλος των RNOS: Τα RNOS διαδραματίζουν πολλούς ρόλους στις ωθήκες. Από τα 3 ισοένζυμα της NOS, τα 2 εκφράζονται στις ωθήκες (η NOS II και η NOS III). Τα επίπεδα της NOS III αυξάνονται μετά από ένα κύμα LH ή μετά από έγχυση χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Μετά από ρερος χορήγηση αναστολέων της NOS έχει αναφερθεί παρεμπόδιση της ωρίμανσης των ωθηλακίων. Το NO που παράγεται από την NOS III διεγείρει τη διαδικασία της ωθηλακιορρηξίας. Παρόλα αυτά δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η πηγή του NO που σχετίζεται με τις φυσιολογικές αυτές διαδικασίες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι και η NOS II, η οποία απαντάται κυρίως στα κύτταρα του ωφόρου δίσκου, συμμετέχει ενεργά με τις μεγάλες ποσότητες NO που παράγεται στην ωρίμανση των ωθηλακίων και στην ωθηλακιορρηξία.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Οξειδωτικό στρες και υπογονιμότητα

Τα κύτταρα έχουν αναπτύξει αντιοξειδωτικά συστήματα για να περιορίζουν την παραγωγή ROS, ούτως ώστε να αποτρέπουν την πρόκληση βλαβών στα κυτταρικά δομικά μόρια (λίπη, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συσχετιζόμενη με την ηλικία ελάττωση της γονιμότητας «επιτελείται» μέσω του οξειδωτικού στρες. Ως υπογονιμότητα – ο όρος υπογονιμότητα έχει αντικαταστήσει τον χρησιμοποιούμενο μέχρι πρόσφατα όρο στειρότητα – χαρακτηρίζεται η αδυναμία επίτευξης κύησης μετά από ένα διάστημα τουλάχιστον ενός έτους ελεύθερων επαφών. Ως στειρότητα χαρακτηρίζεται η πλήρης αδυναμία επίτευξης κύησης με ελεύθερες επαφές και χρησιμοποιείται μόνο για τα ζευγάρια που είτε η σύντροφος έχει πλήρη απόφραξη ή απουσία των σαλπίγγων είτε ο σύντροφος έχει αξωοσπερμία. Σε περίπτωση υποψίας υπογονιμότητας η διερεύνηση θα πρέπει να

είναι πλήρης και να αφορά και στους δύο συντρόφους. Από την πλευρά της γυναίκας, υπάρχουν πολλά επίπεδα στα οποία μπορεί να εντοπίζεται η αιτία της υπογονιμότητας.⁶ Έτσι διακρίνουμε:

1. τον σαλπιγγικό παράγοντα (συμφύσεις, μερική περιφερική απόφραξη ή φίμωση, πλήρης περιφερική απόφραξη ή υδροσάλπιγγες, κ.ά)

2. ενδομητρίωση
3. ωθηκικός παράγοντας
4. μητριαίος παράγοντας
5. ανοσοβιολογικός παράγοντας.

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ανδρική υπογονιμότητα έχει ήδη διερευνηθεί. Οι δύο κύριες θέσεις-στόχοι είναι η ρευστότητα του σπερματικού υγρού και η ακεραιότητα του γενετικού υλικού του πυρήνα των σπερματοζωαρίων. Οι βλάβες που συμβαίνουν στο DNA μετά από συνεχή τοξική επίδραση των ελευθέρων ριζών οδηγούν σε επιτάχυνση της απόπτωσης των κυττάρων, γεγονός που συνεπάγεται μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και υπογονιμότητα. Όσον αφορά στη γυναικεία υπογονιμότητα, η παθογένεση καταστάσεων που σχετίζονται με διαταραχές σύλληψης έχει πολλές ομοιότητες με την παθογένεση αυτών που σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα. Παρατηρούνται κυρίως στην ενδομητρίωση και στην ανεξήγητη υπογονιμότητα.⁶

Στο φυσιολογικό ενδομητρίο παρατηρείται κυκλική εναλλαγή στη συγκέντρωση της SOD. Η τελευταία μειώνεται στην τελική εκκριτική φάση παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων των ROS. Τα ROS διεγέρουν την παραγωγή προσταγλανδίνης F2 α, τα επίπεδα της οποίας επίσης αυξάνουν κατά την εκκριτική φάση.

Η ενεργοποίηση των μακροφάγων διεγείρεται στην ενδομητρίωση από διάφορους παράγοντες, όπως τα κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα και τα αποπεπτωκότα ενδομητριακά κύτταρα. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες και έχουν διενεργηθεί πολλές μελέτες οι οποίες κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι αυξημένα ποσά eNOS και iNOS ταυτόχρονα με μειωμένη δραστικότητα της SOD οδηγούν σε τοξική δράση του NO στα κύτταρα και απόπτωση αυτών. Την απόπτωση ακολουθεί αύξηση των ROS και ενεργοποίηση των μακροφάγων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της σύστασης του περιτοναϊκού υγρού και δυσμενή επίπτωση στην ωρίμανση του ωμού, την γονιμοποίηση και την ανάπτυξη του κυνήματος. Υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του TNF-α

του περιτοναϊκού υγρού και στην ενδομητρίωση. Οι κυτταροκίνες που παράγουν τα μακροφάγα διαταράσσουν την ισορροπία του συστήματος redox στο έκτοπο ενδομητρίο. Σύμφωνα όμως με άλλες μελέτες, η ενδομητρίωση δε φαίνεται να σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες, καθώς και τα επίπεδα των ROS δεν φαίνεται να διαταράσσονται στις έκτοπες εστίες ενδομητριού ιστού.⁷

Ένας δείκτης εκτίμησης της οξειδωτικής διαδικασίας είναι οι οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (oxLDL). Σε γυναίκες με ενδομητρίωση βρέθηκαν αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων έναντι των oxLDL, τόσο στο πλάσμα όσο και στο περιτοναϊκό υγρό. Επίσης, στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση ανευρέθησαν αυξημένα επίπεδα λυσοφασατιδυλοχολίνης, που είναι δείκτης της υπεροξειδωσης των λιπών.⁷

Οξειδωτικό στρες και κακοήθεις όγκοι του γεννητικού συστήματος

Ο ταχύς και ανεξέλεγκτος ρυθμός ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων είναι χαρακτηριστικός. Πρόσφατες έρευνες έθεσαν την υποψία για το εάν και σε τι βαθμό το οξειδωτικό στρες παίζει ωρό στην καρκινογένεση, και ιδιαίτερα του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Απόδειξη όμως δεν υπάρχει, παρά μόνο ενδείξεις. Έρευνα έδειξε αυξημένα επίπεδα της μυελοπεροξειδάσης και των αυτοαντισωμάτων της τροποποιημένης πρωτεΐνης της λιπιδικής υπεροξειδάσης (lipid peroxide-modified protein, LOOH-RSA) στο πλάσμα ασθενών με κακόγηθες νεόπλασμα του γεννητικού συστήματος. Τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα NK κύτταρα φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ωρό στην διαδικασία αυτή, καθώς το οξυγονοεξαρτώμενο σύστημα της μυελοπεροξειδάσης, το οποίο παράγει ελεύθερες ρίζες για την εξολόθρευση των βακτηρίων, περιέχεται σ' αυτά. Άλλοι ερευνητές μετρησαν τα επίπεδα των ενεργών μορφών του θειοβαρβιτουρικού οξέος (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) και των συζευγμένων διενίων, (conjugated dienes CD), των αντιοξειδωτικών SOD, CAT (καταλάση), της βιταμίνης C και E, στο πλάσμα 30 γυναικών με καρκίνο ωοθηκών. Τα επίπεδα των TBARS και CD βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα σε αντίθεση με αυτά των αντιοξειδωτικών ενζύμων και ουσιών, πάντα συγκρινόμενα με υγιείς μάρτυρες. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν πολλές ακόμη εργασίες. Οι μειωμένες τιμές των αντιοξειδωτικών ουσιών μπορεί να

οφείλονται σε αυξημένη κατανάλωσή τους στα κύτταρα για την αποτροπή της υπεροξείδωσης των λιπών. Η αυξημένη υπεροξείδωση των λιπών προέρχεται από το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η συνεχής ωρορρεϊα ή η φλεγμονή του επιθηλίου.⁸

Η γνώση κάθε παθολογικής κατάστασης σε βιοχημικό και μοριακό επίπεδο επιδιώκεται με σκοπό την ορθότερη και αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση. Η κατανόηση των βιολογικών διαφορών των καρκινικών από τα φυσιολογικά κύτταρα θα οδηγήσει σε σχεδιασμό θεραπειών που θα καταστρέψουν επιλεκτικά τα νεοπλασματικά κύτταρα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες O_2^- σε σχέση με τα υγιή, βρίσκονται σε κατάσταση υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη οξειδωτικού στρες. Η «ισορροπία» για να αποφευχθεί ο κίνδυνος του οξειδωτικού στρες φαίνεται ότι επιτυγχάνεται με αύξηση της ένφρασης της SOD και της καταλάσης. Τα ενδοκυττάρια επίπεδα των ενζύμων αυτών βρέθηκαν αυξημένα τόσο σε λευχαιμικά όσο και σε κύτταρα από καρκίνο των ωθηκών. Το γεγονός αυτό καθιστά τα καρκινικά κύτταρα ευάλωτα σε παράγοντες που οδηγούν σε μεγάλη παραγωγή ROS, όπως η 2-μεθοξεστραδιόλη (2-ME), και τελικά στον θάνατο των κυττάρων. Η τοξικότητα της ουσίας αυτής στα φυσιολογικά κύτταρα δεν είναι σημαντική, οπότε μπορεί η δράση της να θεωρηθεί «εκλεκτική».⁹

Οξειδωτικό στρες και υπερτασική νόσος της κύησης (προεκλαμψία)

Υπερτασική νόσος της κύησης ονομάζεται η παθολογική εκείνη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση και λευκωματουργία. Εμφανίζεται συνήθως σε προχωρημένη κύηση και είναι γνωστή από τον 18^ο αιώνα. Κατά καιρούς έλαβε διάφορες ονομασίες, όπως σπασμοί της κύησης, τοξιναιμία της κύησης, προεκλαμψία. Ο όρος υπερτασική νόσος της κύησης θεωρείται ο πλέον δόκιμος, αν και αρκετά συχνά χρησιμοποιείται ο όρος προεκλαμψία. Πρόκειται για επιπλοκή, η οποία στις βαρύτερες μορφές της, προκαλεί σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας τόσο του εμβρύου όσο και της μητέρας, καθώς εάν δεν αντιμετωπισθεί δυνατόν να καταλήξει σε εκλαμψία, η οποία χαρακτηρίζεται από διέγερση του ΚΝΣ και σπασμούς.⁶

Η ακριβής φύση της παθογένειας της υπερτασικής νόσου της κύησης δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Σύμφωνα με πρόσφατες υποθέσεις θεω-

ρείται νόσος του πλακούντα, η οποία δευτεροπαθώς προκαλεί μεταβολές στην ομαλή λειτουργία άλλων οργάνων και συστημάτων. Παρατηρείται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που έχει ως αποτέλεσμα την παθολογική αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος, ώστε να προκαλείται ανώμαλη διείσδυση της τροφοβλάστης στις ελικοειδείς αρτηρίες της μήτρας, απόφραξη πολλών αγγείων και αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Οι ελεύθερες ριζές οξυγόνου μαζί με υπεροξείδια λιπιδίων προκαλούν περαιτέρω δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, καθώς αδρανοποιούν τον παράγοντα χάλασης του ενδοθηλίου, ενεργοποιούν την κυκλοοξυγενάση, αναστέλλοντας έτσι τη δράση της ενδοθηλιακής συνθετάσης της προστακυλίνης και τέλος ευνοούν την παραγωγή θρομβοξάνης A_2 από τα αιμοπετάλια. Το αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η αύξηση της σεροτονίνης του πλάσματος και, τελικά, της αγγειοτενσίνης II, η οποία βελτιώνει την μητροπλακουντιακή λειτουργία με αύξηση της πίεσης δικτήσης. Ο μηχανισμός αυτός εμφανίζεται σε μορφές ήπιας προεκλαμψίας, και έχει ως μοναδικό αποτέλεσμα την εμφάνιση αρτηριακής υπερότασης στην μητέρα. Αντίθετα, σε περιπτώσεις βαριάς προεκλαμψίας προκαλείται σημαντική βλάβη του ενδοθηλίου και αδυναμία δράσης των αυξημένων επιπέδων της σεροτονίνης. Το γεγονός αυτό προκαλεί αδυναμία βελτίωσης της μητροπλακουντιακής λειτουργίας, που έχει ως συνέπεια την προοδευτική αγγειοσυστολή και την περαιτέρω συσσώρευση αιμοπεταλίων. Τελικά, εγκαθίσταται υπέρταση με ταυτόχρονη ελάττωση της μητροπλακουντιακής ροής αιματοποστού.¹⁰

Η προεκλαμψία επομένως αποτελεί μία πολυσυστηματική νόσο, στην οποία η αρχική βλάβη εντοπίζεται στον πλακούντα. Οι βλάβες στον πλακούντα έχουν ως αποτέλεσμα την τοπική ισχαιμία και την απελευθέρωση ενός ειδικού παράγοντα από την συγκυτιστροφοβλάστη, που προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση και κυτταρική δυσλειτουργία. Οι διαταραχές αυτές προκαλούν αρχικά μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και στον όγκο του αιματοποστού, και στη συνέχεια εκδήλωση συμπτωμάτων από όλα σχεδόν τα συστήματα του οργανισμού.⁶

Η ισχαιμία που εγκαθίσταται στον πλακούντα οδηγεί στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες, το οποίο φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Αν και η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από αυξημένη υπεροξείδωση των λιπιδίων και ελαττωμένη αντιοξειδωτική άμυνα, η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ υπεροξείδωσης και προε-

κλαμψίας δεν έχει εδιμηνευθεί πλήρως. Αυξημένοι τίτλοι των αντισωμάτων των oxLDL και της μαλονδυαλδεύδης (MDA) στο πλάσμα καθώς και αυξημένα επίπεδα ισοπροστανίων στα ούρα εγκύων με προεκλαμψία είναι ενδείξεις συσχέτισης. Το μεγάλο ερώτημα έγκειται στο κατά πόσο είναι δυνατή η ανίχνευση της νόσου στα αρχικά στάδια, και εάν η προφυλακτική χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών προλαμβάνει ή καθυστερεί την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Οι έρευνες μέχρι τώρα δείχνουν με επιφύλαξη μια μικρή ελάττωση της εμφάνισης της νόσου σε γυναίκες που έλαβαν κατά τη διάρκεια της κύνησης αντιοξειδωτικές ουσίες, κυρίως βιταμίνη C και E, καθώς και ασκορβικό οξύ. Όσον αφορά την ανίχνευση της νόσου, η μέτρηση των επιπέδων των ισοπροστανίων και η ολική αντιοξειδωτική ισχύς (total antioxidant power) μπορεί να καταδείξει διαταραχή της ισορροπίας του συστήματος redox προτού η νόσος καταστεί συμπτωματική.¹¹

ABSTRACT

Chatzidionisiou A, Tzouveleki-Myronidou M. The role of oxidative stress in the female reproductive system. *Hell Iatr* 2008, 74: 13-21.

The process of reproduction and growth is accompanied by dynamic changes in metabolism and energy consumption, and thus byproducts are also generated on an extraordinary scale. Among such byproducts, reactive oxygen species (ROS), which are generated during the physiological process of oxygen consumption, the levels of which are enhanced under some pathological conditions, are the most troublesome. Although ROS as well as nitric oxide (NO), which is produced in a limited amount in response to physiological stimuli, are considered to mediate inter- and intra-cellular signaling, and therefore they are crucial for the physiological development and function of the cells. Moreover, they are thought to play a very significant role in the reproductive system, by interfering at the processes of ovary maturation, steroid hormone production, corpus luteum function, ovulation, fertilization and early embryonal development. The generation of ROS in excess results in oxidative stress, which is determined by the balance between oxidants and antioxidants and becomes the primary or secondary cause in deterioration, due to various diseases. Gametes are extremely sensitive to damage by ROS and must be protected against it. Low molecular weight compounds, such as antioxidative vitamins (A, C, and E) and gluta-

thione, react to ROS and convert them to harmless compounds. In addition, living organisms have evolved enzymatic systems that effectively suppress oxidative stress and minimize damage caused by ROS. There is evidence that oxidative stress may participate in the pathophysiology of endometriosis, preeclampsia, infertility, abortions and neoplastic growth.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Junichi F, Yoshichito I, Futoshi O. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2005, 10.1186/1477-7827-3-43.
- Ashok Ag, Sajal G, Rakesh K.S. Role of oxidative stress in female reproduction, *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005, 10.1186/1477-7827-3-28.
- Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary: *J Soc Gynecol Investig* 2001, 8(1 Suppl Proceedings): S40-2.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3. Oxford: Oxford Science; 1998.
- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998, 4:3-24. doi: 10.1093/humupd/4.1.3.
- Μπόντης IN. Βασικές Γνώσεις Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2002.
- Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis, *Antioxid Redox Signal*. 2001, 3(6):1139-46.8. Senthil K, Aranganathan S, Nalini N, Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients *Clin Chim Acta* 2004, 339(1-2): 27-32.
- Song M, Santanam N. Increased myeloperoxidase and lipid peroxide-modified protein in gynecological malignancies, *Antioxid Redox Signal* 2001, 3(6):1139-46.
- Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia, *Obstetrics Gynecology Survey* 2005, 60(12): 807-16.
- Holmes VA, McCance DR. Could antioxidant supplementation prevent preeclampsia? *Proc Nutr Soc* 2005, 64(4): 491-501.

Αλληλογραφία:

Μ. Μυρωνίδου-Τζουβελέκη
Κομνηνών 4
570 10 Φίλιρο
Θεσσαλονίκης

Corresponding author:

M. Myronidou-Tzouveleki
4, Komninon Str.
570 10 Filiro
Thessaloniki
Greece

Οι μεταλλοπρωτεΐνασες της θεμέλιας ουσίας: φυσιολογία και παθοφυσιολογία

Χρύσανθος Συμεωνίδης¹, Ευδοξία Δίζα-Ματαυτσή²

¹Β' Οφθαλμολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου»

²Α' Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Οι μεταλλοπρωτεΐνασες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (Matrix Metalloproteinases-MMPs) συνιστούν μια πολυμελή οικογένεια ενδοπεπτιδασών με κοινή δράση την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας και παίζουν καταλυτικό ρόλο σε μια ποικιλία φυσιολογικών καταστάσεων, όπως αναδιαμόρφωση ιστών, απόπτωση, εμβρυογένεση, ίαση τραυμάτων. Απώλεια της ισορροπίας μεταξύ των μεταλλοπρωτεΐνασών και των αναστολέων τους (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-TIMPs)

έχει συνδεθεί με μια σειρά παθολογικών καταστάσεων, όπως αθηροσκλήρυνση, αρθρίτιδα, οζώδη σκλήρυνση, νεοαγγειογένεση, καρκινογένεση και μετάσταση νεοπλασματικών κυττάρων. Περιγράφονται στη μελέτη η μοριακή δομή των MMPs και των ιστικών αναστολέων τους, η ταξινόμηση, η ρύθμιση της έκφρασης, η ενεργοποίηση και η λειτουργία των ενζύμων αυτών.

Ελλην Ιατρ 2008, 74: 22 - 28.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεταλλοπρωτεΐνασες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (Matrix Metalloproteinases-MMPs) αποτελούν μια πολυμελή οικογένεια ενδοπεπτιδασών με κοινή δράση την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας. Οι MMPs παράγονται από μία ποικιλία κυττάρων, όπως λευκοκύτταρα (κυρίως πολυμορφοπύρηνα), αλλά και μακροφάγα ιστών^{1,2}, ινοβιλάστες², επιθηλιακά κύτταρα^{1,2}, ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων² και αστροκύτταρα¹⁴. Τα ένζυμα αυτά φαίνεται ότι παίζουν καταλυτικό ρόλο σε μια ποικιλία φυσιολογικών καταστάσεων, όπως αναδιαμόρφωση ιστών, απόπτωση, εμβρυογένεση, ίαση τραυμάτων. Σε φυσιολογικές συνθήκες η δράση των μεταλλοπρωτεΐνασών ελέγχεται από τους λεγόμενους ιστικούς αναστολείς των μεταλλοπρωτεΐνασών (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-TIMPs). Απώλεια ρύθμισης των μεταλλοπρωτεΐνασών έχει συνδεθεί με σειρά παθολογικών καταστάσεων όπως αθηροσκλήρυνση, αρθρί-

τιδα, νεοαγγειογένεση, καρκινογένεση και μετάσταση νεοπλασματικών κυττάρων.

Η ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΘΕΜΕΛΙΑ ΟΥΣΙΑ

Η εξωκυττάρια θεμέλια είναι ουσία (extracellular matrix-ECM) αποτελείται κυρίως από λαμινίνες (laminins), ενώ κολλαγόνα, περλεκάνη και αγρόνη συμμετέχουν σε μικρότερο ποσοστό^{1,2}. Οι λειτουργίες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix-ECM) συνίστανται στη διαφοροποίηση και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων³, στον κυτταρικό θάνατο⁴, καθώς και την υποβοήθηση της αύξησης και ωρίμασης των νευραξόνων⁵. Σε γενικές γραμμές, τα μακρομόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας είναι σημαντικά για τη δημιουργία και τη διατήρηση ενός κυτταρικού περιβάλλοντος που προωθεί την ανάπτυξη των κυττάρου. Ένας αριθμός αλληλεπιδράσεων μεταξύ της εξωκυττάριας ουσίας και των κυττάρων αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ομοιόσταση⁶.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΐΝΑΣΩΝ

Οι μεταλλοπρωτεΐνασες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας αποτελούν μια οικογένεια πρωτεΐνασών με σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση της θεμέλιας ουσίας. Καθώς ο αριθμός των ανακαλυφθέντων μεταλλοπρωτεΐνασών έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, έχουν θεσπιστεί ορισμένα κριτήρια για την ένταξη ενός συγκεκριμένου ενζύμου στη συγκεκριμένη οικογένεια^{1,7,8}. Τα σπουδαιότερα κριτήρια είναι:

1. Ύπαρξη μορίου ψευδαργύρου στην καταλυτική περιοχή του ενζύμου.
2. Αναστολή από τους TIMPs.
3. Αποδόμηση τουλάχιστον ενός συστατικού της μεσοκυττάριας ουσίας.
4. Έκκριση σε πρόδρομη-ανενεργό-μορφή.
5. Άλληλουχία cDNA ομόλογη με αυτή της κολλαγονάσης.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ

Η δομή των MMPs κάθε κατηγορίας αποτελείται από ορισμένα από τα ακόλουθα μορφολογικά τμήματα, τα οποία είναι κοινά για όλα τα μέλη της (Εικ. 1). Ένας αριθμός των παρακάτω δομών απα-

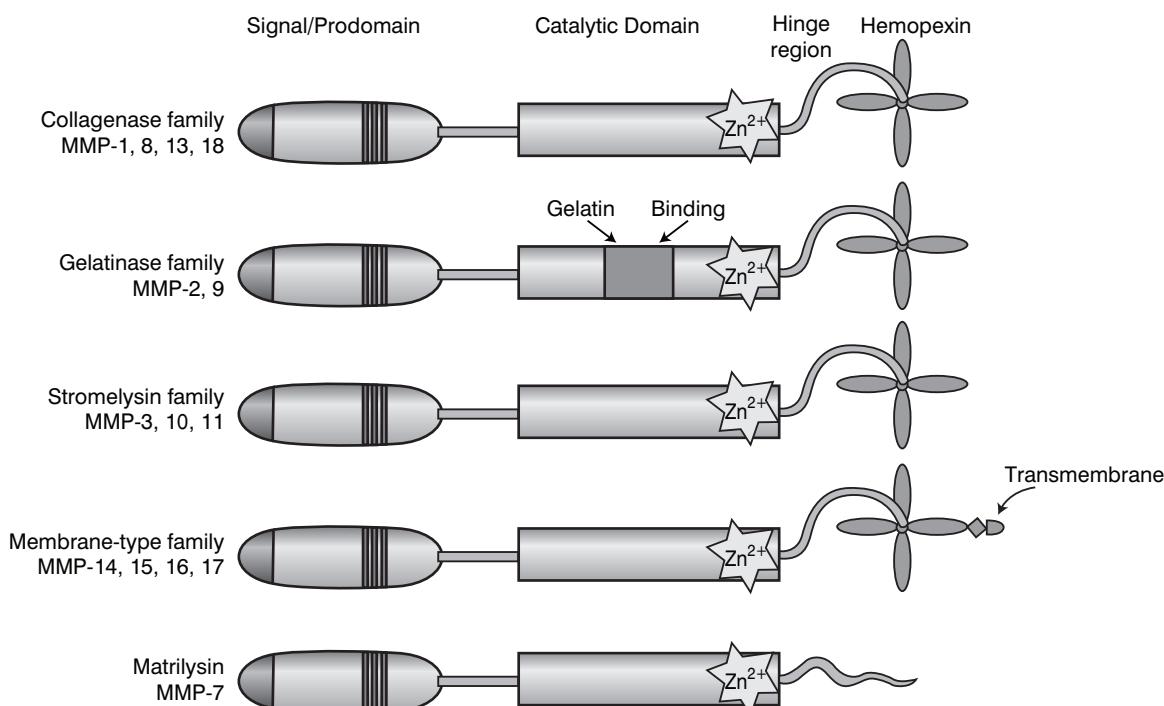
ντάται σε κάθε μία κατηγορία MMPs, π.χ. οι ματριλυσίνες έχουν μόνο τις 2, 3 και 6.

1. «Προ-πεδίο» (Pre-domain): ανάρριχος περιοχή προ της κυρίως πρωτεΐνης (upstream) που σηματοδοτεί την έκκριση της πρωτεΐνασης από το κύτταρο⁹.

2. Πρόδρομο πεδίο (Pro-domain): περιοχή στο N-άκρο της πρωτεΐνασης, μήκους περίπου 80 με 90 αμινοξέων. Η περιοχή αυτή παίζει αυτο-ανασταλτικό ρόλο αφού συνδέεται με το άτομο ψευδαργύρου (Zn) της καταλυτικής περιοχής που είναι υπεύθυνο για τη δράση του ενζύμου^{9,10}. Όταν το συγκεκριμένο πεπτίδιο αποκοπεί, τότε το ένζυμο ενεργοποιείται^{1,2}.

3. Καταλυτικό πεδίο (Catalytic domain): καταλυτική περιοχή η οποία περιέχει ένα άτομο ψευδαργύρου απαραίτητο για την καταλυτική δράση και ένα άτομο ψευδαργύρου για τη διατήρηση μιας σταθερής και λειτουργικής διαμόρφωσης¹. Η θέση της καταλυτικής περιοχής διαφέρει μεταξύ των διαφόρων μελών της οικογενείας, γεγονός που εξηγεί και τις διαφορές στα υποστρώματα.

4. Πεδίο ομοιάζον με την αιμοπηξίνη (Hemopexin-like domain): περιοχή στο C-άκρο της πρωτεΐνασης που παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση με το υπόστρωμα και την αλληλεπίδραση με τους



Εικ. 1. Σχηματική δομή μεταλλοπρωτεΐνασών. Pro-domain: Πρόδρομο πεδίο. Catalytic domain: Καταλυτικό πεδίο. Hemopexin-like domain: Πεδίο ομοιάζον με την αιμοπηξίνη. Transmembrane domain: Διαμεμβρανικό πεδίο. Gelatin binding domain: Πεδίο σύνδεσης με τη ζελατίνη.

TIMPs^{1,10,11}.

5. Διαμεμβρανικό πεδίο (Transmembrane domain): περιοχή χαρακτηριστική των μεμβρανικού τύπου μεταλλοπρωτεΐνασών απαραίτητη για την εγκατάσταση ενός συγκεκριμένου τμήματος της MMP στην κυτταρική μεμβράνη¹².

6. «Διακόπτης κυττεΐνης» (Cysteine switch): στο πρόδρομο πεδίο βρίσκεται ένα υπόλειμμα κυττεΐνης που έχει τη δυνατότητα να συνδέεται με τον καταλυτικό Zn και να καθιστά το ενζύμο ανενεργό¹³.

7. Κυτταροπλασματική «ουρά» (Cytoplasmic tail): περιοχή μήκους 25 υπολειμμάτων αμινοξέων που χρησιμοποιείται για τη σύνδεση του ενζύμου στην αντίστοιχη περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης (για τις μεμβρανικές μεταλλοπρωτεΐνασες)⁷.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η οικογένεια των μεταλλοπρωτεΐνασών αποτελείται, μέχρι στιγμής, από τουλάχιστον 28 μέλη όσον αφορά στον άνθρωπο⁶. Με βάση το υπόστρωμα πάνω στο οποίο δρουν κατά κύριο λόγο, οι μεταλ-

λοπρωτεΐνασες διαχωρίσθηκαν σε κολλαγονάσες, ζελατινάσες, στρωμαλυσίνες, ματριλυσίνες, μεμβρανικού τύπου, ενώ υπάρχουν και κάποιες οι οποίες δεν έχουν ενταχθεί σε κάποια συγκεκριμένη κατηγορία^{1,2} (Πίν. 1).

Το γεγονός ότι μία μεταλλοπρωτεΐναση έχει ενταχθεί σε μία κατηγορία δε σημαίνει ότι αποδομεί αποκλειστικά ένα και μόνο υπόστρωμα. Αντίθετα, κάθε ένα μέλος της συγκεκριμένης οικογένειας χαρακτηρίζεται από διάσπαση πολλαπλών υποστρωμάτων.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ

Οι μεταλλοπρωτεΐνασες (με την εξαίρεση της MMP-2 και του TIMP-1) δεν εκφράζονται συνεχώς σε φυσιολογικές συνθήκες στο κύτταρο¹. Η παραγωγή των MMPs προάγεται ως απάντηση σε εξωγενή ερεθίσματα, όπως κυτταροκίνες, εστέρες φορβόλης, υπεριώδη ακτινοβολία αλλά και αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων, καθώς και μεταξύ

Πίνακας 1. Η οικογένεια των μεταλλοπρωτεΐνασών: οι επιμέρους ομάδες, τα μέλη, τα υποστρώματα και τα ειδικά χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας

Ομάδα	Μέλη	Υπόστρωμα	Ειδικά χαρακτηριστικά
Κολλαγονάσες	MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18	Κολλαγόνο (I, II, III, VII, VIII, X), ζελατίνη, σελεκτίνη, βερσικάνη, MMP-2, -9	Οι κολλαγονάσες καθιστούν τα δομικά κολλαγόνα της θεμέλιας ουσίας περισσότερα δεκτικά σε αποδόμηση από τις υπόλοιπες MMPs ¹⁵ . Θεωρείται ότι έχουν δυνητικά την ισχυρότερη δράση.
Ζελατινάσες	MMP-2, MMP-9	Ζελατίνη, κολλαγόνο (I, II, III, IV, V, VII, XI, XIV), ελαστίνη, φιμπρονεκτίνη, βερσικάνη, MMP-1, -9, -13	Σε αντίθεση με τις κολλαγονάσες αποδομούν μετουσιωμένα κολλαγόνα (ζελατίνες) και άλλα μη ινικά κολλαγόνα, καθώς και τη βασική μεμβράνη ^{2,7,11} .
Στρωμαλυσίνες	MMP-3, MMP-10, MMP-11	Κολλαγόνο (III, IV, V, IX), φιμπρονεκτίνη, ζελατίνη, ελαστίνη, σύμπλεγμα MMP-2/TIMP-2, MMP-7, -8, -9, -13, λαμινίνη ^{1,16}	
Μεμβρανικού τύπου (membrane type MMPs ή MT-MMPs)	MMP-14 έως MMP-17, MMP-24, MMP-25	Κολλαγόνα (I, II, III), ζελατίνες, άλλες MMPs	Κοινό χαρακτηριστικό τους η σύνδεσή τους με την κυτταρική μεμβράνη, αφού, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες μεταλλοπρωτεΐνασες, δεν είναι διαλυτές ^{8,16} .
Ματριλυσίνες	MMP-7, MMP-26	Αποδομούν ένα μεγάλο αριθμό συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ^{17π.}	Χαρακτηρίζονται από την έλλειψη στο μόριο τους του πεδίου του ομοιάζοντος με την αιμοπηγίνη.
Λοιπές MMPs	MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-22, MMP-23, MMP-26, MMP-27, MMP-28	Αποδομούν ποικίλα συστατικά της θεμέλιας ουσίας ^{7,9,18} .	Δεν είναι ενταγμένες σε κάποια ομάδα MMPs.

κυττάρου και εξωκυττάριας ουσίας¹. Η ρύθμιση της έκφρασης των μεταλλοπρωτεΐνασών είναι πολύπλοκη διαδικασία, η οποία γίνεται σε τρία επίπεδα: κατά τη διάρκεια της μεταγραφής, μετά τη μεταγραφή καθώς και μετά την έκκρισή τους από τους φυσικούς αναστολείς τους¹⁹.

Σε πρώτο επίπεδο η ρύθμιση της έκφρασης των MMPs γίνεται κατά τη μεταγραφή των υπεύθυνων γονιδίων². Συγκεκριμένοι μεταγραφικοί παράγοντες (c-Fos, c-Jun, AP-1) επάγουν την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις κολλαγονάσες και τις στρωματικές^{20,21}. Η διαδικασία παραγωγής των MMPs ξεκινά με την ενεργοποίηση ενός αριθμού μηχανισμών σηματοδότησης οι οποίοι οδηγούν στην έκφραση των γονιδίων MMPs. Έτσι, η μεταγραφή των συγκεκριμένων γονιδίων προάγεται από παράγοντες στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1β, Tumor Necrosis Factor-α/TNF-α). Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα NF-κB συμβάλλει στην προαγωγή της ιντερλευκίνης IL-1, η οποία με τη σειρά της προάγει την έκφραση της MMP-1. Στον αντίποδα, σε μεταγενέστερο στάδιο, η έκφραση των MMPs είναι δυνατό να περιορίζεται από τη δράση των IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β¹, ενώ αναστέλλεται από τους TNF-α, IL-1, TGF-β². Τέλος, η υπεριώδης ακτινοβολία φαίνεται ότι μπορεί να επηρεάσει την έκφραση των MMP-1, MMP-3 και MMP-9 μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πρωτεΐνικών κινασών (JNK-2)²². Τα τελευταία χρόνια ο TGF-β έχει γίνει αντικείμενο ευρύτατης μελέτης. Φαίνεται ότι έχει διττό ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης των MMPs: αφ' ενός αναστέλλει τη δράση τους και πιο συγκεκριμένα των κολλαγονασών και των στρωματικών (αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την καταστροφή της μεσοκυττάριας ουσίας) και αφ' ετέρου προάγει την έκφραση του TIMP-1¹.

Τέλος, η ρύθμιση της δράσης των MMPs γίνεται και από τους φυσικούς αναστολείς τους (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-TIMPs)²³. Η απώλεια αυτής της ισορροπίας προς όφελος των MMPs έχει ως αποτέλεσμα την αλόγιστη δράση τους σε έναν αριθμό παθολογικών καταστάσεων. Οι ενδογενείς αναστολείς των μεταλλοπρωτεΐνασών είναι μικρά μόρια (22-30 kDa)²⁴ τα οποία ανιχνεύονται στους περισσότερους ιστούς και βιολογικά υγρά. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί τέσσερις ισομορφές στον άνθρωπο: TIMP-1, -2, -3, -4^{1,25,26,27}. Αναστέλλουν όλες τις MMPs με την εξαίρεση του TIMP-1 που δεν μπορεί να αναστελεί την MMP-14²⁸.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ

Οι μεταλλοπρωτεΐνασες μπορούν να ενεργοποιηθούν *in vivo* από πρωτεΐνασες και *in vitro* από χημικές ουσίες όπως το APMA (4-aminophenylmercuric acetate), ο διχλωρούχος υδράργυρος ($HgCl_2$), το SDS (sodium dodecylsulfate)¹⁸. Το χαμηλό pH και η θέρμανση μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση²⁹. Η ενεργοποίηση των MMPs μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη βήμα προς βήμα εξωκυττάρια ενεργοποίηση, την ενεργοποίηση στην κυτταρική επιφάνεια και την ενδοκυττάρια ενεργοποίηση¹⁸.

Η ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεΐνασών επέρχεται με τη διάσπαση της ανενεργού πρόδρομης μορφής τους¹⁹. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα στον εξωκυττάριο χώρο (με την εξαίρεση της MMP-11 και των μεταλλοπρωτεΐνασών μεμβρανικού τύπου οι οποίες ενεργοποιούνται πριν από την έκκρισή τους) και αφορά στις περισσότερες MMPs¹. Οι ενεργές μορφές είναι περισσότερο ασταθείς από τις πρόδρομες μορφές¹⁹. Όπως έχει αποδειχθεί, οι MMPs και κυριότερα οι μεμβρανικού τύπου παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση άλλων μελών της οικογενείας τους.

Παράλληλα με την εξωκυττάρια ενεργοποίηση, παρατηρείται ενεργοποίηση και στην κυτταρική επιφάνεια. Έτσι για παράδειγμα, η MMP-14 σε συνδυασμό με τον TIMP-2 ενεργοποιούν την proMMP-2³⁰, η MMP-3 ενεργοποιεί την proMMP-9³¹ και το σύμπλεγμα proMMP-9/TIMP-1 σε συνδυασμό με την MMP-3 ενεργοποιεί την MMP-9³².

Η ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των MMPs αφορά κυρίως τις MT-MMPs και την MMP-11^{7,29}. Μετά τη συγκεκριμένη διαδικασία και με την ενεργό μορφή τους τα ένζυμα αυτά ανέρχονται στην κυτταρική επιφάνεια επιτρέποντας την ενεργοποίηση άλλων MMPs. Η ενεργοποίηση των MMPs στην επιφάνεια του κυττάρου, σε συνδυασμό με την εξωκυττάρια ενεργοποίηση τους, έχει το πλεονέκτημα ότι μεγιστοποιεί την πρωτεολυτική δράση του κυττάρου στο άμεσο περιβάλλον του¹.

Οι MMPs και κυρίως οι κολλαγονάσες και ζελατινάσες έχουν την ιδιότητα να ενεργοποιούν άλλες ανενεργές MMPs²⁹. Για παράδειγμα η MT1-MMP ενεργοποιεί την MMP-13 και η MMP-2 ενισχύει την παραπάνω ενεργοποίηση. Η MT1-MMP, επίσης ενεργοποιεί την MMP-2, η MMP-10 την proMMP-8, ενώ η MMP-3 φαίνεται ότι διασπά τις πρόδρομες μορφές των MMP-1, -7, -9 και -13²⁹. Η ενεργοποιημένη MMP-7 μπορεί να ενεργοποιήσει τόσο την MMP-1 όσο και την MMP-9²⁹. Από τα προ-

αναφερθέντα παραδείγματα καταδεικνύεται η πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στις MMPs η οποία υφίσταται ανάμεσα στη σύνθεση και την ενεργοποίηση των MMPs. Η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ των MMPs και των TIMPs έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την ομοιόταση των ιστών.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι μεταλλοπρωτεΐνασες εμπλέκονται σε μία πληθώρα φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων. Γενικά παίζουν ρόλο στην αναδιαμόρφωση (remodeling) της βασικής μεμβράνης και του συνδετικού ιστού, στη σύσπαση των ιστών εξαιτίας της βλάβης³³, στην νεοαγγείωση² αλλά και την αγγειογένεση γενικότερα¹¹, στην αυξήση του μεγέθους των νεοπλασιών και σε πιθανή μετάστασή τους^{8,34}. Η δράση των μεταλλοπρωτεΐνασών αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα στην παθογένεση πληθώρας ασθενειών όπως αθηροσκλήρυνση³⁵, αρθρίτιδα³⁶, καρδιακή ανεπάρκεια³⁷, οξώδης σκλήρυνση³⁸.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η δράση των μεταλλοπρωτεΐνασών συνίσταται στην αποδόμηση συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και των βασικών μεμβρανών καθώς και την αναδιαμόρφωσή τους (remodeling)¹⁹. Οι μεταλλοπρωτεΐνασες χαρακτηρίζονται από αλληλεπικαλυπτόμενα υποστρώματα, ενώ θεωρείται πιθανό η δράση (πολλών από αυτές) να αντισταθμίζει την απώλεια ή τη μη παραγωγή ενός μέλους της οικογένειας^{1,2,11}. Συγχρόνως, αποτέλουν την εναπόθεση περίσσειας θεμέλιας ουσίας που είναι αποτέλεσμα αυτής της αναδιαμόρφωσης¹⁶. Η αυξημένη παραγωγή MMPs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αποδόμηση σε πρώτο στάδιο αλλά και αυξημένη παραγωγή και εναπόθεση της θεμέλιας ουσίας μεταγενέστερα³⁹. Οι παραπάνω δράσεις σε συνδυασμό με αυτή των αναστολέων τους είναι ενδεικτικές του σημαντικού ρόλου που παίζουν οι μεταλλοπρωτεΐνασες στη διατήρηση της ομοιότασης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας⁴⁰. Επιπλέον, ως ένζυμα με πρωτεολυτικές ιδιότητες συμμετέχουν στην αποδόμηση άλλων πρωτεΐνασών, κυτταροκινών και πρωτεΐνών της κυτταρικής επιφάνειας².

Μια ακόμη λειτουργία των μεταλλοπρωτεΐνασών αποτελεί και η πρωτεολυτική ενεργοποίηση παραγόντων όπως του TGF-β από την MMP-9 ή του TNF-α^{1,2}. Η πρωτεολυτική αυτή δραστηριότητα εξαρτάται από τις διαθέσιμες συγκεντρώσεις των μεταλλοπρωτεΐνασών αλλά και από τη σχέση αυτών με τις αντίστοιχες των TIMP^{1,41}. Οι πρωτεολυτικοί μηχανισμοί ενεργοποίησης διευκολύνουν

κρίσιμες αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων, καθώς και μεταξύ κυττάρων και μεσοκυττάριας ουσίας. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις αποκαλύπτουν περιοχές των συγκεντρωμένων μορίων οι οποίες δεν ήταν προηγουμένως προσβάσιμες¹. Τα προϊόντα αυτής της δράσης των MMPs είναι ενεργοποιημένα μόρια και έχουν ιδιότητες που το αρχικό μόριο δε διαθέτει². Οι μεταλλοπρωτεΐνασες συμμετέχουν στη μετάδοση μηνυμάτων με την ενεργοποίηση ενδοκυτταρίων καταρρακτών μετάδοσης σημάτων (intracellular transduction cascades)^{1,2}. Τέλος, λαμβάνουν μέρος στη σύσπαση των κολλαγόνων, ιδιότητα που εξηγεί την εμπλοκή τους στη διαδικασία επούλωσης⁴².

Γενικότερα οι MMPs είναι σημαντικές για τη διατήρηση ενός φυσιολογικού ισοζυγίου παραγωγής και αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας¹⁹. Το γεγονός αυτό επιτυγχάνεται με την ύπαρξη ισορροπίας παραγωγής, ενεργοποίησης και αναστολής μεταξύ των MMPs και των αναστολέων τους¹. Αυτή η ισορροπία καθορίζει την τελική μορφολογία και ποσότητα συστατικών της θεμέλιας ουσίας, όπως το κολλαγόνο και η ελαστίνη⁴³. Από τα παραπάνω είναι προφανές ότι η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ MMPs και TIMPs είναι καθοριστική για την ομοιόταση του κυττάρου και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ότι πιθανή περίσσεια MMPs έναντι των αναστολέων τους είναι δυνατό να οδηγήσει σε εκτεταμένη καταστροφή ιστών¹⁹.

Ο αριθμός χρόνου της δράσης των MMPs δεν είναι επακριβώς καθορισμένος. Φαίνεται όμως ότι η δράση τους εκδηλώνεται στα πρώτα στάδια μιας νόσου, αλλά οι MMPs είναι πιθανό να λαμβάνουν μέρος και σε μεταγενέστερο στάδιο στη διαδικασία της επούλωσης¹. Συνεπώς, η ενδογενής αναστολή τους γίνεται κατά τη διάρκεια αυτών ακριβώς των πρώτων σταδίων¹. Αυτή η απώλεια ισορροπίας έχει συνδεθεί με παθολογικές καταστάσεις, όπως σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις⁴⁴, στη διαδικασία επούλωσης⁴⁵, στη δημιουργία ιστικών βλαβών⁴³, στη μετάσταση νεοπλασμάτων³⁴ και στην αγγειογένεση⁴⁶.

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, βασική λειτουργία των MMPs είναι η αποδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και η απομάρυνση των προϊόντων αυτής της αποδόμησης. Η θεμέλια ουσία, όμως, δεν είναι απλά ένας εξωκυττάριος σκελετός, αφού αποτελεί και δεξαμενή βιολογικά ενεργών μορίων, όπως αυξητικών παραγόντων⁴⁷. Κάποια συστατικά της εξωκυττά-

ριας θεμέλιας ουσίας μπορεί να εκφράσουν σε πρώτο στάδιο μη εκδηλωθείσες βιολογικές λειτουργίες κατά τη διάρκεια της πρωτεόλυσης. Κατά συνέπεια, η αποδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, μπορεί να μεταβάλει κυτταρικές συμπεριφορές, αλλά και κλινικές εκδηλώσεις¹⁸. Η πληθώρα βιολογικών λειτουργιών των μεταλλοπρωτεΐνασών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η δράση τους είναι πολύ πιο πολύπλοκη και έμμεση από απλή αποδόμηση. Τα παραπάνω σε συνδυασμό με το συνεχώς αυξανόμενο αριθμό πρωτεΐνών που δεν είναι συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, αλλά αποτελούν υπόστρωμα των MMPs καθιστούν φανερή την πολυπλοκότητα του ρόλου των MMPs σε φυσιολογικές, αλλά και παθολογικές καταστάσεις⁴⁸.

ABSTRACT

Simeonidis Ch, Diza-Mataftsi E. Matrix metalloproteinases: physiology and pathophysiology. Hell Iatr 2008; 74: 22-28.

Matrix metalloproteinases (MMPs) constitute a heterogeneous family of endopeptidases and are involved, after activation, in extracellular matrix (ECM) component degradation, basement membrane remodeling and, generally, ECM homeostasis. They also regulate the deposition of excess ECM components. Loss of balance between MMPs and their inhibitors (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-TIMPs) is an inherent factor in the pathogenesis of several diseases, atherosclerosis, tuberous sclerosis, angiogenesis, arthritis, cancer and metastasis. MMP and TIMP molecular structure, classification, regulation of expression, activation and function are described.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NH. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. Br J Ophthalmol 2000, 84: 654-66.
2. Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. Prog Retin Eye Res 2002, 21: 1-14.
3. Liesi P, Narvanen A, Soos J, Sariola H, Snounou G. Identification of a neurite outgrowth-promoting domain of laminin using synthetic peptides. FEBS Lett 1989, 244: 141-8.
4. Libby RT, Brunkun WJ, Hunter DD. Roles of the extracellular matrix in retinal development and maintenance. Results Probl Cell Differ 2000, 31: 115-40.
5. Baron-Van Evercooren A, Kleinman HK, et al. Nerve growth factor, laminin, and fibronectin promote neurite growth in human fetal sensory ganglia cultures. J Neuropathol Exp Neurol 1982, 41: 179-93.
6. Chintala SK. The emerging role of proteases in retinal ganglion cell death. Exp Eye Res 2006, 82: 5-12.
7. Wong TT, Daniels JT, Crowston JG, Khaw PT. MMP inhibition prevents human lens epithelial cell migration and contraction of the lens capsule. Br J Ophthalmol 2004, 88: 868-72.
8. Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ. Matrix metalloproteinases. Curr Opin Chem Biol 1998, 2: 466-71.
9. Velasco G, Pendas AM, Fueyo A, Knäuper V, Murphy G, Lopez-Otin C. Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members. J Biol Chem 1999, 274: 4570-6.
10. Woessner JF. The matrix metalloproteinase family. Στο: Parks WC, Mecham RP (Eds.), Matrix Metalloproteinases. San Diego: Academic Press, 1998: 1-13.
11. Skiles JW, Gonella NC, Jeng AY. The design, structure and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. Curr Med Chem 2001, 8: 425-74.
12. Pei D. Identification and characterization of the fifth membrane-type matrix metallo-proteinase MT5-MMP. J Biol Chem 1999, 274: 8925-32.
13. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. Thromb Haemost 2001, 86: 324-33.
14. Gottschall PE, Yu X. Cytokines regulate gelatinase A and B (matrix metallo-proteinase 2 and 9) activity in cultured rat astrocytes. J Neurochem 1995, 64: 1513-20.
15. Bachmeier BE, Nerlich AG, Boukamp P, et al. Human keratinocyte cell lines differ in the expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases -1,-8 and -13 and of TIMP-1. Biol Chem 2000, 381: 509-16.
16. Webster L, Chignell AH, Limb GA. Predominance of MMP-1 and MMP-2 in epiretinal and subretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy. Exp Eye Res 1999, 68: 91-8.
17. Park HI, Ni J, Gerkema FE, Liu D, Belozerov VE, Sang QX. Identification and characterization of human endometriase (matrix metalloproteinase-26) from endometrial tumor. J Biol Chem 2000, 275: 20540-4.
18. Visse R, Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. Circ Res 2003, 92: 827-39.
19. Zhang Y, Lin JX, Vilcek J. Synthesis of interleukin-6 (interferon β 2/B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP. J Biol Chem 1988, 263: 6177-82.
20. Edwards DR, Rocheleau H, Sharma RR, et al. Involvement of AP1 and PEA3 binding sites in the regulation of murine tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) transcription. Biochim Biophys Acta 1992, 1171: 41-55.
21. White LA, Brinckerhoff CE. Two activator protein-1 elements in the matrix metalloproteinase-1 promoter have different effects on transcription and bind Jun D, c-Fos, and Fra-2. Matrix Biol 1995, 14: 715-25.
22. Martel-Pelletier J, Welch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004, 18: 101-18.

- Clin Reumatol 2001, 15: 805-29.
23. Murphy G. The regulation of connective tissue metalloproteinases by natural inhibitors. Agents Actions 1991, 35: 69-76.
 24. Thomas GT, Lewis MP, Speight PH. Matrix metalloproteinases and oral cancer. Oral Oncol 1999, 35: 227-33.
 25. Stetler-Stevenson WG, Krutzsch HC, Liotta LA. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2). A new member of the metalloproteinase inhibitor family. J Biol Chem 1989, 264: 17374-8.
 26. Greene J, Wang M, Liu YE, Raymond LA, Rosen C, Shi YE. Molecular cloning and characterization of human tissue inhibitor of metalloproteinase 4. J Biol Chem 1996, 271: 30375-80.
 27. Apte SS, Olsen BR, Murphy G. The gene structure of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-3 and its inhibitory activities define the distinct TIMP gene family. J Biol Chem 1995, 270: 14313-8.
 28. Will H, Atkinson SJ, Butler GS, Smith B, Murphy G. The soluble catalytic domain of membrane type 1 matrix metalloproteinase cleaves the propeptide of progelatinase A and initiates autoproteolytic activation: regulation by TIMP-2 and TIMP-3. J Biol Chem 1996, 271: 17119-23.
 29. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. Biol Chem 1997, 378: 151-60.
 30. Strongin AY, Collier I, Bannikov G, Marmer BL, Grant GA, Goldberg GI. Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase. Isolation of the activated form of the membrane metalloprotease. J Biol Chem 1995, 270: 5331-8.
 31. Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. J Biol Chem 1992, 267: 3581-4.
 32. Itoh Y, Nagase H. Preferential inactivation of tissue inhibitor of metallo-proteinases-1 that is bound to the precursor of matrix metalloproteinase 9 (progelatinase B) by human neutrophil elastase. J Biol Chem 1995, 270: 16518-21.
 33. Sheridan CM, Occleston NL, Hiscott P, Kon CH, Khaw PT, Grierson I. Matrix metalloproteinases: a role in the contraction of vitreoretinal scar tissue. Am J Pathol 2001, 159: 1555-66.
 34. Johnsen M, Lund LR, Romer J, Almholt K, Dano K. Cancer invasion and tissue remodeling: common themes in proteolytic matrix degradation. Curr Opin Cell Biol 1998, 10: 667-71.
 35. Deguchi JO, Aikawa E, Libby P, et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. Circulation 2005, 112: 2708-15.
 36. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. Front Biosci 2006, 11: 529-43.
 37. Armstrong PW, Moe GW, Howard RJ, Grima EA, Cruz TF. Structural remodeling in heart failure: gelatinase induction. Can J Cardiol 1994, 10: 214-20.
 38. Papakonstantinou E, Dionyssopoulos A, Aletras AJ, Pesinatzaki C, Minas A, Karakiulakis G. Expression of matrix metalloproteinases and their endogenous tissue inhibitors in skin lesions from patients with tuberous sclerosis. J Am Acad Dermatol 2004, 51: 526-33.
 39. Salzmann J, Limb GA, Khaw PT, et al. Matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 2000, 84: 1091-6.
 40. Plantner JJ, Jiang C, Smine A. Increase in interphotoreceptor matrix gelatinase a (MMP-2) associated with age-related macular degeneration. Exp Eye Res 1998, 67: 637-45.
 41. Kon CH, Occleston NL, Charteris D, Daniels J, Alyward GW, Khaw PT. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998, 39: 1524-9.
 42. Occleston NL, Tarnuzzer RW, Waters L. Inhibition of matrix metalloproteinases inhibits anterior segment fibroblast mediated contraction. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996, 37: S1014.
 43. Matsubara M, Zieske JD, Fini ME. Mechanism of basement membrane dissolution preceding corneal ulceration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991, 32: 3221-37.
 44. El-Shabrawi Y, Walch A, Hermann J, Egger G, Foster CS. Inhibition of MMP-dependent chemotaxis and amelioration of experimental autoimmune uveitis with a selective metalloproteinase-2 and -9 inhibitor. J Neuropathol Immunol 2004, 155: 13-20.
 45. Fini ME, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. Arch Dermatol Res 1998, 290(suppl): S12-S23.
 46. Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention. J Clin Invest 1999, 103: 1237-41.
 47. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. Annu Rev Cell Dev Biol 2001, 17: 463-516.
 48. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! Curr Opin Cell Biol 2001, 13: 534-40.

Αλληλογραφία:

Χ. Συμεωνίδης
Αλεξάνδρου Μιχαηλίδη 1Γ
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

C. Symeonidis
1C, Alexandrou Michailidi Str.,
546 40 Thessaloniki
Greece

Σηπτική αρθρίτιδα

Συμεών Μεταλλίδης¹, Βασιλική Γώγου¹

Τμήμα Λοιμώξεων, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η σηπτική αρθρίτιδα, μίας ή πολλα-πλών αρθρώσεων μπορεί να οφείλεται σε μια πλειάδα διαφο-ρετικών μικροοργανισμών. Η βακτηριακή αρθρίτιδα, επίσης γνωστή και σαν πυώδης αρθρίτιδα, είναι η πιο συχνή και πιο σοβαρή λοίμωξη των αρθρώσεων και θεωρείται επείγον ιατρικό πρόβλη-μα, επειδή μπορεί να οδηγήσει ταχύτατα σε κατα-

στροφή της άρθρωσης με μη αναστρέψιμη απώ-λεια της κινητικότητας. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει την κλινική εικόνα, μικροβιολογικά αίτια, παθογένεια και θεραπεία της σηπτικής αρθρίτιδας στη σύγχρονη εποχή.

Ελλην Ιατρ 2008, 74: 29 - 38.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σηπτική αρθρίτιδα, μίας ή πολλαπλών αρθρώ-σεων μπορεί να οφείλεται σε μια πλειάδα διαφο-ρετικών μικροοργανισμών. Η βακτηριακή αρθρί-τιδα, επίσης γνωστή και σαν πυώδης αρθρίτιδα, εί-ναι η πιο συχνή και πιο σοβαρή λοίμωξη των αρ-θρώσεων και θεωρείται επείγον ιατρικό πρόβλη-μα επειδή μπορεί να οδηγήσει ταχύτατα σε κατα-στροφή της άρθρωσης με μη αναστρέψιμη απώ-λεια της κινητικότητας. Η ιογενής αρθρίτιδα προ-σβάλλει συνήθως πολλαπλές αρθρώσεις στα πλαί-σια μιας συστηματικής ιογενούς λοίμωξης και συ-νήθως δεν έχει μακροπρόθεσμες επιδράσεις στην νοσηρότητα.

Σε αντίθεση με την οξεία εμφάνιση της σηπτι-κής και ιογενούς αρθρίτιδας, οι λοιμώδεις αρθρί-τιδες που οφείλονται στο μυκοβακτηρίδιο της φυ-ματίωσης και τους μύκητες εμφανίζονται συνήθως με χρόνια μορφή, σαν βραδέως αναπτυσσόμενες μονοαρθρίτιδες.

ΟΞΕΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η επίπτωση της σηπτικής αρθρίτιδας στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 2 και 10 περιπτώσε-ων, ανά 100000, ανά έτος. Στα τελευταία χρόνια η επίπτωση αυτή αυξάνεται εξαιτίας της αύξησης

του αριθμού των ασθενών υψηλού κινδύνου και των χειρουργικών επεμβάσεων^{1,2}. Η επίπτωση σε ασθενείς με ζευματοειδή αρθρίτιδα είναι μεγαλύ-τερη και κυμαίνεται μεταξύ 28 έως 38 ανά 100000, ανά έτος³. Τα ποσοστά της θνητότητας κυμαίνο-νται μεταξύ 10% και 30%, αλλά είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί εάν η αρθρίτιδα είναι η άμεση αιτία θανάτου ή η θνητότητα στους ασθενείς αυτούς οφείλεται στα υποκείμενα νοσήματα^{4,5}. Η νοσηρό-τητα της σηπτικής αρθρίτιδας είναι σημαντική, με δυσλειτουργία της άρθρωσης και δυσκολία στην κινητικότητα στο 50% των ασθενών^{6,7}. Παρά τη βελτίωση της αντιμικροβιακής αγωγής, των υπο-στηρικτικών μέσων και της νοσοκομειακής παρα-κολούθησης, η θνητότητα και η νοσηρότητα της σηπτικής αρθρίτιδας δεν άλλαξε σημαντικά τις 3 τελευταίες δεκαετίες⁷.

Η σηπτική αρθρίτιδα είναι συνήθως αιματο-γενούς προέλευσης. Ο αρθρικός υμένας είναι εξαιρετικά αγγειοβριθής, στερείται προστατευτι-κής βασικής μεμβράνης και είναι ιδιαίτερα ευαί-σθητη στον αποκισμό από μικρόβια κατά τη διάρ-κεια υποκλινικής ή κλινικής βακτηριαιμίας⁸. Άλλες οδοί λοίμωξης περιλαμβάνουν τον απευθεί-ας ενοφθαλμισμό μικροβίων κατά τη διάρκεια επεμβάσεων, τραυματισμού και διαγνωστικών πα-ρακεντήσεων. Επίσης, μπορεί να συμβούν από

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για βακτηριακή αρθρίτιδα

Παθήσεις αρθρώσεων	Χρόνια Συστηματικά Νοσήματα
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Σακχαρώδης Διαβήτης
Αρθρίτιδες εναπόθεσης κρυστάλλων	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
Οστεοαρθρίτιδα	Νοσήματα κολλαγόνου
Αρθροπάθεια Charcot	Κακοήθεια
Ανοσοκαταστολή	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Λόιμωξη HIV	Τραύμα
Θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά	Χειρουργική επέμβαση
Θεραπεία με κορτιζόνη	Αρθροσκόπηση
Υπογαμμασφαιριναϊμία	Διατιτραίνον τραύμα
Ενδοπροθέσεις αρθρώσεων	Ενδοαρθρικές ενέσεις
Ενδοκαρδίτιδα	Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών

επέκταση μιας λοιμωξής παρακείμενων μαλακών μορίων ή οστών.

Η σηπτική αρθρίτιδα είναι μια ασυνήθιστη επιτλοκή της αρθροσκόπησης του γόνατος και συμβαίνει σε ποσοστό 0,04% έως 0,4%, αν και η τοπική έγχυση κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξήσει το ποσοστό αυτού⁹. Επίσης, είναι σπάνια η εμφάνιση μετά από διαγνωστική παρακέντηση ή έγχυση στεροειδών με βελόνη. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση μιας βακτηριακής αρθρίτιδας^{5,10}.

Η κλινική εικόνα, η βαρύτητα, η θεραπεία και η πρόγνωση της σηπτικής αρθρίτιδας εξαρτώνται από το είδος και τη λοιμογόνο δύναμη του παθογόνου μικροοργανισμού και από μερικούς παράγοντες του ξενιστή, όπως η ανοσολογική κατάσταση και η μη φυσιολογική αρχιτεκτονική της άρθρωσης, εξαιτίας νόσου ή τραύματος.

ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η σηπτική αρθρίτιδα προκαλείται από ένα πλήθος μικροβίων, όπως φαίνεται στον πίνακα 2, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μελέτης των Ross και συν.¹¹.

Ο πιο συχνός αιτιολογικός παράγοντας στους ενήλικες είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, που είναι υπεύθυνος για το 37%-65% όλων των περιπτώσεων^{12,13}. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 75%^{4,14}. Σύμφωνα με αδημοσίευτα δεδομένα παρατηρείται αύξηση του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου του ανθεκτικού στην μεθικιλάνη (MRSA), σε ασθενείς με λοιμώδεις αρθρίτιδες τόσο στην κοινότητα, όσο και στο νοσοκομείο. Στους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι η προηγούμενη λοιμωξή ή ο αποικισμός με MRSA αυξάνει τον κίνδυνο για τη δημιουργία λοιμώδους

αρθρίτιδας^{15,16}.

Οι στρεπτόκοκκοι είναι το δεύτερο πιο συχνό αίτιο σηπτικής αρθρίτιδας σε ενήλικες με φυσιολογική άρθρωση. Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος και άλλοι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι της ομάδας C, F και G είναι σημαντικά παθογόνα σε αυτή την ομάδα. Οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας B έχουν αναδειχθεί σε σημαντικό αίτιο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, κακοήθεια και αποφρακτικές ουροπάθειες¹⁷. Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας που παραδοσιακά ήταν σπάνιο αίτιο σηπτικής αρθρίτιδας στην εποχή των αντιβιοτικών, σε μια τελευταία μελέτη βρέθηκε να ευθύνεται για το 6% των περιπτώσεων¹¹. Οι εντερόκοκκοι σπάνια αποτελούν αίτιο σηπτικής αρθρίτιδας σε προηγούμενα φυσιολογικές αρθρώσεις.

Πίνακας 2. Μικρόβια που απομονώθηκαν από 2302 περιστατικά σηπτικής αρθρίτιδας

Μικροοργανισμός	Στελέχη N (%)
Gram (+)	
Staphylococcus aureus	1066 (44)
Coagulase-negative staphylococci	84 (3)
Streptococcus pyogenes	183 (8)
Streptococcus pneumoniae	156 (6)
Streptococcus agalactiae	69 (3)
Other β-hemolytic streptococci	104 (4)
Gram (-)	
Haemophilus influenzae	104 (4)
Escherichia coli	91 (4)
Neisseria gonorrhoeae	77 (3)
Pseudomonas aeruginosa	36 (1)
Neisseria meningitidis	28 (1)
Salmonella species	25 (1)
Other gram-negative rods	110 (5)
Πολυμικροβιακά	33 (1)
Mycobacterium tuberculosis	101 (4)
Μύκητες	4 (<1)
Διάφορα	136 (6)

Τα gram-αρνητικά μικρόβια ευθύνονται για το 5% - 20% των περιπτώσεων με σηπτική αρθρίτιδα και αφορούν κυρίως νεογνά, ηλικιωμένους, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Το συχνότερα απομονούμενο μικρόβιο είναι η κολοβακτηρίδιο¹⁸⁻²⁰. Η ψευδομονάδα η πυοκυανική είναι ένα σημαντικό παθογόνο για τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Ο αιμοφίλος της ινφλούντζας παλαιότερα ήταν σημαντικό αίτιο σηπτικής αρθρίτιδας σε παιδιά, αλλά λόγω του αποτελεσματικού εμβολιασμού που εφαρμόζεται σήμερα αποτελεί σπάνιο αίτιο^{21,22}. Άλλα μικροβιακά αίτια περιλαμβάνουν αναερόβια, κορυνοβακτηρίδια, σαλμονέλλα, ναϊσέριες, μυκοπλάσματα και ουρεδόπλασμα.

Στον πίνακα 3 γίνεται μια προσπάθεια συσχετισμού των επιδημιολογικών παραγόντων της σηπτικής αρθρίτιδας και των πιο πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών²³. Οι καλλιέργειες του αρθροκού υγρού ή του αίματος από ασθενείς με σηπτική αρθρίτιδα, παραμένουν αρνητικές σε ποσοστό 10% με 20%⁸, ενώ πολυμικροβιακή χλωρίδα ανευρίσκεται σε ποσοστό 8%¹¹.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η μη γονοκοκκική σηπτική αρθρίτιδα είναι μονο-αρθρική στο 80% με 90% των περιπτώσεων. Η άρθρωση του γόνατος είναι η πιο συχνή εντόπιση και αφορά το 50% των ασθενών^{4,8,24,25}. Άλλες αρθρώσεις που προσβάλλονται συχνά περιλαμβάνουν τον ώμο, τον καρπό και τον αγκώνα. Στα παιδιά η άρθρωση που προσβάλλεται πιο συχνά είναι η κατ'

ισχίου, ενώ στους ενήλικες σπάνια προσβάλλεται μια φυσιολογική κατ' ισχίου άρθρωση^{22,26}. Οι λοιμώξεις των περιφερικών αρθρώσεων του χεριού είναι σπάνιες, με εξαίρεση τις περιπτώσεις τραυματισμού και ιδίως μετά από δήγματα ανθρώπων ή ζώων^{27,28}. Η σηπτική αρθρίτιδα των μικρών αρθρώσεων του άκρου ποδός είναι συνήθως αποτέλεσμα επέκτασης της λοιμωξής κατά συνέχεια ιστών από ένα επιμολυσμένο έλκος ή παρακείμενη οστεομυελίτιδα και ανευρίσκεται συνήθως σε διαβητικούς ασθενείς²⁹. Οι στερνοπλευρικές σηπτικές αρθρίτιδες είναι σπάνιες με εξαίρεση τους ναρκομανείς και τους ασθενείς στους οποίους τοποθετείται υποκλειδιος καθετήρας^{30,31}. Παράγοντες κινδύνου για αρθρίτιδα της ηβικής σύμφυσης είναι οι επεμβάσεις του ουροποιητικού στις γυναίκες, η άθληση, η χρήση ναρκωτικών και η κακοήθεια της πυέλου^{32,33}. Πολυαρθρική σηπτική αρθρίτιδα παρατηρείται σε ποσοστό 10-20%, ειδικά σε ασθενείς με ρευματειδή αρθρίτιδα, ανοσοκαταστολή ή παρατεταμένη και επίμονη βακτηριακή και το κύριο παθογόνο είναι ο χρυστίζων σταφυλόκοκκος^{34,35}.

Η έναρξη της νόσου είναι οξεία και οι ασθενείς εμφανίζουν πόνο και περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης σε ποσοστό > 90%²³. Επίσης παρατηρείται οιδημα και ερυθρότητα της προσβεβλημένης άρθρωσης³⁶. Παρόλο που ο πυρετός είναι συχνό εύρημα στη σηπτική αρθρίτιδα σε ενήλικες, σπάνια παρατηρείται πολύ υψηλός πυρετός με ρύγος. Παιδιά με σηπτική αρθρίτιδα ισχίου, τυπικά κρατούν το πόδι σε κάμψη και έξω στροφή

Πίνακας 3. Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τα παθογόνα της σηπτικής αρθρίτιδας

Μικρόβιο	Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά
Βακτήρια	
Staphylococcus aureus	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, αρθροσκοπήσεις, χειρουργικές επεμβάσεις
Coagulase-negative staphylococci	Αρθροσκοπήσεις, επεμβάσεις, ένα σώματα
Neisseria gonorrhoeae	Νεαροί, σεξουαλικά ενεργοί, ιστορικό σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων, κύηση, πολλαπλές δερματικές βλάβες
Pseudomonas aeruginosa	Ηλικιωμένοι, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών
Anaerobes	Δήγματα ανθρώπων και ζώων, λοιμωξή μοσχεύματος
Συνήθη στοματική χλωρίδα	Δήγματα ανθρώπων και ζώων
Eikenella corrodens	Δήγμα ανθρώπου
Pasteurella multocida	Δήγμα γάτας ή σκύλου
Streptobacillus moniliformis	Δήγμα λαγού
Neisseria meningitidis	Πολλαπλές πετεχειώδεις βλάβες
Διάφορα	
Mycoplasma spp.	Κοινή ποικίλλουσα υπογαμμασφαιριναιμία
Borellia burgdoferi	Ενδημική περιοχή, δήγμα αρθρόποδου, μεταναστευτικό ερύθημα
Trypheryma whipplei	Ευρήματα νόσου Whipple

και αντιστέκονται σε κάθε κίνηση²². Ασθενείς ανοσοκατασταλμένοι ή ηλικιωμένοι παρουσιάζονται συχνά με αμβληχρά φαινόμενα, οδηγώντας έτσι σε καθυστερημένη διάγνωση². Οι ασθενείς με χρόνιες παθήσεις των αρθρώσεων όπως οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ιδίως αυτοί που λαμβάνουν στεροειδή μπορεί το μόνο σύμπτωμα που παρουσιάζουν να είναι η απώλεια της κινητικότητας μιας άρθρωσης και τότε είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση της παρόξυνσης της πάθησης, από τη σημπτική αρθρίτιδα³⁷.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παρόλο που το ιστορικό και η ηλινική εξέταση μπορεί να οδηγήσουν στην υποψία της σημπτικής αρθρίτιδας, η παρακέντηση της άρθρωσης και η λήψη αρθρικού υγρού και η καλλιέργεια του αποκαλύπτει τον παθογόνο μικροοργανισμό και θέτει την οριστική διάγνωση. Ο πυρετός και το ρύγος παρουσία φλεγμονώδους αρθρίτιδας έχουν μικρή θετική διαγνωστική αξία για σημπτική αρθρίτιδα και ανευρίσκονται επίσης και σε κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες³⁸. Η ΤΚΕ, τα λευκοκύτταρα και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι συνήθως αυξημένα, αλλά και πάλι η θετική διαγνωστική αξία είναι μικρή. Αύξηση της ΤΚΕ μπορεί να είναι χορήσιμη για τη διαφορική διάγνωση πόνου και οιδήματος σε νέα άρθρωση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα³⁹. Οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές σε ποσοστό 70% σε ασθενείς με μη γονοκοκκική αρθρίτιδα³⁴.

Η εξέταση εκλογής είναι η παρακέντηση της προσβεβλημένης άρθρωσης. Πρέπει να γίνεται αμέσως μόλις τεθεί η υποψία της σημπτικής αρθρίτιδας, ώστε να μη καθυστερήσει η θεραπευτική αντιμετώπιση. Αν η παρακέντηση δεν μπορεί να γίνει τυφλά με βελόνη, όπως π.χ. στην άρθρωση του ισχίου, τότε πρέπει να γίνει με την βοήθεια ενός ακτινολόγου υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να γίνει ανοικτή αρθροτομή για την οριστική διάγνωση.

Το αρθρικό υγρό είναι συχνά θολερό ή πυρόδες στην εμφάνιση. Το αρθρικό υγρό πρέπει να εξετάζεται για κρυσταλλούς ουρικού οξέος και πυροφωσφατικού ασβεστίου και για αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και τύπο. Ο αριθμός των λευκών είναι συνήθως μεγαλύτερος από 50000/ μl^3 και συχνά πάνω από 100000/ μl^3 με περισσότερο από 75% πολυμορφοπούρηνα. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να ανευρεθούν και σε ασθενείς με φλεγμονώδεις και κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες⁴⁰. Πολλοί ηλινικοί με-

τρούν το σάκχαρο και τα λευκώματα στο αρθρικό υγρό, αλλά οι εξετάσεις αυτές δίνουν λιγότερες πληροφορίες από τα λευκά και τον τύπο. Όταν ανευρίσκονται λευκά πάνω από 20000/ μl^3 στο αρθρικό υγρό η ευαισθησία και ειδικότητα για φλεγμονώδη αρθρίτιδα είναι 84% και 84%, αντίστοιχα⁴¹. Το γαλακτικό οξύ και η γαλακτική δεϋδρογενάση είναι συχνά αυξημένα σε σημπτική αρθρίτιδα, αλλά τέτοιου είδους αύξηση μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες αρθρίτιδες.

Το αρθρικό υγρό πρέπει να καλλιέργειται τόσο για αερόβια, όσο και για αναερόβια ή άλλους μικροοργανισμούς, ανάλογα με τους προδιαθεσικούς παράγοντες. Η καλλιέργεια θα είναι θετική σε ποσοστό 90% της μη γονοκοκκικής σημπτικής αρθρίτιδας, με την προϋπόθεση ότι δεν είχε προηγηθεί η χορήγηση αντιβιοτικών. Η gram-χρώση είναι θετική σε 50% των περιπτώσεων⁴².

Το οίδημα των μαλακών μορίων γύρω από την άρθρωση είναι το κύριο απεικονιστικό εύρημα στις απλές ακτινογραφίες σε ασθενείς με σημπτική αρθρίτιδα. Περιαρθρικές διαβρώσεις και οστεοπόρωση, όπως και στένωση του μεσάρθρου διαστήματος είναι όψιμα ευρήματα και αναπτύσσονται μετά από πάροδο εβδομάδων. Γίνεται κατανοητό ότι οι απλές ακτινογραφίες δε συμβάλλουν στην διάγνωση της σημπτικής αρθρίτιδας⁴³. Περιστασιοκά, σε παρατεταμένες λοιμώξεις περιαρθρική οστεομυελίτιδα μπορεί να καταδειχθεί στις απλές ακτινογραφίες. Είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνώσει κανείς τη λοιμώδη από τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα με ακτινολογικά κριτήρια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά η ταχεία καταστροφή μίας ή περισσότερων αρθρώσεων συνηγορεί υπέρ λοιμώξης. Η αξονική και μαγνητική τομογραφία είναι πιο αξιόπιστες μέθοδοι για την αποκάλυψη της συνοδού οστεομυελίτιδας, των αποστημάτων των μαλακών μορίων και των αρθρικών διηθήσεων, αλλά έχουν υψηλό κόστος και συχνά δεν είναι απαραίτητες^{44,45}. Το σπινθηρογράφημα με Ίνδιο 111 μπορεί να είναι χρήσιμο για τη διάγνωση ασυμπτωματικής αρθρίτιδας σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς⁴⁶.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι κύριες θεραπευτικές παρεμβάσεις στη σημπτική αρθρίτιδα περιλαμβάνουν:

- Παροχέτευση του πυρώδους αρθρικού υγρού
- Χειρουργικό καθαρισμό τυχόν συνυπάρχουσας περιαρθρικής οστεομυελίτιδας
- Χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής θε-

ραπείας

Σύμφωνα με πειραματικά μοντέλα η πρώιμη παροχέτευση της άρθρωσης και ταχεία έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής προλαμβάνουν την καταστροφή του αρθροικού χόνδρου^{47,48}. Η τοπική αντιμικροβιακή θεραπεία είναι αναποτελεσματική και μπορεί να προκαλέσει χημική αρθρότιδα. Η ακινητοποίηση και η τοποθέτηση της άρθρωσης σε υψηλότερο επίπεδο είναι χρήσιμα μέτρα στην αρχή για την ανακούφιση από τον πόνο, αλλά οι ενεργητικές κινήσεις της άρθρωσης είναι κριτικής σημασίας για το όψιμο λειτουργικό αποτέλεσμα.

Η παροχέτευση του αρθροικού υγρού στη σημιτική αρθρότιδα παραμένει ένα θέμα αντιφατικό γιατί δεν υπάρχουν καλά οργανωμένες συγκριτικές μελέτες και γιατί η θεραπεία του κάθε ασθενούς πρέπει να εξαπομικεύεται⁴⁹. Οι περισσότεροι ενήλικες ασθενείς με σημιτική αρθρότιδα αντιμετωπίζονται συνήθως με επανειλημμένες παρακεντήσεις, παρά με χειρουργικό καθαρισμό⁵⁰.

Η χρήση της αρθροσκόπησης έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μια διαδικασία με απειλοελάχιστη θνητότητα και παρέχει την δυνατότητα της πλήρους παροχέτευσης της άρθρωσης σε σχέση με τις απλές παρακεντήσεις^{51,52}. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Smith και συν. οι οποίοι συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της παρακεντήσης σε σχέση με την αρθροσκόπηση σε παιδιά με σημιτική αρθρότιδα, φάνηκε ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα δύο θεραπευτικά σκέλη της μελέτης⁵³.

Ο χειρουργικός καθαρισμός προτείνεται όταν παραμένουν διηθήσεις για περισσότερο από επτά ημέρες παρά την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή και όταν δεν είναι δυνατή η παροχέτευση της άρθρωσης με παρακεντήσεις ή με αρθροσκόπηση, είτε λόγω εντόπισης (ισχίο, ώμος), είτε λόγω εγκύστωσης του πύου⁵⁴.

Η έναρξη της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας πρέπει να ξεκινά αμέσως αφού τεθεί η υποψία της σημιτικής αρθρότιδας και παρθούν οι απαραίτητες καλλιέργειες. Κάθε καθυστέρηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια χόνδρου και λειτουργικό περιορισμό της προσβεβλημένης άρθρωσης. Η αρχική αντιμικροβιακή θεραπεία πρέπει να στηρίζεται στην gram-χρώση και στα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα. Αν δεν αναγνωρίζεται μικροοργανισμός στην gram-χρώση τότε πρέπει να δίνεται εμπειρική αγωγή που να καλύπτει το σταφυλόκοκκο, τους στρεπτοκόκκους και το γονόκοκκο.

Αντιβιοτικά με αναερόβια δραστικότητα πρέπει να περιλαμβάνονται στο αρχικό σχήμα, όταν η σημιτική αρθρότιδα συμβαίνει μετά τη χρήση μισχεύματος ή μετά από δήγματα⁵⁵. Οι πιο πολλοί ειδικοί προτείνουν τη χορήγηση ενδοφλέβιων αντιβιοτικών για 2-4 εβδομάδες για τη θεραπεία της μη γονοκοκκικής σημιτικής αρθρότιδας⁵⁶. Στον πίνακα 4 περιγράφεται η αντιμικροβιακή αγωγή ανάλογα με το είδος των υπεύθυνων μικροοργανισμών της σημιτικής αρθρότιδας⁸.

Η χορήγηση συμπληρωματικά κορτικοστεροειδών για βραχύ χρονικό διάστημα σε παιδιά με αιματογενή σημιτική αρθρότιδα έχει δεξεις σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι μπορεί να μειώσει τη διάρκεια των συμπτωμάτων και τη δυσλειτουργία της άρθρωσης⁵⁷.

ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Αν και σπάνια στη Δυτική Ευρώπη ο γονόκοκκος, ένας gram-αρνητικός διπλόκοκκος, είναι η πιο συχνή αιτία σημιτικής αρθρότιδας στις ΗΠΑ⁵⁸. Ο αριθμός των περιστατικών με γονόρροια ελαπτώθηκε κατά 75% μεταξύ 1975 και 1997 και αυτή η ελάττωση είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση των περιστατικών γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης και αρθρότιδας. Σήμερα το ποσοστό της λοίμωξης από γονόκοκκο ανέρχεται σε 132 περιπτώσεις ανά 100000, ανά έτος⁵⁹. Η γονοκοκκική αρθρότιδα εμφανίζεται σε ποσοστό 42%-85% των ασθενών με γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη⁶⁰. Η μετάπτωση μιας λοίμωξης από τοπική σε γενικευμένη εξαρτάται από τους λοιμογόνους παράγοντες του γονόκοκκου και την κατάσταση της άμυνας του ξενιστή.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η γονοκοκκική αρθρότιδα και η γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη είναι αποτέλεσμα μικροβιαμίας, δευτερογενούς σε λοίμωξη του βλενογόννου της ουρηθρας, του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού και του φάρουγγα. Η ασυμπτωματική λοίμωξη των βλενογόννων σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση γενικευμένης λοίμωξης. Η ασυμπτωματική λοίμωξη μπορεί να έχει συμβεί μέρες ή μήνες προ της εμφάνισης των συστηματικών συμπτωμάτων. Σε γυναίκες με ασυμπτωματική λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας, ο κίνδυνος για εμφάνιση γενικευμένης λοίμωξης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εμφήνου ρύσης και της κύησης⁶¹.

Ο γονόκοκκος έχει αρκετούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τη λοιμογόνο δύναμη του και

Πίνακας 4. Αντιμικροβιακή Θεραπεία Σημπτικής αρθρίτιδας

Μικροοργανισμός	Αντιμικροβιακή Θεραπεία	Εναλλακτική αγωγή
Staphylococcus aureus		
MSSA*	Naficillin ή oxacillin 1,5-2 g/4ωρο	Vancomycin 15 mg/kg/12ωρο (όχι περισσότερο από 2 g)
MRSA**	Ή Cefazolin 1g / 8ωρο Vancomycin 15 mg/kg /12ωρο (όχι περισσότερο από 2g)	Συμβουλευτείτε ένα λοιμωξιολόγο Linezolid 600 mg /12ωρο
Streptococci	Penicillin G 20 x 10 ⁶ σε 24ωρο	Vancomycin 15 mg/kg /12ωρο
ή pneumococci (με MIC < 0.1 μg/ml)	συνεχώς ή κάθε 4ώρες Ή Ceftriaxone 2 g /24ωρο Ή Cefazolin 1 g / 8ωρο	(όχι περισσότερο από 2 g)
Enterococci ή Streptococci (με MIC > 0.5 μg/ml)	Penicillin G 20 x 10 ⁶ σε 24ωρο συνεχώς ή κάθε 4ώρες μαζί με Gentamycin 1 mg / kg / 24ωρο Ή Ampicillin 12 g /24ωρο σε 6 δόσεις	Vancomycin 15 mg/kg/12ωρο (όχι περισσότερο από 2 g)
Enterobacteriaceae	Ceftazidime 1 g/6ωρο	Levofloxacin 500 mg/24ωρο
Pseudomonas spp.	Cefipime 2 g/8ωρο	
Enterobacter spp.	Piperacilin/ Tazobactam 4,5 g/6ωρο Ciprofloxacin 400 mg/12ωρο	
MSSA= χρυσίων σταφυλόκοκκος ευαίσθητος στην μεθικιλίνη		
MRSA= χρυσίων σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στην μεθικιλίνη		

* Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 2002, 15: 527-44.

να προκαλέσουν γενικευμένη λοιμωξη. Η προσκόλληση του μικροβίου στους βλενογόνους και το αρθρικό επιθήλιο επιτυγχάνεται με τριχοειδείς πρωτεινικές προσεκβολές που ονομάζονται ινίδια (pilli) και μπορεί να αναστέλλουν επίσης τη φαγοκυττάρωση από τα λευκά αιμοσφαίρια. Η φασική μετατροπή τους από θετικά φορτισμένα ινίδια (pill⁺) σε αρνητικά φορτισμένα (pill⁻) μπορεί να διευκολύνει την αποσύνδεση των γονοκόκκων και τη διασπορά τους. Στελέχη με ικανότητα να επεκτείνονται είναι ανθεκτικά στην αντιμικροβιακή δράση του ορού και εκφράζουν σχεδόν πάντα την πρωτεΐνη 1A, μια κύρια πρωτεΐνη της μεμβράνης. Άλλες παραλλαγές που μπορεί να αυξάνουν την διασπορά τους είναι η έλλειψη της πρωτεΐνης II (πρωτεΐνη που έχει σχέση με την αδιαφάνεια της εξωτερικής μεμβράνης). Ο λιποοιλιγοσακχαρίτης των γονοκόκκων συμβάλλει στην πρόσκληση βλάβης της αρθρικής μεμβράνης⁶².

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε ένα ποσοστό 0,5% - 3% των γονοκοκκικών λοιμώξεων, ο υπεύθυνος μικροοργανισμός περονά στη συστηματική κυκλοφορία από μια αρχική βλεννογονική εστία και οδηγεί στη γενικευμένη γονοκοκκική λοιμωξη. Παραγόντες κινδύνου που επιδημιολογικά συσχετίζονται με την εμφάνιση γενικευμένης γονοκοκκικής λοιμωξης είναι:

- Λοιμογονικότητα του στελέχους.
- Καθυστερημένη διάγνωση (ειδικά στις γυναίκες επειδή η λοιμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματική).

- Ανεπάρκειες του συστήματος συμπληρώματος.
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος.
- Έμμηνος ρύση.
- Κύηση.
- Ανδρική ομοφυλοφιλία.
- Χαμηλό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο.

Οι γυναίκες έχουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν γενικευμένη γονοκοκκική λοιμωξη σε σχέση με τους άντρες, πιθανά λόγω της ασυμπτωματικής πορείας της λοιμωξης και της καθυστερημένης διάγνωσης⁶³.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η γονοκοκκική αρθρίτιδα μπορεί να εμφανιστεί είτε στα πλαίσια της γενικευμένης γονοκοκκικής λοιμωξης είτε μόνο σαν αρθρίτιδα και αφορά κυρίως νέα, υγιή και σεξουαλικά δραστήρια άτομα. Σημαντική είναι η λήψη του ιστορικού και η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου. Τα συμπτώματα της γενικευμένης γονοκοκκικής λοιμωξης μπορεί να περιλαμβάνουν μεταναστευτικές αρθροαλγίες, χαμηλό πυρετό, ρύγη, δερματίτιδα και τενοντοελυτρίτιδα. Η μεγάλη πλειοψηφία αυτών των ασθενών έχουν ασυμπτωματική λοιμωξη των βλε-

νογόννων του γεννητικού, ορθού ή φάρυγγα. Οι καλλιέργειες δερματικές βλάβες συνίστανται σε 3-20 βλατιδώδεις, πετεχειώδεις, φλυκτανώδεις, αιμορραγικές ή νεκρωτικές δερματικές βλάβες που εμφανίζονται συνήθως στα περιφερικά τμήματα των άκρων. Οι αρχικές εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις χαρακτηριστικά περιορίζονται σε τενοντοθυλακίτιδα που προσβάλλει αρκετές αρθρώσεις ασύμετρα και συχνότερα στους καρπούς, δάκτυλα, γόνατα και ποδοκνημικές αρθρώσεις. Χαρακτηρίζονται από πόνο, οίδημα και περιαρθρικό ερύθημα. Στο στάδιο αυτό ανιχνεύονται ανοσοσυμπλέγματα στην κυκλοφορία, ο ρόλος των οποίων δεν είναι ξεκαθαρισμένος⁶⁴.

Μερικοί ασθενείς που αναπτύσσουν σηπτική γονοκοκκική αρθρίτιδα δεν εμφανίζουν σημεία πολυαρθρίτιδας, τενοντοθυλακίτιδας και δερματίτιδας σαν πρόδορομα σημεία. Στην πραγματικότητα παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς με γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη έχουν τενοντοθυλακίτιδα, μόνο ένα 21% με αποδεδειγμένη σηπτική αρθρίτιδα έχουν το σύμπτωμα αυτό. Παράγοντες του ξενιστή ή του μικροβίου μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο σε αυτή την εξέλιξη. Σε απουσία δερματικής βλάβης ή τοπικής λοίμωξης είναι συχνά δύσκολο να γίνει η διαφορική διάγνωση από άλλα είδη σηπτικής αρθρίτιδας.

Σε αντίθεση με την μη γονοκοκκική αρθρίτιδα οι περιφερικές αρθρώσεις είναι αυτές που προσβάλλονται συχνότερα.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Λευκοκοττάρωση στο περιφερικό αίμα και αυξημένη ΤΚΕ ανευρίσκονται σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς. Ο γονοκοκκος απομονώνεται από το αρθρικό υγρό στο 50% των ασθενών με γονοκοκκική αρθρίτιδα ενώ τα αποτελέσματα της gram-χρώσης είναι λιγότερο αξιόπιστα⁶¹. Για αυτό η διάγνωση εξαρτάται κατά μεγάλο μέρος από την κλινική παρουσίαση, την ακριβή λήψη του ιστορικού και την ύπαρξη θετικών καλλιέργειών από τις προσβεβλημένες εστίες. Οι καλλιέργειες του τραχύλου της μήτρας είναι θετικές σε ποσοστό 90% στις γυναίκες, ενών οι καλλιέργειες από τον βλεννογόννο της ουρήθρας, φάρυγγα και πρωκτού είναι θετικές σε ποσοστό 50-75%, 25% και 15% αντίστοιχα στους άνδρες. Οι καλλιέργειες του αίματος και των δερματικών βλαβών σπάνια είναι θετικές. Είναι πάρα πολύ σημαντικό για τον κλινικό γιατρό να γνωρίζει τις ειδικές απατήσεις για την καλλιέργεια του γονοκόκκου. Περιληπτικά, οι

καλλιέργειες αίματος και αρθρικού υγρού πρέπει να τοποθετούνται άμεσα σε προθερμασμένο σοκολατούχο άγαρ, ενώ τα δείγματα των βλεννογόννων πρέπει να τοποθετούνται σε προθερμασμένα καλλιέργητικά υλικά, όπως το Thayer-Martin με κατάλληλη προσθήκη αντιβιοτικού⁶¹.

Η ανεύρεση του DNA του γονοκόκκου με την μέθοδο PCR σε αρθρικό υγρό ασθενών με αρνητικές καλλιέργειες, οδήγησε στην ανάπτυξη της συγκεκριμένης μεθόδου ως διαγνωστικού εργαλείου. Η ειδικότητα και ευαισθησία της μεθόδου ήταν 96,4% και 78,6%, αντίστοιχα⁶⁵. Όμως δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν μια θετική PCR αντιπροσωπεύει ζώντα μη θεραπευμένα βακτήρια ή νεκρά βακτήρια και συνοδό αντιδραστική αρθρίτιδα. Χρειάζεται πολύ προσεκτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Πάντως, η PCR δε θα αντικαταστήσει την καλλιέργεια ως εξέταση εκλογής στην διάγνωση γιατί δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για την αντοχή του μικροβίου στα διάφορα αντιβιοτικά.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η χοήση των απεικονιστικών εξετάσεων έχει αξία σε προχωρημένες περιπτώσεις και για την παρακολούθηση της θεραπείας της γονοκοκκικής αρθρίτιδας. Η βοήθεια που προσφέρουν στη διάγνωση είναι μικρή και σπάνια χρειάζονται. Η εξαιρετικά ταχεία ανταπόκριση στη θεραπεία, η έλλειψη επιπλοκών και η προσβολή κλασικά των περιφερικών αρθρώσεων περιορίζει τη χοήση τους⁶⁶.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λοιμώξεις και από άλλα βακτηρίδια μπορεί να μηθούν τα συμπτώματα της λοίμωξης των αρθρώσεων από γονόκοκκο. Η αρθρίτιδα από μηνιγγιτιδόκοκκο είναι σχεδόν αδύνατο να διαφοροδιαγνωσθεί από τη γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη, ιδιαίτερα σε ότι αφορά μυοσκελετικές διαταραχές και το σύνδρομο αρθρίτιδας - δερματίτιδας. Δερματικές βλάβες παρόμοιες με αυτές της γονοκοκκικής λοίμωξης μπορεί να παρατηρηθούν και σε λοιμώξεις από άλλα μικρόβια όπως ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας, ο πυογόνος στρεπτόκοκκος και άλλα είδη στρεπτοκόκκων. Πάντως, οι ασθενείς με μη γονοκοκκική αρθρίτιδα έχουν χαρακτηριστικά, όπως προαναφέρθηκε, που θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση. Για τη γονοκοκκική αρθρίτιδα η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει τις συστηματικές αρθρίτιδες, την ενδοκαρδίτιδα, την χρόνια λοιμώδη αρθρίτιδα, την ιογενή αρθρίτιδα

και τις αρθρίτιδες εναπόθεσης κρυστάλλων. Επίσης, είναι δύσκολη μερικές φορές η διαφορική διάγνωση μεταξύ γονοκοκκικής αρθρίτιδας και αντιδραστικής αρθρίτιδας, γιατί και οι δύο αφορούν ενεργούς σεξουαλικά ανθρώπους, με κοινά συμπτώματα. Στην αντιδραστική αρθρίτιδα οι ασθενείς είναι συνήθως HLA B 27 θετικοί, η έναρξη είναι συνήθως ηπιότερη και οι δερματικές βλάβες, αν υπάρχουν, είναι συνήθως γυροειδής βαλανίτιδα και κερατοδερμία. Επίσης, η θεραπεία με αντιβιοτικά είναι συνήθως αναποτελεσματική. Η προϊκτερική οξεία ηπατίτιδα μπορεί επίσης να μιμηθεί την γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη γιατί συνοδεύεται από μεταναστευτική τενοντοελυτρίτιδα, πολυαρθρίτιδα και δερματικές βλάβες, αλλά η διάγνωση μπαίνει εύκολα με την ανίχνευση του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας. Πολλές φορές η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη στον αναπτυσσόμενο σκελετό και ιδιαίτερα στην κατ' ισχίον άρθρωση. Η παροδική υμενίτιδα μπορεί να αποτελεί μια διαγνωστική πρόκληση. Το ιστορικό πυρετού, η απουσία παχυσαρκίας, η αυξημένη TKE και η αύξηση των λευκών αιμοσφαιριών ήταν ανεξάρτητα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια υπέρ σηπτικής αρθρίτιδας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της γονοκοκκικής αρθρίτιδας στηρίζεται κυρίως στη χορήγηση αντιβιοτικών και η χειρουργική θεραπεία πέραν της παρακεντησης σπάνια χρειάζεται. Οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά στο νοσοκομείο και να παραμένουν 1 με 2 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων ή για όλη την διάρκεια της θεραπείας για τους ασθενείς που δεν είναι σίγουρο ότι θα ολοκληρώσουν τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να επιστρέψουν μια εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας για επανεξέταση, που περιλαμβάνει ανάλυση του αρθρικού υγρού από τις προηγούμενα προσβληθείσες αρθρώσεις.

Στις ΗΠΑ περίπου το 30% των στελεχών του γονοκόκου είναι ανθεκτικά στην πενικιλίνη, στην τετρακυαλίνη ή και στα δύο⁵⁹. Για το λόγο αυτό το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention) των ΗΠΑ προτείνει να θεραπεύονται αρχικά οι ασθενείς με γονοκοκκική αρθρίτιδα με παρεντερική χορήγηση κεφτοιαξόνης (1 g ενδομιακά ή ενδοφλέβια, ανά ημέρα). Θεραπευτικά ισοδύναμες δόσεις άλλων ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών περιλαμβάνουν την κεφοταξίμη (1 g ενδοφλέβια κάθε

8 ώρες) ή την κεφτιξίοξίμη (1 g ενδοφλέβια κάθε 8 ώρες). Οι δερματικές βλάβες μπορεί να εμφανίζονται μέχρι και δύο μέρες μετά την έναρξη της αντιβίωσης. Την παρεντερική θεραπεία μπορεί να διαδεχτεί η από του στόματος θεραπεία χορηγώντας κινολόνη (ciprofloxacin 500 mg δύο φορές την ημέρα) ή κεφιξίμη (400 mg δύο φορές ημερησίως). Οι τετρακυλίνες και οι πενικιλίνες μπορεί να χορηγοποιηθούν μόνο εφόσον η καλλιέργεια δείξει ότι ο μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για 7-10 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων⁵⁸. Η εμφάνιση αντοχής στην κεφτοιαξόνη είναι σπάνια, ενώ η αντοχή στη σιπροφλοξίνη είναι 1,4%. Σε αλλεργία στην πενικιλίνη εναλλακτική αγωγή είναι οι κινολόνες. Σε περιοχές με υψηλά ποσοστά ταυτόχρονης λοίμωξης από γονόκοκκο και χλαμύδια τραχώματος μπορεί να προστίθεται εμπειρικά στο αρχικό σχήμα η δοξυκυλίνη ή αζιθρομυκίνη.

Χειρουργική θεραπεία σπάνια απαιτείται με εξαίρεση την αρχική διαγνωστική παρακεντηση. Η υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι συχνά ταχεία. Σε επίμονες όμως περιπτώσεις πρέπει να γίνονται επανηλειμένες παρακεντήσεις.

ABSTRACT

Metallidis S, Gogou V. Septic arthritis. Hell Iatr 2008, 74: 29-38.

Septic arthritis is a disease that affects one or more joints and is caused by a variety of microorganisms. It is the most common and serious infection of the joints and must be considered as a medical emergency because it can lead in very little time to the total destruction of the joint and serious motility disorders. The current review describes the signs and symptoms, the microbiology spectrum, the pathophysiology and treatment of septic arthritis in the modern era.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Morgan DS, Fisher D, Merianos A, Currie BJ. An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. Epidemiol Infect 1996, 117: 423-8.
2. Cooper C, Cawley MI. Bacterial arthritis in an English health district: a 10 year review. Ann Rheum Dis 1986, 45: 458-63.
3. Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Fiter J, et al. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a detailed analysis of 10 cases and literature review. Semin Arthritis Rheum 2000, 30: 121-6.
4. Goldenberg DL. Septic arthritis. Lancet 1998, 351: 197-202.

5. Ho G, Jr. Bacterial arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1993, 5: 449-53.
6. Goldenberg DL. Bacterial arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995, 7: 310-4.
7. Garcia-De La Torre I. Advances in the management of septic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003, 29: 61-75.
8. Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15: 527-44.
9. Fong SY, Tan JL. Septic arthritis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Ann Acad Med Singapore* 2004, 33: 228-34.
10. Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, Workowski K, Agudelo CA. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1997, 76: 284-94.
11. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 319-27.
12. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Pyogenic arthritis in adults. *Joint Bone Spine* 2000, 67: 11-21.
13. Ike RW. Bacterial arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998, 10: 330-4.
14. Dubost JJ, Fis I, Soubrier M, et al. Septic arthritis in rheumatoid polyarthritis. 24 cases and review of the literature. *Rev Rhum Ed Fr* 1994, 61: 153-65.
15. Stott NS. Review article: Paediatric bone and joint infection. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2001, 9: 83-90.
16. Kallarackal G, Lawson TM, Williams BD. Community-acquired septic arthritis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Rheumatology (Oxford)* 2000, 39: 1304-5.
17. Schattner A, Vosti KL. Bacterial arthritis due to beta-hemolytic streptococci of serogroups A, B, C, F, and G. Analysis of 23 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998, 77: 122-39.
18. Andersen K, Bennedbaek FN, Hansen BL. Septic arthritis in intravenous drug abuse. *Ugeskr Laeger* 1994, 156: 3876-80.
19. Kabak S, Halici M, Akcakus M, Cetin N, Narin N. Septic arthritis in patients followed-up in neonatal intensive care unit. *Pediatr Int* 2002, 44: 652-7.
20. Andersen K, Bennedbaek FN, Hansen BL. Septic arthritis. *Ugeskr Laeger* 1994, 156: 3871-5.
21. Shetty AK, Gedalia A. Septic arthritis in children. *Rheum Dis Clin North Am* 1998, 24: 287-304.
22. Glorion C. Septic arthritis in children]. *Rev Prat* 1994, 44: 2581-6.
23. Smith JW. Infectious arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 1990, 4: 523-38.
24. Kelly PJ. Bacterial arthritis in the adult. *Orthop Clin North Am* 1975, 6: 973-81.
25. Alicandri FP. Bacterial Arthritis: A Review. *Med Times* 1964, 92: 767-74.
26. Hambleton S, Berendt AR. Bone and joint infections in children. *Adv Exp Med Biol* 2004, 549: 47-62.
27. Murray PM. Septic arthritis of the hand and wrist. *Hand Clin* 1998, 14: 579-87, viii.
28. Brook I. Management of human and animal bite wounds: an overview. *Adv Skin Wound Care* 2005, 18: 197-203.
29. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 1990, 4: 409-32.
30. Gauthier T, Gerster JC, Chamot AM. Sternoclavicular septic arthritis. *Rev Med Suisse Romande* 1995, 115: 137-41.
31. Yood RA, Goldenberg DL. Sternoclavicular joint arthritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23: 232-9.
32. Ross JJ, Hu LT. Septic arthritis of the pubic symphysis: review of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003, 82: 340-5.
33. Sequeira W. Diseases of the pubic symphysis. *Semin Arthritis Rheum* 1986, 16: 11-21.
34. Dubost JJ, Fis I, Denis P, et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1993, 72: 296-310.
35. Epstein JH, Zimmermann B, 3rd, Ho G, Jr. Polyarticular septic arthritis. *J Rheumatol* 1986, 13: 1105-7.
36. Crowe M, Ashford K, Ispahani P. Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. *J Med Microbiol* 1996, 45: 302-9.
37. Lepore L, Randi M. Septic arthritis. *Pediatr Med Chir* 1990, 12: 443-6.
38. Pioro MH, Mandell BF. Septic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, 23: 239-58.
39. Gardner GC, Weisman MH. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a report of 13 cases and a review of the literature from the past 40 years. *Am J Med* 1990, 88: 503-11.
40. Aeschlimann A, Schlumpf U. Laboratory diagnosis of monoarthritis: how much, what for, when?. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993, 82: 419-27.
41. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, Trentham DE. Synovial fluid tests. What should be ordered? *Jama* 1990, 264: 1009-14.
42. Jerosch J. Acute joint infection-diagnosis and treatment. *Orthopade* 2004, 33: 1309-18, quiz 1319-20.
43. Dutrone H, Bocquentin F, Dupon M. Radiographic diagnosis in bone and joint infection management. *Med Mal Infect* 2004, 34: 257-63.
44. Ma LD, Frassica FJ, Bluemke DA, Fishman EK. CT and MRI evaluation of musculoskeletal infection. *Crit Rev Diagn Imaging* 1997, 38: 535-68.
45. Wyatt SH, Fishman EK. CT/MRI of musculoskeletal complications of AIDS. *Skeletal Radiol* 1995, 24: 481-8.
46. Learch TJ. Imaging of infectious arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2003, 7: 137-42.
47. Riegels-Nielsen P, Bruun BG, Jensen JS. Purulent arthritis. *Ugeskr Laeger* 1990, 152: 2420-2.
48. Schmid FR. New developments in bacterial arthritis. *Bull Rheum Dis* 1992, 41: 1-4.

49. *Broy SB, Schmid FR.* A comparison of medical drainage (needle aspiration) and surgical drainage (arthrotomy or arthroscopy) in the initial treatment of infected joints. *Clin Rheum Dis* 1986, 12: 501-22.
50. *Esterhai JL, Jr., Gelb I.* Adult septic arthritis. *Orthop Clin North Am* 1991, 22: 503-14.
51. *Awbrey BJ, Patel D.* Arthroscopic management of disorders of the knee. *Curr Opin Rheumatol* 1991, 3: 88-97.
52. *Ilahi OA, Al-Habbal GA, Bocell JR, Tullos HS, Huo MH.* Arthroscopic debridement of acute periprosthetic septic arthritis of the knee. *Arthroscopy* 2005, 21: 303-6.
53. *Smith SP, Thyoka M, Lavy CB, Pitani A.* Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi. A randomised, prospective study of aspiration versus arthrotomy and washout. *J Bone Joint Surg Br* 2002, 84: 1167-72.
54. *Hanssen AD.* Surgical treatment of septic arthritis and infected prostheses. *Curr Opin Rheumatol* 1990, 2: 154-9.
55. *Nakata MM, Lewis RP.* Anaerobic bacteria in bone and joint infections. *Rev Infect Dis* 1984, 6 Suppl 1: S165-70.
56. *Vinod MB, Matussek J, Curtis N, Graham HK, Carapetis JR.* Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002, 38: 363-7.
57. *Odio CM, Ramirez T, Arias G, et al.* Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22: 883-8.
58. *Bardin T.* Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003, 17: 201-8.
59. *De Seta F, Piccoli M, De Santo D, et al.* Sexually transmitted diseases in adolescence. *Minerva Ginecol* 2000, 52: 19-24.
60. *Eisenstein BI, Masi AT.* Disseminated gonococcal infection (DGI) and gonococcal arthritis (GCA): I. Bacteriology, epidemiology, host factors, pathogen factors, and pathology. *Semin Arthritis Rheum* 1981, 10: 155-72.
61. *Cucurull E, Espinoza LR.* Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998, 24: 305-22.
62. *Ram S, Mackinnon FG, Gulati S, et al.* The contrasting mechanisms of serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and group B *Neisseria meningitidis*. *Mol Immunol* 1999, 36: 915-28.
63. *Al-Suleiman SA, Grimes EM, Jonas HS.* Disseminated gonococcal infections. *Obstet Gynecol* 1983, 61: 48-51.
64. *Handsfield HH.* Disseminated gonococcal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1975, 18: 131-42.
65. *Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al.* Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 702-9.
66. *Angulo JM, Espinoza LR.* Gonococcal arthritis. *Compr Ther* 1999, 25: 155-62.

Αλληλογραφία:

Σ. Μεταλλίδης
Τμήμα Ασθμών
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Metallidis
Infectious Diseases Section
A Medical Department
AHEPA Hospital Aristotle University
1, S. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Χρόνιες πνευμονικές επιπτώσεις μετά από ανεμευλογιά επιπλακείσα με πνευμονία σε ενήλικες

Π.Α. Ανδρικάκος¹, Σ. Φλαμπουριάρης², Μ. Μυλωνάς³,
Θ. Παναγιωτακόπουλος², Π.Α. Δημόπουλος³

¹Ακτινολογικό Εργαστήριο,

²Α' Πνευμονολογική Κλινική, Ειδικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Δυτικής Ελλάδας

³Κλινικό Ακτινολογικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη των πνευμονικών βλαβών (οζιδίων), που οφείλονται σε επιπλοκή της ανεμευλογιάς με πνευμονία στην ώριμη ηλικία (χρόνια φάση) και η πιθανή επίπτωση στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών. Εξετάστηκαν οκτώ ασθενείς, που ανέφεραν στο ιστορικό τους νόσηση σε ώριμη ηλικία από ανεμευλογιά που είχε επιπλακεί με πνευμονία. Χρησιμοποιήθηκαν υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, συνδυαζόμενη με απλό αλγόριθμο, σπιρομετρικός και αιματολογικός έλεγχος. Η υπολογιστική τομο-

γραφία υψηλής ευκρίνειας ανέδειξε τα χαρακτηριστικά των οζιδίων που ήταν συμβατά με βλάβες τυχαίας κατανομής. Από τον κλινικό-εργαστηριακό έλεγχο δεν προέκυψαν ειδικά ευρήματα. Η χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας βοήθησε στην καλύτερη περιγραφή της εξέλιξης των οζιδίων και στην κατανόηση της εμφάνισης των αποτιτανώσεων. Δεν αποδείχθηκε επίπτωση στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών.
Ελλην Iatpr 2008, 74: 39 - 44.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεμευλογιά και ο έρπητας-ξωστήρας είναι οι δύο κλινικές μορφές της λοίμωξης από τον ίο της «ανεμευλογιάς-ξωστήρα», εκ των οποίων η μεν πρώτη είναι πρωτοπαθής νόσος σε άτομα που δεν έχουν εκτεθεί στον ίο, η δε δεύτερη αποτελεί αναξωπύρωσή της¹.

Ενώ η ανεμευλογιά είναι κατ' εξοχήν νόσημα της παιδικής ηλικίας, τα τελευταία χρόνια η συχνότητά της στους ενήλικες έχει διπλασιαστεί, γεγονός που οφείλεται είτε σε μικρότερη έκθεση στον ίο ή σε αυξημένη παθογένειά του^{2,3}. Οι ενήλικες, μετά την προσβολή τους από τη νόσο, παρουσιάζουν ευαισθησία στην εμφάνιση επιπλοκών και ιδιαίτερα της πνευμονίας^{4,5}. Η πνευμονία μπορεί να είναι ήπιας μορφής (16-33%) ή ασυμπτωματική (15%), ενώ γίνεται θανατηφόρα στο 20%

των περιπτώσεων, οι οποίες δεν αντιμετωπίζονται έγκαιρα και με κατάλληλη θεραπεία^{3,6,7}.

Παράγοντες που αυξάνουν το ποσοστό της πνευμονίας είναι το κάπνισμα⁸, η έκταση του εξανθήματος στην επιφάνεια του σώματος, η ανοσοκαταστολή και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια².

Η πνευμονία ως επιπλοκή στην ώριμη ηλικία, εμφανίζεται 1- 6 ημέρες μετά το εξάνθημα, με χαρακτηριστικά κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα (οξεία φάση)². Τα κλινικά ευρήματα υποχωρούν σε διάστημα 2-3 εβδομάδων. Οι ακτινολογικές βλάβες που συνίστανται σε πύκνωση, εικόνα θολής υάλου και οζίδια, εξαφανίζονται σταδιακά σε διάστημα 8 εβδομάδων⁹. Η παραμονή των οζιδίων πέραν των 2,5 μηνών κατατάσσει την ασθένεια στην υποξεία φάση ή ακόμα και στην χρόνια κεγ-

χροειδή⁴.

Σε ορισμένες περιπτώσεις τα πνευμονικά οξύδια απαντώνται και πέραν των 10 χρόνων, από την επιπλοκή της νόσου με πνευμονία, ενώ μερικά από αυτά αποτιτανώνονται μετά την πάροδο της πρώτης διετίας^{2,10}.

Η ανάδειξη των οξιδίων, η μελέτη των χαρακτήρων τους και η διαφορική διάγνωσή τους με απεικονιστικές μεθόδους, καθώς και η επίπτωση της παρουσίας τους στην αναπνευστική λειτουργία αποτελούν το αντικείμενο της εργασίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας πενταετίας προσήλθαν στο νοσοκομείο μας οκτώ ασθενείς, πέντε γυναίκες και τρεις άνδρες, ηλικίας 26-62 ετών. Από αυτούς οι έξι παρουσίαζαν ξηρό βήχα, δύσπνοια κυρίως στην ακόπωση και θωρακαλγία, ενώ οι άλλοι δύο εμπύρετο και πιο άνευθυνόταν. Κοινό στοιχείο σε όλους, ήταν η νόσησή τους σε ώριμη ηλικία από ανεμευλογιά που είχε επιτλακεί με πνευμονία (Πίν. 1).

Κανένας από αυτούς δεν ήταν ανοσοκατασταλμένος. Δύο ασθενείς ανέφεραν επαγγελματική απασχόληση υψηλού κινδύνου, ενώ οι υπόλοιποι έχι δεν ανέφεραν έκθεση σε περιβάλλον με αυξημένη ρύπανση. Πέντε ασθενείς ήταν καπνιστές: οι τέσσερις μετροί (10-20py) και ο ένας βαρύς (78py). Ο τελευταίος έπασχε από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σοβαρού βαθμού και αποκλείστηκε από τη μελέτη.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος, υπολογιστική τομογραφία (YT) και υψηλής ευχρίστειας YT. Για τη μελέτη των βασικών χαρακτηριστικών των οξιδίων, δηλαδή του εντοπισμού, της κατανομής και της ταξινόμησης τους σε περιλεμφικά, τυχαία και κεντρολοβιδιακά χρησιμοποιήθηκε, σε όλες τις περιπτώσεις, ο ίδιος τρόπος προσέγγισης με την μορφή απλού αλγορίθμου^{11,12}. Ο αλγόριθμος εφαρμόστηκε αρχικά στην εκτίμηση του υποϋπεξωκοτικού χώρου και των μεσολοβίων σχισμών. Δηλαδή, εάν αρκετά οξίδια εντοπίζονται στους χώρους αυτούς, το πρότυπο (pattern) χαρακτηρίζεται ως περιλεμφικό ή τυχαίο. Εάν ο αριθμός τους είναι μικρός το εύρημα δεν θεωρείται ειδικό. Η πλήρης απονοία οξιδίων στις θέσεις αυτές υποδηλώνει κεντρολοβιδιακό πρότυπο. Κριτήριο επίσης του τυχαίου προτύπου είναι η ταυτόχρονη παρουσία οξιδίων συμμετρικά και ισάριθμα στους δύο πνεύμονες.

Στη συνέχεια, έγινε εκτίμηση της παρουσίας ή απουσίας οξιδίων στον αξονικό και τον περιφερικό διάμεσο ιστό. Η απουσία οξιδίων σε αυτούς συνεπάγεται επίσης την κατάταξή τους σε τυχαίο πρότυπο.

Επόμενο κριτήριο ήταν η μορφολογία των οξιδίων. Αυ-

τά που είναι σαφώς περιγεγραμμένα και έχουν ομοιογενή ή μικτή υφή θεωρούνται κεντρολοβιδιακά ή τυχαίας κατανομής.

Ακολούθησε σπιρομετρικός έλεγχος προ και μετά βρογχοδιαστολής, που περιελάμβανε τον μέγιστο βίασια επιπέδωμενο όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο της εκπνοής (FEV1), την βίαση ζωτική χωρητικότητα (FVC), καθώς και το λόγο τους (FEV1/FVC). Έγινε επίσης έλεγχος της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (TLCO), βρογχοσκόπηση και αιματολογικές εξετάσεις (γενική αίματος, TKE, CRP, παράγοντες συμπληρώματος c3, c4, πλήρης βιοχημικός έλεγχος, καρκινικοί δείκτες, ανοσολογικός έλεγχος). Τέλος, έγινε καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια και μυκοβακτηριδίο της φυματίωσης, κυτταροδογική εξέταση πτυέλων και βρογχικών εκκρίσεων, καθώς και δερμοαντίδραση παντού. Αν και προτάθηκε σε όλους τους ασθενείς η διενέργεια διαβρογικής βιοψίας, που γίνεται σε παρουσία περιλεμφικών ή τυχαίας κατανομής οξιδίων¹², κανένας από αυτούς δε δέχθηκε.

Η κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος, απέκλεισαν δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

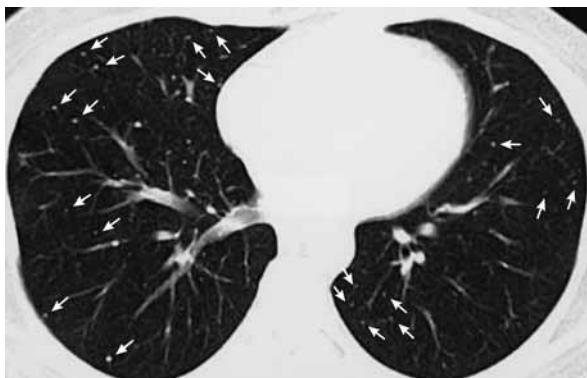
Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε διάσπαρτα αμφοτερόπλευρα οξιδία, με συμμετρική κατανομή. Στις πέντε από τις επτά περιπτώσεις τα οξιδία εντοπίζονται κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων. Ο αριθμός τους διέφερε από ασθενή σε ασθενή και το μέγεθός τους κυμαινόταν περί τα 5 χλστ. Το σχήμα τους ήταν συνήθως στρογγυλό και τα σαφή δριά τους γίνονταν οξεία όταν τα οξιδία έφεραν αποτιτανώσεις. Η ένταση της σκίασής τους ήταν διαφορετική ακόμα και μεταξύ οξιδίων του ίδιου ασθενούς.

Σε όλους τους ασθενείς η YT και η υψηλής ευκρίνειας YT επιβεβαίωσε τα ευρήματα της ακτινογραφίας. Η μέτρηση των διαστάσεων των οξιδίων ήταν ευχερόστερη και κυμαινόταν μεταξύ 2 και 7 χλστ. (Εικ. 1). Το σχήμα και το περίγραμμά τους ήταν όπως περιγράφηκε. Ορισμένα από αυτά είχαν πυκνότητα μαλακών μορίων, ενώ άλλα έφεραν αποτιτανώσεις διαφορετικού βαθμού. Οι αποτιτανώσεις καταλάμβαναν ολόκληρη την έκτασή τους ή μέρος της (Εικ. 2).

Ως προς την εντόπιση, σε όλες τις περιπτώσεις αρκετά οξιδία εντοπίστηκαν υποϋπεξωκοτικά, ενώ

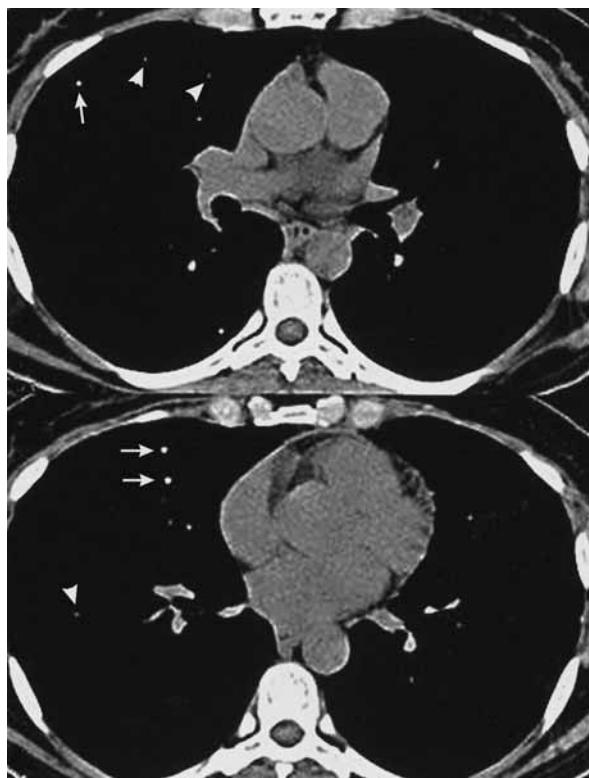
Πίνακας 1

	ΑΝΔΡΕΣ				ΓΥΝΑΙΚΕΣ			
Ηλικία	53	49	62	43	49	37	26	40
Ύψος (cm)	175	165	170	160	158	162	167	157
Βάρος (kg)	77	60	80	60	55	60	60	62
Έπι από πνευμονία	10	17	37	8	6	12	12	15

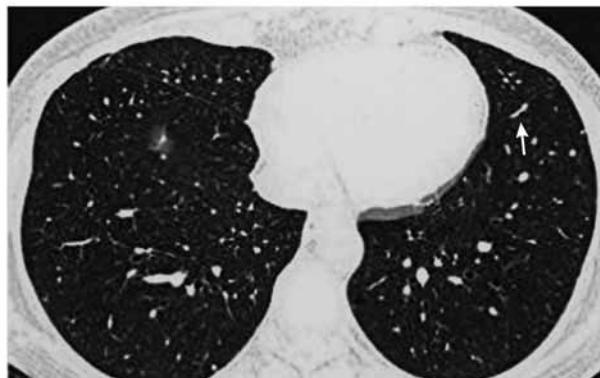
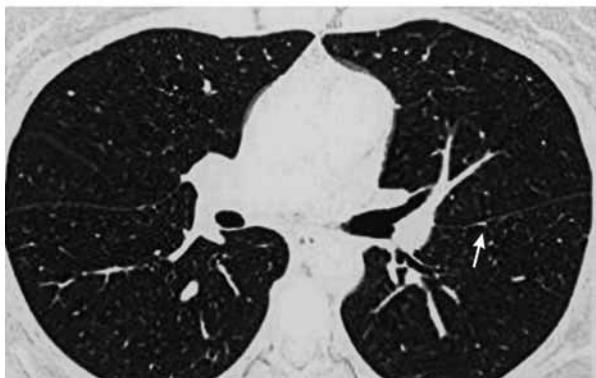
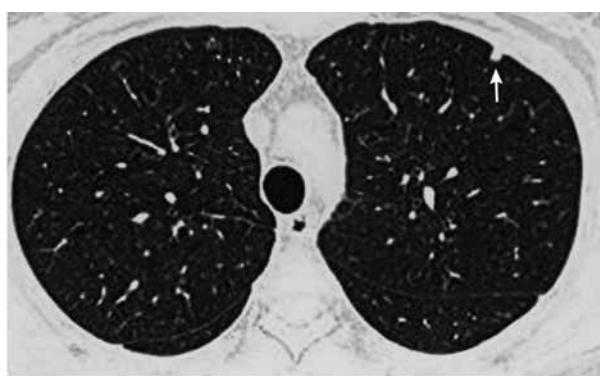
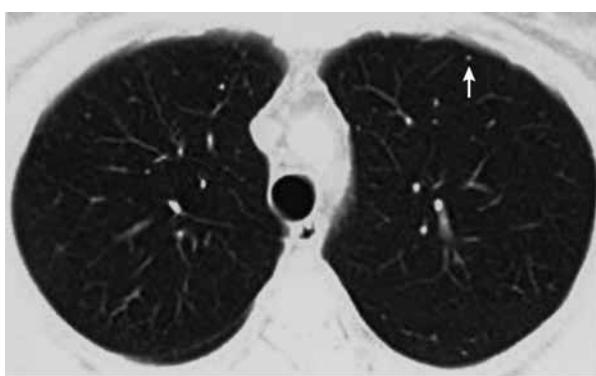


Εικ. 1. Παρατηρούνται πολλαπλά οξίδια με κυμανόμενη διάμετρο από μόλις διακριτό μέγεθος έως 7 χιλ.

συνυπήρχαν μερικά σε επαφή με τον υπεζωκότα που έφθαναν σε μέγεθος τα 10 χιλ. Σε τέσσερις περιπτώσεις, οξίδια βρέθηκαν επί των μεσολοβίων σχισμών, ενώ σε έναν ασθενή το οξίδιο επί της μεσολοβίου είχε τη μορφή πλάκας (Εικ. 3). Η κατανομή των οξιδίων δεν απέδειξε ιδιαιτερη σχέση με τα μικρά αγγεία και τα μεσολοβίδια διαφραγμάτια. Οι τρείς παλαιότεροι ασθενείς υποβλήθηκαν, κατά την παρακολούθησή τους και σε δεύτερη ΥΤ. Σε αυτούς, η συγκριτική μελέτη των δύο εξετάσε-



Εικ. 2. Εικονίζονται μαλακής συστάσεως οξοί (κεφαλές βελών) και επασθετωμένοι οξοί (βέλη).



Εικ. 3. Αναδεικνύονται οι διαφορετικές εντοπίσεις των οξιδίων: α) υπούπεζωκοτικά οξίδια, β) σε επαφή με τον υπεζωκότα, γ) επί της μεσολοβίου σχισμής, δ) επί της μεσολοβίου σχισμής με τη μορφή πλάκας.

ων έδειξε αύξηση του αριθμού των οξιδίων και σταδιακή εμφάνιση αποτιτανώσεων σε πολλά από αυτά.

Οι αιματολογικές εξετάσεις ήταν φυσιολογικές. Η δερμοαντίδραση mantoux (10TU) ήταν σε όλους αρνητική.

Στον σπιρομετρικό έλεγχο, μόνο σε δύο ασθενείς, εκ των οποίων ο ένας ήταν καπνιστής, παρατηρήθηκαν μικτού τύπου διαταραχές του αερισμού. Η δοκιμασία βρογχοδιαστολής ήταν σε όλους αρνητική.

Σε τέσσερις ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση της διαχυτικής ικανότητας για το CO με τη μέθοδο της μιας αναπνοής, που κυμαινόταν από 26,2% έως και 66,4%. Από αυτούς τρεις ήταν καπνιστές, οι δύο δέ είχαν επαγγελματική απασχόληση υψηλού κινδύνου, στοιχεία που δεν επέτρεψαν την απόδοση της μείωσης αποκλειστικά στις ανευρεθείσες πνευμονικές βλάβες. Τη μεγαλύτερη μείωση της διαχυτικής ικανότητας (26,2%) που παρατηρήθηκε, την παρουσίαζε ο τέταρτος ασθενής και θα μπορούσε να αποδοθεί στις πνευμονικές βλάβες.

Στους υπόλοιπους τρεις (εκ των οποίων ο ένας καπνιστής), η δοκιμασία ήταν φυσιολογική και κυμαινόταν από 86%-91%. Οι υπόλοιπες παραγόμενοι των στατικών και δυναμικών όγκων ήταν φυσιολογικές.

Διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων του αρτηριακού αίματος δεν παρατηρήθηκαν. Ο βρογχοσκοπικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Η κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων ήταν αρνητική για κακοήθεια και η καλλιέργειά τους για κοινά μικρόβια έδειξε φυσιολογική χλωρίδα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σημαντική βοήθεια στον προσανατολισμό της διάγνωσης προσέφερε η λήψη του ιστορικού, κατά την οποία οι ασθενείς στο σύνολό τους, ανέφεραν το γεγονός της προηγηθείσας ανεμευλογιάς σε ώριμη ηλικία που είχε επιπλακεί με πνευμονία.

Ανάλογη δεν ήταν η βοήθεια των κλινικών συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, με τα οποία προσήλθαν οι ασθενείς, παρ' όλον ότι ήταν σε όλους σχεδόν τα ίδια. Μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου, τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων, της βρογχοσκόπησης, της κυτταρολογικής εξέτασης των πτυέλων και τα σπιρομετρικά δεδομένα δε συσχετίστηκαν με την προσβολή από την ανεμευλογιά, παρά μόνον στον έναν. Στους πέντε ασθενείς, η συμπτωματολογία αποδόθηκε σε παρόξυνη χρόνιας βρογχίτιδας, ενώ στους υπό-

λοιπους δύο σε κοινή λοίμωξη του αναπνευστικού.

Η άρνηση όλων στη λήψη βιοπτικού υλικού, κατά την βρογχοσκόπηση, δεν επέτρεψε την μελέτη των ιστολογικών χαρακτήρων των οξιδίων. Συνεπώς, οι λίγες παθολογοανατομικές αναφορές στην βιβλιογραφία που περιγράφουν τα οξιδία να έχουν διάμετρο λίγων χιλιοστών, να είναι μερικώς αποτιτανωμένα, να έχουν νεκρωτική εστία στο κέντρο τους και να περιβάλλονται από δακτύλιο ινώδους ιστού στον οποίο μπορεί να παρατηρηθούν μονοπύρηνα κύτταρα¹³, δεν κατέστη δυνατόν να συγκριθούν παρά μόνο με τα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου των περιπτώσεών μας. Πραγματικά, τα οξιδία της χρόνιας φάσης είχαν, όπως περιγράφηκε, αραιή αμφοτερόπλευρη και συμμετρική κατανομή και διαχωρίζονταν σαφώς από το υγιές πνευμονικό παρέγχυμα. Χαρακτηριστικά τους ήταν ο εντοπισμός τους στις βάσεις των πνευμόνων και η απουσία τους από τις κορυφές, όπως έχει περιγραφεί⁹.

Η υψηλής ευκρινείας YT, σε συνδυασμό με τον απλό αλγόριθμο, προσέφερε τη μεγαλύτερη βοήθεια στην περιγραφή των χαρακτηριστικών και την κατάταξη των οξιδίων. Τα οξιδία βρέθηκαν να έχουν σχέση με τις υπεξωκοτικές επιφάνειες και τις μεσολόβιες σχισμές, εύρημα που αναφέρουν και άλλοι συγγραφείς^{11,12}. Αντιθέτως, στις περιπτώσεις μας δεν αποδείχθηκε η περιγραφόμενη σχέση των οξιδίων με τα μικρά αγγεία και τα μεσολοβίδια διαφραγμάτια^{11,12}. Η άμεση σχέση όλων των μεγαλυτέρων οξιδίων με τον υπεξωκότα συμφωνεί με τις περιγραφές προηγουμένων εργασιών^{13,14}.

Στην απλή ακτινογραφία θώρακος και με μεγαλύτερη ευαισθησία και ακρίβεια στην υψηλής ευκρινείας YT, αναδείχθηκε η συνύπαρξη μαλακών και αποτιτανωμένων οξιδίων στον ίδιο πνεύμονα, όπως εργασίες με νεκροτομικό υλικό έχουν αποδείξει^{9,13}.

Τα άνισα χρονικά διαστήματα που μεσολάβησαν, από την επιπλοκή της πνευμονίας μέχρι την προσέλευση των ασθενών, όπως συμπεραίνεται από το ιστορικό και την παρακολούθηση τους, συνήγορει υπέρ μίας διαδικασίας αποτιτάνωσης των μαλακών οξιδίων που συνεχίζεται για χρόνια. Η διαδικασία αυτή επιβεβαιώνεται από την αύξηση της πυκνότητάς τους, που παρατηρήθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις, με την πάροδο του χρόνου, εύρημα που έχει ήδη περιγραφεί από προηγουμένους συγγραφείς¹⁵. Είναι πολύ πιθανόν, τα οξιδία να είναι εστιακές παρεγχυματικές βλάβες, συνδε-

δεμένες με την προηγηθείσα φλεγμονή, που αποτινάνονται προοδευτικά. Η παρακολούθηση τριών ασθενών μας και ο επανέλεγχός τους με υψηλής ευκρινείας YT, πέραν της εξέλιξης των αποτιτανώσεων έδειξε και την αύξηση του αριθμού των οξιδίων, εύρημα που συμφωνεί με προηγούμενες εργασίες^{4,9,10}.

Παρά τη λεπτομερή ανάλυση των χαρακτήρων των οξιδίων που έχει γίνει στις λίγες αναφορές στο θέμα, η διαφορική διάγνωσή τους παραμένει δύσκολη. Σε αυτήν πρέπει να συμπεριληφθούν έξι τουλάχιστον παθήσεις που εμφανίζονται με οξιδία τυχαίας κατανομής στο πνευμονικό παρέγχυμα, ενώ πρέπει να ληφθεί υπόψιν και η παρουσία ή όχι αποτιτανώσεων. Η κεγχροειδής φυματίωση απεικονίζεται με τη μορφή οξιδίων με σαφή όρια, διαμέτρου λίγων χιλιοστών, πλησίον μικρών αγγείων, τα οποία είναι ομοιόμορφα κατανευμένα σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία και είναι σπανιότατα αποτιτανωμένα^{4,16}. Οι κεγχροειδείς μυκητιασικές φλεγμονές (π.χ. κοκκιοειδομήκωση) παρουσιάζονται επίσης με τη μορφή σαφών οξιδίων λίγων χιλιοστών, που είναι όλα αποτιτανωμένα^{4,16}. Οι αιματογενείς μεταστάσεις εμφανίζονται ως εξαιρετικά αφορισμένα οξιδία, πλησίον μικρών αγγείων, συνήθως χωρίς αποτιτανώσεις¹⁷. Στην ιστοπλάσμωση, τα οξιδία δεν είναι διακριτά από αυτά της επιπλακείσας με πνευμονία ανεμευλογιάς, έχουν όμως σχετικά μεγαλύτερο μέγεθος και αποτιτανώνονται αρκετά έτη μετά την οξεία φάση^{4,9,14,18}. Η σαρκοειδωση πέραν της κλασικής απεικόνισης, εμφανίζεται και με πολυνάριθμα συρρέοντα οξιδία σαφώς περιγεγραμμένα ή μη, χωρίς νεκρώσεις ή αποτιτανώσεις, ενώ η κατανομή τους είναι τυχαία και ασύμμετρη^{4,13,19}. Τέλος, η σιλίκωση εμφανίζεται με διάχυτα, συμμετρικά και αμφοτερόπλευρα οξιδία τυχαίας κατανομής, εκτός της κλασικής περιλεμφικής εικόνας^{19,20}. Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι η διαφορική διαγνωστική μπορεί να στηριχθεί στην τυχαία κατανομή των οξιδίων και στη βραδεία, προοδευτική και παρατεταμένη εμφάνιση αποτιτανώσεων σε αρχικά «μαλακά» πνευμονικά οξιδία, σύμφωνα με τις παρατηρήσεις μας.

Ορισμένοι συγγραφείς³ υποστηρίζουν ότι η επιπλακείσα με πνευμονία ανεμευλογιά στην ώριμη ηλικία και οι άλλοισεις της στη χρόνια φάση μπορεί να συσχετιστούν με αρχόμενο διάμεσο περιοριστικό νόσημα. Οι παρατηρήσεις μας, επίσης, δεν επιβεβαίωσαν με σαφήνεια ανάλογη επίπτωση στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών αυτών.

ABSTRACT

Andrikakos PA, Flabouriaris S, Mylona M, Panagiotakopoulos Th, Dimopoulos PA. Chronic pulmonary repercussions of chickenpox complicated with pneumonia, in adults. Hell Iatr 2008, 74: 39-44

Purpose of the study is to describe the evolution of the pulmonary lesions (nodules) observed in adult patients, who have had chickenpox complicated with pneumonia, and their effect in lung function. Eight patients who had been infected by chickenpox and, consequently, by pneumonia, in adult life, were included in the study. High Resolution Computed Tomography in association with a simple algorithm, spirometry, and blood tests were done. High Resolution Computed Tomography revealed several characteristics of the nodules. Clinical and laboratory examination yielded no specific findings. High Resolution Computed Tomography described accurately the different appearances of the nodules and helped the understanding of the extent and progress of their calcifications. No repercuSSION in lung function was detected.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kim JS, Ryu CW, Lee SI, Sung DW, Park CK. High Resolution CT Findings of Varicella - Zoster Pneumonia. AJR 1999, 172 : 113-6.
2. Mohsen AH, Mc Kendrick M. Varicella pneumonia in adults. Eur Respir J 2003, 21: 886-91.
3. Mohsen AH, Peck RJ, Mason Z, Mattock L, Mc Kendrick MW. Lung function tests and risk factors for pneumonia in adults with chickenpox. Thorax 2001, 56: 796-9.
4. Sargent EN, Carson MJ, Reilly E.D. Roentgenographic manifestations of varicella pneumonia with postmortem correlation. AJR 1966, 98,2: 305-17.
5. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. Radiographics 2002, 22: S137-S149.
6. Gogos CA, Bassaris HP, Vagenakis AG. Varicella pneumonia in adults. A review of pulmonary manifestations, risk factors and treatment. Respiration 1992, 59 (6): 339-43.
7. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. BMJ 2001, 323: 1091-3.
8. Gomez G, Aranguena G, Perez G, Fernandez R, Rozas F, Martinez C. Varicella pneumonia in the previously healthy adult. An Med Interna 1999, 16(2): 83-6.
9. Knyvett AF. The pulmonary lesions of chickenpox. QJM 1966, 139: 313-23.
10. Picken G, Booth AJ, Williams MV. Case report: the pulmonary lesions of chickenpox pneumonia revised. Br J Radiol 1994, 67(799): 659-60.

11. *Webb R, Muller N, Naidich D.* Algorithmic approach to nodule localization and diagnosis. High Resolution CT of the Lung. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001: 120-4.
12. *Gruden J, Webb WR, Naidich DP, Mc Guinness G.* Multinodular Disease: Anatomic localization at Thin – Section CT – Multireader Evaluation of a Simple Algorithm. *Radiology* 1999, 210: 711-20.
13. *Meyer B, Stalder H, Wegmann W.* Persistent pulmonary granulomas after recovery from varicella pneumonia. *Chest* 1986, 89(3): 457-9.
14. *Raider L.* Calcification in Chickenpox Pneumonia. *Chest* 1971, 60(5): 504-7.
15. *Brown K, Forbman DM, Aberle D, Batra P, Young D.* Intrathoracic calcifications: Radiographic features and differential diagnoses. *RadioGraphics* 1994, 14: 1247-61.
16. *Felson B.* Wide spread parenchymal calcifications. *Chest Roentgenology*. Philadelphia: W.B. Saunders co. 1973: 474.
17. *Chan E, Morales D, Welsh C, Mc Dermott M, Schwarz M.* Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165(12): 1654-69.
18. *Gurney J, Conces D.* Pulmonary histoplasmosis. *Radiology* 1996, 199: 297-306.
19. *Grenier Ph, Valeyre D, Cluzel Ph, Brauner M, Lenoir St, Chastang Cl.* Chronic diffuse interstitial lung disease: Diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991, 179: 123-32.
20. *Webb R, Muller N, Naidich D.* Nodules and nodular opacities. High Resolution CT of the Lung. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001: 100-1.

Αλληλογραφία:

Π.Α. Ανδρικάκος

Ειδικό Νοσοκομείο Νοσημάτων

Θώρακος Δυτικής Ελλάδος

Γηροκομείου 118

Πάτρα

Corresponding author:

P.A. Andriakakos

Radiology Laboratory

Special Chest Hospital of West Greece

118, Girokomiou Str.

Patra, Greece

Επίδραση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου στη θετική συσχέτιση επιπέδων αλδοστερόνης και διάρκειας συστολής αριστερής κοιλίας, σε φυσιολογικά και αθηροσκληρωτικά κουνέλια*

Κ. Καλλαράς¹, Β. Στεργίου-Μιχαηλίδου¹, Μ. Καραμούζης²,
Γ. Μπάμπας¹, Θ. Ζαραμπούκας³

Εργαστήρια ¹Πειραματικής Φυσιολογίας, ²Βιολογικής Χημείας και
³Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η αλδοστερόνη εκτός των γνωστών γονιδιακών επιδράσεων [νεφρικών και καρδιακών (ίνωση και διάταση)] έχει και μη γονιδιακές δράσεις, όπως αύξηση της διάρκειας μονοφασικού μυοκαρδιακού δυναμικού δράσης. Επειδή ο χρόνος μυοκαρδιακής σύσπασης διαρκεί όσο και το δυναμικό, συσχετίσθηκε με τα επίπεδα αλδοστερόνης σε 10 φυσιολογικά και 10 υπερχοληστερολαιμικά, ηπίως αθηροσκληρωτικά, αρσενικά λευκά κουνέλια (NZW) (διατροφή επί μήνα με τροφή εμπλουτισμένη με 2% χοληστερόλη και 6% αραβοσιτέλαιο), στο πλαίσιο έρευνας της επίδρασης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) στην αθηροσκλήρωση. Κάθε ομάδα περιελάβε δύο υποομάδες των 5 ζώων. Από την καμπτύλη πίεσης της αριστερής κοιλίας (AK) υπολογίσθηκαν η μέγιστη και η ελάχιστη ανά μονάδα χρόνου μεταβολή της πίεσης στην AK (LVmaxdp/dt και LVmindp/dt) και μετρήθηκε ο χρόνος κοιλιακής συστολής Δd (χρονική απόσταση μεταξύ LV maxdp/dt

dt και LVmindp/dt). Αιμοληφίες και καταγραφές έγιναν σε 0 min και 20, 40 και 60 min μετά από χορήγηση επί 20 min είτε 5 ml φυσιολογικού ορού (ΦΟ), είτε 0,2 µg/kg/min hANP σε 5 ml ΦΟ. Η αθηροσκλήρωση προκάλεσε αύξηση της Δd ($p=0,01$) και μη στατιστικά σημαντική αύξηση της αλδοστερόνης κατά 32,4%. Το ANP ελάττωσε την αλδοστερόνη, ανεξάρτητα από την ομάδα, στα 40 min ($p<0,1$) και στα 60 min ($p<0,05$), ενώ δεν επηρέασε τη Δd. Διαπιστώθηκε θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ αλδοστερόνης και Δd ($r^2=0,23$, $p=0,0001$). Το ANP αυξάνει ($p=0,017$) την κλίση της συσχέτισης στους λήπτες ANP, σε σχέση με τους λήπτες ΦΟ, δηλ. ίδια διάρκεια συστολής αντιστοιχεί, παρουσία ANP, σε μικρότερα επίπεδα αλδοστερόνης. Τα ευρήματα οδηγούν εμφέσως στο συμπέρασμα ότι η αλδοστερόνη αυξάνει τη διάρκεια μυοκαρδιακής συστολής και ότι το ANP έχει ευνοϊκή επίδραση στη συσχέτιση. Ελλην Ιατρ 2008, 74: 45 - 53.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αλδοστερόνη (Aldo) εκτός των γνωστών διά μέσου του γονιδιώματος εξασκούμενων (genomically mediated) επιδράσεων [νεφρικών και καρδιακών (ίνωση και διάταση)]^{1,2} έχει και μη διά μέσου του γονιδιώματος εξασκούμενες (nongenomically

mediated) δράσεις³⁻⁷, όπως ελάττωση του ρυθμού επαναπόλωσης των κολπικών μυοκαρδιακών ινών⁷ και αύξηση της διάρκειας του μονοφασικού κολπικού μυοκαρδιακού δυναμικού δράσης⁸. Στο πλαίσιο έρευνας της επίδρασης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) σε καρδιαγγειακές

*Η εργασία βραβεύθηκε στο 22ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο (19-21/4/2007, Θεσσαλονίκη).

παραμέτρους και στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτεν-σίνης-αλδοστερόνης σε φυσιολογικά και υπερλιπιδαιμικά ηπίως αθηροσκληρωτικά, αρσενικά λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας (NZW) διαπιστώσαμε κατά τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, ως τυχαίο εύρημα, θετική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου κοιλιακής μυοκαρδιακής σύσπασης και των επιπέδων Aldo, η οποία δεν φαίνεται να αναφέρεται έως τώρα στη βιβλιογραφία.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται αναλυτικά το πειραματικό πρωτόκολλο με τα ευρήματα και τα στατιστικά αποτελέσματα που μας οδήγησαν στην παραπάνω συσχέτιση και επιχειρείται η ερμηνεία της με βάση τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών για τις δράσεις της Aldo.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

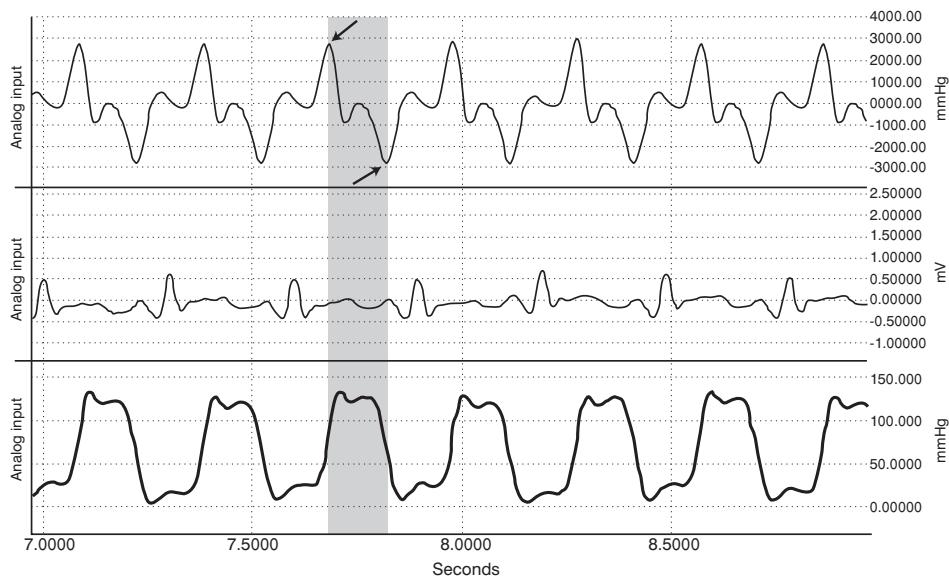
Χρησιμοποιήθηκαν 10 φυσιολογικά και 10 υπερλιπιδαιμικά λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας (NZW) με σωματικό βάρος (ΒΣ): 3544 ± 400 g και αιματοκρίτη (Ηt): $35 \pm 5\%$ ($\bar{x} \pm SD$). Τα πειραματόζωα διατηρούνταν σε ειδικά μεταλλικά δικτυωτά κλουβιά στις συνθήκες του εργαστηρίου και ελάμβαναν τροφή (ειδικό φύραμα) και ύδωρ ad libitum. Η ημερήσια πρόσδιλη ψηφή Na^+ υπολογίσθηκε στις κυμανδύταν από 23-30 mEq λαμβανομένου υπόψη ότι η μέση ημερήσια κατανάλωση τροφής ανά ξώο είναι 150-200 g και η περιεκτικότητά της σε Na^+ : 0,35%. Δέκα από τα πειραματόζωα διατηρήθηκαν επί τέσσερις εβδομάδες με συνήθεις βώλους (pellets) τροφής αναμεμγμένης με 2% χοληστερόλη (σκόνη, εταιρείας Dolder®/Switzerland) και 6% αραβοσιτέλαιο ώστε να καταστούν υπερλιπιδαιμικά-αθηροσκληρωτικά. Υπό αναισθησία με ουρεθάνη^{*} (1,5 g/kg ΒΣ) έγινε καθετηριασμός της αριστερής κοιλίας (διά μέσου της δεξιάς κοινής καρωτίδας) και της αριστερής κοινής καρωτίδας για καταγραφή της πίεσης της αριστερής κοιλίας (ΠΑΚ) και της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) αντιστοίχως, με σύγχρονη καταγραφή ΗΚΓ (κλασική απαγωγή II). Το γεγονός ότι απολινώνεται το πρόσο τον εγκέφαλο τημήμα και των δύο κοινών καρωτίδων δε δημιουργεί πρόβλημα, δεδομένου ότι η καθετηριασμός και των δύο καρωτίδων στο ίδιο πειραματόζωο δεν συνοδεύεται από νευρολογικές διαταραχές λόγω καλά αναπτυγμένης σπονδυλοβασικής κυκλοφορίας¹¹. Καθετηριάσθηκε επίσης η έξω σφαγίτιδα (που επικοινωνεί με την δ. κρανιακή κοιλή φλέβα) για μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) καθώς και για αιμοληφίες προς μέτρηση των επιπέδων των λιπιδίων, του ANP και της αλδοστερόνης (Aldo). Οι ενδοαγγειακοί καθετήρες που χρησιμοποιήθηκαν για την κοιλία, την καρωτίδα και τη σφαγίτιδα ήταν βρεφικοί, ρινογαστρικοί ακτινοσκιεροί 6CH (Pharmaplast®), η βατότητα των οποίων διατηρούνταν με ιηταρινισμένο φυσιολογικό ορό (ΦΟ) (ηταρίνη 1000 U/ml). Η καρωτιδική ΑΠ και η ΠΑΚ καταγράφονταν διά μέσου μηχανομετατροπέων πίεσης Gould P23XL σε Vital Signs Monitor (Physiocontrol® VSM4), ενώ για την καταγραφή της ΚΦΠ χρησιμοποιήθηκε μηχανομετατροπέας TSD 104A

της Biopac®. Η σύλλογή και αποθήκευση των δεδομένων γινόταν με τη βοήθεια του συστήματος MP100 Work Station for Windows (MP100WSW) της Biopac®. Όλες οι πιέσεις και το ΗΚΓ καταγράφονταν για χρονικό διάστημα 15 sec με συχνότητα δειγματοληψίας 200 δειγματα /sec.

Από τις καταγραφές του ΗΚΓ και των πιέσεων μετρήθηκαν ή/και υπολογίσθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού Acqknowledge 3.2.4. της Biopac® παράμετροι λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, καθώς και η αρτηριακή πίεση της καρωτίδας. Προηγήθηκε αφαίρεση των παρασίτων του ΗΚΓ με τη χρήση κατωπερατού φιλτρου πεπερασμένης κρουστικής απόκρουσης (Low Pass Finite Impulse Response [FIR] filters) Blackman -67db (αποκόπτουσα συχνότητα - cut off frequency 20Hz). Η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ): υπολογίσθηκε ως μέση ΚΣ (με τη χρήση του λογισμικού) από τη σάρωση του ιστοριδάματος της ΚΣ (για το χρονικό διάστημα των 15sec της καταγραφής) που εξήχθη από το ΗΚΓ. Από την καταγραφή της πίεσης της αριστερής κοιλίας υπολογίσθηκε η πρώτη παράγωγος (dp/dt) της πίεσης και απεικονίσθηκε ως νέα καταγραφή. Από αυτήν καταμετρήθηκαν με σάρωση των 15 sec οι τιμές όλων των θετικών μέγιστων κορυφών (max positive peaks) και υπολογίσθηκε η μέγιστη ανά μονάδα χρόνου μεταβολή της πίεσης στην αριστερή κοιλία (LVmaxdp/dt) ως ο μέσος όρος των τιμών (Εικ. 1). Η LVmaxdp/dt αποτελεί δείκτη της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας κατά τη φάση της ισογκωμετρικής συστολής (τάσης)¹². Κατά τον ίδιο τρόπο με την LVmaxdp/dt υπολογίσθηκε η ελάχιστη ανά μονάδα χρόνου μεταβολή της πίεσης στην αριστερή κοιλία (LVmindp/dt) (Εικ. 1), η οποία αποτελεί παράμετρο της ισογκωμετρικής χαλασης¹³. Υπολογίσθηκε επίσης το χρονικό διάστημα μεταξύ LVmaxdp/dt και LVmindp/dt (Δd), το οποίο αντιπροσωπεύει το χρόνο κοιλιακής συστολής¹⁴ (Εικ. 1). Ως Δd θεωρήθηκε η μέση τιμή των Δd 5 διαδοχικών καρδιακών κύκλων. Η συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) της καρωτίδας υπολογίσθηκαν με τη χρήση του λογισμικού ως η μέση μέγιστη (ΣΑΠ) και η μέση ελάχιστη ΔΑΠ στα 15 sec της καταγραφής. Η μέση (ΜΑΠ) αρτηριακή πίεση υπολογίσθηκε από το πλήριο του ολοκληρωμάτος του σφυγμογραφήματος διά της διάρκειας του καρδιακού κύκλου.

Οι αιμοληφίες και οι οι καταγραφές διενεργούνταν σε χρόνους 0 min (μάρτυρες) και 20, 40, 60 min μετά από ΕΦ χρονήγμηση επί 20 min είτε 0,2 μ g/kg/min hANP (human ANP, Sigma®, Lot 47 H07481) σε 5 ml φυσιολογικού ορού (ΦΟ) είτε μόνο 5 ml ΦΟ (μάρτυρες). Η χρονήγμηση τόσο του ΦΟ όσο και του ANP γινόταν με τη χρήση αντίτιας συνεχούς εγχύσεως "kd Scientific". Αιμοληφίες (3 ml) γινόταν για μέτρηση των λιπιδίων καθώς και των επιπέδων του ANP και της Aldo. Για τη μέτρηση του ANP το αίμα συλλεγόταν από το φλεβοκαθετήρα της σφαγίτιδας με προψυγμένη σύριγγα και τοποθετούνταν σε σωληνάρια πολυπροπυλενίου εμβιθισμένα σε πάγο, τα οποία περιείχαν K₃EDTA (1 mg/ml αιματος) και αναστολέα πρωτεασών απροτινίνη (Trasylol®) (500 U/ml αιματος = 50 μ l Trasylol/ml αιματος). Το συλλεχθέν αίμα στη συνέχεια φυγοκεντρούνταν για 15 min σε 1040 g σε θερμοκρασία 4°C σε ψυχόμενη φυγόκεντρο Biofreeze 15R (Heraeus Sepatech®). Το υπεροχείμενο πλάσμα αφαιρούνταν και τοποθετούνταν σε δοκιμαστικά σωληνάρια, τα οποία διατηρούνταν στους -70°C με σκοπό τη μετέπειτα χρη-

* Η ουρεθάνη προκαλεί σταθερό επίπεδο αναισθησίας για 5-6 ώρες και έχει ευρύτερα όρια ασφάλειας σε σχέση με την πεντοβαρβιτάλη⁹. Το επίπεδο της χειρουργικής αναισθησίας χαρακτηρίζεται από διατήρηση των καρδιοαγγειακών αντανακλαστικών. Ο τόνος του ΦΝΣ που ελέγχει τις καρδιοαγγειακές παραμέτρους ηρεμίας διατηρείται ενεργός¹⁰.



Εικ. 1. Υπολογισμός της καμπύλης dp/dt (άνω καμπύλη) από την καμπύλη πίεσης της αρ. κοιλίας. Φαίνεται η $LVmaxdp/dt$ (άνω βέλος) και η $LVmindp/dt$ (κάτω βέλος). Η σκιασμένη περιοχή αντιστοιχεί στο χρόνο Δd .

σημειώσεις τους για προσδιορισμό των επιπέδων του ANP και της Aldo.

Επακολουθούσε ανασύσταση των εμμέρφων συστατικών του φυγοκεντρημένου αίματος με φυσιολογικό ορό μέχρι τελικού όγκου 3 ml. Το ανασυσταθέν αυτό αίμα επιστρέφοταν στην κυκλοφορία του πειραματοζώου 5 min περίπου πριν από την επόμενη καταγραφή και αιμοληψία, με σκοπό τον μη επηρεασμό του αιματοκρίτη από την αιμοληψία.

Για τη μέτρηση των λιπιδίων μετά το χρονικό διάστημα των 4 εβδομάδων διατροφής και πριν από την πειραματική διαδικασία χρησιμοποιήθηκαν οροί από τα δείγματα αίματος που λαμβανόταν από τον καθετήρα της σφαγίτιδας σε χρόνο 0 min και εφαρμόσθηκαν οι συνήθεις βιοχημικές μέθοδοι (ποσοτικός προσδιορισμός σε βιοχημικό αναλυτή).

Για τη μέτρηση του ANP χρησιμοποιήθηκαν τυποποιημένα αντιδραστήρια (human ANP (1-28) RIA kit) της εταιρείας Bachem® (πρώην Peninsula®) με τα εξής χαρακτηριστικά: ειδικότητα 100% για hANP και κονίκλειο ANP (προσπική επικοινωνία, Bachem® UK Ltd, 2005), δεδομένου ότι το κονίκλειο διαφέρει από το ανθρώπειο μόνο κατά 1 αιμονοξύ (ισολευκήν αντί μεθιεονίνης στη θέση 12)¹⁵, ευαισθησία: 5 pg/σωληνάριο. Η ακοίβεια (επαναληψιμότητα) της μεθόδου ήταν πολύ καλή. Ο συντελεστής μεταβλητότητας CV% με αντιδραστήρια της ίδιας συσκευασίας ήταν 6,5% (intrassay variation) και με διαφορετικής 10,5% (interassay variation). Η μεθόδος περιλαμβάνει συνδυασμό χρωματογραφίας αντίστροφης φάσης και οραδιοανοσολογικής μεθόδου. Για το χρωματογραφικό καθαρισμό, εμπλουτισμό και απομόνωση του ANP χρησιμοποιήθηκαν χρωματογραφικές στήλες C-18 (SEP columns RISK-SEPCOL-1, Peninsula Laboratories, INC).

Για τη μέτρηση της Aldo χρησιμοποιήθηκαν τυποποιημένα αντιδραστήρια (RIA kits) της εταιρείας Radim® με τα εξής χαρακτηριστικά: ειδικότητα 100% για Aldo, ευαισθησία: 8,8 pg/σωληνάριο. Η ακοίβεια (επαναληψιμότητα) της μεθόδου ήταν πολύ καλή. Ο συντελεστής μεταβλητότητας CV% με αντιδραστήρια της ίδιας συσκευασίας ήταν 6,6% (intrassay variation) και με διαφορετικής 8,4% (interassay variation).

Μετά το τέλος του πειράματος τα ζώα θυσιάζονταν με θανατηφόρα δόση ουρεθάνης και λαμβάνονταν δακτύλιοι

ανιούσας αιοτής για ιστολογική εξέταση. Για τη χρώση των παρασκευασμάτων χρησιμοποιήθηκαν χρώσεις αιματοξύλινης-εωδίνης, Masson, ανοσοϊστοχημική για CD68 (μονοκλωνικό αντίσωμα που αντιδρά με αντιγόνο 110 kd των μονοκυττάρων/μακροφάγων) και ανοσοϊστοχημική για ακτίνη λειών μυϊκών ινών.

Όλα τα πειράματα γίνονταν στην ίδια χρονική περίοδο του 24ώρου, μεταξύ 10.00 και 14.00 ώρας. Το πειραματικό πρωτόκολλο είχε εγκριθεί από την Διεύθυνση Κτηνιατρικής Θεσ/νίκης ως σύμφωνο με την οδηγία 86/609 του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Για την στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων εφαρμόσθηκαν οι ακόλουθες δοκιμασίες:

1) T-test για τη σύγκριση των παραμέτρων μεταξύ των ομάδων σε χρόνο 0 min και t-test κατά ζεύγη για τη σύγκριση των λιπιδίων πριν και μετά τη διατροφή

2) ANOVA επαναλαμβανομένων μετρήσεων (RMANOVA), ακολουθούμενη από Tukey-Kramer MC test όταν το F ήταν στατιστικά σημαντικό ($\Sigma\Sigma$) για τη σύγκριση των παραμέτρων μεταξύ των ομάδων

3) Πλήρως τυχαιοποιημένο σχέδιο με υποιμάδες (Randomized Complete Block Design)-όπου οι ομάδες ήταν τα πειραματόζωα και οι παρεμβάσεις οι τιμές των παραμέτρων στους χρόνους αιμοληψίας-για τη σύγκριση των τιμών σε χρόνο 0 min με όλους τους άλλους χρόνους εντός των ομάδων, όταν από την ANOVA προέκυπτε $\Sigma\Sigma$ επίδραση του χρόνου.

4) Γραμμική παλινδρόμηση (linear regression) της Δd με την Aldo.

Ος επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p=0,05$. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά προγράμματα NCSS 2004 και JMP IN.

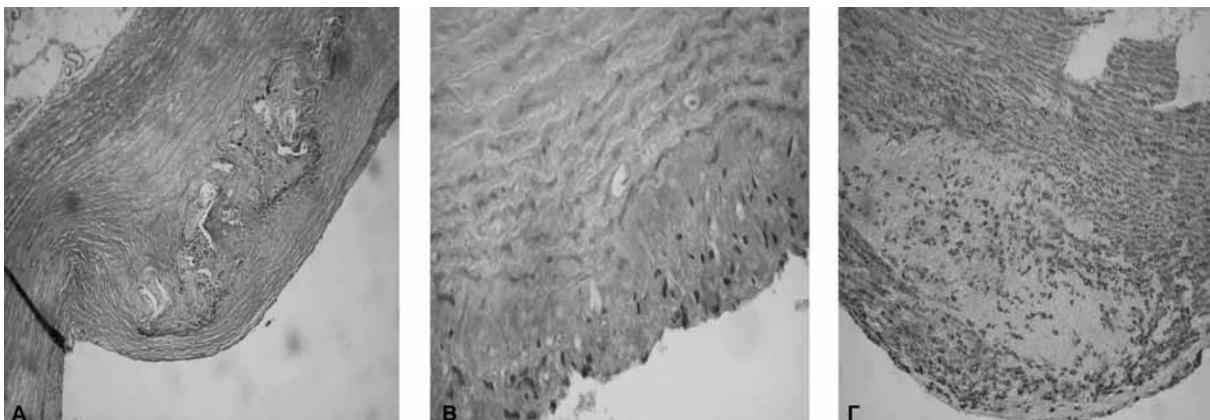
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Επίδραση της πλούσιας σε χοληστερόλη διατροφής στα επίπεδα λιπιδίων και στην ιστολογία της αιοτής

Οι δύο ομάδες των πειραματοζώων (φυσιολ-



Εικ. 2. Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης της αορτής (χρώση αιματοξυλίνης/εωασίνης). Α. Ήπιουν βαθμού αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Διακρίνονται αφρώδη κύτταρα υπενδοθηλιακά. Β. Μέτριουν βαθμού αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Διακρίνονται περιοχές ασβέστωσης στον έσω χιτώνα. Γ. Ήπιουν βαθμού αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Διακρίνονται ιστιοκύτταρα στον έσω χιτώνα.



Εικ. 3. Αποτελέσματα ιστολογικής εξέτασης της αορτής. Α. Μέτριουν βαθμού αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Διακρίνεται η ίνωση του έσω χιτώνα της αορτής (Χρώση Masson). Β. Ήπιουν βαθμού αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Διακρίνονται ιστιοκύτταρα θετικά για CD68 (χρώση ανοσοϊστοχημική για CD68). Ε. Μέτριουν βαθμού αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Διακρίνεται η αποδιογάνωση των λειών μυϊκών ινών (Χρώση ανοσοϊστοχημική για SMA).

γικά και αθηροσκληρωτικά) δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά (ΣΣ) μεταξύ τους ως προς το ΒΣ και τον Ητ. Η πλούσια σε χοληστερόλη διατροφή προκάλεσε 28πλάσια αύξηση της χοληστερόλης ($872,1 \pm 150,32$ mg/dl έναντι $31,0 \pm 5,63$ (p = 0,0002) και 3πλάσια αύξηση των τριγλυκεριδίων ($221,9 \pm 79,42$ mg/dl έναντι $76,3 \pm 23,17$ (p = 0,012).

Ήπιες έως μέτριες αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις διαπιστώθηκαν στην αορτή (Εικ. 2, 3).

2. Επίδραση της αθηροσκληρώσης στην ΚΣ, στην ΑΠ, στις παραμέτρους AK και στα επίπεδα των ορμονών

Η χορήγηση ANP προκάλεσε οριακή ελάττωση της ΣΑΠ (p<0,1) μόνο στα 20 min μετά την έναρξη χορήγησης (τέλος της έγχυσης) χωρίς μεταβολή της ΚΣ στα φυσιολογικά ζώα, ενώ η LV mindp/dt αυξήθηκε ΣΣ (έγινε λιγότερο αρνητική) από τα 40 έως τα 60 min (p<0,05). Στα αθηροσκληρωτικά ζώα παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση της ΑΠ (p<0,05) στα 20 min (τέλος της έγχυσης) και της LVPmaxdp/dt στα 40 min (p<0,1), αλλά αύξηση (λιγότερο αρνητική τιμή) της LVmindp/dt (p<0,05) από τα 40 έως τα 60 min (Πίν. 2-4). Η επίδραση του ANP στη Δd και στην ΚΦΠ δεν ήταν ΣΣ ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι αθηροσκλήρωσης. Φαίνεται λοιπόν ότι η επίδραση στην ΑΠ εκδηλώνεται πρώιμα και στη συνέχεια παρέρχε-

Πίνακας 1. Επίδραση της αθηροσκλήρωσης στις καρδιαγγειακές παραμέτρους (Ο.Σ.Σ.= όχι στατιστικά σημαντικό)

Καρδιαγγειακές παράμετροι	Φυσιολογικά ζώα ($\bar{x} \pm SD$)	Αθηροσκληρωτικά ζώα ($\bar{x} \pm SD$)	Είδος επίδρασης-Στατιστική σημαντικότητα
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/min)	197 ± 21,33	211,4 ± 27,10	(↑) p=0,1 (οριακή)
Καρωτιδική ΣΑΠ (mmHg)	127,70 ± 17,07	140,83 ± 17,64	(↑) p=0,054 (οριακή)
Καρωτιδική ΔΑΠ (mmHg)	89,40 ± 13,61	101,94 ± 9,66	(↑) p=0,015
Καρωτιδική ΜΑΠ (mmHg)	108,24 ± 15,89	121,35 ± 11,38	(↑) p=0,025
LVmaxdp/dt (mmHg/sec)	3330,17 ± 1115,32	3901,09 ± 543,68	(↑) p=0,08 (οριακή)
LVmin dp/dt (mmHg/sec)	-2492,28 ± 4101,82	-3363,71 ± 4100,29	(↓) Ο.Σ.Σ.
ΔD (sec)	0,120 ± 0,012	0,134 ± 0,013	(↑) p=0,014.
Κεντρική φλεβική πίεση (CVP - mmHg)	-1,02 ± 2,12	0,87 ± 4,2	(↑) p=0,1 (οριακή)
(ANP ng/ml)	141,45 ± 77,54	152,25 ± 55,75	(↑) Ο.Σ.Σ.
Aldo (pg/ml)	52,30 ± 26,49	69,24 ± 33,30	(↑) Ο.Σ.Σ.

Πίνακας 2. Μέσες τιμές ($\bar{x} \pm SD$) καρωτιδικής ΣΑΠ (σε mmHg) στις τέσσερις ομάδες πειραματόζωων

Ομάδα	Χρόνοι δειγματοληψιών		
	Αμέσως πριν από την έγχυση	20 min	Μετά την έγχυση
Φυσιολογικά+ΦΟ	128,05 ± 20,97	125,53 ± 16,52	119,04 ± 13,81
Φυσιολογικά +ANP	127,36 ± 14,69	105,46 ± 8,86*	111,32 ± 19,40
Αθηροσκληρωτικά +ΦΟ	138,39 ± 19,62	129,968 ± 11,14	119,362 ± 22,71
Αθηροσκληρωτικά + ANP	143,26 ± 17,34	121,47 ± 13,96**	129,77 ± 17,01

(* = p<0,1, ** = p<0,05)

Πίνακας 3. Μέσες τιμές ($\bar{x} \pm SD$) της μέγιστης ανά μονάδα χρόνου μεταβολής της πιέσεως (mmHg/sec) στην αριστερή κοιλιά (LVmax dp/dt) στις τέσσερις ομάδες πειραματόζωων

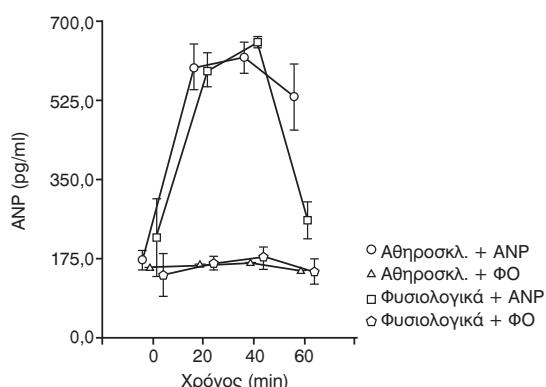
Ομάδα	Χρόνοι δειγματοληψιών		
	Αμέσως πριν από την έγχυση	20 min	Μετά την έγχυση
Φυσιολογικά+ΦΟ	3266,25±1044,55	3611,81±1173,66	3308,35±366,06
Φυσιολογικά +ANP	3394,09±1302,90	2974,40±728,83	2637,40±720,83
Αθηροσκληρωτικά +ΦΟ	3875,94±697,95	3491,10±794,50	3129,75±872,50
Αθηροσκληρωτικά + ANP	3926,23±419,94	3576,31±322,60	3273,00±234,93*

(* = p<0,1)

Πίνακας 4. Μέσες τιμές ($\bar{x} \pm SD$) της ελάχιστης ανά μονάδα χρόνου μεταβολής της πιέσεως (mmHg/sec) στην αριστερή κοιλιά (LVmin dp/dt) στις τέσσερις ομάδες πειραματόζωων (* = p<0,1, ** = p<0,05)

Ομάδα	Χρόνοι δειγματοληψιών		
	Αμέσως πριν από την έγχυση	20 min	Μετά την έγχυση
Φυσιολογικά +ΦΟ	-2845,46±1389,04	-3020,39±897,56	-2873,10±702,09
Φυσιολογικά +ANP	-2818,06±942,96	-2693,60±493,25	-2524,39±620,61**
Αθηροσκληρωτικά +ΦΟ	-3211,63±933,29	-3279,16±841,62	-2658,05±92,36
Αθηροσκληρωτικά + ANP	-3580,09±313,46	-3414,90±466,30	-3351,56±61,24**

(* = p<0,1, ** = p<0,05)

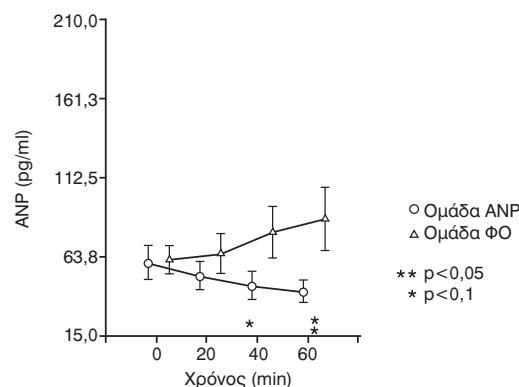


Εικ. 4. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών ($\bar{x} \pm SD$) του ANP στους χρόνους καταγραφής στις τέσσερις ομάδες πειραματοζώων.

ται, ενώ η επίδραση στην αριστερή κοιλία αρχίζει οριακά από τα 20 min και ολοκληρώνεται στα υπόλοιπα 40 min· η επίδραση αυτή μπορεί να ερμηνευθεί ως καταστολή της συστολικής λειτουργίας και της χάλασης της αρ. κοιλίας. Διαπιστώνεται λοιπόν ότι προηγείται η πτώση της ΑΠ και ακολουθεί η καρδιοκατασταλτική επίδραση.

Εφόσον τα επίπεδα του ANP και της Aldo δεν διέφεραν ΣΣ σε χρόνο 0 min (t-test) μεταξύ φυσιολογικών και αθηροσκληρωτικών, συμπεραίνεται ότι όλα τα πειραματόζωα ανήκουν στατιστικώς στον ίδιο πληθυσμό και μπορούν να ανακατανεμηθούν σε δύο ομάδες: λήπτες ANP και λήπτες ΦΟ. Τα επίπεδα ANP αυξήθηκαν ΣΣ στα 20 min και στα 40 min ($p = 0,0001$) στους λήπτες ANP σε σύγκριση με τους αντίστοιχους λήπτες ΦΟ (RMANOVA, Tukey-Kramer MC test) (Εικ. 4), ενώ τα επίπεδα της Aldo μειώθηκαν οριακά ($p < 0,1$) στα 40 min και ΣΣ ($p < 0,05$) στα 60 min (RMANOVA, Tukey-Kramer MC test) (Εικ. 5).

Ενδιαφέρουσα θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ Δd (διάρκειας συστολής ΑΚ) και Aldo ($r^2 = 0,23$, $p = 0,0001$), (όταν οι τιμές της Δd και της Aldo των ζώων και των 4 ομάδων ομαδοποιήθηκαν ανεξάρτητα από την πειραματική ομάδα), αλλά και ξεχωριστά στα φυσιολογικά ζώα ($r^2 = 0,19$, $p = 0,0041$), στα αθηροσκληρωτικά ($r^2 = 0,28$, $p = 0,0003$), στους λήπτες ANP ($r^2 = 0,25$, $p = 0,0008$) και λήπτες ΦΟ ($r^2 = 0,2$, $p = 0,0037$). Η αθηροσκληρωση προκαλεί κυρίως παραλληλή προς τα άνω μετάθεση της ευθείας της συσχέτισης, ($p = 0,03$), δηλ. στα ίδια επίπεδα Aldo αντιστοιχεί στα αθηροσκληρωτικά μεγαλύτερη διάρκεια συστολής (Εικ. 6A), ενώ το ANP αυξάνει ΣΣ ($p = 0,017$) την κλίση της συσχέτισης στους λήπτες ANP σε σχέση με τους λήπτες ΦΟ (Εικ. 6B),



Εικ. 5. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών ($\bar{x} \pm SD$) της Aldo στους χρόνους καταγραφής στις ομάδες «φυσιολογικού ορού» και «ANP» (* = $p < 0,1$, ** = $p < 0,05$).

δηλ. ίδια διάρκεια συστολής αντιστοιχεί, παρουσία ANP, σε μικρότερα επίπεδα Aldo.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

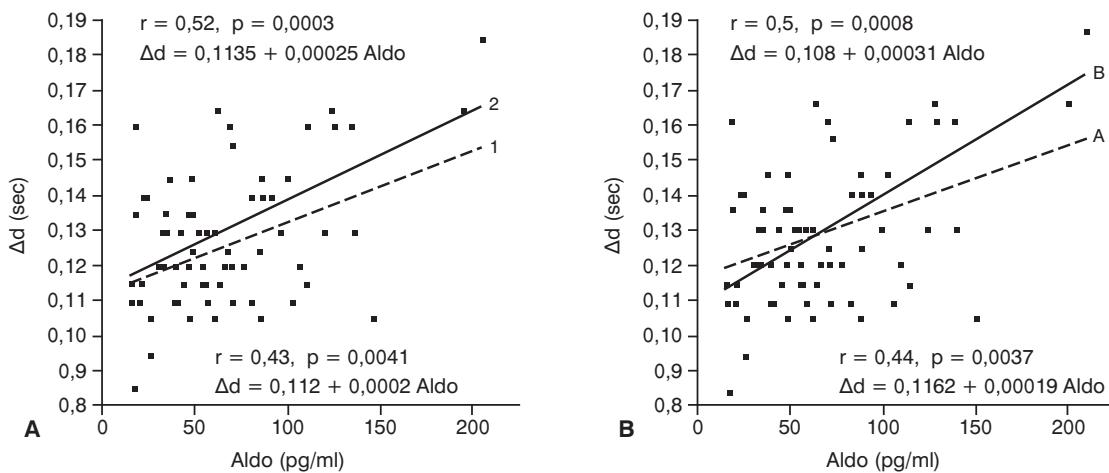
1. Επίδραση του ANP στην ΑΠ και στην ΚΣ

Τα αποτελέσματά της εργασίας, όσον αφορά τη δράση του ANP στην ΑΠ και στην ΚΣ, συμφωνούν με αυτά των Woods et al¹⁶ σε μη αναισθητοποιημένα κουνέλια, των Tallarida et al¹⁷ σε αναισθητοποιημένα κουνέλια καθώς και με των Volpe et al¹⁸ σε αναισθητοποιημένα ανεφρικά κουνέλια (με τη δόση των 0,001 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Ο πιθανότερος μηχανισμός για την αιτιολόγηση της πτώσης της αρτηριακής πίεσης είναι η αγγειοδιαστολή, δεδομένου ότι το ANP δρα ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας σε συγκεντρώσεις πλησιέστερες του φυσιολογικού εύρους¹⁹. Στην παρούσα μελέτη προκλήθηκε με την ΕΦ χορήγηση ANP αυξήση μόνο κατά 3-3,5 φορές.

Η μη μεταβολή της ΚΣ παρά την πτώση της ΑΠ (ενώ θα αναμενόταν αντανακλαστική ταχυκαρδία), μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι το ANP παρεμβαίνει στο νευροφυτικό έλεγχο της κυκλοφορίας²⁰.

2. Επίδραση του ANP στην ΚΦΠ και στις παραμέτρους ΑΚ

Το ANP έχει αρνητική ιντροπη επίδραση σε απομονωμένα τεμάχια φυσιολογικού καρδιακού ιστού^{21,22}, αλλά όχι σε υπερτροφικά καρδιομυκότταρα²². Οι Rankin και Swift²³ βρήκαν ότι σε αναισθητοποιημένα κουνέλια η χορήγηση ANP σε αυξανόμενες δόσεις προκάλεσε (με τη δόση των 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ελάττωση της ΑΠ και της πίεσης της αρ. κοιλίας καθώς και του δείκτη $LVmaxdp/dt$, χωρίς άμως μεταβολές της ΚΦΠ, της LVEDP και



Εικ. 6. Συσχέτιση της Δd με τα επίπεδα Aldo στα φυσιολογικά ζώα (ευθεία 1, $r^2 = 0,19$, $p = 0,0041$), στα αθηροσκληρωτικά (ευθεία 2, $r^2 = 0,28$, $p = 0,0003$), στους λήπτες ΦΟ (ευθεία A, $r^2 = 0,2$, $p = 0,0037$) και στους λήπτες ANP (ευθεία B, $r^2 = 0,25$, $p = 0,0008$). Η αθηροσκλήρωση προκαλεί κυρίως παράλληλη προς τα άνω μετάθεση της ευθείας της συσχέτισης, ($p=0,03$), ενώ το ANP αυξάνει ΣΣ ($p = 0,017$) την κλίση της συσχέτισης στους λήπτες ANP σε σχέση με τους λήπτες ΦΟ.

της ΚΣ. Παρομοίως οι Ohte et al²⁴ χορηγώντας σε σκύλους 0,1 µg/hANP/kg/min επέτυχαν μετά από 15 min έγχυσης ελάττωση της τελοσυστολικής και τελοδιαστολικής πίεσης, του ΟΠ, της ΚΦΠ, της LVmaxdp/dt και αύξηση (λιγότερο αρνητική τιμή) της LVmindp/dt, αποδεικνύοντας ότι το ANP έχει αρνητική επίδραση στη συσταλτικότητα και τη χάλαση της αρ. κοιλίας πριν και μετά την πρόσκληση καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ως προς την επίδραση του ANP στην LVEDP και τους δείκτες συσταλτικότητας συμφωνούν με αυτά των Rankin και Swift²³ σε κουνέλια καθώς και με τα των Ohte et al.²⁴ σε σκύλους επιβεβαιώνοντας την αρνητική επίδραση του ANP στη συσταλτικότητα και στη χάλαση της αρ. κοιλίας στα αθηροσκληρωτικά ζώα και κυρίως στη χάλαση στα φυσιολογικά. Οι Yamamoto et al.¹⁴ δεν παρατήρησαν επίσης μεταβολή της LVmaxdp/dt σε φυσιολογικά σκύλια με τη χορήγηση BNP. Στην LVmin dp/dt δύμως παρατήρησαν ελάττωση (δηλ. η LVmindp/dt έγινε περισσότερο αρνητική) και συνεπώς αύξηση της ταχύτητας κοιλιακής χάλασης, δηλαδή η δράση του BNP ήταν αντίθετη με αυτήν του ANP στην κοιλιακή χάλαση.

Η μη μεταβολή της ΚΦΠ στη δική μας μελέτη έρχεται σε συμφωνία με τα ευρήματα των Rankin και Swift²³ σε κουνέλια, αλλά σε διαφωνία με τα ευρήματα των Ohte et al.²⁴ και των Volpe et al.¹⁸, οι οποίοι παρατήρησαν ελάττωση της ΚΦΠ. Η διαφορά αυτή μπορεί να αιτιολογηθεί από το γεγονός ότι οι Ohte et al. χοησμοποίησαν διαφορετικό ζω-

ικό είδος (σκύλους) ενώ οι Volpe et al.¹⁸ πειραματίσθηκαν με νεφρεκτομηθέντα κουνέλια και λόγω της ελάττωσης των υποδοχέων κάθαρσης επέτυχαν πολύ υψηλότερα επίπεδα ANP παρότι χορήγησαν την ίδια με της δικής μας μελέτης δόση (0,2 µg/kg/min) για το ίδιο χρονικό διάστημα (20 min).

Το χρονικό διάστημα Δd (χρονική απόσταση μεταξύ LVmaxdp/dt και LVmindp/dt) αντιπροσωπεύει τη διάρκεια της συστολής¹⁴. Με το διάστημα αυτό υπολογίζεται ο συστολικός χρόνος που περιλαμβάνεται μεταξύ της χρονικής στιγμής αμέσως μετά την σύγκλειση της μιτροειδούς βαλβίδας (στιγμή μέγιστου ρυθμού ισοογκομετρικής συστολής) και της χρονικής στιγμής αμέσως πριν από τη διάνοιξη της αρριτικής βαλβίδας (στιγμή μέγιστου ρυθμού ισοογκομετρικής χάλασης). Στην παρούσα μελέτη η παράμετρος αυτή δε μεταβλήθηκε με την επίδραση του ANP. Αντίθετα, οι Yamamoto et al.¹⁴ βρήκαν βράχυνση του Δd (που προήλθε δύμως από ταχύτερη εμφάνιση LVmindp/dt και συνεπώς ταχύτερη έναρξη κοιλιακής χάλασης) με τη χορήγηση BNP σε φυσιολογικούς και με καρδιακή ανεπάρκεια σκύλους.

3. Επίδραση του ANP στα επίπεδα Aldo

Είναι γνωστό ότι κολπικά εκχυλίσματα αλλά και συνθετικό ANP αναστέλλουν την έκλυση Aldo από τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης των επινεφριδίων *in vitro*. Σε δλες αυτές τις μελέτες φαίνεται ότι υπάρχει συμφωνία όσον αφορά στην αναστολή από το ANP της παραγωγής Aldo που διεγείρεται από AII, ACTH, K⁺, και κυκλικό AMP, αλλά όσον αφο-

ρά στη βασική έκκριση σε άλλες μελέτες αναφέρεται διέγερση και σε άλλες αναστολή.²⁵ Οι Nushiro et al.²⁶ χορηγώντας σε αναισθητοποιημένα κουνέλια ANP σε δόση 0,05 µg/kg/min για 60 min (δηλ. το 1/4 της δικής μας δόσης, αλλά για τριπλάσιο χρονικό διάστημα) βρήκαν σημαντική πτώση της συγκέντρωσης της Aldo του πλάσματος, η οποία εξακολούθησε να υφίσταται και στην περίοδο ανάνηψης. Τα ευρήματά μας που δείχνουν ελάττωση των επιπέδων της Aldo, σε αναισθητοποιημένα κουνέλια, μετά την ΕΦ έγχυση ANP στα 40 και 60 min συμφωνούν με τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης.

4. Συσχέτιση της Δd με τα επίπεδα Aldo

Ένα ενδιαφέρον εύρημα, που προέκυψε από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων και δε φαίνεται να έχει ανακοινωθεί έως τώρα στη βιβλιογραφία, είναι η θετική συσχέτιση μεταξύ Δd (διάρκειας μυοκαρδιακής συστολής) και Aldo, που υποδηλώνουν ότι η αύξηση των επιπέδων της Aldo συσχετίζεται με αύξηση της Δd. Η Aldo εκτός από τις γνωστές νεφρικές της δράσεις επιδρά και σε άλλα οργανα όπως στην καρδιά στην οποία προκαλεί μη εξαρτώμενη από την αρτηριακή πίεση καρδιακή ίνωση^{1,2} και διάταση της αριστερής κοιλίας¹. Εκτός από αυτές τις, διά μέσου του γονιδιώματος εξασκούμενες, δράσεις (genomic effects) η Aldo διαθέτει και, μη διά μέσου του γονιδιώματος εξασκούμενες (nongenomically mediated), δράσεις^{3,4}: προκαλεί οξεία αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης⁵ και ελαττώνει την καρδιακή παροχή⁴, επηρεάζει επίσης ενδοχυττάριους δεύτερους αγγελιοφόρους όπως τα Ca²⁺ και την τριφωσφορική ινοσιτόλη⁴, ελαττώνει τον ρυθμό επαναπόλωσης των κολπικών μυοκαρδιακών ινών⁷ και αυξάνει τη διάρκεια του μυοφασικού δυναμικού δράσης μέσα σε min κατόπιν ΕΦ χορήγησης⁸. Εφόσον τα ηλεκτρικά και μηχανικά φαινόμενα στον καρδιακό μη παρουσιάζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη στον χρόνο²⁷ συμπεραίνεται ότι η προαναφερθείσα αύξηση από την Aldo του μυοφασικού δυναμικού δράσης μπορεί να δικαιολογήσει την αύξηση της διάρκειας της μυοκαρδιακής συστολής (Δd). Επομένως, η ευρεθείσα συσχέτιση θα μπορούσε να οδηγήσει στην υπόθεση ότι η επίδραση της Aldo στη διάρκεια της Δd οφείλεται στη μη διά μέσου του γονιδιώματος εκδηλούμενη δράση της Aldo. Η υπόθεση αυτή βεβαίως πρέπει να επιβεβαιωθεί πειραματικά με χορήγηση αυξανόμενων δόσεων Aldo και μετρήσεως της διάρκειας της μυοκαρδιακής συστολής τόσο σε

πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους. Από το εύρημα επίσης της παρούσας μελέτης ότι η ίδια διάρκεια συστολής συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα Aldo στους λήπτες ANP, μπορεί να θεωρηθεί ότι το ANP προστατεύει το μυοκάρδιο από την επίδραση της Aldo.

Συμπερασματικά, το εύρημα της θετικής συσχέτισης επιπέδων Aldo και μυοκαρδιακής συστολής οδηγεί στην υπόθεση ότι η αλδοστερόνη αυξάνει τη διάρκεια μυοκαρδιακής συστολής, ενδεχομένως με δράση εκδηλούμενη όχι διά μέσου του γονιδιώματος. Το ANP έχει ευνοϊκή επίδραση στη συσχέτιση, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι ο ANP προστατεύει το μυοκάρδιο από την επίδραση της Aldo.

ABSTRACT

Kallaras K, Stergiou-Michailidou V, Karamouzis M, Babas G, Zaraboukas Th. Effect of Atrial Natriuretic Peptide (ANP) on the positive correlation between aldosterone levels and left ventricular systole duration in normal and atherosclerotic rabbits. Hell Iatr 2008; 74: 45-53.

In addition to its well-known renal effects, aldosterone (Aldo) exerts cardiac actions such as cardiac fibrosis, and left ventricular (LV) enlargement. Apart from these presumably genomic effects, Aldo elicits rapid nongenomically mediated effects such as increase in myocardial monophasic action potential duration. Since myocardial contraction time coincides with action potential duration, we correlated this time with Aldo levels in 10 normal and 10 hypercholesterolemic, mildly atherosclerotic, male New Zealand White (NZW) rabbits (feeding for four weeks by food enriched with 2% cholesterol and 6% corn oil), during the investigation of the effects of atrial natriuretic peptide (ANP) on atherosclerosis. Each group individuals were divided in two subgroups of 5 animals. From LV pressure (LVP) tracing the maximal and the minimal change over time in LVP (LVmaxdp/dt and LVmindp/dt) and the Δd (time interval between LVmaxdp/dt and LVmindp/dt = contraction duration) were estimated. Blood samples and recordings were taken at 0 min and 20, 40, 60 min following an intravenous 20-min administration of either 0.2 µg/kg/min hANP in 5 ml normal saline or only 5 ml saline. Atherosclerosis resulted in increase of Δd ($p = 0.01$) and non statistically significant increase in Aldo by 32.4%. ANP reduced Aldo levels independently of the experimental group at 40 min ($p < 0.1$) and at 60 min ($p < 0.05$) whilst it did not influence Δd. A positive linear correlation

was found between Aldo and Δd ($r^2=0.23$, $p=0.0001$). ANP increases ($p = 0.017$) the slope of the line in ANP receivers in comparison to saline receivers, i.e. the same systole duration corresponds, in the presence of ANP, to lower levels of Aldo. These findings suggest, indirectly, that Aldo increases myocardial systole duration and that ANP has a beneficial effect on the correlation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schlaich MP, Schobel H.P, Hilgers K, Schmieder RE. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects. Am J Cardiol 2000, 85: 1199–206.
2. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. Circulation 1999, 99: 2694-701.
3. Falkenstein E, Christ M, Feuring M, Wehling M. Specific nongenomic actions of aldosterone. Kidney Int 2000, 57: 1390-4.
4. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. Annu Rev Physiol 1997, 59: 365–93.
5. Schmidt BM, Montealegre A, Janson CP, et al. Short-term cardiovascular effects of aldosterone in healthy male volunteers. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84: 3528-33.
6. Wehling M, Spes CH, Win N, et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 3517–22.
7. De Mello WC, Motta GE. The effect of aldosterone on membrane potential of cardiac muscle fibers. J Pharmacol Exp Ther 1969, 167: 166–72.
8. Tillmann HC, Schumacher B, Yaseneyev O, et al. Acute effects of aldosterone on intracardiac monophasic action potentials. Int J Cardiol 2002, 84: 33-9.
9. Kaplan HM, Timmons ED. The rabbit. A model for the principles of mammalian physiology and surgery. New York: Academic Press, 1979: 49.
10. Maggi CA, Meli A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 2. Cardiovascular System. Experientia 1986, 42 (3): 292-7.
11. Jacobs P, Andriaenssens L. A simple method for repeated blood sampling in small animals. J Lab Clin Med 1970; 75: 1013-6.
12. Guyton A. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders Co, 1981:163.
13. West J. Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 254.
14. Yamamoto K, Burnett JC, Redfield MM. Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. Am J Physiol 1997, 273 (Heart Circ Physiol 42): 2406-14.
15. Oikawa S, Imai M, Inuzuka C, Tawaragi Y, Nakazato H, Matsuo H. Structure of dog and rabbit precursors of atrial natriuretic polypeptides deduced from nucleotide sequence of cloned cDNA. Biochem Biophys Res Commun 1985, 132: 892-9.
16. Woods RL, Oliver JR, Kerner PI. Direct and neurohumoral cardiovascular effects of atrial natriuretic peptide. J Cardiovasc Pharmacol 1989, 13: 177-85.
17. Tallarida G, Iellamo F, Raimondi G, et al. On the role of neural mechanisms in the cardiocirculatory inhibitory action of alpha-human atrial natriuretic peptide in the anesthetized rabbit. J Hypertens 1991, 9(10): 935-45.
18. Volpe M, Vecchione F, Cuocolo A, et al. Hemodynamic responses to atrial natriuretic factor in nephrectomized rabbits: attenuation of the circulatory consequences of acute volume expansion. Circulation Res 1988, 63: 322-9.
19. Volpe M, Sosa RE, Muller FB, et al. Differing haemodynamic responses to atrial natriuretic factor in two models of hypertension. Am J Physiol 1986; 250 : H871-8.
20. Volpe M, Cuocolo A, Vecchione F, Mele AF, Condorelli M, Trimarco B. Vagal mediation of the effects of atrial natriuretic factor on blood pressure and arterial baroreflexes in the rabbit. Circ Res 1987; 60: 747-55.
21. Neyses L, Vetter H. Impaired relaxation of the hypertrophied myocardium is potentiated by angiotensin II. J Hypertens 19897 (6): S104-5.
22. Tajima M, Bartunek J, Weinberg EO, Ito N, Lorell BH. Atrial natriuretic peptide has different effects on contractility and intracellular pH in normal and hypertrophied myocytes from pressure-overloaded hearts. Circulation 1998, 98: 2760-4.
23. Rankin AJ, Swift FV. The inotropic effect of atrial natriuretic factor in the anesthetized rabbit. Pflugers Arch 1990, 417 (4): 353-9.
24. Ohte N, Cheng Che-Ping, Suzuki M, Little WC. Effects of atrial natriuretic peptide on left ventricular performance in conscious dogs before and after pacing-induced heart failure. J Pharm Exp Therap 1999, 291: 589-95.
25. Vesely DL. Atrial Natriuretic Hormones. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1992: 86
26. Nushiro N, Abe K, Seino M, Itoh S, Yoshinaga K. The effects of atrial natriuretic peptide on renal function and the renin - aldosterone system in anesthetized rabbits. Tohoku J Exp Med 1987, 152: 301-10.
27. Bray JJ, Cragg Pa, Macknight ADC, Mills RG. Lecture Notes on Human Physiology. London: Blackwell Science, 1999: 325.

Αλληλογραφία:

Κ. Καλλαράς

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας
Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

K. Kallaras

Department of Experimental Physiology
Medical School
Aristotle University
541 24 Thessaloniki
Greece

Όγκοι καρωτιδικού σωματίου. Διαγνωστική προσέγγιση-Θεραπεία

Δ. Καϊτζής¹, Α. Μπαλίτας¹, Ι. Σκάνδαλος², Χρ. Παπακωνσταντίνου¹,
Α. Χατζημπαλόγλου¹

¹ Α' Κλινική Θώρακος, Καρδιάς και Μεγάλων Αγγείων, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ.

² Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Οι όγκοι του καρωτιδικού σωματίου (παραγαγγλιώματα) αποτελούν νευροενδοκρινείς όγκους που σχετίζονται με το παρασυμπαθητικό σύστημα. Αποτελούν σπάνιες βλάβες, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση των διογκώσεων της πλάγιας τραχηλικής χώρας. Περιγράφονται οι περιπτώσεις τεσσάρων ασθενών, ηλικίας 41-58 ετών (μ.ο. 49,75), με παραγαγγλίωμα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Στους 2 από τους 4 ασθενείς προηγήθηκε ο επιτυχής προεγχειρητικός εμβολισμός της μάζας

με coils κατά τη διενέργεια ψηφιακής αγγειογραφίας, για την ελάττωση της αιμάτωσης του όγκου. Οι όγκοι του καρωτιδικού σωματίου αντιμετωπίζονται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με χειρουργική εκτομή, εξαιτίας της δυνητικής κακοήθειας που παρουσιάζουν. Κυριότερη μετεγχειρητική επιπλοκή αποτελεί η κάκωση των κρανιακών νεύρων, η οποία εμφανίζεται σε αυξημένο ποσοστό και ευθύνεται για σημαντική νοσηρότητα.

Ελληνική Ιατρική 2008, 74: 54 - 58.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα παραγαγγλιώματα (χημειοδεκτώματα) αποτελούν νευροενδοκρινείς όγκους οι οποίοι προέρχονται από τα παραγάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, εκτός των επινεφριδίων. Η πιο συχνή εντόπιση στην κεφαλή και τον τράχηλο αφορά στο καρωτιδικό σωμάτιο, στην περιοχή του καρωτιδικού διχασμού. Είναι δυνατή επίσης η εντόπιση τους στο σφαγιτιδικό βολβό, στο οζώδες γάγγλιο του πνευμονογαστρικού, στον οφθαλμικό βολβό, στο φρινοφάρυγγα και στο λάρυγγα. Οι όγκοι του καρωτιδικού σωματίου εμφανίζουν βραδεία ανάπτυξη σε μέγεθος και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαγνωστική προσέγγιση διογκώσεων που εντοπίζονται στην πλάγια τραχηλική χώρα¹.

Το καρωτιδικό σωμάτιο προέρχεται από τη νευρική ακρολοφία και αποτελείται από δύο τύπους κυττάρων. Τα κύρια κυττάρα (chief cells) που

περιέχουν κοκκίνια πλούσια σε κατεχολαμίνες και τα συνδεσμικά ή ερειστικά (sustentacular cells), που αποτελούν το ερειστικό υπόστρωμα. Τα κύρια κυττάρα αποτελούν χημειοϋποδοχείς του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος που διεγέρονται από την υπερκαπνία, την υποξία καθώς και από μεταβολές στο pH του αίματος².

Τα παραγαγγλιώματα του καρωτιδικού σωματίου είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθείς όγκοι και βρίσκονται σε στενή συνάφεια με τα νεύρα του τραχήλου, ενώ μπορεί να εκδηλώσουν κακοήθη συμπεριφορά με την εμφάνιση λεμφαδενικών ή και απομακρυσμένων μεταστάσεων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

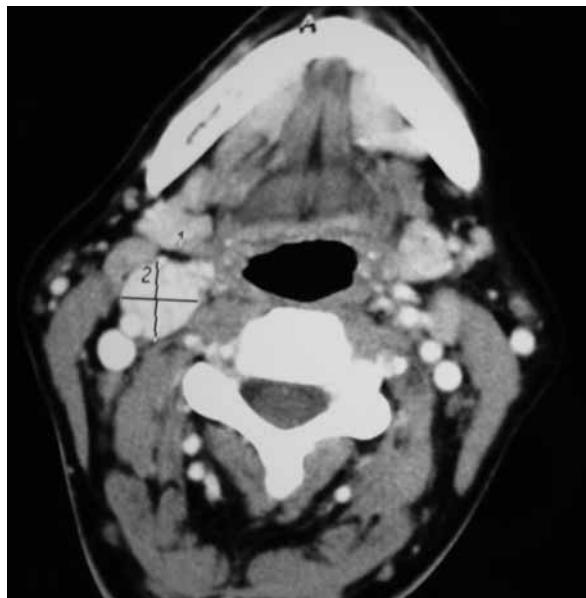
Πρόκειται για 4 περιπτώσεις ασθενών, τριών ανδρών και μίας γυναίκας, ηλικίας 41, 48, 52 και 58 ετών (μ.ο. 49, 75), οι οποίοι προσήλθαν στο νοσοκομείο μας τη διετία 2005-2006, με σκοπό τη διερεύνηση προοδευτικώς αυξανόμενης διό-

γκωσης στην πλάγια τραχηλική χώρα. Στους τρεις ασθενείς η διόγκωση αφορούσε στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα και στον ένα ασθενή στη δεξιά. Οι ασθενείς είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, ενώ δεν είχε διαπιστωθεί η ύπαρξη νευροενδοκρινικού όγκου σε άλλο μέλος της οικογένειας. Κατά τον κλινικό έλεγχο διαπιστώθηκε η ύπαρξη ανώδυνης και ομαλώς περιγεγραμμένης μάζας, ελαστικής υφής, στις πλάγιες τραχηλικές χώρες, η οποία μετακινούνταν ευχερώς κατά τον οριζόντιο άξονα (σημείο Fontaine). Κατά την ψηλάφηση της μάζας με τα τρία πρώτα δάχτυλα, οι σφρέεις μεταδίδονταν στα πλάγια και όχι επάνω σ' αυτήν (σημείο Kocher I). Δε διαπιστώθηκαν ψηλαφητοί λεμφαδένες, ενώ η αδρόη νευρολογική εξέταση δεν ανέδειξε κάποιο νευρολογικό έλλειμμα.

Ο απεικονιστικός έλεγχος για τη διευκρίνιση της φύσης της μάζας περιέλαβε τη διενέργεια υπερηχογραφήματος, υπολογιστικής τομογραφίας (CT) τραχήλου με ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού, μαγνητική τομογραφία



Εικ. 1. Αξονική τομογραφία τραχήλου όπου διακρίνεται μάζα μαλακών μορίων στον τράχηλο δεξιά.



Εικ. 2. Αξονική τομογραφία, όπου διακρίνεται μάζα μαλακών μορίων δεξιά στον τράχηλο.

(MRI) και αγγειογραφία (MRA). Σε όλες τις περιπτώσεις φάνηκε αγγειοβριθής μάζα, υφής μαλακών μορίων, στο επίπεδο του διχασμού της κοινής καρωτίδας, η οποία απωθούσε την έσω και έξω καρωτίδα. Οι διαστάσεις της μάζας στις 4 περιπτώσεις κατά μέσο όρο ήταν 2,9x3,4 cm (Εικ. 1,2).

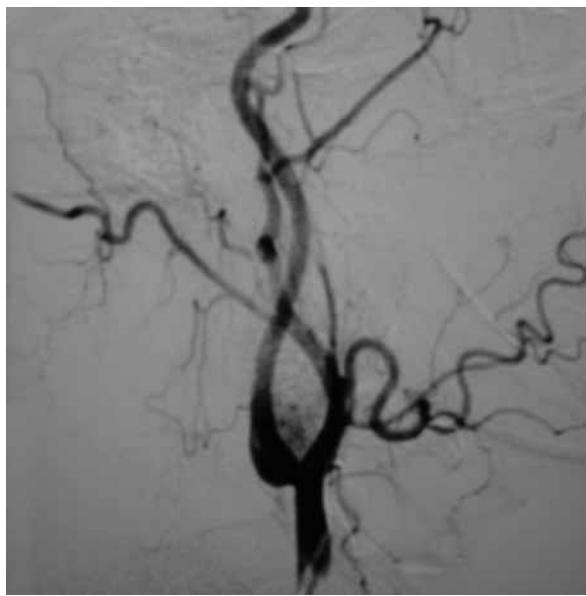
Στους 2 από τους 4 ασθενείς διενεργήθηκε στη συνέχεια ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA), όπου ταυτόχρονα με την επιβεβαίωση της παρουσίας αγγειοβριθούς βλάβης στο επίπεδο του καρωτιδικού διχασμού έγινε εφικτός ο εκλεκτικός καθετηριασμός του τροφοφόρου αγγείου του όγκου (κλάδος της έξω καρωτίδας) και ο εμβολισμός με σπειράματα (coils) (Εικ. 3, 4). Όλοι οι ασθενείς οδηγήθηκαν στο χειρουργείο άμεσα, όπου με τομή κατά μήκος του προσθίου χειλίου του στερνοκλειδομαστοειδούς έγινε εφικτή η ανεύρεση της μάζας, καθώς και η παρασκευή της κοινής, της έσω και της έξω καρωτίδας. Ακολούθησε η απολίνωση και διατομή του τροφοφόρου αγγείου, καθώς και ευμεγέθους απαγωγού αγγείου, με σκοπό την καλύτερη κινητοποίηση της μάζας. Το πλάνο εκτομής του όγκου, το οποίο αναφέρεται και ως «λευκή γραμμή», βρίσκεται ανάμεσα στη βλάβη και στον έξω χιτώνα της κοινής καρωτίδας. Το πνευμονογαστρικό νεύρο καθώς και η αγκύλη του υπογλωσσίου νεύρου αναγνωρίστηκαν και παρασκευάστηκαν προσεκτικά σε σχέση με τον όγκο. Δεν απατήθηκε πλαστική των καρωτίδων με την τοποθέτηση μοσχεύματος. Η συνολική διάρκεια του χειρουργείου δεν υπερέβη τις 2 ώρες και η διεγχειρητική απώλεια αίματος δεν ήταν σημαντική σε κανέναν ασθενή, ακόμα και στους 2 ασθενείς που δεν είχε προηγηθεί εμβολισμός με coils του τροφοφόρου αγγείου.

Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο οι ασθενείς δεν εμφάνισαν νευρολογικό έλλειμμα ή άλλη επιπλοκή και εξήλθαν την 4^η μετεγχειρητική ημέρα σε άριστη κατάσταση.

Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος επιβεβαίωσε την ύπαρξη παραγαγγλιώματος του καρωτιδικού



Εικ. 3. Αγγειογραφική επιβεβαίωση της αγγειοβριθούς βλάβης.



Εικ. 4. Εμβολισμός της αγγειοβριθούς μάζας με σπειρόματα.

σωματίου. Συνεπήθη τακτικός επανέλεγχος με υπερηχογράφημα της αντίθετης πλευράς για την έγκαιρη ανίχνευση εμφάνισης βλάβης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα παραγαγγλιώματα του καρωτιδικού σωματίου περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Haller το 1743. Εντοπίζονται συνήθως ετερόπλευρα, αλλά μπορεί να είναι αιμφοτερόπλευρα σε ποσοστό 11% μέχρι 22%. Η αιμφοτερόπλευρη αυτή εντόπιση είναι πιο συχνή στην οικογενή μορφή της νόσου (78%-87%), σε αντίθεση με τη σποραδική (4%), η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα¹. Απαιτείται επομένως έλεγχος και της αντίθετης πλευράς σε δύο τον οικογενειακό τους ασθενείς, καθώς και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος. Η κακοήθης συμπεριφορά του όγκου ανευρίσκεται σε ποσοστό 6% έως 30% και είναι ανεξάρτητη του μεγέθους της βλάβης. Η κακοήθης εξαλλαγή στις περιπτώσεις αυτές δεν καθορίζεται από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, όπως η πλειομορφία, η κυτταρική ατυπία και η ύπαρξη μιτωτικών μορφών, αλλά από την παρουσία διηθημένων τραχηλικών λεμφαδένων, οστικών δομών καθώς και απομακρυσμένων μεταστάσεων συχνότερα στους πνεύμονες και στα οστά³.

Συχνότερη κλινική εκδήλωση αποτελεί η ανώδυνη πλάγια τραχηλική μάζα, η οποία αυξάνεται σταδιακά σε μέγεθος. Η συμπτωματολογία συνδυάζεται με την πίεση παρακείμενων νευρικών στελεχών, όπως το βράγχος φωνής σε πίεση

του κάτω λαρυγγικού και του πνευμονογαστρικού νεύρου, δυσκαταποσία από πίεση του γλωσσοφαργγικού, διαταραχή στην κινητικότητα της γλώσσας (υπογλώσσιο νεύρο), σύνδρομο Horner, καθώς και συγκοπικές κρίσεις που οφείλονται σε πίεση του καρωτιδικού κόλπου ή της έσω καρωτίδας.

Ο κλινικός έλεγχος αποκαλύπτει μια ανώδυνη, ελαστικής υφής διόγκωση στην πλάγια τραχηλική χώρα, η οποία μετακινείται ευκολότερα κατά τον οριζόντιο, παρά κατά τον κάθετο άξονα (σημείο Fontaine). Κατά την ψηλάφησή της με τα τρία πρώτα δάκτυλα, η διόγκωση σφύζει προς τις πλάγιες επιφάνειες της (καρωτιδικές σφύξεις μεταδιδόμενες στον αντίχειρα και μέσο δάκτυλο και όχι στο δεύτη, ο οποίος τίθεται αρριβώς επί της άσφυγμης διόγκωσης) (σημείο Kocher I). Η αμφίχειρη εξέταση, απέξω και ενδοστοματικά, δείχνει την παρουσία διόγκωσης στην κοίτη της αμυγδαλής (σημείο Kocher II). Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι πιθανή η ακρόαση φυσήματος στο καρωτιδικό τρίγωνο.

Απαραίτητη είναι η διαφορική διάγνωση από λοιπές τραχηλικές διογκώσεις που είναι ιδιαίτερα συχνές στο πλάγιο τραχηλικό τρίγωνο και, κυρίως, από βραγχιακές κύστεις, θυρεοειδικούς δίζους, λέμφωμα, τραχηλική αδενίτιδα και δύκους των σιελογόνων αδένων. Η κλινική υποψία της ύπαρξης παραγαγγλιώματος οδηγεί στην αποφυγή διενέργειας διαδεοφικής ή κατευθυνόμενης βιοψίας, η οποία αποτελεί συνήθη διαγνωστικό χειρισμό σε πλάγιες τραχηλικές διογκώσεις, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας. Αυξημένη εκκριτική δραστηριότητα εμφανίζει το 1% με 3% των βλαβών με κλινικό επακόλουθο την εμφάνιση ταχυκαρδίας, υπέρτασης και αισθήματος παλμών. Εάν εμφανιστούν τα συμπτώματα αυτά, κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός των επιπέδων των αγγειοδραστικών ορμονών⁴.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος με έγχρωμο duplex (triplex) αποτελεί την αρχική διαγνωστική εξέταση, η οποία καταδεικνύει την αγγειοβριθή φύση της μάζας σε συνδυασμό με τη διεύρυνση του καρωτιδικού διχασμού, που αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό σημείο. Η διενέργεια υπολογιστικής τομογραφίας (CT) με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού και μαγνητικού συντονισμού (MRI) συμβάλλουν στην απεικόνιση της θέσης της μάζας σε σχέση με τα παρακείμενα ανατομικά στοιχεία. Ιδιαίτερη σημασία κατέχει η διήθηση της βάσης του κρανίου και η ενδοκράνια επέκταση, η οποία δυ-

σχεραίνει τη χειρουργική εξαίρεση της βλάβης. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αγγειώση του όγκου⁵. Η πλειοψηφία των παραγαγγλιωμάτων του καρωτιδικού διχασμού δέχεται πυκνή αιμάτωση από κλάδους της έξω καρωτίδας και ιδιαίτερα από την ανιούσα φαρυγγική αρτηρία. Εκτιμάται παράλληλα ο βαθμός συμμετοχής της έσω καρωτίδας στη βλάβη. Η ταξινόμηση που προτάθηκε από τον Shamblin κατατάσσει τους όγκους του καρωτιδικού σωματίου σε τρεις τύπους ανάλογα με την έκταση που η εξεργασία περιβάλλει τις καρωτίδες⁶. Αναλυτικότερα:

Τύπος I: Ο όγκος συμφύεται με μικρό τμήμα του καρωτιδικού διχασμού (26% των περιπτώσεων).

Τύπος II: Ο όγκος καταλαμβάνει τμήμα του πρόσθιου και οπίσθιου τοιχώματος των καρωτίδων (47% των περιπτώσεων).

Τύπος III: Ο όγκος επεκτείνεται περιβρογχίζοντας όλο τον καρωτιδικό διχασμό με ενδεχόμενη προσβολή και άλλων ανατομικών στοιχείων και δυσχερέστερη χειρουργική αποκατάσταση (27% των περιπτώσεων).

Η διενέργεια αγγειογραφίας επιτρέπει τον ταυτόχρονο εκλεκτικό καθετηριασμό των τροφοφόρων κλάδων του όγκου και τον εμβολισμό. Η συνδυασμένη προσπέλαση (προεγχειρητικός εμβολισμός και χειρουργική αφαίρεση) παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα, αν και δεν τυγχάνει καθολικής αποδοχής⁷. Η ασφαλής εκτέλεση του προεγχειρητικού εμβολισμού προϋποθέτει τον υπερεκλεκτικό καθετηριασμό του τροφοφόρου αγγείου του όγκου. Κύριο στόχο αποτελεί η απόφραξη με το εμβολικό υλικό των αγγείων που κατευθύνονται προς τον όγκο με την ταυτόχρονη αποφυγή της μετανάστευσης του εμβολικού υλικού στην ενδοκράνια ή στη συστηματική κυκλοφορία. Το εμβολικό υλικό που χρησιμοποιείται, ανάλογα με τις παραπάνω ενδείξεις, είναι συνήθως το Gelfoam καθώς και σπειράματα (coils). Ακολουθεί η διενέργεια αγγειογραφίας μετά τον εμβολισμό, όπου επισημαίνεται η ελάττωση της αγγειοβρίθειας του όγκου με ταυτόχρονη διατήρηση της βατότητας της σύστοιχης έξω καρωτίδας.

Κύριο πλεονέκτημα του προεγχειρητικού εμβολισμού αποτελεί η διευκόλυνση που παρέχει στη χειρουργική εκτομή, με την ελάττωση της απώλειας αίματος και τη δημιουργία ενός λιγότερο αιμορραγικού πεδίου, που συμβάλλει στη μείωση της πιθανότητας κάκωσης της έσω καρωτίδας καθώς και των γειτονικών κρανιακών νεύρων. Παράλλη-

λα αναφέρεται σε ορισμένες περιπτώσεις μείωση του μεγέθους του όγκου μετά τον εμβολισμό⁸. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη του καλύτερου αποτελέσματος με τη συνδυασμένη θεραπεία αποτελεί η εκτέλεση της χειρουργικής επέμβασης μέσα σε 48 ώρες από τη διενέργεια του εμβολισμού. Τα οφέλη που προκύπτουν θα πρέπει να αντισταθμίζονται με τον κίνδυνο επιπλοκών εξαιτίας του εμβολισμού, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η σωστή επιλογή βασίζεται στο μέγεθος και στην εντόπιση της παθολογικής αλλοιώσης, σε συνδυασμό με την εμπειρία του χειρουργού και του επεμβατικού ακτινολόγου⁹. Στη μελέτη μας, οι 2 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εμβολισμό δεν εμφάνισαν σημεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η χειρουργική εξαίρεση των όγκων ήταν επιτυχής, χωρίς σημαντική απώλεια αίματος ακόμα και σ' αυτούς τους ασθενείς που δε διενεργήθηκε προεγχειρητικός εμβολισμός.

Η χειρουργική εκτομή, όπως περιγράφεται παραπάνω, αποτελεί τη οριζική θεραπεία εκλογής, έχοντας υπόψη τη δυνητική κακοήθεια της βλάβης. Για τη διευκόλυνση της εκτομής, ιδιαίτερα σε υψηλά ευρισκόμενους όγκους, μπορεί να απαιτηθεί ετερόπλευρη μερική εξαίρεση της κάτω γνάθου. Η στερεά προσοκόλληση της βλάβης στο τοίχωμα της καρωτίδας μπορεί να απαιτήσει τη διενέργεια χειρισμών, όπως ο προσωρινός αποκλεισμός της έσω καρωτίδας καθώς και η απολίνωση της έξω καρωτίδας. Σε περιπτώσεις με εκτεταμένη συμμετοχή της έσω καρωτίδας μπορεί να απαιτηθούν διαφόρων ειδών πλαστικές του αγγείου, με ή χωρίς τη χρήση εμβαλώματος (patch) ή φλεβικού μοσχεύματος, για την αποκατάσταση της ροής.

Η θυητότητα των επεμβάσεων αυτών σε διάφορες σειρές κυμαίνεται στο 2%. Συχνότερη επιπλοκή αποτελεί η κάκωση κρανιακών νεύρων, η οποία αναφέρεται σε ποσοστό από 32% μέχρι 44%, καθώς και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ποσοστό μέχρι 11%⁴. Για τη μείωση των επιπλοκών αυτών, που συνδυάζονται με σημαντική νοσηρότητα και πιθανή ανατηρία, κρίνεται απαραίτητη η εκτέλεση της επέμβασης από χειρουργούς εξοικειωμένους με τις αγγειοχειρουργικές τεχνικές.

Η εξωτερική ακτινοβόληση του όγκου με συνολική δόση 4500 μέχρι 6000 rads αποτελεί μία εναλλακτική θεραπευτική μέθοδο με ικανοποιητικά αποτελέσματα¹⁰. Χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου, σε ανεγχείρητους όγκους, καθώς και ως συμπληρωματική

θεραπεία σε μερικώς αφαιρούμενους όγκους. Η ανάπτυξη της ενδοαγγειακής χειρουργικής παρέχει τη δυνατότητα τοποθέτησης επικαλυμμένων stents στην έξω καρωτίδα, ως εναλλακτική επιλογή, με σκοπό την προεγχειρητική μείωση της αιμάτωσης του όγκου¹¹. Η χειρουργική θεραπεία σε πρώιμο στάδιο του όγκου από έμπειρο χειρουργό, σε συνδυασμό με τον προεγχειρητικό εμβολισμό, συνδυάζουν τη οριζική θεραπεία με το χαμηλό ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών.

ABSTRACT

Kaitzis D, Balitas A, Skandalos I, Papakonstantinou Ch, Xatzimbaloglou A. Carotid body tumors: Diagnosis-treatment. Hell Iatr 2008, 74: 54-58.

Carotid body tumors (paragangliomas) are neuroendocrine tumors related to the parasympathetic nervous system. They represent a rare entity that should be considered in the evaluation of every lateral neck mass. Four cases of 41-58 (m.a. 49.75) years old patients with carotid body tumor that was treated surgically, are presented. Two of them had successful preoperative embolization with coils during digital angiography preceded surgical excision and resulted in decreased tumor vascularity. Carotid body paragangliomas require surgical management due to potential malignant behaviour. The most common postoperative complication is cranial nerve damage that produces significant morbidity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weymuller EA Jr. Carotid body tumors. J Am Coll Surg. 2002, 195: 291-2.
2. De Fazio S, Destito C, Cozza T, Mercuri M, Di Giorgio A, Marin AW. Surgical treatment of carotid chemodectoma:our experience. G Chir 2005, 26: 21-4.
3. Atefi S, Nikeghbalian S, Yarmohammadi H, Assadi-Sabet A. Surgical management of carotid body tumors: a 24-year surgical experience. ANZ J Surg 2006, 76:214-7.
4. Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Granados-Garcia M, Herrera-Gomez A. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. Oral Oncol 2005, 41: 56-61.
5. Van den Berg R. Imaging and management of head and neck paragangliomas. Eur Radiol 2005, 15: 1310-8.
6. Χατζημπαλόγλου Α, Αντωνίτσης Π, Καϊτζής Δ, Μπαλίτας Α, Αρτέμης Ν, Μώρος Ι, Σπανός Π. Χειρουργική αντιμετώπιση παραγαγγλιώματος καρωτιδικού σωματίου. Χειρουργικά Χρονικά 2006, 11: 77-81.
7. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Bernstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas - a team approach. Head Neck 2002, 24: 423-31.
8. Horowitz M, Whisnant RE, Jungreis C, Snyderman C, Levy EL, Kassam A. Temporary balloon occlusion and ethanol injection for preoperative embolization of carotid-body tumor. Ear Nose Throat J 2002, 81: 536-42.
9. Abad Vazquez C, Saez-Guzman T, Montesdeoca-Cabrera D, Gorri Gómez E, Otermin Dominguez E, Santamaría Blanco P. Combined treatment of embolization followed by surgical resection in carotid paraganglioma. An Otorrinolaringol Ibero Am 2006, 33: 71-7.
10. Krych AJ, Foote RL, Brown PD, Garces YI, Link MJ. Long-term results of irradiation for paraganglioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 65: 1063-6.
11. Gil-Carcedo E, Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Herrero D, Ortega C. Diagnosis and treatment of carotid body paragangliomas. Presentation of 9 cases and review of the literature. Acta Otorrinolaringol Esp 2006, 57: 412-8.

Αλληλογραφία:

Δ. Καϊτζής
Εγνατία 57
546 31 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Kaitzis
57, Egnatia Str.
546 31 Thessaloniki
Greece

Από την ιστορία της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στα πρώτα 30 περίπου χρόνια της λειτουργίας της

Φίλιππος Κ. Γραμματικός

Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Θα προσπαθήσω να αναφερθώ στα πιο ενδιαφέροντα γεγονότα της εποχής εκείνης για αρκετά των οποίων έχω προσωπική εμπειρία. Σε χαρακτηριστικά γεγονότα από την ίδρυση και τις δραστηριότητες της Α' Παθολογικής Κλινικής υπό τους καθηγητές Κάρολο Αλεξανδρίδη και Δημήτριο Βαλτή. Τα νεότερα ας τα αναφέρουν οι νεότεροι.

Το θέμα αυτό είναι δύσκολο να οριοθετηθεί και να περιγραφεί από ένα μόνο γράφοντα. παρά την επί 48 περίπου χρόνια ιατρική-πανεπιστημιακή του εμπειρία και την επί 35 περίπου χρόνια απόστασή του από αυτά. Ελπίζω η παρουσίαση αυτή να έχει την αντικειμενικότητα της περιγραφής, ώστε να συμβάλει στο να δοθούν χρήσιμες εμπειρίες στους νέους συναδέλφους - ιατρούς, μακριά από κάθε προσπάθεια διθυραμβισμού ή άμετρης προβολής ορισμένων γεγονότων. Η ιστορία πρέπει να εμψυχώνει τους δύσκολους αγώνες του παρόντος για την εξασφάλιση ενός καλύτερου μέλλοντος.

Ο πρώτος καθηγητής Κάρολος Αλεξανδρίδης

Ο πρώτος καθηγητής της Α' Παθολογικής Κλινικής ήταν ο Κάρολος Αλεξανδρίδης (Εικ. 1)¹. Ήταν ο πρώτος κοσμήτωρ της Σχολής και μάλιστα επί τρεις συνολικά θητείες. Ο καθηγητής Κ. Αλεξανδρίδης ξεκίνησε ως Διευθυντής του Νοσοκομείου Σερρών μέχρι το 1913. Όταν η πόλη των Σερρών πυρπολήθηκε από τους Βουλγάρους, ήρθε ως Διευθυντής στο Νοσοκομείο Λοιμωδών Νόσων στη Θεσσαλονίκη. Αργότερα κατετάγη ως εθελοντής στον πόλεμο του 1940. Δημοσίευσε άνω των 100 εργασιών, αριθμό ρεκόρ για την εποχή, αφού τότε η συγγραφή, η

διόρθωση και η εκτύπωση μιας εργασίας ήταν πολύ δύσκολη. Ο γράφων θυμάται ότι για κάθε διόρθωση ενός κειμένου έστω μιας διδακτορικής διατριβής 150 σελίδων έπρεπε αναπόφευκτα όλο το κείμενο να ξαναγραφεί. Οι διδακτορικές διατριβές γράφονταν και διορθώνονταν πρώτα στο πρόχειρο, μετά στη γραφομηχανή, μετά στη μεμβράνη του πολυγράφου και, τέλος, αφού με τη μορφή της εκτύπωσης της μεμβράνης αυτής εγκρίνονταν τελικά το κείμενο, η διατριβή έπαιρνε την άδεια του "τυπωθήτω". Άλλα και το τελικό τύπωμα των εργασιών τη δεκαετία του '60 γινόταν με επιμέρους τυπογραφικά στοιχεία εκ μολύβδου, γράμματα, αριθμούς κλπ. τα οποία ελάμβαναν οι τυπογράφοι με μια λαβίδα από ειδικό για κάθε γράμμα κουτί και τα τοποθετούσαν



Εικ. 1. Ο Καθηγητής Κάρολος Αλεξανδρίδης.

στη μηχανή εκτύπωσης, ώστε να σχηματιστούν οι λέξεις και τελικά όλο το κείμενο. Ο καθηγητής Κ. Αλεξανδρίδης δίδασκε επί δίωρο και παρουσίαζε ασθενείς από το αμφιθέατρο ο ίδιος με τη βοήθεια και την παρουσία όλων των βιοηθών και επιμελητών, δύο έως τρεις φορές κάθε εβδομάδα. Δίδασκε επίσης και Ιστορία της Ιατρικής, όπου εκτός από τον Ιπποκράτη και το Γαληνό, αναφερόταν και στον Άραβα ιατρό Αβικένα. Παρατίθεται περόληψη στα αγγλικά, άρθρου που ανακοίνωσε ο καθηγητής Κ. Αλεξανδρίδης στη Διεθνή Εταιρία Αιματολογίας το 1950 και αφορά μια μορφή μακροκυτταρικής αναιμίας με αιμόλυση σε έγκυες γυναίκες με χρόνια ελονοσία. «... There exists in Greece (or rather had existed until five years ago) a particular form of anemia of pregnancy which occurs principally in multiparous women, suffering from chronic malaria. It is a very grave form of macrocytic anemia, mostly hemolytic, with the erythrocyte count as low as 1,000,000 or less. These cases show excessive splenomegaly, similar to the nutritional macrocytic anemia described by Willis in India. The present writer described the condition in 1937, and expressed the opinion that the main etiologic factor of the disease was malaria, or rather a dyssplenism caused by malaria...». Ο καθηγητής Κ. Αλεξανδρίδης έγινε οιμότιμος καθηγητής και αντεπιστέλλον μέλος της Ακαδημίας Αθηνών¹. Υφηγητές στην Α' Παθολογική Κλινική τα πρώτα χρόνια της λειτουργίας της ήταν: ο Σαράντης Τζιβανόπουλος (με 17 χρόνια σπουδών στο εξωτερικό!) και ο Βασιλείος Σταμούλης που διηγήθηκε την Α' Παθολογική Κλινική από τις 25/10/ 1960 μέχρι το διορισμό του καθηγητή Δημήτριου Βαλτή, τον Απρίλιο του 1961 και τότε ονομάστηκε επίτιμος διευθυντής της Α' Παθολογικής Κλινικής. Επιμελητές ήταν η και Βασιλεία Τσιγαλίδου-Μπάλλα και ο αρχαιότερος επιμελητής της Κλινικής Κωνσταντίνος Κοκοβίνης που κατά την ανάληψη των καθηκόντων του καθηγητή Δ. Βαλτή απουσίαζε με εκπαιδευτική άδεια στο Παρίσι.

Η Β' Παθολογική Κλινική του Α.Π.Θ. ως φυτώριο της Κλινικής Δ. Βαλτή

Πρέπει να αναφερθεί ότι η Α' Παθολογική Κλινική του Δ. Βαλτή προήλθε κατά σημαντικό μέρος από τη Β' Παθολογική Κλινική, που διευθυνόταν από τον αξιόλογο καθηγητή Ευθύμιο Παναγιωτόπουλο που είχε σπουδάσει στη Γαλλία. Ο καθηγητής Ε. Παναγιωτόπουλος ήταν ο καθηγητής όχι μόνο του καθηγητή Δ. Βαλτή, αλλά και των καθηγητών Π. Μεταξά και κ. Ζ. Σινάκου, που όλοι ξεκίνησαν την καριέρα τους στο τότε Λαϊκό Νοσοκομείο (τώρα Ιπποκράτειο). Άλλα και οι καθηγητές Λέανδρος Κονκου-

ρής, κ. Γεώργιος Γουλής, κ. Γεώργιος Τσάπας και κ. Μιχάλης Χολέβας προήχοντο από τη Β' Παθολογική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου.

Χαρακτηριστικό της εποχής εκείνης είναι το εξής περιστατικό: Κάποτε, στην Κλινική του καθηγητή Ε. Παναγιωτόπουλου νοσηλευόταν ένας πολύ ενδιαφέρων ασθενής, αδιάγνωστος και σε βαριά κατάσταση. Ο καθηγητής απουσίαζε στο εξωτερικό και τον αντικαθιστούσε ο Υφηγητής Δ. Βαλτής. Τη μέρα που επέστρεψε από την άδειά του ο καθηγητής Ε. Παναγιωτόπουλος, ο ασθενής αυτός απεβίωσε αιφνιδίως. Ο καθηγητής Ε. Παναγιωτόπουλος εκλήθη και αμέσως έθεσε τη διάγνωση: «πνευμονική εμβολίη!» Αυτές οι κλινικές διαγνώσεις έστελναν στα ύψη τη φήμη των καθηγητών τότε. (Αναφέρθηκε από τον συνάδελφο κ. Κ. Ροδοκανάκη).

Η αρχική εγκατάσταση και λειτουργία της Κλινικής Δ. Βαλτή

Κατά την ανάληψη των καθηκόντων του καθηγητή Δ. Βαλτή (Εικ. 2), υπήρχαν στην Κλινική περί τους 12 ειδικευομένους. Ο καθηγητής Δ. Βαλτής κάποιο μεσημέρι περί ώραν 15:00 ήρθε για πρώτη φορά στην Κλινική και αφού συγκέντρωσε όλο το ιατρικό προσωπικό, ανακοίνωσε σε γενικές γραμμές το πρόγραμμα της Κλινικής που αφορούσε: δύο έως τρεις επισκέψεις των βιοηθών την ημέρα, τα ερευνητικά, διδακτικά κλπ. καθήκοντα και τις εφημερίες. Ωράριο συγκεκριμένο δεν υπήρχε. «Περί ώραν δεκάτην τυπωρινήν» ο βοηθός ή ο επιμελητής έπρεπε να ενημερώσει τον καθηγητή τηλεφωνικώς και αν ο καθηγητής έκρινε απαραίτητο θα ερχόταν να εξετάσει ο ίδιος τους βαρεία πάσχοντες ασθενείς. Η φήμη του καθηγητή Δ. Βαλτή ως άξιου, αλλά και «πολύ εργατικού και αυστηρού επιστήμονα» είχε προηγηθεί στην Κλινική και γι αυτό ορισμένοι από τους εξωτερικούς βοηθούς ήδη αποφασίσμενοι να παρασημούν, δεν ήταν παρόντες στην παραπάνω συγκέντρωση. Την επομένη έγινε γνωστό ότι και οι περισσότεροι εκ των υπολοίπων βιοηθών της Κλινικής που ήταν και επαγγελματίες ιατροί, παρατήθηκαν. Παρέμειναν τελικά μόνο 2 βιοηθοί, που αργότερα έγιναν πανεπιστημιακοί και ένας ιατρός εξωτερικών ιατρείων: οι κ.κ. Ιωάννης Τριαντόπουλος και Φίλιππος Γραμματικός και ο Σάββας Σαρρόπουλος, αντίστοιχα. Αργότερα, προσετέθη και ο καρδιολόγος κ. Γεώργιος Παπαζαχαρίου ως ιατρός των εξωτερικών ιατρείων και στη συνέχεια ως σύμβουλος της κλινικής. Ως βασικό στέλεχος παρέμεινε η επιμελήτρια και Β. Τσιγαλίδου και αργότερα ήρθε ο επιμελητής Κ. Κοκοβίνης από το Παρίσι, όπου έκανε τη διδακτορική του



Eik. 2. Ο Καθηγητής Δημήτριος Βαλτής.

διατριβή σχετικά με το μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών στο ήπαρ. Το θέμα αυτό θεωρείται και σήμερα ακόμα αξιόλογο. Η κα. Β. Τσιγαλίδου ειδικεύτηκε περισσότερο στην αιματολογία, ενώ ο Κ. Κοκοβίνης στη γαστρεντερολογία. Μαζί με τον καθηγητή Δ. Βαλτή ήλθε στο εργαστήριο της κλινικής ο μικροβιολόγος κ. Βασιλείος Δανιηλίδης, που συνέβαλε σημαντικά στο να λειτουργήσει ο τεχνητός νεφρός. Χαρακτηριστικό της τότε μεγάλης έλλειψης ιατρικού προσωπικού για να καλύψει τις ανάγκες της Κλινικής, τις υποχρεώσεις της Κλινικής στους φοιτητές και στο Πανεπιστήμιο γενικότερα, ήταν πως κάθε ένας από τους δύο βοηθούς της κλινικής εκτός από τα νοσηλευτικά, ερευνητικά και διδακτικά του καθήκοντα και τις εσωτερικές εφημερίες που ήταν μέρα παρά μέρα, εφημέρευε στη γενική εφημερία, 1-2 φορές την εβδομάδα. Ή φορούταν του τεχνητού νεφρού ήταν έκτακτη νυκτερινή απασχόληση για όλους, συμπεριλαμβανομένων και των δύο αυτών βοηθών.

Στην Α' Παθολογική Κλινική λειτούργησε το πρώτο μηχάνημα τεχνητού νεφρού στην Ελλάδα, το 1961. Το μηχάνημα αυτό είχε αγοραστεί από τον καθηγητή Κ. Αλεξανδρίδη, τροποποιήθηκε όμως και τέθηκε σε λειτουργία από τον καθηγητή Δ. Βαλτή σε συνεργασία με την Α' Χειρουργική Κλινική του καθηγητή Κωνσταντίνου Τούντα με βοηθούς-επιμελητές τους Α. Μαρσέλλο, κ. Κυριάκο Κυριακού, κ. Γεώργιο Ανδρουλάκη και κ. Γεώργιο Λώλα, που όλοι αργότερα έγιναν καθηγητές στην Αθήνα, εκτός από τον Α. Μαρσέλλο που απεβίωσε πρόσφατα από οξεία ηπατίτιδα, στη Θεσσαλονίκη. Ως πρώτοι βοηθοί τεχνητού νεφρού διορίστηκαν το 1962 οι: κ. Αθανάσιος Βυζαντιάδης, κα Φανή Μέλφου και κ. Μενέλαος Παπαδημητρίου, που συνεργάστηκαν με

τους μικροβιολόγους, κ. Β. Δανιηλίδη, κ. Στέργιο Μελισσά και κα Αθηνά Κύρου. Λόγω έλλειψης οργανικών θέσεων, οι δύο πρώτοι μάλιστα μοιράζονταν τον μισθό της μιας θέσης.

Ο τεχνητός νεφρός που αναφέρθηκε παραπάνω αποτελούνταν από ένα φουσκωτό δίκην σαμπρέλας μπάνιο, στρογγυλό, με διάμετρο περί τα 150 cm. Το μπάνιο αυτό το φουσκωναν και το γέμιζαν οι βοηθοί με διαλύματα γλυκόζης και ηλεκτρολυτών που παρασκεύαζαν οι μικροβιολόγοι. Υπήρχε θερμαινόμενο σπείραμα και θερμοστάτης για τη θερμοκρασία του υγρού διαλύματος. Στο μέσο του μπάνιου, σε ειδικό στήριγμα, τοποθετούσαν μέσα στο υγρό διάλυμα το σπείραμα, όπου κυκλοφορούσε το αίμα του ασθενούς. Κάθε μισή ώρα περίπου, εξετάζονταν από τους μικροβιολόγους, δείγματα από το υγρό του μπάνιου και από το αίμα του ασθενούς, ώστε να τροποποιείται ανάλογα η περιεκτικότητα του υγρού του μπάνιου σε ηλεκτρολύτες, γλυκόζη ή και να τροποποιείται το pH αυτού προσθέτοντας ανάλογα νερό, άλατα ηλεκτρολυτών κ.ά. Για τους λόγους αυτούς οι μικροβιολόγοι ήταν απολύτως απαραίτητοι για την εύρουσα λειτουργία του τεχνητού νεφρού.

Ο καθηγητής Δ. Βαλτής ερχόταν πάντοτε τους πρώτους μήνες της λειτουργίας του τεχνητού νεφρού στην αρχή της κάθε συνεδρίας, έδινε οδηγίες και παρέμενε στο Νοσοκομείο μέχρι τις πρώτες πρωινές ώρες. Οι βοηθοί μοιράζαν μεταξύ τους τις βραδινές ώρες, ώστε να μπορούν να κοιμούνται λίγες ώρες το βράδυ και την επόμενη μέρα να συμμετέχουν πάλι στο βαρύ πρόγραμμα της κλινικής.

Ο γράφων θυμάται ότι σε μία συνεδρία του τεχνητού νεφρού ανένηψε από βαθύ κώμα μία κυρία που είχε λάβει βαρβιτουρικά σε πολύ μεγάλες δόσεις. Ο σύζυγος της κυρίας αυτής, για να επιβραβεύσει την ομάδα του τεχνητού νεφρού, θέλησε να δώσει σε όλους κάποιο δώρο. Ουδείς δύναται να λάβει δώρο, που θα θεωρούνταν τουλάχιστον απρεπής, αν όχι απαράδεκτη συμπεριφορά. Έτσι, ο ευτυχής σύζυγος αναγκάστηκε να ξητήσει και να λάβει την άδεια από τον καθηγητή ώστε να του επιτραπεί να δώσει στους βοηθούς από ένα στυλό. Αυτό ήταν το πρώτο νόμιμο δώρο που έλαβαν ως ιατροί. Στην ομάδα της Α' Παθολογικής Κλινικής και του Τεχνητού Νεφρού προστέθηκε σύντομα και ο Παναγιώτης Μεταξάς, που έφερε νέες γνώσεις από τις σπουδές του στο Μπέλφαστ στον καθηγητή Bull. Ο Π. Μεταξάς ανέλαβε αμέσως την υπευθυνότητα του τεχνητού νεφρού και παραλλήλα τη δεύτερη βαθμίδα της ιεραρχίας μετά τον καθηγητή Δ. Βαλτή, ο οποίος

ήταν φανερό ότι τον προδόστη για διάδοχό του, χωρίς ίμως να παύει να τον συμβουλεύει συχνά.

Το πρώτο βράδυ που έκανε επίσκεψη στην Κλινική ο καθηγητής Δ. Βαλτής, όλοι οι ιατροί της Κλινικής τον περόμεναν για να συζητήσουν την περίπτωση ενός 30 ετών περίποτου, σε σοβαρή κατάσταση που παρέμενε αιδιάγνωστος με πιθανές διαγνώσεις: εμπύρετο νόσημα – λέμφωμα – σαρκοειδωση κ.ά. Ο Δ. Βαλτής άκουσε το ιστορικό και εξέτασε τον ασθενή παρουσία της Προϊσταμένης κας Μαργαρίτας Μπύρου, η οποία ήταν πράγματι πρότυπο άξιας προϊσταμένης αδελφής. Σε λόγα λεπτά ο καθηγητής έδωσε τη διάγνωση: «υγρή περικαρδίτιδα! Ο νεαρός σε λίγες ημέρες εξήρχετο της Κλινικής!

Χαρακτηριστικό της εργατικότητας και του ερευνητικού πνεύματος που επικρατούσε τότε στην Κλινική ήταν ότι ο βοηθός που ελάμβανε θέμα διδακτορικής διατριβής από τον καθηγητή, έπρεπε να κάνει μόνος του τις σχετικές εργαστηριακές εξετάσεις. Έτυχε βοηθός να αναλάβει μετά από εντολή του καθηγητή, διατριβή με θέμα την οξεία ηπατίτιδα Β και πραγματοποίησε τις αιμοληψίες, τα σχετικά μυελογράμματα, αλλά και τις εξετάσεις των ούρων και κοπράνων των ασθενών, χωρίς ευτυχώς δυσάρεστες συνέπειες. Την εποχή εκείνη δεν υπήρχε βέβαια η προφύλαξη με το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β. Κατά σύμπτωση ο βοηθός αυτός μετά 10 περίπου χρόνια προσεβλήθη από βαριάς μορφής ηπατίτιδα, η οποία ίμως δεν ήταν ηπατίτιδα Β, αλλά ηπατίτιδα Α άσχετη με το θέμα της διδακτορικής του διατριβής.

Στην Α' Παθολογική Κλινική ήταν απαραβίαστος κανόνας να νοσηλεύονται άμεσα και με κάθε δυνατή άνεση οι συγγενείς των ιατρών της Κλινικής. Αναφέρω ενδεικτικά τους εξής: ο πατέρας του επιμελητή Κ. Κοκοβίνη με τέταρτη γαστροδραγία, χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, που υποβλήθηκε σε επιτυχή θεραπευτική γαστρεκτομή από τον καθηγητή Κωνσταντίνο Σφουγγάρη, ο πατέρας του συναδέλφου κ. Γιώργου Κεραμίδα με νεόπλασμα του στομάχου – χωρίς ίμως αυξημένη καθίζηση, ο πατέρας του συναδέλφου Νίκου Παπακυριαζή με υπέρταση, ο πατέρας του κ. Φ. Γραμματικού με ελαφρό εγκεφαλικό. Μάλιστα, για την τελευταία αυτή περίπτωση, επειδή δεν υπήρχε εκείνη τη στιγμή διαθέσιμη κλίνη, ο καθηγητής Δ. Βαλτής μετέτρεψε το δωμάτιο της δικής του Γραμματείας σε θάλαμο ασθενών για να νοσηλεύσει εκεί και όχι στο διάδομο, τον πατέρα του επιμελητή ιατρού της Κλινικής!

Ενδιαφέρον είναι και το εξής: Όπως είναι γνωστό, οι «ασθενείς των θέσεων» βρίσκονται υπό

την προσωπική επίβλεψη του καθηγητή. Κάποτε, ο επιμελητής ιατρός των θαλάμων των θέσεων, αφού εξέτασε έναν άρρωστο του καθηγητή, είπε με απορία: «Πώς δε ζητήθηκε το Κ και το Να του ορού;» Αυτό ήταν μία δημόσια αρνητική κριτική για τον καθηγητή! Όταν ο καθηγητής το έμαθε θύμωσε πολύ, δεν έχασε ίμως την ψυχραιμία του. Αγαπούσε πολύ τους συνεργάτες του. Η σύμπνοια μέσα στην κλινική ήταν βασικό του μέλημα. Η απάντηση του καθηγητή ήταν φιλοσοφημένη: «Κάποτε η εξέταση του Κ και του Να του ορού θα είναι μάλλον παρελθόν...» είπε. Και πράγματι, σήμερα οι εξετάσεις αυτές ζητούνται πολύ σπάνια.

Κάποτε, ένας ιατρός ζήτησε να τον δεχτεί ο καθηγητής ως ειδικευόμενο και αργότερα βοηθό της Κλινικής. «Μήπως είσαι αρραβωνιασμένος ή παντρεμένος;» τον ρώτησε ο καθηγητής αφού ενημερώθηκε ότι έλαβε το πτυχίο ιατρικής με άριστα. Στα πρώτα βήματά του ο νεαρός ιατρός έπρεπε να διαθέτει τον απαραίτητο χρόνο για μάθηση και προσφορά, ελεύθερος από οικογενειακές δεσμεύσεις. Αν θέλεις να μείνεις εδώ, θα κοιμάσαι στο Νοσοκομείο να ξέρεις, τόνισε ο καθηγητής. (Αναφέρθηκε από τον Γενικό Διευθυντή του Νοσοκομείου Παπανικολάου κ. Γεώργιο Χριστόπουλο ο οποίος τότε υπηρετούσε ως οικονομικός προϊστάμενος στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ).

Η φήμη της Α' Παθολογικής Κλινικής ή έστω η τύχη, οδήγησε στο να νοσηλευτούν σ' αυτή, μεταξύ άλλων, ο αγωνιστής της ειρήνης Γεργόρης Λαμπράκης, ο οποίος προσήλθε σε κώμα και απεβίωσε στην Κλινική και ο βουλευτής Γιώργος Τσαρούχας. Ο γράφων έλαβε την εντολή να προσέχει τον ασθενή Γ. Λαμπράκη κατά τη διάρκεια της νύχτας. Παρέμεινε δόλη τη νύχτα παρ' αυτόν και το πρωί ανέφερε στον καθηγητή: «Πίεση και σφύξεις όπως τις παρέλαβα, αλλά ο ασθενής δεν πάει καλά». Ο ιατρός είχε παρατηρήσει πως όταν κάποιος ασθενής όπως ο ανωτέρω, παρουσίαζε απουσία του αντανακλαστικού της σύγκλισης των βλεφάρων μετά από ερεθισμό του επιπεφυκότος, ο ασθενής αυτός δεν πήγαινε καλά. Ο τότε ανακοιτής και μετέπειτα Πρόεδρος της Δημοκρατίας κ. Χρίστος Σαρτζετάκης προσερχόταν στην Κλινική, για να λάβει τις απαραίτητες για το λειτουργημά του πληροφοριών. Αργότερα νοσηλεύτηκε και ο Υπουργός Β. Ελλάδος Δ. Πατίλης.

Για να μην ξεχνούμε τα δυσάρεστα, στην Κλινική Βαλτή συνέβησαν οι θάνατοι των ιατρών Γεώργιου Παπαδόπουλου ειδικευόμενου καρδιολόγου, Νίκου Τσακάλου αιματολόγου-ογκολόγου και της βοηθού εργαστηρίου Μυρτώς Πελεκανίδου.

Το εργαστήριο Ραδιοϊσοτόπων – Πυρηνικής Ιατρικής

Το πρώτο Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Ραδιοϊσοτόπων και Ενδοκρινολογίας, ως αντίστοιχο του εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής στο Α.Π.Θ. το ίδρυσε ο καθηγητής Δ. Βαλτής με τη συνεργασία των καθηγητών Βασιλείου Μαλάμου (είχε ιδρύσει τότε το 1ο στην Ελλάδα Εργαστήριο Ραδιοϊσοτόπων, στην Αθήνα πριν από 10 χρόνια περίπου), Ανδρέα Γρανίτσα (Καθηγητή Α.Π.Θ., Πρόεδρο της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας), Κ. Τούντα (Διευθυντή της Α' Χειρουργικής Κλινικής Α.Π.Θ.) και Διονυσίου Ίκκου (Διευθυντή του Ενδοκρινολογικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών)². Ο καθηγητής Κ. Τούντας αγόρασε για λογαριασμό του Εργαστηρίου Ραδιοϊσοτόπων και Ενδοκρινολογίας τα δύο πρώτα μηχανήματα για τα οποία ο καθηγητής Δ. Ίκκος συνέταξε τις εκθέσεις προδιαγραφών και της τελικής επιλογής αυτών. Για τη λειτουργία του εργαστηρίου Ραδιοϊσοτόπων εκπαιδεύτηκαν με υποτροφία στο Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος» στην Αθήνα και κατόπιν στη Βασιλική Σχολή Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου του Λονδίνου, οι ιατροί κ.κ. Φ. Γραμματικός και Α. Βυζαντιάδης. Οι δύο πρώτοι διορίστηκαν ως βοηθοί οραδιοϊσοτόπων το 1962 (ΒΔ 369/1961 Φ.Ε.Κ. 96 Α) και σε 2-3 χρόνια έγιναν πανεπιστημιακοί. Το Εργαστήριο Ραδιοϊσοτόπων (Πυρηνικής Ιατρικής) ιδρύθηκε το Νοέμβριο του 1966 (ΒΔ 1072/1966 Φ.Ε.Κ. 288 Α). Ο κ. Φ. Γραμματικός ανέλαβε ως κατά νόμο υπεύθυνος τη λειτουργία του Εργαστηρίου από το 1966 μέχρι το 2001. Υπεύθυνη φυσικός διορίστηκε η ακτινοφυσικός Δ. Παπαγιαννοπούλου. Ο κ. Α. Βυζαντιάδης ανέλαβε την υπεύθυνότητα των *in vitro* εξετάσεων πυρηνικής ιατρικής (1966-1975). Ο κ. Μ. Παπαδημητρίου εκπαιδεύτηκε στην πυρηνική νεφρολογία επίσης στο Πανεπιστήμιο του Λονδίνου με υποτροφία. Διευθυντές του Εργαστηρίου Ραδιοϊσοτόπων – Πυρηνικής Ιατρικής υπήρξαν κατά σειρά οι καθηγητές: Δ. Βαλτής (1966-1973), κ. Αχιλλέας Τουρκαντώνης (1974-1985) και κ. Φ. Γραμματικός (1985-2001).

Το Εργαστήριο-Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής εγκαταστάθηκε πρώτα στο υπόγειο του παλαιού κτιρίου του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, όπου ήταν προηγούμενα το Φαρμακείο, η Αποθήκη Υλικού και σήμερα είναι το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου. Με τη λειτουργία του νέου κτιρίου του Νοσοκομείου, το Εργαστήριο Ραδιοϊσοτόπων, που ήδη είχε μετονομαστεί σε Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, μετακινήθηκε στο χώρο όπου

σήμερα στεγάζεται, κοντά στην Α' Παθολογική Κλινική του ΑΠΘ προς την οδό Αγίου Δημητρίου.

Ο καθηγητής Α. Γρανίτσας μαζί με τους Δ. Βαλτή και κ. Άνθιμο Χριστοφορίδη απετέλεσαν την πρώτη εξετασική επιτροπή για τη χορήγηση της ειδικότητας της πυρηνικής ιατρικής στην Θεσσαλονίκη. Οι πρώτοι ιατροί που έλαβαν την ειδικότητα της πυρηνικής ιατρικής στο Πανεπιστήμιο μας ήταν οι κκ. Πραξιτέλης Αποστολίδης, Αναστάσιος Σπηλιόπουλος, Α. Δούμας, Α. Βυζαντιάδης και Φ. Γραμματικός. Ο κ. Π. Αποστολίδης ήταν ο Διευθυντής του εργαστηρίου της Πυρηνικής Ιατρικής του Θεαγενείου Νοσοκομείου. Ο κ. Α. Σπηλιόπουλος είχε από φοιτητής αλλά και ως ιατρός μετεκπαιδεύτει στην πυρηνική ιατρική στο εργαστήριο της κλινικής. Στη συνέχεια έγινε υφυπουργός Παιδείας και Βουλευτής.

Το Εργαστήριο Ραδιοϊσοτόπων – Πυρηνικής Ιατρικής ιδρύθηκε πρώτα μέσω του Υπουργείου Υγείας, αλλά ήταν καθόλα πανεπιστημιακό, διότι από το 1951 είχε γίνει η παράδοση του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ στο Πανεπιστήμιο. Στον ιδρυτικό για το Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Αναγκαστικό Νόμο του 1828/1951, που έκτοτε στηρίχτηκε από δύο αποφάσεις του ΣτΕ, το Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ θεωρούνταν από το 1951 ότι «είναι σαφώς πανεπιστημιακό, όπως είναι και οι κλινικές και τα εργαστήρια του νοσοκομείου που διευθύνονται υποχρεωτικά από καθηγητές του Α.Π.Θ. και στελεχώνονται από ιατρούς του Α.Π.Θ.». Άρα ουσιαστικά το 1ο Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Ραδιοϊσοτόπων - Πυρηνικής Ιατρικής στο Α.Π.Θ. είναι αυτό που ιδρύθηκε ως άνω το 1966. Αργότερα το εργαστήριο αυτό ονομάστηκε Β' Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής.

Στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής έγιναν οι Υφηγεσίες και Διδακτορικές Διατριβές των καθηγητών κ.κ. Αναστάσιου Αηδονόπουλου, Φ. Γραμματικού, Άλκη Ζησιάδη, Αθανασίου Νικόπουλου, Γεωργίου Γερασίμου, Γεωργίου Λιάρου, Κώστα Χατζηνικολάου, Κώστα Παπαθανασίου, Δημητρίου Ψαρούλη και άλλων.

Στο Τμήμα αυτό ιδρύθηκε και είχε την έδρα της μέχρι το 2001 η Ελληνική Εταιρεία Πυρηνικής Ιατρικής και το πρώτο στη Βόρεια Ελλάδα αναγνωρισμένο από το PubMed ιατρικό περιοδικό της ως άνω Εταιρείας, Hellenic Journal of Nuclear Medicine. Το πρώτο βιβλίο Πυρηνικής Ιατρικής στην Ελλάδα σε 4 εκδόσεις, εκδόθηκε για πρώτη φορά το 1985 από τον Καθηγητή κ. Φ. Γραμματικό, ο οποίος τυγχάνει ο πρώτος καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής στην Ελλάδα.

Το τέλος του καθηγητή Δ. Βαλτή

Η συνεχής και άοκνος απασχόληση με τα ιατρικά και τα κοινωνικά θέματα, το άγχος, αλλά και το υπερβολικό κάπνισμα, οδήγησαν τον καθηγητή Βαλτή στο να πάθει σειρά πολλαπλών εμφραγμάτων. Παρά τις προτροπές συναδέλφων του, δεν ήθελε να ταξιδέψει στο εξωτερικό για θεραπεία, ούτε υπάκουε στις οδηγίες των γιατρών που του συνιστούσαν να πάρει μακροχρόνια άδεια.

Μία μέρα πριν παύσει οριστικά να προσέρχεται στην κλινική, κάλεσε τον γράφοντα στο γραφείο του και του έδωσε ένα φάκελο με τα ιστορικά έγγραφα της ίδρυσης του εργαστηρίου Ενδοκρινολογίας και Ραδιοϊσοτόπων. «Αυτά κράτησέ τα», του είπε. Ήταν ένας Δωρικός «προσωπικός αποχαιρετισμός» στο γράφοντα.

Την τελευταία μέρα της ζωής του αν και άρωστος πια, οργάνωσε μία μεγάλη δεξιώση στο καινούριο του σπίτι, όπου και έπαθε το τελευταίο και μοιραίο έμφραγμα.

Από τα στελέχη της εποχής εκείνης της Α' Παθολογικής Κλινικής προήλθαν, όσο θυμάμαι, πολλοί καθηγητές στο Α.Π.Θ., όπως οι: Π. Μεταξάς, κ. Ζ. Σινάκος, κ. Φ. Γραμματικός, κ. Μ. Παπαδημητρίου, κ. Α. Βυζαντιάδης, κ. Φαίδων Χαροπούλης, κ. Ελευθέριος Γιαννούλης, κ. Νίκος Καρτάλης, τώρα ομότιμοι, και οι καθηγητές κ. Γεώργιος Παρχαρίδης, κ. Χαρίσειος Μπουντούλας, κ. Αναστάσιος Λαζαρίδης, κ. Αθανάσιος Κοντόπουλος, κ. Χρύσανθος Ζαμπούλης, κ. Δημήτριος Γρέκας, κ. Δημήτριος Καραμήτσος, κ. Νικόλαος Ντόμπρος και κ. Ιωάννης Στυλιαδής. Ο κ. Ν. Καρτάλης έγινε καθηγητής και μέλος της Συγκλήτου του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου. Ο κ. Χαρίσειος Μπουντούλας έγινε καθηγητής στο Πανεπιστήμιο του Οχαίου και μέλος της Ακαδημίας Αθηνών³. Ο κ. Ν. Ντόμπρος έγινε Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής. Ο κ. Γ. Παρχαρίδης έγινε Διευθυντής του Τομέα της Παθολογίας. Ζητώ συγγνώμη αν τυχαία κάτι παρέλειψα.

Σημειώνουμε ότι το Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης ονομάστηκε “Αριστοτέλειο” το 1954, έτος κατά το οποίο ιδρύθηκε και η Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας που έχει σχέση με την Πυρηνική Ιατρική και την Ακτινοπροστασία στην Ελλάδα γενικότερα⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η περίοδος αυτή των πρώτων 30 χρόνων από την ίδρυση της Α' Παθολογικής Κλινικής έχει την πρα-

κτική σημασία ότι το επίπεδο της ιατρικής προσφοράς ήταν από τα πιο υψηλά στην Ευρώπη. Αυτό οφειλόταν, όχι στη μεγαλύτερη τότε πρόσδοτη Επιστήμη στην Ελλάδα, αλλά στην αγάπη προς την Επιστήμη και στην αγάπη προς τον άρρωστο. Το διάβασμα και η μάθηση ήταν καθημερινή υποχρέωση των ιατρών. Το υψηλό επίπεδο της ιατρικής προσφοράς της Α' Παθολογικής Κλινικής οφειλόταν επίσης στην ιεραρχία που υπήρχε μέσα στην Κλινική, ώστε ο ανώτερος στην ιεραρχία σαφώς να προσπαθεί να περιορίζει τα τυχόν σφάλματα των άλλων ιατρών. Οφειλόταν επίσης στο ότι υπήρχε ένας αλληλοσεβασμός μεταξύ των ιατρών της Κλινικής και ακόμα στο ότι οι ιατροί αισθάνονταν κάποια θλιψή αν ο ασθενής τους δεν πήγαινε καλά. Οφειλόταν τέλος στα Εργαστήρια που ίδρυσε και λειτουργούσε η Κλινική. Είμαι βέβαιος ότι οι νεότεροι συνάδελφοι που θα περιγράψουν τη συνέχεια της ιστορίας της Α' Παθολογικής Κλινικής, αλλά και των άλλων αξιόλογων κλινικών και εργαστηρίων του Α.Π.Θ., θα έχουν ακόμη περισσότερα καλά λόγια να γράψουν.

ABSTRACT

Grammatikos Ph. From the history of the 1st Medical Department of Thessaloniki University during the first approximately 30 years of its function. Hell Iatr 2008, 74: 59-64.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Επιφανείς Έλληνες ιατροί. Πινακοθήκη του “Γαληνού”. Ο Κάρολος Αλεξανδριδης. Γαληνός, Δεκέμβριος 1961, 1009-14.
2. Ικκος Δ. Εκατό χρόνια ενδοκρινολογίας στην Ελλάδα 1835-1934. Mater Med Gr 1980, 8 (6): 649-55.
3. Μπουντούλας Χ. Το πνεύμα της Κλινικής Βαλτή: Τότε, τώρα και μετά. Ελλην Ιατρο 2007; 73, 1: 75-8.
4. Κυριαζόπουλος Β.Δ. Τα πενήντα χρόνια του πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης 1926-1976. Θεσσαλονίκη: Σουρνόπουλος Κ.Ο.Ε. 1976, 78-80, 131-141 & 151-210.

Αλληλογραφία:

Φ. Γραμματικός
Ερμού 51
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
Ph. Crammatikos
51, Ermou Str.
546 23 Thessaloniki
Greece