



Liptruzet[®]

(ezetimibe and atorvastatin) tablets

Για την πλήρη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
παρακαλούμε να απευθύνεστε στην MSD Ελλάδος.
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος. Τηλ.: 210 98 97 300



Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Merck Sharp & Dohme Ltd, Ηνωμένο Βασίλειο
Τοπικός Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα: MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Τηλ.: 210 98 97 300, dproc_greece@merck.com

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα Φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Λ.Τ.: LIPTRUZET 10mg/10mg: 51,76€, LIPTRUZET 10mg/20mg: 51,31€, LIPTRUZET 10mg/40mg: 47,31€.

HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση



Εταιρεία
Παθολογίας
Ελλάδος

Internal Medicine
Society of Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος
President

Παγώνη Ματίνα

Αντιπρόεδροι-
Vice-Presidents

Γώγος Χαράλαμπος
Χατζητόλιος Απόστολος

Γενικός Γραμματέας
General Secretary
Κυριαζής Ιωάννης

Ειδικός Γραμματέας -
Special Secretary
Καραταπάνης Στυλιανός

Ταμίας - Treasurer
Χατζηγεωργίου Ιωάννης

Μέλη - Members

Γκίκας Αχιλλέας

Ζαφειράτου Σοφία

Μυλωνάς Στέφανος

Παπάζογλου Δημήτριος

Σαββόπουλος Χρήστος

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης και των 4 τευχών, συνολικά, περίπου στα 60 Ευρώ.

Ως γνωστόν, το Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» βασίζεται οικονομικά, αποκλειστικά, στις χορηγίες και τις δωρεές των φίλων του και δεν λαμβάνει κρατική χορηγία. Προκειμένου το περιοδικό HJM να συνεχίσει την απρόσκοπτη έκδοσή του θα ήταν σημαντική και η δική σας οικονομική συμβολή.

Το ετήσιο κόστος Συνδρομής του περιοδικού (4 τεύχη) ανέρχεται στα 60 Ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες και στα 20 Ευρώ για Ιατρούς, Φοιτητές Ιατρικής.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» παρακαλούμε επικοινωνήστε τηλεφωνικώς: Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Κινητό Τηλ.: 6944 304490 ή μέσω email: medicine@vegacom.gr

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

Ανακοίνωση

**Το Ιατρικό Περιοδικό
«Ελληνικό Ιατρική Επιθεώρηση»
-«Hellenic Journal of Medicine»
με τις αποφάσεις του Υπουργού Υγείας
και του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας - ΚΕ.Σ.Υ
οι οποίες δημοσιεύθηκαν
στο Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως
-Φ.Ε.Κ. 546: 07-05-2003
όπως επισήμως επικαιροποιήθηκαν την 4η Ιουλίου 2018
συμπεριλαμβάνεται στα Κορυφαία Ιατρικά
Περιοδικά με Εθνική Αναγνώριση, στα οποία
οι δημοσιευμένες εργασίες των Ιατρών
αποτελούν κριτήριο συγκριτικής
αξιολόγησης για την κατάληψη
θέσεως του κλάδου Ιατρών του
Εθνικού Συστήματος Υγείας - Ε.Σ.Υ.**

HJM

Αλλαγή Ταχυδρομικής Διευθύνσεως Συνδρομητών Περιοδικού

Παρακαλούνται οι συνδρομητές του Περιοδικού "HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση" οι οποίοι αλλάζουν ταχυδρομική διεύθυνση, να ενημερώνουν μέσω fax: 210 8986265 ή μέσω e-mail: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr τη γραμματεία της Εκδοτικής Εταιρίας "VEGA E.C.M. ΕΠΕ" με τα στοιχεία της νέας ταχυδρομικής τους διεύθυνσης, προκειμένου να συνεχίσουν να λαμβάνουν ανά τρίμηνο το περιοδικό στη νέα τους ταχυδρομική διεύθυνση



Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece

ΝΕΟ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
NEW BOARDS MEMBERS

Πρόεδρος, President

Ματίνα Παγώνη
Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα

Αντιπρόεδροι-Vice-Presidents

Χαράλαμπος Γώγος
Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα

Απόστολος Χατζητόλιος
Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

Γενικός Γραμματέας-Generar Secretary

Ιωάννης Κυριαζής
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα

Ειδικός Γραμματέας-Special Secretary

Στυλιανός Καραταπάνης
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος

Ταμίας-Treasurer

Ιωάννης Χατζηγεωργίου
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος

Μέλη-Members

Αχιλλέας Γκίκας
Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη

Σοφία Ζαφειράτου
Παθολόγος, Κεφαλλονιά

Στέφανος Μυλωνάς
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα

Δημήτριος Παπάζογλου
Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη

Χρήστος Σαββόπουλος
Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη



Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε.) Hellenic Professional Union of Internists (H.P.U.I.)

Αγαπητοί συνάδελφοι Παθολόγοι,

Η **Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος** αποτελεί μια Πανελλήνια προσπάθεια συμπλήρωσης του κενού αντιπροσωπείας των Επαγγελματιών Δικαιωμάτων των Παθολόγων, ιδίως των ελευθεροεπαγγελματιών που έχουν περιοριστεί βάνουσα τα τελευταία χρόνια, και δεν αποτελεί Επιστημονική Εταιρεία. Η προσπάθεια ξεκίνησε πριν από 4 χρόνια με αρκετές δυσκολίες λόγω ένδειας οικονομικών πόρων και έλλειψη αναγνώρισης από τα κέντρα αποφάσεων.

Συνοπτικά συνοψίζουμε παρακάτω το πλαίσιο των διεκδικήσεων μας.

Βασικοί και άμεσοι στόχοι της Ε.Ε.Π.Ε. που ορίζονται από την παρούσα πραγματικότητα είναι:

1. Η αλλαγή πλαισίου για τον Οικογενειακό Ιατρό με πρωταρχικό σκοπό να υπάρχει η δυνατότητα να είναι Οικογενειακοί Ιατροί και αμιγώς ιδιώτες Παθολόγοι που θα εντάσσονται στο δίκτυο ως πιστοποιημένοι. (Πρόταση αποκλειστικά δική μας έμπνευσης και πάγιο αίτημα από την αρχή .
2. Βελτίωση των όρων των συμβάσεων του Ε.Ο.Π. Υ.Υ.
3. Θεσμοθέτηση πάγιων αποζημιώσεων για:
 - Χρήση του χώρου
 - Τήρηση αρχείων (δεδομένου ότι θα ζητηθούν πιστοποιήσεις για τήρηση του στο άμεσο μέλλον)
 - Πιστοποιήσεις που χρειάζονται τα ιατρεία
 - Απασχόληση γραμματειακής υποστήριξης
4. Η οργάνωση των ραντεβού να είναι αποκλειστικά ευθύνη του ιατρού
5. Διεκδίκηση Συλλογικών Συμβάσεων

Μακροπρόθεσμοι στόχοι είναι:

1. Η αντιμετώπιση καταστάσεων και συνθηκών που τείνουν να περιορίσουν περαιτέρω το αντικείμενο των παθολόγων
2. Η αποκατάσταση του κύρους του Παθολόγου προάγοντας το βασικό συνδυαστικό και αναλυτικό του ρόλο σε έναν κόσμο εξειδικευμένων Ιατρών προς στα θεσμικά όργανα της πολιτείας .

Υπηρετώντας το άνω πλαίσιο οι πιο σημαντικές μας ενέργειες ήταν οι εξής:

1. Κατατέθηκε και αναγνωρίστηκε από το Κ.Ε.Σ.Υ. η πρόταση για το γνωστικό αντικείμενο της Παθολογίας βασισμένη στην πρόταση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας που εκδόθηκε το Μάρτιο του 2016. Πάνω στο κείμενο αυτό βασίζεται και η παρούσα προσπάθεια του Κ.Ε.Σ.Υ. για αναπροσαρμογή του γνωστικού και εκπαιδευτικού αντικειμένου της Παθολογίας.
2. Κατατέθηκε σχέδιο για την Πρωτοβάθμια Περίθαλψη στο Υπουργείο Υγείας και υιοθετήθηκε τμήμα της στην αντίστοιχη πρόταση του Π.Ι.Σ. χωρίς βέβαια, όπως γνωρίζεται, να γίνουν δεκτές οι θέσεις μας.
3. Στα πλαίσια των δράσεων της Νέας Εκτελεστικής Επιτροπής, από τις αρχαιρεσίες τις 24/2/2018, έγιναν ήδη στοχευμένες παρεμβάσεις που αφορούν την Α' και Β' Βάθμια Φροντίδα Υγείας. Ορίστηκαν ομάδες εργασίας, οι οποίες ανέλαβαν να εκπονηθεί μια νέα πρόταση της ΕΕΠΕ για τη Α' Βάθμια φροντίδα Υγείας και διάφορες άλλες παρεμβάσεις που θα διευκολύνουν τη θέση των συναδέλφων παθολόγων
4. Σύντομα θα λειτουργεί και Site του Σωματείου μας.

Αγαπητοί Συνάδελφοι Παθολόγοι,

Όπως έχετε αντιληφθεί, κατά καιρούς η πολιτεία δεν ενδιαφέρεται για την ειδικότητα μας και την χρησιμοποιεί μόνο για συμπληρώνει τα κενά της. Η καταπάτηση των δικαιωμάτων αποτελεί σχετικά εύκολη διαδικασία για την πολιτεία εάν δεν υπάρχει αντίσταση.

Στην περίπτωση μας η συμμετοχή σας είναι η αντίσταση σας. Σας προσκαλούμε να κάνετε **άμεση εγγραφή στην Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος**. Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθύνεστε στα

E-mail: eepe2014@gmail.com, eepegr@gmail.com
Ιστολόγιο: eepe2014.blogspot.gr

Για την Εκτελεστική Επιτροπή της Ε. Ε. Π. Ε.

Ο Πρόεδρος
Ευάγγελος Τούλης

Ο Γενικός Γραμματέας
Σόλων Κωτούλας



HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Tηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Fax: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr

**Εκδίδεται από την Εταιρία:
“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική,
Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”**

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, 166 74

**Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas
President and CEO at “VEGA E.C.M. LTD”**

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas .

Tel.: + 30 210 8980461 , + 30 210 8037966 , Fax: + 30 210 8986265

**Πρόεδρος Συντακτικής
Επιτροπής**

Ματίνα Παγώνη

Διευθύντρια Γ΄ Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ.Γεννηματάς
Director of C Pathological Clinic , Hospital G. Gennimatas , Athens .

Διευθυντής Συντάξεως

Περικλής Παναγόπουλος

Επ.Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Γ.Νοσοκομείο Αλεξανδρουπόλεως , Συντονι-
στής Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Ε., γιά το περιοδικό "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση".

Editor In Chief

Matina Pagoni

Director of C Pathological Clinic , Hospital G. Gennimatas , Athens

Managing Editor

Pericles Panagopoulos MD.

Assistant Professor in Internal Medicine, Medical School Democritus University of
Thrace, University General Hospital of Alexandroupolis.

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent **Ετήσιες Συνδρομές:** Ιατροί 20 ευρώ Ιδρύματα - Εταιρείες 60 ευρώ

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού " H J M " καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας " VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε. " : www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση , η αναπαραγωγή , ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο , μηχανικό , ηλεκτρονικό , φωτοτυπικό , ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα .

©2016 Hellenic Journal of Medicine.All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.

Συντακτική Επιτροπή

Αλφαβητικώς

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δαούσης Δημήτριος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Καλφαρέντζος Φώτιος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology , Diabetology Nephrology , Vascular Disease and Clinical Chemistry, University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Κωλέττης Μ. Θεόφιλος

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Απόστολος Χατζητόλιος,

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief , Metabolism, Clinical and Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School, Cambridge, U.S.A.

Bakris George ,

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπασούκας Δ. Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Νάκος Χ. Γεώργιος

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Νταλέκος Γεώργιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Παπαδάκη Ελένη

Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Πετρίκκος Γεώργιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Σιαφάκας Νικόλαος

Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle, United Kingdom

Στεφανάδης Χριστόδουλος

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University Hospital Basel, Switzerland

Τσαταλάς Κωνσταντίνος

Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Χίτογλου - Μακέδου Αρετή

Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Η J M



REAL ESTATE GROUP LTD

www.vega-realestate.gr

VEGA is a real estate agency that continually seeks excellence for its clients. VEGA reinvents real estate by offering an integrated network, present in major cities and most beautiful destinations, VEGA offers an exclusive selection of rare and unique properties for its clients. The company, with many years of experience in the real estate market, has been expanding its activities, aiming at providing integrated real estate services in management and exploitation. With know-how and experience as well as reputation the company offers security, reliability, unmatched quality of service to its clientele. The company since 1996, with a team of specialized partners in the real estate market, provides customers with high level services that exceed their expectations.



Mr. Dimitrios Gkrillas
Founder - Owner



REAL ESTATE GROUP LTD

Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461 - 210 8037966
Έδρα Εταιρίας : Ιουστινιανού 45 - 47 , Γλυφάδα , Αιξωνή , 166 74
www.vega-realestate.gr, email: info@vega-realestate.gr

Follow Us In Social Networks





Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη - Τηλ: 2313 303480
Fax: 2310994773 - Α.Φ.Μ.: 998209271 - Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
Email: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr

Internal Medicine Society of Greece



Επαγγελματική Ενωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική Βιόπολης Τ.Κ 41110-ΛΑΡΙΣΑ - Τηλ.: 2310 994770
Fax: 2310994773 - e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

Hellenic Professional Union of Internists (H.P.U.I.)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ματίνα Παγώνη Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Αντιπρόεδροι	Χαράλαμπος Γώγος Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα Απόστολος Χατζητόλιος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη
Γεν. Γραμματέας	Ιωάννης Κυριαζής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Ειδ. Γραμματέας	Στυλιανός Καραταπάνης Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος
Ταμίας	Ιωάννης Χατζηγεωργίου Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος
Μέλη	Αχιλλέας Γκίκας Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη Σοφία Ζαφειράτου Παθολόγος, Κεφαλλονιά Στέφανος Μυλωνάς Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα Δημήτριος Παπάζογλου Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη Χρήστος Σαββόπουλος Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ευάγγελος Τούλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη
Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη
Γεν. Γραμματέας	Σόλων Κωτούλας Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα
Αναπλ. Γεν. Γραμματέας	Ανδρέας Πάγκαλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Αθήνα
Ταμίας	Δημήτριος Βήτος Ελεύθερος Επαγ/τίας, Καρδίτσα
Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης	Ηλίας Τσέρκης Ελεύθερος Επαγγελματίας Ρόδος
Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων	Μάριος Πυρπασόπουλος Ελεύθ. Επαγ/ματίας Χαλκιδική
Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης	Αντώνιος Αντωνιάδης Ελεύθ. Επαγ/τίας Αθήνα
Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων	Παναγιώτης Χαλβατσιώτης Πανεπιστημιακός, Αθήνα

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε. | ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ: Ομάδα Εργασίας Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας
ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων Ειδικευομένων
ΣΚΟΥΤΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το Κοινό
ΚΩΤΣΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Περιοδικού
ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Γηριατρικής
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ: Ομάδα Εργασίας Αρτηριακής Υπέρτασης
ΜΠΑΚΑΤΣΕΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ: Ομάδα Εργασίας Δυσλιπιδαιμίων
ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΣ: Ομάδα Εργασίας Σακχαρώδη Διαβήτη
ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ: Ομάδα Εργασίας Παχυσαρκίας - Καπνίσματος - Διαταραχών Ύπνου
ΞΑΝΘΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ: Ομάδα Εργασίας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων
ΨΩΜΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ: Ομάδα Εργασίας Λοιμώξεων
ΜΠΟΥΡΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ (ΝΟΤΑ): Ομάδα Εργασίας Ανοσολογίας - Ρευματικών Νοσημάτων
ΣΙΝΑΚΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ: Ομάδα Εργασίας Νοσημάτων Ήπατος
ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ: Ομάδα Εργασίας Αγγειολογίας - Υπερήχων
ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΘΑ: Ομάδα Εργασίας Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΘΗΝΑ: Ομάδα Εργασίας Στερεάς Ελλάδας
ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΣΠΑΡΤΗ: Ομάδα Εργασίας Πελοποννήσου
ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ, ΚΡΗΤΗ: Ομάδα Εργασίας Κρήτης
ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΝΑ, ΤΗΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Νοτίου Αιγαίου
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ: Ομάδα Εργασίας Θράκης
ΦΩΤΙΑΔΗΣ ΣΠΥΡΟΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ομάδα Εργασίας Μακεδονίας
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΤΡΙΚΑΛΑ: Ομάδα Εργασίας Θεσσαλίας
ΜΗΛΙΩΝΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ: Ομάδα Εργασίας Ηπείρου
ΖΑΦΕΙΡΑΤΟΥ ΣΟΦΙΑ, ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ: Ομάδα Εργασίας Νήσων Ιονίου
ΒΟΥΤΣΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ, ΛΗΜΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Νήσων Βορείου Αιγαίου

Α' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Ανδρέας Πάγκαλης
ΜΕΛΗ Σοφία Αραμπατζή
 Μπετίνα Κρουμπολής
 Δημήτριος Αλεγκάκης
 Σοφία Διαμαντίδου

Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Παν.Χαλβατσιώτης
ΜΕΛΗ Σταματίνα Παγώνη
 Ξενοφών Κροκίδης
 Ηρακλής Τσανεκίδης
 Μάρθα Αποστολοπούλου

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗΨΜ

Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων:
 Αποστολοπούλου Μάρθα (Ιατρός ΕΣΥ,Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια Θεμάτων ειδικότητας:
 Κουλαρά Παυλίνα (Ειδ. Παθολογίας, Θεσ/νίκη)

Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων:
 Κωτούλας Σόλων (Ελεύθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα)
Βιβλιογραφική ενημέρωση:
 Τζιόμαλος Κωνσταντίνος (Πανεπιστημ., Θεσ/νίκη)

Επιμέλεια θεμάτων συναφών ειδικότητων:
 Κανέλλος Ηλίας (Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

vildagliptin/metformin
ZOMARIST[®]

vildagliptin
JALRA[®]



GR1511406268

flyingscolours

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Novartis Europharm Limited
Τοπικός αντιπρόσωπος: Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12ο κλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας, 144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ: 210 2811712

Γραφεία Θεσσαλονίκης: 12ο κλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών,
Κτίριο Βρανά - 2ος όροφος, 57001 Θέρμη, Τηλ: 2310 421023 - 24

Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 2828812

www.novartis.gr

www.winmedica.gr

Για περαιτέρω επιστημονικές πληροφορίες
απευθυνθείτε στο ιατρικό τμήμα της WinMedica

 **WinMedica**
Serving Health for Life

Επιστημονική Ενημέρωση: WinMedica A.E.
Οιδίποδος 1-3 & Παρόδρομος Αττικής Οδού 33-35 Τ.Κ. 15238, Χαλάνδρι.
Τηλ. 210 7488821, 210 7488860 • Fax: 210 7488827

Γραφεία Θεσσαλονίκης: Εθν. Αντιστάσεως 74 & Αιάτων, Τ.Κ. 55133
Τηλ. 2310488658 • Fax: 2310 488659

Τεύχος 119
Ιούλιος-
Σεπτέμβριος
2018

	Άρθρα Ανασκόπησης
Σελ. 164-166	Άρθρο Σύνταξης, Ιατρική Εκπαίδευση Ματίνα Παγώνη
Σελ. 167-177	Χρόνια θρομβοεμβολική νόσος αιτία πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενή με μείζονα θαλασσαιμία Ζήσης Χρήστος
Σελ. 178-184	Συσχέτιση του πολυμορφισμού της ιντερλευκίνης-6 rs1800795 με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά όχι με ρινική φορεία Staphylococcus aureus στον Κρητικό πληθυσμό Μαρίνα Ν Πλατάκη
Σελ. 185=190	Ο Ρόλος των μονοκυττάρων στις καρδιαγγειακές παθήσεις Γερασίμου Μαρίνα, Μαντζούκης Σταύρος, Χριστοδούλου Παναγιώτης
Σελ. 191-196	Διαδικασίες αποκατάστασης αξονικής βλάβης Τζάνος Ιωάννης – Αλέξανδρος
Σελ. 197-199	Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου
Σελ. 200	Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Contents

Number 119
July-
September
2018

	Review Articles
Pg. 164-166	Editorial, Medical Education Matina Pagoni
Pg. 167-177	Pulmonary Hypertension in Thalassemia Christos Zisis
Pg. 178-184	Association of Interleukin-6 rs1800795 Polymorphism with Type 2 Diabetes Mellitus, but not with Staphylococcus aureus Nasal Carriage in the Population of Crete, Greece Marina N Platakis
Pg. 185-190	The role of monocytes in heart diseases Gerasimou Marina, Mantzoukis Stavros, Christodoulou Panagiotis
Pg. 191-196	Repair procedures of axonal nerve damage Tzanos Ioannis – Alexandros
Pg. 197-199	International Medicine Review
Pg. 200	Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties

Άρθρο Σύνταξης- Editorial

Ιατρική Εκπαίδευση



Ματίνα Παγώνη

Ως γνωστόν η Ιατρική ασχολείται με την πρόληψη και την διάγνωση των νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό.

Αναφερόμαστε στην επιστήμη της Ιατρικής, που από τα συμπτώματα του ασθενούς, την ενδελεχή κλινική εξέταση και την επικουρική συμβολή των εργαστηριακών εξετάσεων, με τη βοήθεια της ορθολογικής σκέψης και την χρήση κατάλληλων διαγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων, παραπέμπει στη σωστή διάγνωση και κατ' επέκταση στη σωστή θεραπεία του πάσχοντα.

Προς τον σκοπό αυτό απαιτείται η συνεχής προσπάθεια για εκπαίδευση

Στην ιατρική διακρίνουμε την εκπαίδευση των τριών επιπέδων:

α. την προπτυχιακή, για την απόκτηση του ιατρικού διπλώματος·

β. την μεταπτυχιακή, για την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας και

γ. την διά βίου εκπαίδευση, που αποσκοπεί στη συνεχή ενημέρωση στα σύγχρονα δρώμενα της επιστήμης.

Και στα τρία επίπεδα όμως τα προβλήματα, που αφορούν στην εκπαίδευση των γιατρών εν γένει, είναι διαφορετικά μεταξύ τους, και πολλά. Θα αναφερθούμε μόνο στην επικρατούσα κατάσταση στην Μεταπτυχιακή εκπαίδευση των γιατρών. Εδώ τα υπάρχοντα προβλήματα αφορούν

(α) στην υλικοτεχνική υποδομή και λειτουργία των νοσοκομείων,

(β) στην οργάνωση της εκπαίδευσης των γιατρών, και

(γ) στην αξιολόγηση των ειδικευόμενων και ειδικευμένων γιατρών.

Απαιτείται τα νοσοκομεία-εκπαιδευτήρια να διαθέτουν όλα τα ιατρικά τμήματα και τα ανάλογα διαγνωστικά εργαστήρια, έτσι ώστε και οι ασθενείς να απολαμβάνουν άρτια νοσηλεία και οι γιατροί να εκπαιδεύονται μέσα από την δυναμική αλληλεπίδραση των ειδικών.

Είναι δυσλειτουργικό, αντιεπιστημονικό και αντιοικονομικό να λειτουργεί σήμερα περιφερειακό, δηλαδή τριτοβάθμιο, νοσοκομείο, χωρίς να διαθέτει όλα τα προαναφερθέντα.

Δυστυχώς όμως αυτή είναι η θλιβερή πραγματικότητα στα τριτοβάθμια νοσοκομεία της χώρας μας.

Επί της ουσίας, η εκπαίδευση των ειδικευόμενων επαφίεται στην καλή διάθεση, αλλά και στα επιστημονικά ενδιαφέροντα και εξειδικεύσεις των ειδικευμένων γιατρών της κάθε κλινικής.

Οργάνωση της εκπαίδευσης

Όσον αφορά στην οργάνωση της εκπαίδευσης των γιατρών οι υπάρχουσες αδυναμίες έχουν ως εξής:

1ον Ενιαίο εθνικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα ανά ειδικότητα δεν υφίσταται. Τα εκπαιδευτικά προγράμματα ποικίλλουν μεταξύ των νοσοκομείων.

2ον Διαγνωστικοί και θεραπευτικοί κανόνες, που στηρίζονται στην ιατρική πρακτική με αποδείξεις δεν εφαρμόζονται. Τόσο για την διάγνωση όσο και για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, διεθνώς, αναπτύσσονται και ανανεώνονται κατά καιρούς κατευθυντήριες οδηγίες. Στη χώρα μας κατευθυντήριες διαγνωστικές και θεραπευτικές οδηγίες δεν εφαρμόζονται. Αντίθετα, πολλές φορές παρατηρείται άσκοπη παραγγελία διαγνωστικών εξετάσεων και φαρμακευτικής αγωγής, χωρίς τεκμηριωμένη ένδειξη. Αυτές οι τακτικές οδηγούν στην κατασπατάληση του δημόσιου χρήματος και κατ' επέκταση στην κακή εκπαίδευση των γιατρών.

3ον Η δυσλειτουργία πολλών ελληνικών νοσοκομείων αποτελεί επίσης έναν ουσιώδη ανασταλτικό παράγοντα στην εκπαίδευση των γιατρών. Πολύτιμος χρόνος καταναλίσκεται από τους ειδικευόμενους στην προσπάθεια διεκπεραίωσης γραμματειακής φύσης ενεργειών, όπως το κλείσιμο των ραντεβού για την εκτέλεση εργαστηριακών εξετάσεων, για την συλλογή τους από τα διάφορα εργαστήρια του νοσοκομείου ή την επικοινωνία τους με γιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Σε οργανωμένα τμήματα του εξωτερικού η μηχανορ-

γάνωση, τόσο των εργαστηριακών όσο και των κλινικών τμημάτων, επιτρέπει την ανά πάσα στιγμή πρόσβαση σε όλες τις εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις του ασθενούς, ενώ ταυτόχρονα υπάρχει αμέριστη συνεργασία μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του νοσοκομείου, που βελτιστοποιούν την παρεχόμενη φροντίδα υγείας.

Οι εκπαιδευόμενοι

Οι ειδικευόμενοι ιατροί αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της λειτουργίας ολόκληρου του Εθνικού Συστήματος Υγείας.

Η εκπαίδευση του ειδικευόμενου συνίσταται στο να καταστεί αυτός ικανός να εφαρμόζει και να χρησιμοποιεί την αποκτηθείσα στην προπτυχιακή του εκπαίδευση γνώση, κατά τρόπο που να του επιτρέπει να επιλέγει την ορθότερη δυνατή απόφαση για το πρόβλημα του ασθενή του.

Οι γνώσεις και τα δεδομένα της τρέχουσας ιατρικής πρακτικής αλλάζουν με ταχείς ρυθμούς, γεγονός που επιβάλλει εκτός από την ανάγνωση κλασικών συγγραμμάτων, και εμπειρία στην αναζήτηση στη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία για τα νέα δεδομένα στην Ιατρική, Medline, Up To Date, Pub Med, κ.λ.π. γιατί **«το σύγχρονο και το επίκαιρο στην ιατρική διαρκούν πλέον πολύ λίγο».**

Ταυτόχρονα ο αυξανόμενος αριθμός ειδικών και υποειδικών απαιτεί ειδικές δεξιότητες για την σαφή και ακριβή διατύπωση των ερωτημάτων και συνθετικές ικανότητες για να ενσωματωθούν οι οδηγίες τους στη φροντίδα του ασθενούς.

Η διαφορά του έμπειρου κλινικού από τον πρωτόπειρο ειδικευόμενο δεν είναι τόσο στην έκταση των γνώσεων, όσο στον τρόπο και την μέθοδο με την οποία ο έμπειρος κλινικός χρησιμοποιεί τις γνώσεις του στη λύση των κλινικών προβλημάτων και στην λήψη κλινικών αποφάσεων.

Ο ειδικευόμενος καθημερινά θα πρέπει να υπόκειται σε εξέταση όχι για να βαθμολογηθεί ή να επικριθεί, αλλά για να βοηθηθεί να εντοπίσει τα λάθη του προς τον σκοπό και μόνο της διόρθωσής των.

Από τα λάθη μας μαθαίνουμε.

Προφανώς δεν μαθαίνουμε αυτό που ξέρουμε ήδη, αλλά αυτό που αγνοούμε.

Η κατάκτηση της γνώσης είναι, ουσιαστικά, μία ατέρμονη διαδικασία μείωσης της άγνοιάς μας η οποία ποτέ δεν θα εξαλειφθεί πλήρως. Συνεχώς, όμως, μπορεί να μειώνεται.

Για τους ειδικευόμενους να επισημανθεί ότι δυστυχώς εξακολουθεί εδώ και πολλά χρόνια να επικρατεί η ίδια νοοτροπία των περισσότερων ειδικευομένων κατά τον χρόνο της εκπαίδευσής τους, η οποία συνίσταται

στο γεγονός να θεωρούν ότι

1ον Συνήθως κάποιος άλλος είναι υπεύθυνος για την εκπαίδευσή τους. Μεγάλο λάθος. Ο μόνος υπεύθυνος για την εκπαίδευσή του είναι ο ίδιος ο ενδιαφερόμενος γιατρός.

2ον Αυτό που δυστυχώς δεν πολυσκέφτεται κανείς είναι πως μετά από μερικά έτη της ειδικότητας θα κληθεί να σταθεί μόνος του απέναντι στον ασθενή και να πάρει διαγνωστικές και θεραπευτικές αποφάσεις.

Εκπαιδευτές

Το μόνιμο ιατρικό προσωπικό στις Κλινικές των νοσοκομείων καλείται, με το παράδειγμά του, να καλλιεργεί χαρακτήρες, σεβασμό στον ασθενή, τους συναδέλφους και τις υπηρεσιακές υποχρεώσεις, σωστή συμπεριφορά με ταυτόχρονη ελευθερία στην έκφραση.

Ο εκπαιδευτής να διδάσκει την σημασία της παρατήρησης της λεπτομέρειας, την εκτίμηση του συνόλου των συστημάτων του πάσχοντα, την αναζήτηση βιβλιογραφικά απάντησης στα πολλαπλά ερωτήματα που παρουσιάζει ο άρρωστος και τέλος την ανάδειξη ερευνητικών ερευσμάτων.

Στη σημερινή εποχή, με το ΕΣΥ να συνεχίζει να έχει πάρα πολλά προβλήματα και η Ιατρική εκπαίδευση να αντιμετωπίζεται ορισμένες φορές ως «πάρεργο», θα πρέπει το κάθε νοσοκομείο να είναι αποφασισμένο να συνεχίσει την δράση του με αισιοδοξία και αποτελεσματικότητα με μόνο σύμμαχο την άοκνη εργασία προς όφελος της επιστήμης, της εκπαίδευσης αλλά και κυρίως, των πασχόντων συνανθρώπων μας.

Η αδιάλειπτη διδασκαλία όπου γιατροί κάθε σταδίου εκπαίδευσης συμμετέχουν ταυτόχρονα ως εκπαιδευτές και εκπαιδευόμενοι αποτελεί την πεμπτούσια κάθε Νοσοκομείου και αυτό θα πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό μέλημα της Διεύθυνσης της κάθε κλινικής.

Το πρόβλημα της ποιότητας της παρεχόμενης εκπαίδευσης είναι γενικότερο, αφού έλεγχος της ποιοτικής και ποσοτικής εκπαιδευτικής ικανότητας των εκπαιδευτών δεν υφίσταται σε κανένα νοσοκομείο της χώρας μας. Θα έπρεπε τα επιστημονικά συμβούλια των νοσοκομείων να παρακολουθούν και να ελέγχουν την εκπαίδευση που παρέχεται στους ειδικευόμενους όλων των τμημάτων.

Η εκπαίδευση με τρόπο μασημένων γνώσεων και η “εκπομπή” τους σε παθητικούς δέκτες, υπό μορφή “μαθημάτων”, “διαλέξεων”, “συμποσίων” κλπ, που δεν χρειάζεται κόπο και μόχθο, είναι αδιάφορη και διανοητικά εύκολη έως οκνηρή. Σήμερα θεωρείται ξεπερασμένη.

Επίσης υποχρέωση των εκπαιδευτών απέναντι στους ειδικευόμενους είναι να ελέγχουν αυτήν την γνώση και να διασαφηνίζουν ασάφειες ή λανθασμένες και στρε-

βλές αντιλήψεις. Είναι αυτονόητο ότι για να το πράξουν αυτό, οι ίδιοι τηρούν συνεχή επαφή με την τρέχουσα βιβλιογραφία.

Και πάντοτε να είναι κατά νουν στους εκπαιδευόμενους και στους εκπαιδευτές ο Αριστοτέλης που λέει σε όλους μας ότι **«Πάσα διδασκαλία και πάσα μάθησις διανοητική εκ προϋπαρχούσης γίνεται γνώσεως».**

Εξετάσεις

Όσον αφορά στην εκπαίδευση και την δοκιμασία μετά την εκπαίδευση για την απόκτηση του τίτλου της ειδικότητας, θα πρέπει ο ειδικευόμενος να έχει υπ' όψη του ότι στην Κλινική που εκπαιδεύεται θεωρείται υποχρέωση του η λεπτομερής και πλήρης γνώση της θεωρίας της ειδικότητάς του, που μπορεί (και υποχρεούται) να την αναζητήσει σε καθιερωμένα ελληνικά και ξένα συγγράμματα και σε έγκυρα ελληνικά και ξένα περιοδικά.

Αρχίζοντας την ειδικότητά του ο πτυχιούχος της ιατρικής πρέπει να κατέχει την θεωρητική της γνώση προκειμένου να αρχίσει την εκπαίδευσή του στην κλινική ιατρική.

Η φοιτητική διδασκαλία έχει τελειώσει.

Ο ειδικευόμενος έρχεται για μεταπτυχιακή εκπαίδευση. Οι ειδικευόμενοι ιατροί στη χώρα μας αξιολογούνται μόνο μία φορά, μετά την ολοκλήρωση της εκπαίδευσής τους. Η φύση των εξετάσεων για απόκτηση τίτλου ειδικότητας ποικίλλει μεταξύ των ειδικοτήτων, αλλά και μεταξύ διαφορετικών εξεταστικών επιτροπών. Είναι αυτονόητο ότι οι εξετάσεις πρέπει να πληρούν ορισμένες προϋποθέσεις. Δεν είναι δυνατόν να στηρίζονται στην «ιδιαιτερότητα», στην «αυθαιρεσία» ή και στα «επί μέρους επιστημονικά ενδιαφέροντα» των εξεταστών.

Με την εφάπαξ αξιολόγηση στην ουσία δεν λαμβάνεται υπόψη η απόδοση του γιατρού στο σύνολο των ετών της εκπαίδευσής του, δεν αξιολογείται σφαιρικά η κλινική επάρκεια του εξεταζομένου και πιθανόν εκτιμώνται μόνο οι γνώσεις του.

Στις προηγμένες υγειονομικά χώρες οι ειδικευόμενοι γιατροί αξιολογούνται τακτικά στη διάρκεια της εκπαίδευσής τους και η τελική αξιολόγηση περιλαμβάνει μεθόδους επιλεγμένες ώστε να εκτιμάται, όσο γίνεται καλύτερα, η διαγνωστική και θεραπευτική τους ικανότητα και όχι μόνο οι γνώσεις τους που ενίοτε είναι και ελλιπείς.

Υποδείξεις

Η συστηματική και μεθοδική εξάσκηση των ειδικευομένων γιατρών αποτελεί βασικό στόχο. **Η υγεία δεν μπορεί να περιμένει.** Ήρθε η ώρα να αντιληφθούμε ότι οι ειδικότητες στην Ελλάδα διέρχονται κρίσιμη καμπή. Ας υιοθετηθούν άμεσα και χωρίς περαιτέρω χρονοτριβές εκπαιδευτικά σχήματα.

1) Πιστοποίηση των κλινικών, που είναι σε θέση να δίδουν την ειδικότητα.

2) Η δημιουργία ενός ενιαίου εκπαιδευτικού προγράμματος και η τήρηση του σε όσα νοσοκομεία δίδουν ειδικότητα, που θα ακολουθείται πιστά και θα υπόκειται σε συνεχή έλεγχο από τα επιστημονικά συμβούλια των οικείων νοσοκομείων είναι αναγκαίο.

3) Η διασφάλιση ενιαίου συστήματος ειδίκευσης.

4) Η επιλογή των εκπαιδευτών θα πρέπει να γίνεται με βάση τα προσόντα τους και τις ικανότητές τους.

5) Η τακτική αξιολόγηση των ειδικευομένων γιατρών κατά την διάρκεια της

εκπαίδευσής τους στην κλινική όπου εκπαιδεύονται.

Τα παραπάνω θα πρέπει να αποτελέσουν άμεσες και αναγκαίες προτεραιότητες για την διόρθωση του προβλήματος και την βελτίωση εκπαίδευσης των γιατρών μας.

Η ποιότητα της παρεχόμενης ιατρικής παιδείας είναι μείζον κοινωνικό και εθνικό θέμα. Στις μέρες μας η χώρα αντιμετωπίζει μια πρωτόγνωρη πτώση του βιολογικού επιπέδου, αλλά και ένα γενικότερο προβληματισμό και αμφισβήτηση σε κοινωνικό, εκπαιδευτικό και πολιτιστικό πλαίσιο.

Παρά τις ελλείψεις, τα νοσοκομεία του ΕΣΥ και τα Πανεπιστήμια συνεχίζουν να παράγουν ικανούς νέους επιστήμονες, που πολλοί, δυστυχώς, από αυτούς μεταναστεύουν.

Μπορούμε και οφείλουμε να προσφέρουμε στους νέους γιατρούς τις αναγκαίες και ικανές συνθήκες για την άρτια εκπαίδευση τους.

Στόχος μας και σκοπός μας θα πρέπει να είναι η σωστή και άρτια εκπαίδευση των ειδικευομένων γιατρών με επαρκή θεωρητική κατάρτιση. Αυτό επιτάσσει το καθήκον μας έναντι των νέων συναδέλφων μας. Και ας μη ξεχνούμε τον πάντα επίκαιρο Αριστοτέλη που συνεχώς μας θυμίζει ότι **«Αν νομίζετε πως η μόρφωση κοστίζει, δοκιμάστε να δείτε πόσο κοστίζει η αμορφωσιά»**

Δρ. Παγώνη Ματίνα

Πρόεδρος Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Συντονίστρια Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α «Γ.Γεννηματάς»

Πρόεδρος Ένωσης Ιατρών Νοσοκομείων Αθήνας Πειραιά - Ε.Ι.Ν.Α.Π.

Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Συμβουλίου Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου - Π.Ι.Σ.

Χρόνια θρομβοεμβολική νόσος αιτία πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενή με μείζονα θαλασσαιμία



Ζήσης Χρήστος

Ζήσης Χρήστος^{1,2}, Βασδέκη Δήμητρα¹, Γκόγκος Γεώργιος¹, Οικονόμου Δημήτριος¹,
Μαλακούδη Φωτεινή¹, Θεοδωρούλα Ευτέρπη¹, Πετρουλάκη Ελένη¹, Μυλωνά Χαριτίνα¹,
Μυλωνάς Στέφανος¹

1) Β' Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων

2) Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Ζήσης Χρήστος, Επιμελητής Α', Ειδικός Παθολόγος
Υπεύθυνος Μονάδος Μεσογειακής Αναιμίας και Συνεργάτης
Β' Παθολογικής κλινικής του ΓΝΤρικάλων, ΤΚ 42100

Τηλ:6972105080

email: zisis.chris@yahoo.gr

1ο Βραβείο Αναρτημένης Ανακοίνωσης, Α.Α.64, 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, με διεθνή συμμετοχή. 21-25 Φεβρουαρίου 2018, Θεσσαλονίκη.

Διοργάνωση Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος, υπό την Αιγίδα των Υπουργείων Υγείας, Εσωτερικών
(Μακεδονίας Θράκης), του Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ., του Ιατρικού
Συλλόγου Θεσσαλονίκης καθώς και της European Federation of Internal Medicine (EFIM).

Περίληψη

Η πνευμονική υπέρταση (Π.Υ.) στη θαλασσαιμία συγκαταλέγεται στις καρδιοπνευμονικές επιπλοκές της νόσου, αντιπροσωπεύοντας μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας των πασχόντων με θαλασσαιμία. Η αιτιολογία της μπορεί να οφείλεται συνήθως σε πολύπλοκο συνδυασμό άγνωστων ή/και πολυπαραγοντικών μηχανισμών που σχετίζονται με την γενική παθολογία της νόσου (χρόνια αιμόλυση και υποξία) ή/και σε καρδιακή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με μυοκαρδιακή αιμοσιδήρωση.

Παρουσιάζεται η περίπτωση ενός πολυμεταγγιζόμενου πάσχοντα με μείζονα θαλασσαιμία, (χωρίς σπληνεκτομή, αιμοχρωμάτωση ή καρδιακή δυσλειτουργία) και με ασυμπτωματική Π.Υ. (διαπιστωμένη σε τακτικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς ελέγχους από 5ετίας), η οποία εσφαλμένα είχε αποδοθεί στην χρόνια αιμολυτική αναιμία, ενώ εν τέλει οφειλόταν σε χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική νόσο. Η αποτυχία βελτίωσης της Π.Υ. παρά τη βελτίωση του αιματοκρίτη με εντατικοποίηση των μεταγγίσεων, οδήγησε στην διενέργεια δεξιού καθετηριασμού (Δ.Κ.Κ.), που επιβεβαίωσε την αυξημένη προτριοχειδική πνευμονική πίεση. Η διάγνωση

της χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (Χ.Θ.Π.Υ.) τέθηκε με το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης (V/Q scan). Ο ασθενής ανταποκρίθηκε στη θεραπευτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη και ριοσιγουάτη, καθώς εμφάνισε μείωση της πνευμονικής πίεσης.

Με αφορμή το περιστατικό αυτό έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση τόσο της Π.Υ. στη θαλασσαιμία, όσο της Χ.Θ.Π.Υ. γενικότερα.

(Π.Α)=Πνευμονική Αρτηρία ,(Π.Υ)=Πνευμονική υπέρταση,(Χ.Θ.Π.Υ)=Χρόνια Θρομβοεμβολική Πνευμο-νική Υπέρταση,(Π.Ε.)=Πνευμονική Εμβολή,(Π.Α.)=Πνευμονική Αρτηρία,(Π.Α.Π.)=Πίεση Πνευμονικής Αρτηρίας ,(mPAP) = μέση Πίεση Πνευμονικής Αρτηρίας ,(PASP)= Συστολική Πίεση Πνευμονικής Αρτηρίας,(RVSP)= Συστολική Πίεσης Δεξιάς Κοιλίας ,(TRV)=Ταχύτητα Παλινδρόμησης Τριγλώχινας ,(PCWP)= Πίεση Ενσφίνωσης Πνευμονικών Τριχοειδών,(BNP)=Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο,(NTproBNP)=N-terminal pro-brain natriuretic peptide, (NO)= Μονοξείδιο του Αζώτου, (V/Q scan)= Σπι-νθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, (CT)= Αξονική Τομογραφία, (CTPA)= CT Αγγειογραφία Πνευ-μόνων,(HRCT)=CT υψηλής ευκρίνειας ,(DLCO)= Ικανότητα Διάχυσης για το CO, (Δ.Κ.Κ)=Δεξιός Καρδια-κός Καθετηρισμός ,(PEA)= Πνευμονική Ενδοαρτηριακτομή,(BPA)= Αγγειοπλαστική με Μπαλόνι Πνευ-μονικών Αρτηριών

Pulmonary Hypertension in Thalassemia

Christos Zissis, Vasdeki Dimitra, Gkogkos Georgios, Oikonomou Dimitrios, Malakoudi Foteini, Theodoroula Euterpi, Petroulaki Eleni, Milona Haritini, Milonas Stefanos

1) B Department of Internal Medicine, General Hospital of Trikala

2) Unit of Mediterranean anemia, General Hospital of Trikala

Summary

Pulmonary Hypertension in Thalassemia is regarded among the cardiopulmonary complications of the disease, representing one of the major causes of morbidity and mortality in patients with thalassemia. It's etiology may usually be the result of a complex combination of unknown or/and multifactorial mechanisms related with the general pathology of the disease (chronic hemolysis and hypoxia) and/or (the result) of left ventricular dysfunction in patients with myocardial hemosiderosis.

The case presented here is of a multitransfused individual suffering from Major Thalassemia (with no history of splenectomy, hemochromatosis or cardiac dysfunction) and from asymptomatic Pulmonary Hypertension (diagnosed through regular ultrasound tests for the past 5 years), that has been wrongly attributed to the patient's chronic hemolytic anemia, while in reality it was caused by chronic pulmonary thromboembolic disease. The absence of response of the patient's Pulmonary Hypertension despite the improvement in hematocrit through the intensification of blood transfusions led us in the conduct of right-heart catheterization that confirmed an elevated precapillary pulmonary pressure. Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease was finally diagnosed through a lung V/Q scan. The patient responded immediately in treatment with acenocoumarol and riociguat, presenting

with a decrease in pulmonary pressure.

With this case report as our motive, we proceeded in bibliographic retrospection of the diagnosis and treatment not only of Pulmonary Hypertension in Thalassemia, but also of Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease in general.

(PA)=(Pulmonary Artery)

(PH)=(Pulmonary Hypertension)

(CTEPH)=(Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension)

(PE)=(Pulmonary Embolism)

(PA) =(Pulmonary Artery)

PAP=(Pulmonary Arterial Pressure)

mPAP =(mean Pulmonary Arterial Pressure)

PASP=(Pulmonary Artery Systolic Pressure)

RVSP=(Right Ventricular Systolic Pressure)

TRV=(Tricuspid Regurgitation Velocity)

PCWP =(Pulmonary Capillary Wedge Pressure)

BNP=(Brain Natriuretic Peptide)

NT-proBNP =N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NO=(Nitric Oxide)

V/Q scan =(Ventilation/perfusion scan)

CT= Αξονική Τομογραφία (Computed Tomography)

CTPA= (Computed Tomography Pulmonary Angiogram)

HRCT=(high resolution Computed Tomography)

DLCO= (Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide)

(RHC)=(Right Heart Catheterization)

PEA= (Pulmonary Endarterectomy)

BPA = (Balloon Pulmonary Angioplasty)

Εισαγωγή

Ορισμός: Η πνευμονική υπέρταση (Π.Υ.) είναι μια αιμοδυναμική και παθοφυσιολογική νόσος που ορίζεται ως μια αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (mPAP) \geq 25mmHg στην ηρεμία, υπολογιζόμενη σε δεξιό καθετηριασμό. Διακρίνεται σε προτριχοειδική ή μετατριχοειδική ανάλογα αν πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) είναι φυσιολογική (\leq 15mmHg) ή αυξημένη

(>15mmHg) αντίστοιχα.

Παρόλο που πρόκειται για μία σημαντική νόσο, η επίπτωση στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη, ενώ η συχνότητα της σε νοσολογικές καταστάσεις σχετιζόμενες με αυτήν θεωρείται ποικίλλουσα. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, έχει αναφερθεί ποσοστό 97 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο. Η κλινική ταξινόμηση της Π.Υ. σύμφωνα με την αιτιολογία, γίνεται σε 5 ομάδες: (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της Πνευμονικής Υπέρτασης

1n	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) (ιδιοπαθής, κληρονομική, δευτεροπαθής)
2n	Π.Υ. που οφείλεται σε αριστερή καρδιακή νόσο
3n	Π.Υ. που οφείλεται σε πνευμονικές νόσους και/ή υποξία
4n	Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (ΧΘΠΥ)
5n	Π.Υ. με ασαφείς και /ή πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς

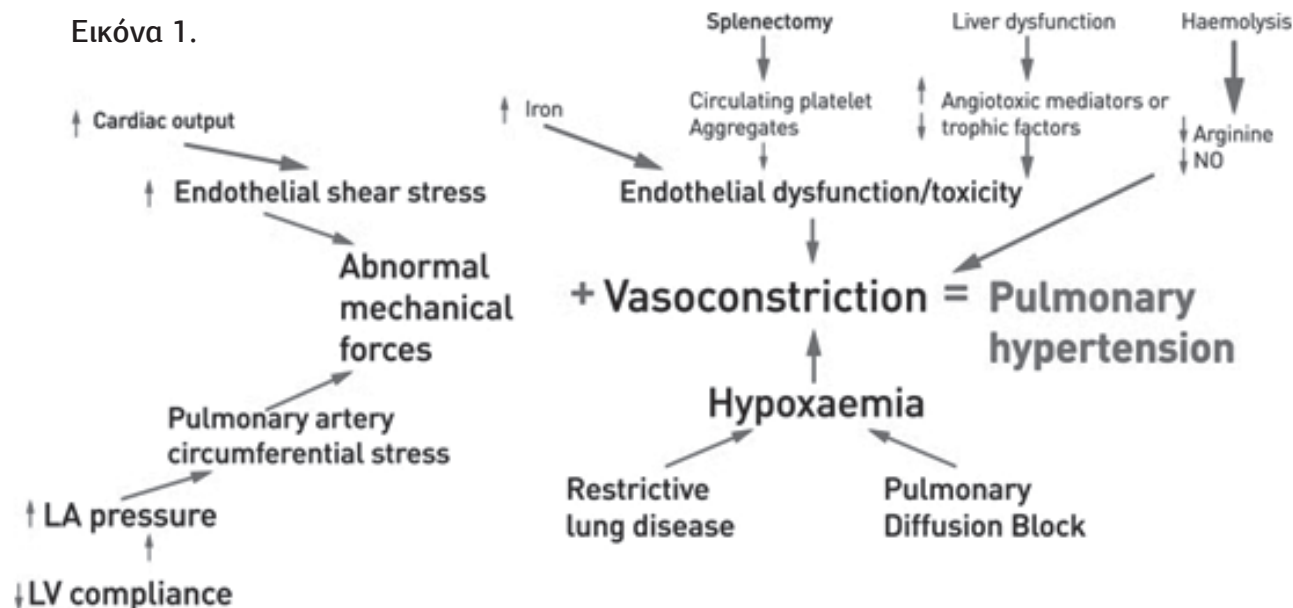
Στη θαλασσαιμία η συχνότητα Π.Υ. δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη και αναφέρεται σε ποσοστό από 10% έως και 75%. Γενικότερα είναι αρκετά συχνή στα σύνδρομα ενδιάμεσης θαλασσαιμίας, ενώ ποικίλουν οι αναφορές για τη συχνότητα στη μείζονα θαλασσαιμία. Οι μεγάλες αποκλίσεις των ποσοστών που αναφέρονται στις ποικίλες εργασίες μπορούν να εξηγηθούν αφενός από τις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης της Π.Υ. και αφετέρου από τις διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις αποσιδήρωσης και μετάγγισης στους θαλασσαιμικούς ασθενείς, ενώ σημαντικό ρόλο παίζει και η διενέργεια σπληνεκτομής.

Η αιτιολογία της Π.Υ. στη θαλασσαιμία μπορεί να οφείλεται:

- σε αριστερή καρδιακή νόσο: συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία (εξαιτίας υπερσιδήρωσης ή/και ίνωσης του μυοκαρδίου) ή βαλβιδοπάθεια → 2η ομάδα

- σε ασαφείς ή/και πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς → 5η ομάδα

Πιστεύεται ότι κεντρικό ρόλο στη παθοφυσιολογία της Π.Υ. στη θαλασσαιμία διαδραματίζει η χρόνια αιμόλυση, η χρόνια υποξία (εξαιτίας της παρατεταμένης αναιμικής κατάστασης) και η αυξημένη καρδιακή παροχή, που προκαλούν διαταραχή της πνευμονικής αγγείωσης με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, σκλήρυνση, αγγειόσπασμο, παθολογικά ρεολογικά φαινόμενα και προοδευτική απόφραξη. Επιμέρους μηχανισμοί αποτελούν η αυξημένη δραστηριότητα της αργινάσης και η ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO, η τοξικότητα του ελευθέρου σιδήρου, η αιμοσιδήρωση των πνευμόνων, του ήπατος και του μυοκαρδίου, το αυξημένο ποσοστό αιμοσφαιρίνης F, οι ηπατικές διαταραχές και κυρίως η σπληνεκτομή που δημιουργεί ένα υπερπηκτικό περιβάλλον (αντιδραστική θρομβοκυττάρωση, εμφάνιση μικροθρομβώσεων στα πνευμονικά αρτηρίδια από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αυξημένη προσκόλλησή των ερυθρών στο ενδοθήλιο). (Εικόνα 1)



Η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Χ.Θ.Π.Υ.) αποτελεί μια μορφή προτριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης, που ταξινομείται στη 4η ομάδα. Είναι μια σπάνια νόσος με συχνότητα εμφάνισής 3 με 5 άτομα ανά εκατομμύριο πληθυσμού, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 63 έτη. Εμφανίζεται ως επιπλοκή οξείας επεισοδίου πνευμονικής εμβολής στο 0,1- 4% των ασθενών μέσα σε δυο χρόνια και στο 13% αυτών με υποτροπιάζουσα εν τω βάθει

φλεβική θρόμβωση. Στο 50% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με Χ.Θ.Π.Υ. δεν ανευρίσκεται ιστορικό πνευμονικής εμβολής. Το 3,4% όμως είχαν σπληνεκτομή και στο 31,9% διαπιστώθηκαν διαταραχές θρομβοφιλίας (κληρονομικές ελλείψεις πρωτεϊνών C, S και αντιθρομβίνης III, παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και αντιπηκτικού του λύκου, αυξημένος παράγοντα VIII, αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, μετάλλαξη του παράγοντα V

Leiden ή του γονιδίου της προθρομβίνης).

Περιγραφή περιστατικού:

Άνδρας ασθενής, 60ετών, πολυμεταγγιζόμενος με μείζονα θαλασσαιμία, πάσχει από σίγουρη πνευμονική υπέρταση, υπερηχοκαρδιογραφικά διαγνωσμένη και υπό παρακολούθηση τη τελευταία 5ετία. Καθόλη την διάρκεια παρακολούθησης δεν αναφέρθηκαν ποτέ συμπτώματα όπως εύκολη κόπωση, δύσπνοια προσπάθειας ή συγκοπτικά επεισόδια και δεν εμφανίσθηκε άλλη καρδιολογική διαταραχή εκτός μόνο κάποια βραχεία επεισόδια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής από διαίτας. Ο ασθενής είναι άριστα αποσιδηρωμένος μετά από πολυετή συνδυαστική θεραπεία αποσιδήρωσης (από του στόματος δεφεριπρόνη και υποδορίως δεσφεριόξαμίνη). Από το υπόλοιπο ιστορικό πάσχει από χρόνια ηπατίτιδα C (χωρίς σύνοδο κίρρωση) σε ύφεση μετά από θεραπεία με ριμπαβιρίνη και σοφοσμπουβίρη, σπληνομεγαλία (~18cm), οστεοπόρωση και υπογοναδισμό για τον οποίον λαμβάνει τεστοστερόνη.

Σε επαναλαμβανόμενους ελέγχους με υπερηχογραφήματα καρδιάς δε διαπιστώθηκε ποτέ δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, βαλβιδοπάθεια ή επιβάρυνση της δεξιάς καρδιάς, ο έλεγχος ήπατος και μυοκαρδίου με μαγνητική τομογραφία (μέθοδο T2*) ήταν πάντα αρνητικός για αιμοχρωμάτωση, το νατριουρπτικό πεπτιδίο (BNP) ήταν φυσιολογικό, η τροπονίνη και τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (δ-διμερή) ήταν αρνητικά. Επίσης η σπιρομέτρηση και η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογικά.

Έτσι, η Π.Υ. του ασθενούς αποδόθηκε στη χρόνια αναιμία και αιμόλυση εξαιτίας της νόσου, στην επιδείνωση αυτών από το συνοδό υπερσπληνισμό και τη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, οπότε και έγιναν προσπάθειες βελτίωσης του αιματοκρίτη με εντατικοποίηση των μεταγγίσεων. Πιθανοί επιβαρυντικοί παράγοντες ίσως να αποτελούν η ηπατίτιδα C και θεραπεία με σοφοσμπουβίρη.

Τελικά παρά την επίτευξη βελτίωσης της αιματολογικής εικόνας του ασθενούς και παρά την ολοκλήρωση της αντιικής αγωγής που είχε ως αποτέλεσμα την πλήρη ύφεση της ηπατίτιδας C, δεν υπήρξε ανάλογη βελτίωση των τιμών της πνευμονικής πίεσης, οπότε αποφασίστηκε η παραπομπή του σε ειδικό ιατρείο πνευμονικής υπέρτασης με επιπλέον εμπειρία στη παρακολούθηση θαλασσαιμικών ασθενών. Εκεί υποβλήθηκε σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, όπου

διαπιστώθηκε αυξημένη προτριοξειδική πνευμονική πίεση (RA 2, RV 53/7, PA52/15/31, PCW 4), ενώ ο στεφανιογραφικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Παρόλο που ο ασθενής ήταν χαμηλής κλινικής υποψίας για θρομβοεμβολική νόσο, πραγματοποιήθηκε σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης το οποίο όμως ήταν υψηλής πιθανότητας. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκαν διαταραχές αιμάτωσης πνευμόνων (πολλαπλά τμηματικά και υποτμηματικά περιφερικά ελλείμματα και στους δυο πνεύμονες ιδίως στο δεξιό) με φυσιολογικό αερισμό.

Η υπερηχογραφική διερεύνηση (triplex) του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων ήταν φυσιολογική. Ο έλεγχος θρομβοφιλίας (που πραγματοποιήθηκε χωρίς ο ασθενής να λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή) έδειξε χαμηλή πρωτεΐνη C, S, αντιθρομβίνη III και υψηλή ομοκυστεΐνη. Το αντιπηκτικό του λύκου και τα αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης και β2-γλυκοπρωτεΐνης ήταν αρνητικά. Από τον γονιδιακό έλεγχο δεν ανιχνεύθηκε μετάλλαξη του G20210A της προθρομβίνης, ενώ διαπιστώθηκε ετεροζυγωτία στην μετάλλαξη C677T του γονιδίου MTHFR (που όμως δεν προκαλεί μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου).

Στον ασθενή προτάθηκε αρχικά κλασική αγγειογραφία πνευμόνων και αγγειοπλαστική των πνευμονικών αρτηριών με μπαλόνι. Τελικά αποφασίστηκε να τεθεί σε αγωγή με ασενοκουμαρόλη και ριοσιγουάτη (ενεργοποιητής της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης) και στενή παρακολούθηση. Στους τακτικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς ελέγχους που ακολούθησαν διαπιστώθηκε αισθητή μείωση της πνευμονικής πίεσης. Σε επανέλεγχο των πνευμονικών αγγείων με ελικοειδή αξονική τομογραφία μετά τη παρέλευση ενός χρόνου δε διαπιστώθηκαν θρόμβοι, παρά μόνο σκλήρυνση του τοιχώματος των αγγείων, ενδοαυλικές υπολειμματικές ινώδεις ταινίες και διάσπαρτα πνευμονικά διηθήματα.

Συζήτηση:

Η Π.Υ. στη θαλασσαιμία τεκμηριώθηκε αρχικά το 1995 σε μια μικρή ομάδα 7 ενδιάμεσων θαλασσαιμικών ασθενών, με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Ακολούθησαν μελέτες που έδειξαν αυξημένη επίπτωση μέτριας έως σοβαρής ΡΗ στους πάσχοντες με ενδιάμεση θαλασσαιμία που είναι υπό απλή παρακολούθηση ή που μεταγγίζονται ελάχιστα και δεν αποσιδηρώνονται κανονικά, αποτελώντας τη κύρια

αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Η ΡΗ στους πάσχοντες με μείζονα θαλασσαιμία είναι απύσχα ή κλινικά μη σημαντική, σε όσους θεραπεύονται επαρκώς με τακτικές μεταγγίσεις και αποσιδήρωση, ενώ στο παρελθόν εμφανιζόταν σε υψηλά ποσοστά συχνά σε έδαφος αριστερής κοιλιακής δυσλειτουργίας σε εκείνους που ήταν πτωχά θεραπευόμενοι.

Η Π.Υ. σε ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη θα-

λασσαιμία απασχόλησε τα τελευταία χρόνια και τη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων. Τη διετία 2015-16 εκτιμήθηκαν 27 μεταγγισιοεξαρτώμενοι θαλασσαιμικοί ασθενείς με υπερηχογράφημα καρδιάς και διαπιστώθηκε σε ≥ 2 ελέγχους ότι οι 12 (44%) έπασχαν από πιθανή ή σίγουρη Π.Υ. με αναλογία ανδρών:γυναικών=2:1 (Πίνακας 2).

(Πίνακας 2) Πιθανή ΠΥ (RVSP \approx 37-50mmHg): έπασχαν 8 (οκτώ) ασθενείς εκ των οποίων όλοι τους ήταν σπληνεκτομήθεντες.	
Τέσσερις (v=4) με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία	1. Ένας με ήπια καρδιακή αιμοχρωμάτωση.
	2. ♀ 45ετών με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή (Κ.Μ.).
	3. ♀ 35ετών με περιοριστική πνευμονοπάθεια λόγω παχυσαρκίας.
	4. ♂ 39ετών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αρνητική μελέτη ύπνου και ήπια αιμοχρωμάτωση καρδιάς.
Δυο (v=2) από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης	5. ♀ 51ετών με μέτρια προς βαριά καρδιακή αιμοχρωμάτωση. Εντατικοποιήθηκε η δεσφεριόξα-μίνη.
	6. ♂ 43 ετών με μετρίου προς σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς (ΜΤV) και χρόνια Κ.Μ.. Λαμβάνει ασενοκουμαρόλη και λοιπή καρδιολογική αγωγή
Δυο (v=2) από καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης	7. ♂ 65ετών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και αγγειοπλαστική. Λαμβάνει καρδιολογική αγωγή.
	8. ♂ 43 ετών με διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και παροξυσμική Κ.Μ.. Λαμβάνει ασενοκουμαρόλη και λοιπή καρδιολογική αγωγή.
Σίγουρη Π.Υ. με (RVSP >50mmHg): έπασχαν 4 (τέσσερις) ασθενείς εκ των οποίων κανένας τους δεν εμφανίζει καρδιακή αιμοχρωμάτωση.	
Δυο (v=2) με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία	1. Ο ασθενής της εργασίας → ♂ 60ετών με σπληνο-μεγαλία και χρόνια ηπατίτιδα C → Χ.Θ.Π.Υ.???????
	2. ♂ 47ετών με βαριά Π.Υ. και σπληνεκτομή. Έγινε πλήρης διερεύνηση (ελικοειδής CTθώρακος, DLCO, σπιρομέτρηση, δεξιός καθετηριασμός, δοκιμασία βάδισης). Λαμβάνει ταδαφίλη.
Δυο (v=2) από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και σπληνομεγαλία (υπερσπληνισμό)♀	3. ♀ 40ετών με περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια και παροξυσμική Κ.Μ.. Λαμβάνει καρδιολογική αγωγή.

Δυο (n=2) από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και σπληνομεγαλία (υπερσπληνισμό)♀

4. ♂ 53 ετών με μέτρια ανεπάρκεια MTV, χρόνια Κ.Μ. και ιστορικό οξέος πνευμονικού οιδήματος. Λαμβάνει σιλδεναφίλη, ριβαροξαβάνη και λοιπή καρδιολογική αγωγή.

.Η σπληνεκτομή, το πρόγραμμα των μεταγγίσεων (συντόπια και προμεταγγισιακή αιμοσφαιρίνη), ο βαθμός του φορτίου του σιδηρού, η λειτουργικότητα της καρδιάς, ίσως η παρουσία ηπατίτιδας C και η ηλικία του ασθενούς θεωρούνται παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση Π.Υ. στη θαλασσαιμία, ενώ έκπληξη αποτέλεσε η διάγνωση της χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (Χ.Θ.Π.Υ.) in situ στον ασθενή της εργασίας.

• **Διαγνωστική προσέγγιση:**

Η διάγνωση Π.Υ. σε πάσχοντες με θαλασσαιμία μπορεί να γίνει απλά και αναίμακτα με το διαθωρακικό έγχρωμο υπερηχοκαρδιογράφημα (Doppler), που μετρά την ταχύτητα παλινδρόμησης στη τριγλώχινα (TRV) και επιτρέπει τον υπολογισμό της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας (RVSP), που αντιστοιχεί στη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PASP). Για αυτό χρησιμοποιείται η τροποποιημένη εξίσωση Bernoulli: $RVSP = PASP = 4 \times (TRV)^2 +$ εκτιμώμενη πίεση του δεξιού κόλπου (5 ή 10mmHg). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Π.Υ θεωρείται πιθανή για $TRV = 2,9-3,4$ m/s και $RVSP = 37-50$ mmHg και σίγουρα για $TRV > 3,4$ m/s και $RVSP > 50$ mmHg, με ή χωρίς την παρουσία επιπλέον ηχω-καρδιογραφικών χαρακτηριστικών ενδεικτικά Π.Υ..

Πιστεύεται ότι τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα υπερεκτιμούν τον κίνδυνο της Π.Υ. στη θαλασσαιμία όπως και στις άλλες χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες. Όμως οι περισσότεροι ειδικοί υποδεικνύουν ότι στους θαλασσαιμικούς ασθενείς ταχύτητα $TRV = 2,5-3$ m/s υποδηλώνει οριακό εύρημα και ταχύτητα $TRV > 3$ m/s θετικό αποτέλεσμα (αυξημένη προγνωστική αξία εμφάνισης Π.Υ.). Έτσι, η οριακή και η παθολογική ταχύτητα παλινδρόμησης TRV θα πρέπει να οδηγεί σε επανακαθορισμό της μεταγγισιοθεραπείας και της αποσιδήρωσης των ασθενών.

Ο δεξιός καθετηριασμός είναι η διαγνωστική εξέταση που πιστοποιεί τη διάγνωση της Π.Υ. και δίνει το πλήρες αιμοδυναμικό προφίλ της πνευμονικής κυκλοφορίας του ασθενούς. Συνιστάται για τη διάγνωση της Π.Α.Υ. (ομάδα 1) και της Χ.Θ.Π.Υ. (ομάδα 4) και για τη διαφοροδιάγνωση Π.Υ. που οφείλεται σε

αριστερή καρδιακή νόσο (ομάδα 2) ή σε πνευμονικές παθήσεις (ομάδα 3). Στους θαλασσαιμικούς ασθενείς (ομάδα 5) ενδείκνυται σε περιπτώσεις που παρατηρείται επίμονη αυξημένη ταχύτητα $TRV > 3$ m/s στο υπερηχο-καρδιογράφημα καρδιάς, παρά τη βελτίωση της αιματολογικής τους εικόνας με τις μεταγγίσεις. Τέλος θα πρέπει να τοποθετείται στην διαγνωστική φαρέτρα όταν υπάρχει επίμονα αυξημένο νατριουρητικό πεπτίδιο.

Μόλις η διάγνωση της Π.Υ. είναι σαφής, είναι σημαντικό να γίνει μια ακριβής αιτιολογική ταξινόμηση. Αυτό απαιτεί μια εξατομικευμένη εφαρμογή των διάφορων διαγνωστικών διαδικασιών.

Με το υπερηχογράφημα της καρδιάς θα πρέπει επιπλέον να αξιολογούνται προσεκτικά η συστολική - διαστολική λειτουργία και βαλβίδες της αριστερής κοιλίας για τη διερεύνηση πιθανών μηχανισμών μετατριχοειδικής Π.Υ.. Επιπλέον, ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται για πνευμονικές παθήσεις που αποτελούν συχνό αίτιο Π.Υ. (ομάδα 3). Αναγκαία είναι η πλήρης εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση, μέτρηση διαχυτικής ικανότητας (DLCO) και CT πνευμόνων υψηλής ευκρίνειας για τον έλεγχο αποφρακτικής ή περιοριστικής πνευμονοπάθειας ή/και πνευμονικής ίνωσης, καθώς επίσης και μελέτη ύπνου για τον έλεγχο αποφρακτικής άπνοιας. Αν οι δευτεροπαθείς αιτίες δεν ανευρεθούν από τις παραπάνω εξετάσεις ή εάν η σοβαρότητα της Π.Υ. είναι δυσανάλογη με την έκτασή τους, τότε θα πρέπει να αναζητηθούν λιγότερο συχνά αίτια..

Σε περιπτώσεις ανεξήγητης πνευμονικής υπέρτασης έχει ένδειξη η διενέργεια σπινθηρογραφήματος αερισμού-αιμάτωσης πνευμόνων (V/Q scan), που είναι συνήθως επαρκές και παραμένει μέχρι και σήμερα η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της Χ.Θ.Π.Υ. (ευαισθησία 96-97% και ειδικότητα 90-95%). Έτσι όταν αυτό είναι φυσιολογικό αποκλείει την νόσο, ενώ όταν είναι υψηλής υποψίας αποκλύπτει λοβώδη, τμηματικά και υποτμηματικά ελλείμματα πνευμονικής αιμάτωσης χωρίς όμως ελλείμματα αερισμού.. Επιπλέον συμβάλει στην αξιόπιστη διάκριση της Χ.Θ.Π.Υ. από την πρωτοπαθή Π.Υ. (Π.Π.Υ.).

Η CT αγγειογραφία πνευμόνων (CTPA) εδώ και πολλά χρόνια αποτελεί την εξέταση εκλογής για την διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής, είχε όμως χαμηλή ευαισθησία (51%) στη διάγνωση της Χ.Θ.Π.Υ.. Η εξέλιξη της αξονικής τομογραφίας τα τελευταία έτη από απλή ελικοειδής σε πολυτομική, έχει επιτρέψει την απεικόνιση μικρών περιφερικών κλάδων των πνευμονικών αρτηριών. Σε μια σύγχρονη μελέτη τόσο το V/Q scan, όσο και η CTPA αποτελούν εξίσου ακριβείς μέθοδοι στη διάγνωση Χ.Θ.Π.Υ. στα χέρια των ειδικών, με ευαισθησία 100% και 96.1 %, και ειδικότητα 93.7% και 95,2 αντίστοιχα. Σύμφωνα όμως με το διαγνωστικό αλγόριθμο της Χ.Θ.Π.Υ. η CTPA θα πρέπει να αποτελεί συμπληρωματική εξέταση του σπινθηρογραφήματος αερισμού - αιμάτωσης, για τον καθορισμό κυρίως της ύπαρξης χειρουργικά αντιμετωπίσιμης χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου. Όμως τα τελευταία χρόνια σε πολλές δομές υγείας χρησιμοποιείται ως πρώτη επιλογή και στη διάγνωση της Χ.Θ.Π.Υ. κυρίως λόγω της εύκολης πρόσβασης σε αυτή.

Η CT πνευμονική αγγειογραφία έχει παραπλήσια ακρίβεια και αξιοπιστία με την κλασική πνευμονική αγγειογραφία στην αποκάλυψη τυπικών αγγειογραφικών ευρημάτων, όπως έκκεντρα ή ομόκεντρα θρομβωτικά ελλείμματα πλήρωσης (αμφοτερόπλευρης εντόπισης και ενίοτε με αποιτανώσεις), στένωση μεγάλων πνευμονικών αγγείων (με πάχυνση του τοιχώματος και ακανόνιστο περίγραμμα), απόφραξη των λοβωδών και τμηματικών και σημαντική διακύμανση στο μέγεθος των υποτμηματικών αρτηριών, ενδοαυλικό ιστικό δικτυωτό και ζωνοειδείς σχηματισμοί, διάταση της πνευμονικής αρτηρίας, της δεξιάς κοιλίας και των βρογχικών αρτηριών. Επιπλέον υπερέχει αποκαλύπτοντας και παρεγχυματικές αλλοιώσεις, όπως εικόνα θολής υάλου (μωσαϊκό πρότυπο) που αντιστοιχεί σε μειωμένη αιμάτωση του πνεύμονα και γραμμικά, σφηνοειδή ή οζώδη παρεγχυματικά διηθήματα συμβατά με έμφρακτα προηγηθέντων Π.Ε..

Σε αρκετά κέντρα ακόμη χρησιμοποιείται η κλασική πνευμονική αγγειογραφία για την επιλογή των ασθενών που είναι υποψήφιοι για πνευμονική ενδαρτηρεκτομή ή που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική των πνευμονικών αρτηριών με μπαλόνι. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση τυχόν αγγειίτιδας ή πνευμονικών αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών.

Η αρνητική υπερηχογραφική εξέταση των φλεβών των κάτω άκρων δεν αποκλείει οξεία ή χρόνια πνευ-

μονική εμβολή.

Στο 35% ασθενών με Χ.Θ.Π.Υ μπορεί να αποκάλυψει θρόμβωση του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου. Από την άλλη, τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (δ-διμερή) όταν είναι αρνητικά αποκλείουν με ασφάλεια την πνευμονική εμβολή (Π.Ε.) σε ασθενείς με κλινικά όχι πιθανή Π.Ε., αλλά μπορεί να είναι αρνητικά και στο 0,5% των ασθενών με διαγνωσμένη Π.Ε.. Στη διάγνωση της ΧΘΠΥ δεν αποτελούν ευαίσθητη (37%) ή ειδική εξέταση (46%) και η αρνητική τιμή τους σε ασθενείς με Π.Υ. δεν μπορεί να αποκλείσει ΧΘΠΥ.

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας, σε διαφορές μελέτες που έγιναν, έδειξε ότι οι φυσικοί αναστολείς πήξης (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και αντιθρομβίνη-III) ήταν σημαντικά χαμηλό-τεροι σε θαλασσαιμικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες και μάλιστα περισσότερο στους σπληνεκτομηθέντες σε σύγκριση με τους μη σπληνεκτομηθέντες.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων BNP και NT-proBNP στο πλάσμα εκφράζουν τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, που είναι η κύρια αιτία θανάτου στην Π.Υ. Τα αυξημένα επίπεδα των καρδιακών τροπονινών έχουν επίσης σχετιστεί με πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς θρομβοεμβολική Π.Υ.. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης και δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης είναι χρήσιμες για τον έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία.

• Θεραπεία:

Η μεταγγισιοθεραπεία έχει αποδεχτεί ότι βελτιώνει τη Π.Υ. εξαιτίας της βελτίωσης της χρόνιας υποξίας και της καταστολής της αιμόλυσης, της μη αποδοτική ερυθροποίησης και των κυτοκινών που προάγουν τη φλεγμονή. Έτσι η πρόωπη πνευμονική υπέρταση συνήθως ανταποκρίνεται στη βράχυνση των μεσοδιαστημάτων των μεταγγίσεων σε μεταγγισιο-εξαρτώμενους ασθενείς και πιθανόν στην έγκαιρη έναρξη προγράμματος μεταγγίσεων ασθενών με ενδιάμεση θαλασσαιμία οι οποίοι δεν μεταγγιζόταν.

Σημαντική είναι η έγκαιρη έναρξη και εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας αποσιδήρωσης, η οποία όχι μόνο βελτιώνει τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, αλλά φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στο ενδοθήλιο. Ίσως ο ρόλος της αποσιδήρωσης να αξίζει περαιτέρω μελέτης.

Επιπλέον, είναι αναγκαία η αναθεώρηση της πολιτικής της σπληνεκτομής ως θεραπευτική προσέγγιση θαλασσαιμικών ασθενών, περιορίζοντας την μόνο σε

περιπτώσεις αυξημένων αναγκών σε αίμα (όπου δεν επαρκεί η αποσιδήρωση για τον έλεγχο της αιμοχρωμάτωσης), καθώς επίσης και σε υπερσπληνισμό και σε συμπτωματική σπληνομεγαλία.

Αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη, αποτελούν αγωγή εκλογής στην θρομβοεμβολική νόσο και θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο για την προφύλαξη ενάντια στην *in situ* θρόμβωση σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση, ενώ αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας με διουρητικά, ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης, αναστολείς του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγιοτενσίνης I ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II και βήτα-αναστολείς, βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και την Π.Υ. που οφείλεται σε καρδιακά αίτια.

Η υδροξυουρία, αν και δεν έχει μελετηθεί συστηματικά στη μείζονα θαλασσαιμία (έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στην ενδιάμεση), προκαλεί επαγωγή της HbF, περιορίζει την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μειώνει τον αριθμό των πολυμορφοκυττάρων και απελευθερώνει NO.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης -5 και κυρίως η σιλденаφίλη, που ανευρέθησαν αποτελεσματικοί και καλά ανεκτοί σε μελέτες με περιορισμένο όμως αριθμό ασθενών.

Υπάρχουν σποραδικές αναφορές για επιτυχημένη χορήγηση εποπροστενόλης (συνθετική προστακυκλίνη) και βοσεντάνης (αναστολέας της ενδοθηλίνης), η οποία όμως αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο.

Η Χ.Θ.Π.Υ. αποτελεί τη μοναδική μορφή προτριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης που είναι δυναμικά ιάσιμη. Η θεραπεία εκλογής σε ποσοστό 60%-80% είναι η πνευμονική ενδαρτηρεκτομή, μια χειρουργική επέμβαση κατά την οποία αφαιρούνται θρόμβοι και ουλώδης ιστός από τα πνευμονικά αγγεία.

Εμφανίζει υψηλά ποσοστά επιτυχίας όταν γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα, ο αριθμός των οποίων ωστόσο παραμένει περιορισμένος. Όμως η νόσος σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (20%-40%) είναι ανεχειρίστη και σε ποσοστό έως και 35% είναι εμφανής ή επανεμφανίζεται μετά την επέμβαση. Στις περιπτώσεις αυτές θεραπευτική επιλογή αποτελεί η αγγειοπλαστική των πνευμονικών αρτηριών με μπαλόνι σύμφωνα με τις τρέχουσες Ευρωπαϊκές Κατευ-

θυντήριες Οδηγίες του 2015.

Πρόσφατα, για τις παραπάνω καταστάσεις ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έδωσε ένδειξη σε ένα νέο υποσχόμενο φάρμακο τη ριοσιγουάτη. Είναι ενεργοποιητής της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης με διπλό τρόπο δράσης (άμεσος και σε συνεργεία με το ενδογενές NO), με αποτέλεσμα τη διαστολή των πνευμονικών αγγείων και την αύξηση της ικανότητας για άσκηση.

Συμπεράσματα:

- Στην ιατρική επιστήμη η προφανής διάγνωση δεν αποτελεί πανάκεια. Επαγρύπνηση χρειάζεται σε πολύπλοκες καταστάσεις όπως η β-θαλασσαιμία.

- Καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης των θαλασσαιμικών ασθενών έχει βελτιωθεί αισθητά την τελευταία δεκαετία, αναγνωρίζονται αρκετές νέες επιπλοκές μεταξύ των οποίων και η Π.Υ..

- Όλοι οι πάσχοντες με θαλασσαιμία θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά κλινικά και τουλάχιστον 1 φορά τον χρόνο ηχοκαρδιογραφικά από ειδικό καρδιολόγο με εμπειρία στον χειρισμό ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και στην εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Είναι σημαντικό κάθε Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας να είναι σε συνεργασία με συγκεκριμένο σύμβουλο καρδιολόγο.

- Σε περίπτωση που διαπιστωθεί ηχοκαρδιογραφικά πιθανή πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται επισταμένα η αντιμετώπιση της με τις μεταγωγίσεις και τη θεραπεία της αποσιδήρωσης. Μάλιστα πολλοί ειδικοί προτείνουν διενέργεια δεξιού καρδιακού καθετηριασμού για επίμονη ταχύτητα TRV άνω των 3m /s.

- Συχνά η διαχείριση της Π.Υ. των θαλασσαιμικών ασθενών είναι εξαιρετικά πολύπλοκη, όσο αφορά την αιτιολογική διάγνωση, παρακολούθηση και αντιμετώπιση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι επιβεβλημένη η παραπομπή τους σε εξειδικευμένα για τη νόσο κέντρα

- Ίσως η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική νόσος θα έπρεπε να εξετάζεται σε όλους τους πάσχοντες με θαλασσαιμία εξαιτίας της υπερπηκτικότητας που εμφανίζουν και όχι μόνο σε αυτούς που φέρουν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.

Τέλος, αναγκαίες είναι νέες κλινικές μελέτες και πεδία έρευνας, τόσο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας, όσο και για την ορθότερη αντιμετώπιση και θεραπεία της Π.Υ. στους θαλασσαιμικούς ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Guidelines For The Management Of Transfusion Dependent Thalassaemia
Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Vip-rakasit V. 3rd edition
2. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia
Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. 2nd Revised edition. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2008
3. Πνευμονική Υπέρταση σε Πολυμεταγγιζόμενους Ασθενείς με Β-Θαλασσαιμία, Ζήσης Χ., Κόγιας Α., Μαρίτσα Δ., Θεοδορούλα Ε., Γατσά Ε., Παπαδάτος Σ., Μυλωνάς Σ. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή συμμετοχή 22-26/2/2017 Θεσσαλονίκη
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Galie N, Hoeper M, Humbert M et al. European Heart Journal 2009
5. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang,, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, MiguelAngel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonag, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori, Marius Hoeper European Respiratory Journal 2015
6. Οι καρδιολογικές επιπλοκές στις αιμοσφαιρινοπάθειες: Παθοφυσιολογία και κλινική έκφραση Δημήτριος Φαρμάκης, Μαρία Τσιρώνη, Αθανάσιος Αίσωπος. Περιοδικό Αίμα Τόμος 2 - Τεύχος 3 Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2011
7. Pulmonary Hypertension. Vichaya Arunthari and Charles D Burger. The Open Respiratory Medicine Journal 2009
8. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia.
Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vasilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Chest. 1995 Jan;107(1):50-3.
9. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study.
Aessopos A1, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. . Blood. 2001 Jun
10. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked.
Farmakis D1, Aessopos A. Circulation. 2011 Mar 22;123(11):1227-32.
11. Pulmonary Hypertension In Well-Transfused Thalassaemia Major Patients
Antonella Meloni, Jon Detterich, Alessia Pepe, Paul Harmatz, Tom D Coates, John C. Wood. Blood Cells Mol Dis. 2015 Feb 189–194
12. Sildenafil therapy in thalassemia patients with Doppler-defined risk of pulmonary hypertension
Claudia R.Morris, Hae-Young Kim, John Wood, John B. Porter, Elizabeth S. Klings, Felicia L. Trachtenberg, Nancy Sweeters, Nancy F. Olivieri, Janet L. Kwiatkowski, Lisa Virzi, Sylvia T. Singer, Ali Taher, Ellis J. Neufeld, Alexis A. Thompson, Vandana Sachdev, Sandra Larkin, Jung H. Suh, Frans A. Kuypers, and Elliott P. Vichinsky. Haematologica. 2013 Sep 1359–1367.
13. Determinants of pulmonary hypertension in patients with Beta-thalassemia major and normal ventricular function
Vlahos AP, Koutsouka FP, Papamichael ND, Makis A, Baltogiannis GG, Athanasiou E, Chaliasos N, Bourantas KL, Kolettis TM. Acta Haematol. 2012 Jul
14. Coagulopathy in Beta-Thalassemia: Current Understanding and Future Perspectives

- M. Domenica Cappellini, Khaled M. Musallam, Alessia Marcon, and Ali T. Tahe. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2009
15. A Comparison of Hemostatic Changes in Splenectomized and Nonsplenectomized β -Thalassemia Intermedia Patients. Hashemieh M, Azarkeivan A, Sheibani K. *Pediatric Hematology Oncology Journal* 2016 Nov.
 16. Protein C and antithrombin III in polytransfused thalassemic patients. Musumeci S, Leonardi S, Di Dio R, Fischer A, Di Costa G. *Acta Haematologica*. 1987
 17. Coagulation defects in thalassemic patients. Abosdera MM, Almasry AE, Abdel-Moneim ES. *Pediatr Neonatol*. 2017 Oct;58(5):421-424
 18. Circulating microparticles and the risk of thromboembolic events in Egyptian beta thalassemia patients, Ilham Youssry, Nohair Soliman, Mona Ghamrawy, Rania Mohamed Samy, Amal Nasr, Mohamed Abdel Mohsen, Mohamed ElShahaa, Rayan Bou Fakhredin, Ali Taher. *Annals of Hematology* April 2017, Volume 96, Issue 4
 19. Global vasomotor dysfunction and accelerated vascular aging in beta-thalassemia major. Hahalis G, Kremastinos DT, Terzis G, Kalogeropoulos AP, Chrysanthopoulou A, Karakantza M, Kourakli A, Adamopoulos S, Tselepis AD, Grapsas N, Siablis D, Zoumbos NC, Alexopoulos D. *Atherosclerosis*. 2008 Jun;198(2):448-57
 20. Thalassemia major-- on the verge of bleeding or thrombosis? Naithani R1, Chandra J, Narayan S, Sharma S, Singh V. *Hematology*. 2006 Feb;11(1):57-61.
 21. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Crawford F1, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016
 22. A retrospective evaluation of the age-adjusted D-dimer versus the conventional D-dimer for pulmonary embolism. Sheele JM, Tang A, Farhan O, Morris N. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Jan 23
 23. Utility of D-Dimer in the Diagnosis of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Vichaya Arunthari and Charles D Burger. *Open Respir Med J*.
 24. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Irene Marthe Lang, Michael Madani. *Circulation*. 2014;130:508-518
 25. Pulmonary hypertension associated with thalassemia syndromes Dustin R. Fraidenburg and Roberto F. Machado. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Mar; 1368(1): 127–139.
 26. Pulmonary Hypertension In Well-Transfused Thalassemia Major Patients Antonella Meloni, Jon Detterich, Alessia Pepe, Paul Harmatz, Tom D Coates and John C. Wood. *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Feb; 54(2): 189–194
 27. Viral infection and pulmonary hypertension: is there an association? Cool CD, Voelkel NF, Bull T. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:207–216.
 28. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, Bregigeon S, Colson P, Laugier D, Gaubert MR, Habib G. *Chest*. 2016 Mar;149(3)

Συσχέτιση του πολυμορφισμού της ιντερλευκίνης-6 rs1800795 με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά όχι με ρινική φορεία *Staphylococcus aureus* στον Κρητικό πληθυσμό



Μαρίνα Ν Πλατάκη

Μαρίνα Ν Πλατάκη^{1,2}, Γεώργιος Σαμώνης^{1,2}, Γεώργιος Ν Γουλιέλμος¹, Μαρία Ι Ζερβού¹, Χαράλαμπος-Σταύρος Μπικής², Ιωάννης Α Παπαδάκης², Αγγελική Μ Ανδριανάκη², Σοφία Μαράκη³, Διαμαντής Π Κοφτερίδης^{1,2}
1 Εργαστήριο Εσωτερικής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη
2 Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη
3 Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Μαρίνα Ν Πλατάκη, Ιατρός, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ΤΚ 71110, Βούτες, Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα
Τηλέφωνο επικοινωνίας: (+30) 6974059704, Fax: (+30) 2810 392359, e-mail:marinaplatak@gmail.com

2ο βραβείο προφορικής ανακοίνωσης, στο 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία

Περίληψη

Εισαγωγή: Πολυμορφισμοί του γονιδίου της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) έχουν συσχετιστεί με ευπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και σε λοιμώξεις. Στην παρούσα μελέτη ερευνηθήκε ο ρόλος του μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού (SNP) rs1800795 της IL-6 τόσο στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, όσο και στη ρινική φορεία με *Staphylococcus aureus* σε ασθενείς με ΣΔ2.

Ασθενείς & μέθοδοι: Σε 144 ασθενείς με ΣΔ2 και 180 μη διαβητικούς μάρτυρες έγινε γονότυπηση του rs1800795 SNP της IL-6. Σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ2 ελήφθη καλλιέργεια ρινικού επιχρίσματος για την ανίχνευση φορείας *S. aureus*. Σε 31 από τους 44, με θετική πρώτη καλλιέργεια, ελήφθη και δεύτερη, μια εβδομάδα έως ένα μήνα αργότερα, για τον καθορισμό της εμμένουσας φορείας.

Αποτελέσματα: Ο G/C γονότυπος, καθώς και το αλληλίο C του rs1800795 της IL-6 βρέθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με ΣΔ2 σε σχέση με τους μάρτυρες ($p=0.004$, OR=1.98, 95% CI 1.24-3.18 και $p=0.011$, OR=1.59, 95% CI 1.11-2.26, αντιστοίχως). Η ρινική φορεία

με *S. aureus* βρέθηκε σε ποσοστό 31%, ενώ η εμμένουσα στο 12% των ασθενών με ΣΔ2. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα αλληλίου ή γονοτύπου μεταξύ φορέων και μη-φορέων ασθενών με ΣΔ2. Η ανάλυση υποομάδων ασθενών με ΣΔ2, βασισμένη στο μοτίβο φορέας (εμμένουσα ή διαλείπουσα), επίσης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Συμπεράσματα: Ο πολυμορφισμός rs1800795 της IL-6 φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 αλλά όχι με αυξημένη επίπτωση ρινικής φορέας *S. aureus* σε αυτούς τους ασθενείς.

Λέξεις-κλειδιά: ιντερλευκίνη-6, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, *Staphylococcus aureus*, ρινική φορεία, πολυμορφισμός

Association of Interleukin-6 rs1800795 Polymorphism with Type 2 Diabetes Mellitus, but not with *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage in the Population of Crete, Greece

Marina N Plataki^{1,2}, George Samonis^{1,2}, George N Goulielmos¹, Maria I Zervou¹, Charalampos-Stavros Bikis², John A Papadakis², Angeliki M Andrianaki², Sofia Maraki³, Diamantis P Kofteridis^{1,2}

1 Host Defense Unit; Section of Molecular Pathology and Human Genetics, Laboratory of Internal Medicine, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

2 Internal Medicine Department-Infectious Disease Unit;

3 Department of Clinical Microbiology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece

Summary

Background: Interleukin 6 (IL-6) gene polymorphisms have been found to be associated with susceptibility to several diseases, including type 2 diabetes (T2D) and various infections. The aim of this study was to investigate the role of rs1800795 IL-6 single nucleotide polymorphism (SNP) on the susceptibility to T2D, as well as to nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among individuals with T2D.

Material & methods: One hundred and forty four patients with T2D and one hundred and eighty healthy controls were genotyped for the IL-6 rs1800795 SNP. A nasal swab was obtained to detect colonization by *S. aureus* from all T2D patients. A repeat swab was obtained for the estimation of persistent *S. aureus* carriage in 31 out of 44 subjects, whose first culture was positive for *S. aureus*.

Results: The G/C genotype and the minor allele C of IL6 rs1800795 SNP analyzed were more common in individuals with T2D than in healthy controls ($p=0.004$, OR=1.98, 95% CI 1.24-3.18 and $p=0.011$, OR=1.59, 95% CI 1.11-2.26, respectively). *S. aureus* nasal colonization was found to be at a percentage of 31% while persistent carriage was present in 12% of T2D patients. No statistically significant differences have been found between carriers

and non-carriers in terms of either allele or genotype frequency. Analyses of subgroups, based on the pattern of carriage (intermittent or permanent), also did not reveal significant differences.

Conclusions: IL-6 rs1800795 SNP, although is associated with increased risk for T2D development, might not be associated with higher prevalence of *S. aureus* nasal carriage in patients with T2D.

Keywords: interleukin-6, diabetes mellitus type 2, *Staphylococcus aureus*, nasal carriage, polymorphism

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια σοβαρή μεταβολική νόσος με κύριο χαρακτηριστικό την αντοχή των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, ενώ η ανεπάρκεια ινσουλίνης είναι ελάχιστη έως μικρή (1,2). Περισσότεροι από 371 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται ραγδαία στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες (3). Από το σύνολο των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, το 90% πάσχει από ΣΔ2.

Η συγκεκριμένη νόσος σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω των αγγειακών επιπλοκών και της ευπάθειας σε λοιμώξεις (4,5).

Ο ΣΔ2 εμφανίζει πολυπλοκότητα που οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αρκετοί ερευνητές έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους στην παθογένεια της νόσου μελετώντας μηχανισμούς που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (5-7). Μέχρι τώρα οι μηχανισμοί που ενέχονται στην παθογένεια του δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*S. aureus*) αποτελεί σημαντικό αίτιο τόσο ενδοσοκομειακών λοιμώξεων όσο και λοιμώξεων κοινότητας, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΣΔ2. Οι πρόσθιες ρινικές θάλαμες είναι η πρωταρχική οικολογική δεξαμενή του σταφυλόκοκκου και η ρινική φορέα έχει συσχετιστεί με την πρόοδο σε κλινική νόσο (8). Η ρινική φορέα σε *S. aureus* οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες από πλευράς παθογόνου και ξενιστή. Ερευ-

νητικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μηχανισμοί που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή συμπεριλαμβανομένων κυτταροκινών που επάγονται από πρωτεΐνες του κυτταρικού τοιχώματος του σταφυλόκοκκου (9,10).

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια κυτταροκίνη με αντι- και προφλεγμονώδεις ιδιότητες, η οποία συμμετέχει στην ρύθμιση συγκεκριμένων ανοσολογικών απαντήσεων (11,12). Ένας μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών, γενετικών, *in vivo* και *in vitro* μελετών έχει επιχειρήσει να αποσαφηνίσει το ρόλο μεσολαβητών της φλεγμονής όπως της IL-6 στην παθογένεια του ΣΔ2 και στη ρινική φορέα σε *S. aureus*.

Σε προηγούμενες μελέτες έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα της IL-6 σε διαβητικούς ασθενείς (13,14) και σε ασθενείς με εκρίζωση του σταφυλόκοκκου έπειτα από ενοφθαλμισμό του στους ρινικούς ρώθωνες (15).

Πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-6, όπως ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs1800795, έχουν βρεθεί πως σχετίζονται με διάφορα νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ2 και λοιμώξεων (16,17). Ο συγκεκριμένος μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός -174 G/C επηρεάζει λειτουργικά την δραστηριότητα του υποκινητή του γονιδίου της IL-6 (18).

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη του ρόλου του γενετικού πολυμορφισμού rs1800795 της IL-6 τόσο ως πιθανού προδιαθεσικού παράγοντα για την εμφάνιση ΣΔ2 στον πληθυσμό της Κρήτης, όσο και στην επίπτωση αυτού στη ρινική φορέα *S. aureus* στους διαβητικούς ασθενείς.

Ασθενείς & Μέθοδοι

Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αποτελείται από 144 Κρήτες (53 άνδρες, 91 γυναίκες) με ΣΔ2 και από 180 υγιείς Κρήτες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που αποτελούν την ομάδα ελέγχου. Η διάγνωση του ΣΔ2 ετίθετο με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (3). Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, άλλες μεταβολικές ή ενδοκρινολογικές νόσοι, η ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια καθώς και η λήψη φαρμάκων που προκαλούν δευτερογενώς σακχαρώδη διαβήτη. Η ομάδα ελέγχου δεν είχε ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή λήψης αντιδιαβητικών δισκίων, ενώ εμφάνιζε γλυκόζη νηστείας < 110 mg/dl. Κάθε συμμετέχων υπέγραφε μια φόρμα συγκατάθεσης πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε διαδικασίας και η επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας ενέκρινε την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της μελέτης, το οποίο ήταν σύμφωνο με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1964).

Από όλους τους συμμετέχοντες ελήφθη περιφερικό αίμα, από το οποίο απομονώθηκε γενωμικό DNA. Η γονοτύπωση του μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού rs1800795 της IL-6 έγινε με τη μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης - πολυμορφισμού μήκους περιοριστικού θραύσματος (PCR-RFLP). Η γονοτύπωση με τη μέθοδο της PCR-RFLP περιελάμβανε αρχικά την ενίσχυση του τμήματος DNA που περικλείει τον πολυμορφισμό με τη διαδικασία της PCR, έπειτα την κατάτμηση των PCR προϊόντων με το ένζυμο περιορισμού SfaNI και τέλος το διαχωρισμό των θραυσμάτων που προκύπτουν με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης. Το ζευγάρι των εκκινητών που χρησιμοποιήθηκε για την αντίδραση της PCR ήταν 5' - TGA CTT CAG CTT TAC TCT TTG T - 3' και 5' - CTG ATT GGA AAC CTT ATT AAG - 3'. Το μέγεθος του προϊόντος της PCR ήταν 198 ζεύγη βάσεων. Το G αλληλόμορφο του rs1800795 δημιουργεί τη θέση περιορισμού του SfaNI δημιουργώντας δυο θραύσματα των 140 και 58 ζευγών βάσεων, ενώ το C αλληλόμορφο καταστρέφει την αλληλουχία αναγνώρισης με αποτέλεσμα να μην πραγματοποιείται πέψη. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής γονοτύπωσης, η διαδικασία επαναλήφθηκε σε 60% των δειγμάτων για έλεγχο της ακρίβειας των αποτελεσμάτων.

Από τους ασθενείς με ΣΔ2 ελήφθη καλλιέργεια ρινικού επιχρίσματος με χρήση αποστειρωμένου

μάκτρου για την ανίχνευση φορείας σε *S. aureus*. Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ταυτοποιούνταν με βάση τη μορφολογία της αποικίας, τη χρώση κατά Gram, τις δοκιμασίες καταλάσης και κοαγκουλάσης και το σύστημα API 20 Staph system (Biomérieux). Ένα δεύτερο δείγμα ρινικού επιχρίσματος ελήφθη από την πλειονότητα των ασθενών με θετική την πρώτη καλλιέργεια για τον καθορισμό της φορείας ως εμμένουσας, αν και οι δυο καλλιέργειες ήταν θετικές ή διαλείπουσας, αν η μια εκ των δυο καλλιεργειών ήταν θετική.

Η κατανομή γονοτύπων και συχνοτήτων αλληλίων για το συγκεκριμένο πολυμορφισμό του γονιδίου της IL-6 μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια της δοκιμασίας χ^2 ή του ακριβούς στατιστικού του Fisher. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε η τιμή $p < 0,05$ σε όλες τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν. Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (OR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) υπολογίστηκαν αναλόγως βάσει του πίνακα συνάφειας 2x2.

Αποτελέσματα

Εκατόν σαράντα τέσσερις ασθενείς με ΣΔ2 (53 άνδρες και 91 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 68.3 έτη) και 180 υγιείς μάρτυρες (82 άνδρες και 98 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 74.9 έτη) εισήχθησαν στην παρούσα μελέτη. Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η γονοτύπωση του πολυμορφισμού rs1800795 της IL-6 έγινε σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Η ετεροζυγωτία (G/C) παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔ2 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (OR 1.98, 95% CI: 1.24-3.18, $p=0.004$). Επίσης, το αλληλίο C βρέθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα στους διαβητικούς ασθενείς (OR 1.59, 95% CI: 1.11-2.26, $p=0.011$). Ωστόσο, η συχνότητα του ομόζυγου (C/C) γονοτύπου δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΔ2 και υγιείς μάρτυρες (OR 1.67, 95%CI: 0.71-3.94, $p=0.26$). Η κατανομή των αλληλίων και γονοτύπων του πολυμορφισμού rs1800795 της IL-6 ανάμεσα στους διαβητικούς ασθενείς και τους μάρτυρες παρουσιάζεται στον πίνακα 2.

Η ρινική φορεία με *S. aureus* βρέθηκε σε ποσοστό 31%, ενώ η εμμένουσα στο 12% των ΣΔ2

ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα αλληλίου ή γονοτύπου μεταξύ φορέων και μη-φορέων ΣΔ2 ασθενών, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Η ανάλυση υποομάδων ΣΔ2 ασθενών, βασισμένη στο μοτίβο φορείας (εμμένουσα ή διαλείπουσα), επίσης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει για πρώτη φορά τη συσχέτιση του πολυμορφισμού του γονιδίου της κυτταροκίνης IL-6 με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ2 αλλά όχι με ρινική φορεία σε *S. aureus* στον γενετικά ομοιογενή πληθυσμό της Κρήτης.

Γενετικές μελέτες σε ασθενείς με αντοχή στην ινσουλίνη έχουν δείξει υψηλού βαθμού συσχέτιση ανάμεσα στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και σε ένα συγκεκριμένο αλληλίο του πολυμορφισμού -174G/C του γονιδίου της IL-6, που οδηγεί σε αυξημένη έκφραση της IL-6 (19). Ωστόσο, δεδομένης της ύπαρξης αρκετών μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως μέχρι σήμερα η σχέση της IL-6 με την ανάπτυξη ΣΔ2.

Ο πολυμορφισμός της IL-6 εμφανίζει συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 στην πλειονότητα των μελετών, ωστόσο στη μεγαλύτερη εκ των μελετών που διεξήχθη στη Δανία δεν ανεδείχθη ανάλογη συσχέτιση (20). Στην παρούσα μελέτη, το αλληλίο C βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΣΔ2 στον Κρητικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα μας όσον αφορά στη συχνότητα γονοτύπων και αλληλίων του συγκεκριμένου πολυμορφισμού εμφανίζουν μεγαλύτερη συνάφεια με αντίστοιχη μελέτη στον Ιταλικό (Καυκάσιο) πληθυσμό (21). Η συχνότητα του CC γονοτύπου σε μελέτες που διεξήχθησαν στην Αμερική ανευρέθη πολύ χαμηλή σε σχέση με τον Κρητικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, το C αλληλίο στον Αμερικάνικο πληθυσμό βρέθηκε να είναι πολύ σπάνιο σε σχέση με τους Καυκάσιους (22). Όλα τα ανωτέρω δεδομένα καθιστούν σημαντικό το εθνικό/φυλετικό στοιχείο στη εξαγωγή συμπερασμάτων σε γενετικές μελέτες συσχέτισης.

Τα ποσοστά διαλείπουσας και εμμένουσας φορείας σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο στους ασθενείς με ΣΔ2 (31% και 12% αντιστοίχως) προσεγγίζουν τα ποσοστά που έχουν αναφερθεί σε παλαιότερες μελέτες (23,24). Η αυξημένη επίπτωση στα-

φυλοκοκκικής φορείας σε ασθενείς με ΣΔ2 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα λόγω της υπεργλυκαιμίας.

Γενετικοί παράγοντες του ξενιστή φαίνεται ότι επηρεάζουν τη ρινική φορεία με *S. aureus* (24,25). Έχει αναφερθεί η ύπαρξη συσχέτισης πολυμορφισμών γονιδίων διαφόρων παραγόντων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, Toll-like υποδοχέα 2 και υποδοχέα της βιταμίνης D με τον αποικισμό από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (26). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα για τον πολυμορφισμό -174G/C του γονιδίου της IL-6 και την επίδρασή του στον αποικισμό από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs1800795 της IL-6 και της φορείας με *S. aureus* σε ασθενείς με ΣΔ2 στον Κρητικό πληθυσμό, εύρημα που μπορεί να αποδοθεί στο σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος.

Το βασικό πλεονέκτημα, ωστόσο, της μελέτης είναι η επιλογή ενός ομοιογενούς γενετικά πληθυσμού που ανήκει σε ένα σαφώς οριζόμενο γεωγραφικά περιβάλλον. Σε αυτό το “γεωγραφικά απομονωμένο” γονιδιακό πόλο, τα δεδομένα που ανακύπτουν μπορεί να είναι περισσότερο αξιόπιστα ακόμα και συγκριτικά με μεγαλύτερους ηπειρωτικούς πληθυσμούς (27). Επιπλέον, στη συγκεκριμένη περίπτωση ο “θόρυβος” που δημιουργείται από τους διάφορους συνδυασμούς γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ελαχιστοποιείται.

Συμπερασματικά, στην παρούσα εργασία διαπιστώνεται συσχέτιση του πολυμορφισμού της ιντερλευκίνης-6 rs1800795 με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 αλλά όχι με αποικισμό στους ρινικούς ρώθωνες από *S. aureus* στον Κρητικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη βάση για περαιτέρω συγκριτικές μελέτες με διαφορετικούς εθνικούς και/ή φυλετικούς πληθυσμούς με τελικό στόχο τον καθορισμό της παθογένειας του ΣΔ2 και της ρινικής φορείας σε *S. aureus* και της επίδρασης συγκεκριμένων αλληλίων σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Περισσότερες έρευνες πρέπει να πραγματοποιηθούν για να κατανοήσουμε πλήρως το ρόλο της IL-6 στη φλεγμονή και να οδηγηθούμε σε νέα θεραπευτικά μονοπάτια ελέγχοντας τα επίπεδα της IL-6.

Βιβλιογραφία

- 1 Stumvoll M, Goldstein BJ and van Haeften TW. (2005) Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365:1333-1346.
- 2 Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. (1999) Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 48:2197-2203.
- 3 American Diabetes Association. (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33:S62-S69.
- 4 Zimmet P, Alberti KGMM and Shaw J. (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414:782-787.
- 5 Geerlings SE, Hoepelman AIM. (1999) Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 26:259-65.
- 6 Kolb H, Mandrup-Poulsen T. (2005) An immune origin of type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:1038-1050.
- 7 Pickup JC. (2004) Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:813-823.
- 8 Fournier B, Philpott DJ. (2005) Recognition of *Staphylococcus aureus* by the Innate Immune System. *Clin Microbiol Rev* 18(3): 521-540.
- 9 Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. (1997) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10(3):505-520.
- 10 Sollid JUE, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. (2013) *Staphylococcus aureus*: Determinants of human carriage. *Infect Genet Evol* 21:531-541.
- 11 Cigni A, Pileri PV, Faedda R, Gallo P, Sini A, Satta AE, Marras R, Carta E, Argiolas D, Rum I, Masala A. (2014) Interleukin 1, interleukin 6, interleukin 10, and tumor necrosis factor α in active and quiescent systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 62:825-9.
- 12 Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Keller P, Keller C, Klarlund Pedersen B. (2003) Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α gene expression in human subcutaneous adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E234-238.
- 13 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Burin JE, Ridker PM. (2001) C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286:327-334.
- 14 Marques-Vidal P, Bastardot F, von Kaanel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. (2013) Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample. *Clinical Endocrinology* 78:232-241.
- 15 Mulcahy ME and McLoughlin RM. (2016) Host-Bacterial Crosstalk Determines *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization. *Trends in Microbiology* 24(11): 872-886.
- 16 Illig T, Bongardt F, Schopfer A, Mueller-Scholze S, Rathmann W, Koenig W, Thorand B, Vollmert C, Holle R, Kolb H, Herder C, and members of the kooperative Gesundheitsforschung Raum Augsburg/cooperative research in the region of Augsburg (KORA). (2004) Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5053-8.
- 17 Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk H-D, Reinke P. (2006) Analysis of Tumor Necrosis Factor- α , Transforming Growth Factor-beta, Interleukin-10, IL-6, and Interferon-gamma Gene Polymorphisms in Patients With Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology* 77(12): 1978-1983.
- 18 Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 102:1369-1376.
- 19 Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutierrez C, Casamitjana R, Pugeat M, Richart C, Ricart W. (2000) Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 49:517-520.
- 20 Buraczynska M, Zukowski P, Drop B, Baranowicz-Gaszczyk I, Ksiazek A. (2016) Effect of G(-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *Cytokine* 79:7-11.
- 21 Poli F, Nocco A, Berra S, Scalamogna M, Taioli E, Longhi E and Sirchia G. (2002) Allele frequencies of polymorphisms of TNFA, IL-6, IL-10 and IFNG in an Italian Caucasian population. *European Journal of Immunogenetics* 29: 237-240.
- 22 Vojarova B, Fernandez-Real JM, Knowler WC, Gallart L, Hanson RL, Gruber JD, Ricart W, Vendrell J, Richart C, Tataranni PA, Wolford JK (2003) The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet* 112:409-13.
- 23 Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouven JL. (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 5: 751-762.
- 24 Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. (2001) What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol* 9: 605-610.
- 25 Nouwen J, Boelens H, van Belkum A, Verbrugh H. (2004) Human factor in *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Infect Immun* 72: 6685-8.
- 26 Johannessen M, Sollid JE, Hanssen AM. (2012) Host and microbe determinants that may influence the success of *S. aureus* colonization. *Front Cell Infect Microbiol* 2:1-14.
- 27 Peltonen L, Jalanko A and Varilo T. (1999) Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum Mol Genet* 8(10):1913-1923.

Πίνακας 1: Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με ΣΔ2 και των υγιών μαρτύρων.		
Χαρακτηριστικά	Ασθενείς με ΣΔ2 (N=144)	Μάρτυρες (N=180)
Ηλικία (έτη)	68.3 (±9.9)	74.9 (± 11.7)
Φύλο		
Άνδρες	53 (36.8%)	82 (45.6%)
Διάρκεια νόσου (έτη)	10.8 (±8.4)	-
Θεραπεία		
Δίαιτα και άσκηση	14 (9.7%)	
Ινσουλίνη	13 (9%)	
Φαρμακευτική αγωγή από τους στόματος	99 (68.8%)	
Ινσουλίνη + φαρμακευτική αγωγή από του στόματος	18 (12.5%)	
Επιπλοκές ΣΔ2		
Καρδιαγγειακά συμβάματα	42 (29.2%)	
Περιφερική αγγειακή νόσος	20 (13.9%)	
Αμφιβληστροειδοπάθεια	19 (13.2%)	
Νεφροπάθεια	14 (9.7%)	
Νευροπάθεια	12 (8.3%)	
Συννοσηρότητες		
Αρτηριακή Υπέρταση	106 (73.6%)	116 (64.4%)
Δυσλιπιδαιμία	82 (56.9%)	51 (28.3%)
Παχυσαρκία	1 (0.7%)	0 (0%)
Κάπνισμα	10 (6.9%)	7 (3.9%)
HbA1c	7.8 (± 1.9)	-

ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Πίνακας 2: Συχνότητα γονοτύπων και αλληλίων του πολυμορφισμού -174 G/C της IL-6 στους 144 ασθενείς με ΣΔ2 και στους 180 υγιείς μάρτυρες.

Γονότυποι rs1800795	Ασθενείς με ΣΔ2 N=144	Μάρτυρες N=180	p-value	OR (95% CI)
G/G	68 (47.22%)	114 (63.33%)		
G/C	64 (44.44%)	54 (30%)	0.004	1.98 (1.24-3.18)
C/C	12 (8.34%)	12 (6.67%)	0.26	1.67 (0.71-3.94)
Αλληλία	N=288	N=360		
G	200 (69.44%)	282 (78.33%)		
C	88 (30.56%)	78 (21.67%)	0.011	1.59 (1.11-2.26)

ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Πίνακας 3: Συχνότητα γονοτύπων και αλληλίων του πολυμορφισμού της IL-6 -174 G/C στους φορείς και μη-φορείς ασθενείς με ΣΔ2.

Γονότυποι rs1800795	ΣΔ2 ασθενείς χωρίς φορεία N=100	ΣΔ2 ασθενείς με φορεία N=44	p-value	OR (95% CI)
G/G	45 (45%)	114 (63.33%)		
G/C	46 (46 %)	54 (30%)	0.57	1.3(0.62-2.74)
C/C	9 (9 %)	12 (6.67%)	0.74	1.53(0.37-6.21)
Αλληλία	N=200	N=360		
G	136 (68 %)	64 (72.7%)		
C	64 (32%)	24 (27.3%)	0.48	0.79(0.45-1.38)

ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο Ρόλος των μονοκυττάρων στις καρδιαγγειακές παθήσεις

Γερασίμου Μαρίνα, Ειδικευόμενη Ιατρικής Βιοπαθολογίας ΓΝΙ Χατζηκώστα, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια του Προγράμματος: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων ΕΑΠ, Στρ. Μακρυγιάννη 1, Ιωάννινα, Email: marinagerasimou@gmail.com

Μαντζούκης Σταύρος, Καρδιολόγος ΓΝΙ Χατζηκώστα', Μεταπτυχιακός φοιτητής του Προγράμματος: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων ΕΑΠ, Στρ. Μακρυγιάννη 1, Ιωάννινα, Email: stavrosmantzoukis@gmail.com

Χριστοδούλου Παναγιώτης, MSc, Ειδικευόμενος Ιατρικής Βιοπαθολογίας ΓΝΙ Χατζηκώστα', Σολωμού 12, Ιωάννινα, Email: christodp@gmail.com

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Χριστοδούλου Παναγιώτης, Σολωμού 12, Ιωάννινα, email: christodp@gmail.com



Γερασίμου Μαρίνα



Μαντζούκης Σταύρος



Χριστοδούλου Παναγιώτης

Περίληψη

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να εξετάσει το ρόλο των μονοκυττάρων στις καρδιακές παθήσεις. Μέσω της εμπειρίας που αποκτήθηκε σε εργαστηριακό επίπεδο, παρατηρήθηκε ότι σε σειρά εξετάσεων αίματος καρδιολογικών ασθενών, τα μονοκύτταρα αυξάνονταν τόσο σε ποσοστιαίο επίπεδο όσο και σε απόλυτο αριθμό. Αρχικά, το άρθρο αναφέρει τη γενική λειτουργία των μονοκυττάρων: είναι κοκκώδη λευκοκύτταρα που έχουν σημαντικό ρόλο στην αντίδραση κατά της φλεγμονής. Για αυτούς τους λόγους αναπτύσσονται ερωτήματα για τον ρόλο των μονοκυττάρων στον τομέα αυτό σε όλο το άρθρο, ακολουθούμενα από απαντήσεις που απαντώνται σε αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Συμπεραίνεται ότι ο ρόλος των μονοκυττάρων είναι ιδιαίτερα σημαντικός τόσο στην πρόγνωση όσο και στην αντιμετώπιση των καρδιακών παθήσεων και ιδιαίτερα των εμφραγμάτων.

Λέξεις κλειδιά: μονοκύτταρα, καρδιακές παθήσεις.

The role of monocytes in heart diseases

Gerasimou Marina ^{1,4}, Mantzoukis Stavros ^{2,4}, Christodoulou Panagiotis ³

1. Medical Resident in Medical Biopathology, Microbiological Department, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta

2. Cardiologist, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta

3. MSc, Medical Resident in Medical Biopathology, Microbiological Department, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta

4. Graduate Student in Management of ageing and chronic diseases, Department of Social Science, Hellenic Open University - University of Thessaly

Summary

The purpose of this review is to examine the role of monocytes in heart diseases. Through the experience gained at the laboratory level, it was observed that in a series of blood tests at cardiologic patients, monocytes were increasing both in percentage and absolute numbers. Initially, the article mentions the general function of monocytes: they are granular leukocytes that play an important role in the inflammation. For these reasons, questions about the role of monocytes in this field are raised throughout the article, followed by answers based to refernces in the international literature. It is concluded that the role of monocytes is particularly important both in prognosis and in the treatment of heart disease, and in particular of heart attacks.

Keywords: monocytes, heart diseases

Εισαγωγή: ο ρόλος των μονοκυττάρων

Τα μονοκύτταρα είναι υποομάδες λευκοκυττάρων, τα οποία προέρχονται από πολυδύναμα μυελοειδή βλαστοκύτταρα, που παίζουν σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού και την προστασία του από την εισβολή παθογόνων και ξένων σωμάτων (Karlmark et al., 2012). Τα μονοκύτταρα παράγονται από τον μυελό των οστών και άλλα μυελικά όργανα και μετά την παραγωγή τους ταξιδεύουν σε σημεία φλεγμονής. Η απελευθέρωση και η κυκλοφορία τους ακολουθούν τον κερκάρδιο ρυθμό και διαφέρουν μεταξύ των ωρών (Dutta and Nahrendorf, 2014, Swirski et al., 2012). Μια ποικιλία σημάτων προκαλεί την παραγωγή, κυκλοφορία και μετανάστευση μονοκυττάρων. Τα μονοκύτταρα συμβάλουν επίσης στην υποχώρηση της ίνωσης, την αναγέννηση των μυών

μετά από τραύμα και εμπλέκονται στη χρόνια φλεγμονή σε σοβαρές ασθένειες όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι καρδιαγγειακές διαταραχές, η αρτηριακή υπέρταση και η αθηροσκλήρωση (Ekaterina et al., 2012, Knorr et al, 2012). Τρία υποσύνολα μονοκυττάρων εμφανίζονται στο ανθρώπινο αίμα και παίζουν διαφορετικούς ρόλους στην ομοιόσταση και τη φλεγμονή: α. M1 (κλασική) που αποτελούν το 80-90% των συνολικών μονοκυττάρων και έχουν φαινότυπο CD14+, CD16- CCR2+. Συμμετέχουν στην παραγωγή φαγοκυττάρων και κυτοκινών, β. M2 (ενδιάμεσο) που είναι CD14+, CD16+ και CCR2+ και εμπλέκονται στην αγγειογένεση και γ. M3 (μη κλασική), με φαινότυπο CD14+, CD16++, CCR2- που έχουν προφλεγμονώδη ρόλο και συμμετέχουν στην εναπόθεση του κολλαγόνου (Rosenson et al., 2012, Duewell et al., 2012). Ο κύριος ρόλος των μονοκυττάρων είναι η άμυνα κατά των βακτη-

ριδίων, των μυκήτων, των ιών και των ξένων σωματιδίων. Οι αμυντικές δραστηριότητες πραγματοποιούνται κυρίως εκτός των αγγείων μέσω της φαγοκυττάρωσης. Τα μονοκύτταρα διασπούν επίσης τα ενδογενή κύτταρα στο τέλος του κύκλου ζωής τους (Theml et al., 2004). Παρά το γεγονός ότι τα μονοκύτταρα είναι βασικά συστατικά της ανοσολογικής άμυνας του ξενιστή, η έλλειψη ισορροπίας των μονοκυτταρικών αποκρίσεων με επακόλουθη παρατεταμένη φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση ασθενειών. Ορισμένοι υπότυποι μονοκυττάρων διαδραματίζουν συγκεκριμένους ρόλους κατά τη διάρκεια της λοίμωξης και σε φλεγμονώδεις διαταραχές όπως η αθηροσκλήρωση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ο καρκίνος (Nahrendorf et al., 2010).

Ο ρόλος των μονοκυττάρων στην αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και ειδικά για το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος είναι μια χρόνια φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων που μπορεί να αποτελέσει μείζονα παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζεται από παθολογική εναπόθεση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα. Αυτές οι αθηροσκληρωτικές πλάκες διηθούνται από φλεγμονώδη κύτταρα που περιλαμβάνουν τα μονοκύτταρα. Τα μονοκύτταρα εμπλέκονται στη βλάβη ιστού και την επισκευή του και μια ανισορροπία αυτών των διεργασιών μπορεί να επηρεάσει τη σταθερότητα και την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Τα μονοκύτταρα κυκλοφορούν και προκαλούν αθηρωματικές ασταθείς πλάκες καθώς και αλλοιώσεις πλακών. Τα προσκληθέντα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Η συσσώρευση μονοκυττάρων και μακροφάγων εμφανίζεται νωρίς κατά τη διάρκεια της αθηροσκλήρωσης (Ross, 1999). Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα οξειδωμένα με φαγοκύτταρα και λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, εκκρίνουν ιντερλευκίνη (IL) -1β, παράγοντα νέκρωσης όγκων α και μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP) οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. (Chiba and Umegaki, 2013). Μετά την φαγοκυτ-

τάρωση εμφανίζονται μονοκύτταρα εμπλουτισμένα με χοληστερόλη. Αυτά τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο, μεταφέρονται στο έσω χιτώνα της αρτηρίας και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Αυτή η διαδικασία προκαλεί ενίσχυση λείων μυϊκών κυττάρων. (Sorci-Thomas and Thomas, 2016).

Τα μονοκύτταρα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αγγειογένεση στην πλάκα καθώς συμβάλλουν και στους δύο μηχανισμούς που οδηγούν στον σχηματισμό νέων αγγείων:

- α) τοπική ισχαιμία εκφράζοντας παράγοντες ενδοθηλιακής ανάπτυξης
- β) φλεγμονώδη διαδικασία (Jaipersad et al., 2016).

Σε αμφότερες την αθηροσκλήρωση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, μονοκύτταρα συμμετέχουν σε σχηματισμό ουλής και φλεγμονής. Επίσης, η υπερχοληστερολαιμία από μόνη της οδηγεί σε ουδετεροφιλία και μονοκυττάρωση (Moore et al., 2013).

Ο ρόλος των μονοκυττάρων στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (OEM)

Το OEM είναι μια μορφή στείρας φλεγμονής και μπορεί να χωριστεί σε δύο φάσεις:

- α) ισχαιμία η οποία χαρακτηρίζεται συνήθως από πόνο στο στήθος και
- β) επαναιμάτωση (Cheng et al., 2017).

Η κύρια αιτία του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι η ρήξη της πλάκας στη στεφανιαία αρτηρία η οποία σταματά ξαφνικά τη ροή του αρτηριακού αίματος. Αυτό οδηγεί σε νέκρωση του ιστού του μυοκαρδίου (Nahrendorf and Swirski, 2013). Κατά τη διάρκεια των πρώτων 1 έως 2 εβδομάδων, προκαλούνται στο μυοκάρδιο αλλοιώσεις συμπεριλαμβανομένης της διάσπασης του προϋπάρχοντος δικτύου κολλαγόνου και της ίνωσης

Ακόμη και μετά την αποκατάσταση της επαναιμάτωσης και της οξυγόνωσης των ιστών, τα καρδιομυοκύτταρα πεθαίνουν ακόμη λόγω φλεγμονής. Αυτό θα οδηγήσει σε ουλές (με βάση το κολλαγόνο), λόγω της μικρής ικανότητας της καρδιάς να αναγεννηθεί. Το φλεγμονώδες περιβάλλον που υπάρχει ήδη λόγω αθηρωμάτωσης επηρεάζει την αντιφλεγμονώδη απόκριση και την επούλωση. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα που προέρχονται από μονοκύτταρα είναι κύτταρα

που εμπλέκονται στη φυσιολογία και την παθολογία της καρδιάς. Τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα κύτταρα που πλησιάζουν το τραυματισμένο μυοκάρδιο μέσα στις πρώτες 24 ώρες και εκκρίνουν πρωτεάσες οι οποίες προάγουν την αναδιαμόρφωση και την πρόσληψη μονοκυττάρων από τη σπλήνα.

Η διαδικασία αυτή ξεκινάει εντός των πρώτων 24 ωρών και φτάνει στο μέγιστο 72 ώρες μετά το OEM. Ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα εκκρίνουν κυτοκίνες και πρωτεάσες που βλάπτουν το μυοκάρδιο.

Εάν η φλεγμονή επιμένει, αυτοί οι παράγοντες βλάπτουν όχι μόνο τα καρδιομυοκύτταρα της έμφρακτης περιοχής αλλά και τα παρακείμενα. Μετά από έναν τραυματισμό όπως το OEM, η σηματοδότηση υποδοχέων αγγειοτασίνης I και II και CCR2 και η ορμόνη αλδοστερόνη προάγουν την κυκλοφορία των μονοκυττάρων από τη δεξαμενή τους, δηλαδή τον ερυθρό πολφό του σπλήνα μαζί με την αλληλεπίδραση των κυττάρων Nk. (van der Laan et al., 2014).

Δύο υπότυποι μονοκυττάρων εμφανίζονται μετά την εμφάνιση του OEM: CD14+ CD16- (εμφανίζουν αιχμή την 3η μέρα μετά το OEM) και CD14+ 16+ (εμφανίζουν αιχμή την 5η ημέρα μετά το OEM). Τα μονοκύτταρα αφαιρούν τα κατεστραμμένα κύτταρα καθώς επίσης αποσταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα με τη συμβολή των μεταλλοπρωτεασών (MMP) (Reiter et al., 2012). Επιπροσθέτως, τα μονοκύτταρα εμπλέκονται στην επέκταση του θρόμβου (Zouggari et al., 2013).

Εκτός από τις κυτταροκίνες των μονοκυττάρων, ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων και οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί παράγοντες προκαλούν χημειοταξία ινοβλαστών και TGF a & b που διεγείρουν την ίνωση (Frangogiannis and Entman, 2014, Frangogiannis et al., 2012).

Άλλοι δύο υπότυποι μονοκυττάρων είναι:

α) M1 (προφλεγμονώδης τύπος, 1-3 ημέρες μετά από OEM) που προάγει τη φλεγμονή, τη φαγοκυττάρωση, την έκκριση κυτοκινών και της διάσπασης του προϋπάρχοντος δικτύου κολλαγόνου και

β) M2 (αντιφλεγμονώδης τύπος 4-7 ημέρες μετά από MI) που προάγουν την εκ νέου εναπόθεση κολλαγόνου και την αγγειογένεση (Frangogiannis, 2012).

Τα πειράματα in vitro έδειξαν ότι η απουσία των

μονοκυττάρων ήταν τόσο κρίσιμη που οδήγησε στην αποτυχία του καρδιακού ιστού να επισκευαστεί και να αναγεννηθεί (Zlatanova, 2016).

Είναι γνωστό ότι η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας ακολουθεί το OEM και μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, μια κατάσταση με υψηλή θνησιμότητα και αυξανόμενη επικράτηση, παρά τις προόδους της ιατρικής και της επεμβατικής θεραπείας (White et al., 1987, Sutton and Sharpe, 2000).

Μια διαταραχή στην επούλωση του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει επίσης σε κοιλιακό ανεύρυσμα ή καρδιακή ρήξη (Zardini et al., 1993, Pfeffer and Braunwald, 1990, Schuster and Bulkley, 1979, Judgutt and Michorowski, 1987)

Στατιστικές καταγραφές των ασθενών με OEM, συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας ως επιπλοκής μετά από OEM έδειξε ότι η μέγιστη τιμή των μονοκυττάρων συμπίπτει με τη μέγιστη τιμή CRP και CK (Maekawa et al., 2001). Εν συντομία, ο μέγιστος αριθμός μονοκυττάρων, πάνω από 900 / mm³, είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της αποτυχίας της αποκατάστασης της αριστερής κοιλίας, και των μακροπρόθεσμων καρδιακών συμβάντων.

Τα αυξημένα μονοκύτταρα αποτελούν προγνωστικό παράγοντα για το OEM, καθώς οι ασθενείς με μονοκύτταρα εμφανίζουν διάταση της αριστερής κοιλίας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και πιθανόν να αναπτύξουν ανευρύσματα μετά από έξι μήνες παρακολούθησης (Nahrendorf et al., 2007). Τα μονοκύτταρα παίζουν καθοριστικότερο ρόλο στην αποκατάσταση του τραυματισμένου μυοκαρδίου. Παρολ'αυτά η σοβαρή και εμμένουσα μονοκυττάρωση υποβαθμίζει την επούλωση και επιδεινώνει άλλες επιπλοκές. (Mozaffarian, 2015).

Παρά το γεγονός ότι έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στην ανάπτυξη των φαρμάκων, δυστυχώς δεν υπάρχει ακόμα ειδική θεραπεία που να στοχεύει τον μυοκαρδιακό τραυματισμό (Downey and Cohen, 2009, Hausenloy και Yellon, 2015).

Τα μονοκύτταρα και οι λειτουργίες τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτικός στόχος για μελλοντικές θεραπείες για καρδιακές παθήσεις. Η μονοκυττάρωση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως ποσοστό βαρύτητας των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και ως προγνωστικός παράγοντας της πρόοδου αυτών των συνδρόμων

Βιβλιογραφία

1. Karlmark K., Tacke F., Dunay R, Monocytes in health and disease *European Journal of Microbiology and Immunology* 2, 2012
2. Dutta P., Nahrendorf M. , Regulation and consequences of monocytosis *Immunol Rev.* 2014 Nov
3. Swirski FK., Robbins C., Nahrendorf M, Development and Function of Arterial and Cardiac Macrophages. *Trends Immunol.* 2016 Jan;37(1)
4. Ekaterina A., Alexander N., Orekhov J., Monocyte Activation in Immunopathology: Cellular Test for Development of Diagnostics and Therapy *Immunol ResJan*, 2012
5. Knorr M., Münzel T, Wenzel P., Interplay of NK cells and monocytes in vascular inflammation and myocardial infarction, *Front Physiol.* 2014
6. Rosenson RS, Brewer HB, Jr, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, Hellerstein M, Jiang XC, Phillips MC, Rader DJ, Remaley AT, Rothblat GH, Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2012
7. DUEWELL P, KONO H, RAYNER KJ, SIROIS CM, VLADIMER G, BAUERNFEIND FG, ABELA GS, FRANCHI L, NUNEZ G, SCHNURR M, ESPEVIK T, LIEN E, FITZGERALD KA, ROCK KL, MOORE KJ, WRIGHT SD, HORNUNG V, LATZ E. Nlrp3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010.
8. Thelml H., Diem H., Haferlach T., *Color Atlas of Hematology*, Thieme 2004
9. Nahrendorf M, Pittet M., Swirski F., Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation* 2010
10. Ross R., "Atherosclerosis—an inflammatory disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 2.
11. Chiba T., Umegaki K., Pivotal roles of monocytes/macrophages in stroke *Mediators Inflamm.* 2013.
12. Sorci-Thomas MG., Thomas MJ., Microdomains, Inflammation, and Atherosclerosis *Circ Res.* 2016 Feb
13. Jaipersad A., Lip G., Silverman S., Shantsila E., The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis 2014 Jan
14. Moore KJ., Sheedy FJ., Fisher EA., Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat Rev Immunol.* 2013
15. Cheng B., Chen H., Chou I., Patrick C., Harnessing the early post-injury inflammatory responses for cardiac regeneration *Biomed Sci.* 2017
16. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A., Arnett D., Blaha M., Cushman M., et al., Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. *Circulation.* 2015
17. Downey J., Cohen M., Why do we still not have cardioprotective drugs? *Circ J.* 2009
18. Hausenloy D., Yellon D., Targeting myocardial reperfusion injury—the search continues. *N Engl J Med.* 2015
19. Zlatanova I., Pinto C., Silvestre J., Immune Modulation of Cardiac Repair and Regeneration: The Art of Mending Broken Hearts, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, October 2016 vol.3
20. van der Laan A., ter Horst E., Delewi R., Begieneman M., Krijnen P., Hirsch A, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur Heart J.* 2014
21. Nahrendorf M., Swirski F., *Circ Res.* Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart *Circ Res.* 2013 Jun 7; 112(12): 1624–1633.
22. Reiter R, Swingen C, Moore L, Henry TD, Traverse JH. Circadian dependence of infarct size and left ventricular function after ST elevation myocardial infarction. *Circ Res.* 2012; 110:105–110.
23. Zouggari Y., Ait-Oufella H., Bonnin P., B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. *Nat Med.* 2013
24. Frangogiannis NG, Entman ML. Chemokines

- in myocardial ischemia. *Trends Cardiovasc Med*. 2005
25. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2002
 26. Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res*. 2012
 27. Sutton M.G., Sharpe N., Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 101:2981-2988, 2000
 28. Nahrendorf M., Swiski F., Aikawa A., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J., Libby P., Weissleder R., Pittet M., The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions, *JEM* Vol. 204 No 12, 2007
 29. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, Alcaide P, Luscinskas FW, et al. (2007) Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytes and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 117: 195–205
 30. Hoffman et al., Sham Surgery and Inter-Individual Heterogeneity Are Major Determinants of Monocyte Subset Kinetics in a Mouse Model of Myocardial Infarction, *Plos One*, 2014 Vol.9 Issue 6
 31. White H., Norris R., Brown M., Brandt P., Whitlock R., Wild C., Left ventricular end systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction, *Circulation* 1987
 32. Zardini P, Marino P, Golia G, Anselmi M, Castelli M. Ventricular remodeling and infarct expansion. *Am J Cardiol* 1993
 33. Pfeffer M., Braunwald E., Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990
 34. Schuster E., Bulkley B., Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979
 35. Jugdutt B., Michorowski B., Role of infarct expansion in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study. *Clin Cardiol* 1987;10:641–52.
 36. Maekawa Y., Anzai T., Yoshikawa T., Asakura Y., Takahashi T., Ishikawa S., Mitamura H., Ogawa S., Prognostic Significance of Peripheral Monocytosis After Reperfused Acute Myocardial Infarction: A Possible Role for Left Ventricular Remodeling, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 39, No. 2, 2002

Διαδικασίες αποκατάστασης αξονικής βλάβης

Τζάνος Ιωάννης – Αλέξανδρος

Επικουρικός Ιατρός Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών



Τζάνος Ιωάννης –
Αλέξανδρος

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Ιωάννης – Αλέξανδρος Τζάνος, Ευρυάλης 16 Κηφισιά,

Τηλ. 6943455271,

e-mail: tzanosalexandros@yahoo.gr

Περίληψη

Μετά από μία βλάβη του άξονα ενός νευρώνα, η διαδικασία αποκατάστασης ξεκινά από το εγγύς τμήμα της βλάβης, ενώ στο άπω τμήμα ξεκινά η διαδικασία της βαλεριανής εκφύλισης. Αρχικά αναπτύσσονται εκβλαστήσεις, ενώ ο ρυθμός αναγέννησης των νευραξόνων είναι ανάλογος προς την απόσταση του κώνου ανάπτυξης από το σώμα του κυττάρου. Σε απώτερο χρόνο, ο στόχος είναι ο νευράξονας να φθάσει τελικά στο τελικό όργανο, ώστε να συνεχιστεί η διαδικασία της αξονικής ωρίμανσης. Τότε ο άξονας ξεκινά να αυξάνεται σε διάμετρο με κατεύθυνση από εγγύς προς άπω. Οι αλλαγές στην έκφραση γονιδίων προάγουν το σχηματισμό νέων αυξητικών κώνων και την επιμήκυνση του άξονα αναγέννησης, που οδηγεί σε επαναδημιουργία νεύρου.

Repair procedures of axonal nerve damage

Tzanos Ioannis – Alexandros

Physical Medicine and Rehabilitation Consultant, University Hospital of Patras, PhD

Summary

Following a damage to the axis of a neuron, the recovery process starts from the proximal portion of the lesion, while the distal part begins the valerian degeneration process. Initially, sprouts develop, while the rate of regeneration of the axons is proportional to the distance of the growth cone from the body of the cell. In the long run, the aim is for the axon to eventually reach the final instrument to continue the process of axial maturation. Then the axon starts to grow in diameter in the direction from proximal to distant. Changes in gene expression promote the formation of new growth cones and the elongation of the regenerative axis, leading to nerve regrowth.

Εισαγωγή

Η αφετηρία της αποκατάστασης της αξονικής βλάβης αφορά το κεντρικό τμήμα της βλάβης που βρίσκεται εντός του άθικτου σωλήνα του ενδονευρίου. Μέσα σε έξι ώρες μετά από βλάβη που είναι αρκετά σοβαρή για να προκαλέσει βαλλεριανή εκφύλιση, το τελικό τμήμα του άθικτου εγγύς νευρικού κολοβώματος διαφοροποιείται από το αυτό το τμήμα του νεύρου προκειμένου να εκκινήσει τη διαδικασία εκφύλισης. Το άπω τμήμα των επιζώντων βιώσιμων νευραξόνων ξεκινούν να διογκώνονται και κάθε άξονας μπορεί να οδηγήσει σε δύο ή περισσότερους κλάδους νευράξονα ή εκβλαστήσεις.¹

Αρχικό στάδιο αποκατάστασης

Σε απλές βλάβες, όπου υπάρχει μικρός σχηματισμός οιδήματος και διατήρηση των σωλήνων ενδονευρίου, τα τελικά τμήματα των αναγεννητικών νευραξόνων εισχωρούν στην κατεστραμμένη περιοχή και πέρα από 24 ώρες, και σπάνια υπάρχουν περισσότερες από μία αξονικές εκβλαστήσεις παρούσες για οποιοδήποτε χρονικό διάστημα. Μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα υπάρχει επαναρρόφηση των πολλαπλών αξονικών εκβλαστήσεων και ο σχηματισμός ενός επικρατούντα νευράξονα. Σε διάστημα μεγαλύτερο από 24 ώρες, αυτοί οι προωθούμενοι τελικοί άξονες εμφανίζονται ως μικρές τελικές «εκβλαστήσεις» με πολλαπλούς ακόμη μι-

κρότερους τερματικούς αξονικούς κλάδους που επεκτείνονται στην κατεστραμμένη περιοχή σε 3-8 ημέρες. Η άπω επέκταση του άξονα ή κώνος ανάπτυξης όπως κατευθύνεται από το κυτταρικό σώμα χρησιμεύει για να αυξήσει τη διαμήκη έκταση του αξονοπλάσματος.² Ο κώνος ανάπτυξης δημιουργεί αρκετές επεκτάσεις που αναφέρονται ως νηματοπόδια (filopodia) ή νευρίτες. Η επιμήκυνση της αναγέννησης του άξονα επιτυγχάνεται από ένα αμοιβαδοειδή τύπο της κίνησης των νηματοποδίων. Σε ελάσσονες τραυματικές βλάβες χωρίς διακοπή της δομής του σωλήνα του ενδονευρίου, κώνοι ανάπτυξης έχουν ανιχνευθεί κάτωθεν του σημείου της βλάβης μέσα σε 4-10 μέρες μετά το συμβάν.^{3,4} Είναι δυνατό ο προωθούμενος κώνος ανάπτυξης να φτάσει στο άπω τμήμα του σωλήνα του ενδονευρίου όταν τα κύτταρα Schwann εξακολουθούν να περιέχουν υπολείμματα από τον προηγούμενο νευράξονα. Σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει ελάχιστο ή και κανένα εμπόδιο για την αξονική διείσδυση που προσφέρεται από τα θραύσματα αξόνων και μυελίνης.^{2,5}

Αν η βλάβη στο νεύρο είχε ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ουλής με διάκενο μεταξύ των δύο άκρων του νεύρου, η επιτυχής αναγέννηση εξαρτάται από το χρόνο από τον τραυματισμό, την ηλικία του ατόμου και το περιεχόμενο της ουλής. Αξονική εκβλάστηση μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε 6 ώρες

από τη βλάβη. Ένας άξονας μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλές παράπλευρες εκβλαστήσεις, σχηματίζοντας έτσι ένα ενδο-ενδονευρικό πλέγμα σωλήνων από τις 48 ώρες από τη βλάβη, με λίγες μόνο τελικά να διαπερνούν τη ζώνη του τραυματισμού για να εισέλθουν στην περιφερική ζώνη Bunge. Έως και 50 αξονικές εκβλαστήσεις έχουν παρατηρηθεί να προκύπτουν από έναν άξονα και πάνω από μία από αυτές τις εκβλαστήσεις μπορεί να εισέλθει στον ίδιο σωλήνα του ενδονευρίου.⁶ Στη συνέχεια είναι δυνατό για έως και τέσσερις από αυτές τις αξονικές εκβλαστήσεις να αποκτήσουν μία θήκη μυελίνης, αλλά μία κυριαρχεί τελικά, έτσι ώστε να διατηρηθεί η αναλογία ένας άξονας ανά ενδονευρικό σωλήνα. Περιστασιακά, μπορεί να είναι δυνατό για δύο ή περισσότερες αξονικές εκβλαστήσεις να παραμείνουν μέσα σε ένα σωλήνα ενδονευρίου και να επανανευρώσουν με επιτυχία ένα τελικό όργανο, π.χ. ένα μυ. Αν και δεν έχει αποδειχθεί, αυτό μπορεί να είναι η εξήγηση για το αντανακλαστικό του νευράξονα. Οι τελικές «εκβλαστήσεις» στη συνέχεια μετατρέπονται σε τελικά επανειλημμένα διακλαδιζόμενα «πιρούνια» - στις 30 ώρες από τη βλάβη - προσπαθώντας να διεισδύσουν στην περιοχή του τραύματος που περιέχει νεκρωτικό ιστό για να επανέλθουν στον ενδονευρικό σωλήνα. Εντός των πρώτων 3 ημερών η περιοχή του τραύματος είναι γεμάτη με εξίδρωμα (αίμα και πλάσμα) και ένα ινοβλαστικό δίκτυο.⁷ Εάν η αξονική εκβλάστηση συναντήσει μία ουσία που αναστέλλει την περαιτέρω πρόοδο (θρόμβος αίματος, ινώδης ιστός, λίπος, ουλή κ.λπ.), μπορεί να διακλαδωθεί, να κινηθεί πίσω, να κινηθεί γύρω από την απόφραξη ή να σχηματίσει έναν τερματικό βολβό ή σπιράλ του Perroncito.

Μετά τη διατομή του νεύρου, υπάρχει συχνά σημαντική αποδιοργάνωση των ενδονευρικών σωλήνων καθώς και παρεμβολή του συνδετικού ιστού ανάμεσα στα δύο άκρα του διαχωρισμένου νεύρου. Οι νευράξονες επιχειρούν να αυξηθούν από το κεντρικό τμήμα του τραυματισμένου νεύρου σε ολόκληρη την περιοχή της ουλής για να φθάσουν στην απομακρυσμένη πλευρά του νεύρου. Υπάρχει σημαντική αποδιοργάνωση σε σχέση με την εκ νέου ανάπτυξη των νευριτών. Μερικοί πράγματι διασχίζουν την ουλή με κάποια διακλάδωση πριν από την είσοδο στους άπω ενδονευρικούς σωλήνες, αλλά πολλοί άλλοι παίρνουν λάθος κατεύθυνση ή απλά

πολλαπλασιάζονται στο συνδετικό ιστό, σχηματίζοντας το λεγόμενο φαύλο κύκλο του Perroncito.⁷

Μετά από νευρική διατομή ή νευρική επισκευή, περίπου το ένα έκτο έως ένα εβδομο των νευρικών ινών μπορεί τελικά να τερματίσει στο επιθυμητό τελικό όργανο. Μέχρι την 5η ημέρα, τα κύτταρα Schwann έχουν διεισδύσει στην περιοχή του τραύματος και επιτρέπουν στην αξονική δίοδο να είναι πολύ πιο εύκολη. Δεν είναι σαφές ποιος ακριβώς παράγοντας(-ες) καθοδηγεί τους νευρίτες σε όλη την τραυματισμένη περιοχή για την προσέγγιση του άπω τμήματος του νευράξονα. Σε μικρά διάκενα νεύρων, ινοβλαστικός ιστός ενώνει γρήγορα τα δύο νευρικά άκρα και οι νευρίτες μπορεί να ακολουθήσουν τις ινοβλαστικές γέφυρες. Αντίθετα τα μεγάλα διάκενα οδηγούν στο σχηματισμό νευρινώματος και έτσι επιτρέπουν μόνο λίγους άξονες να γεφυρώσουν το χάσμα. Σε ιδεατές καταστάσεις με ελάχιστα μόνο διάκενα, μπορεί να χρειαστούν έως και 8-15 ημέρες για τους αυξανόμενους άξονες για να φτάσουν τους ενδονευρικούς σωλήνες. Οι νευράξονες που αναπλάθονται έχουν συνήθως διάμετρο περίπου 0,5-3,0 μm και διεισδύουν στην περιοχή της ουλής με ταχύτητα 0,15 έως 0,24 mm/ημέρα, αλλά μπορεί να φτάσουν ταχύτητες 2,5-4,0 mm/ημέρα σε ακραία τμήματα της ενδονευρικών σωλήνων.⁸ Τα διάφορα νεύρα έχουν διάφορους ρυθμούς ανάπτυξης στον άνθρωπο: μέσο νεύρο (2,0 έως 4,5 mm/ημέρα), ωλένιο νεύρο (1,5 mm/ημέρα) και κερκιδικό νεύρο (4,0-5,0 mm/ημέρα). Ο ρυθμός της αξονικής ανάπτυξης είναι ανάλογος προς την απόσταση του κώνου ανάπτυξης από το σώμα του κυττάρου. Όσο πιο κοντά είναι η βλάβη στο κυτταρικό σώμα, τόσο ταχύτερος είναι ο ρυθμός ανάπτυξης, με αναλογική επιβράδυνση της όσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση της βλάβης από το κυτταρικό σώμα. Επίσης σε κάθε δεδομένη απόσταση από το κυτταρικό σώμα, ο ρυθμός της αξονικής ανάπτυξης είναι ο ίδιος, ανεξάρτητα από την αρχική τοποθεσία της βλάβης για ένα συγκεκριμένο νεύρο. Ως εκ τούτου, για κεντρικές βλάβες, ο ρυθμός της αξονικής ανάπτυξης είναι ταχύτερος από ό,τι για τις πιο απομακρυσμένες τοποθεσίες. Δηλαδή, ο ρυθμός ανάπτυξης επιβραδύνεται καθώς προχωρά ο κώνος ανάπτυξης.²

Όταν το άκρο του άξονα φθάνει τελικά την άπω πλευρά του σωλήνα του ενδονευρίου που περιέχει τα κύτταρα Schwann, υπάρχει μία ευθυγράμμιση

ση των κυττάρων Schwann για την προώθηση του νευράξονα. Μόλις ευθυγραμμίζονται, το κύτταρο Schwann αρχίζει να περιστρέφεται γύρω από τον άξονα για να σχηματίσει μία πολυστρωματική δομή των μεμβρανών των κυττάρων Schwann, δηλαδή, το έλυτρο μυελίνης. Ο σχηματισμός του ελύτρου μυελίνης γύρω από τον άξονα βρίσκεται περίπου 9-20 ημέρες χρονικά πίσω από την προώθηση της «πηγής» του άξονα.⁹ Η μυελίνωση, ως εκ τούτου, ακολουθεί την εξέλιξη του νευράξονα περιφερικά με ένα ρυθμό περίπου 4 mm/ημέρα.¹⁰ Ο φυσικός διαχωρισμός μεταξύ των κυττάρων Schwann σχηματίζει τους κόμβους του Ranvier, ενώ το τμήμα της μυελίνης που περιέχει τον πυρήνα του κυττάρου Schwann ονομάζεται διακομβική περιοχή. Σε αντίθεση με το διακομβικό τμήμα προ και εγγύς της βλάβης, τα μήκη των διάκομβων στην περιοχή της επιδιόρθωσης είναι όλα τα ίδια, αλλά με μικρότερη απόσταση από τον έναν κόμβο του Ranvier στον επόμενο.¹¹ Με άλλα λόγια, υπάρχουν περισσότερα κόμβοι του Ranvier πάνω από το αναγεννημένο νεύρο. Μπορεί να χρειαστεί περίπου 1 χρόνος ή περισσότερο για τη μυελίνη να ωριμάσει πλήρως.

Διαδικασίες αποκατάστασης σε απώτερο χρόνο

Μέσα σε περίπου 3 μήνες μετά τον τραυματισμό, οι απονευρωμένοι ενδονευρικοί σωλήνες είναι 3μη ή μικρότεροι σε διάμετρο. Αυτό αντιστοιχεί στη μέγιστη συρρίκνωση των ενδονευρικών σωλήνων και αυτοί σταθεροποιούνται σε αυτή τη διάμετρο. Κατά τη νευρική επανείσοδο στο σωλήνα του ενδονευρίου, οι ζώνες του Bungee ή η μάζα των κυττάρων του Schwann βοηθούν στην καθοδήγηση του επιστρέφοντος νευράξονα. Είναι απίθανο ωστόσο ο σωλήνας του ενδονευρίου να επανακτήσει ποτέ την προηγούμενη διάμετρό του πριν από τη νευρική βλάβη. Αν οι σωλήνες του ενδονευρίου δεν επανανευρωθούν περίπου 1-1.5 χρόνια μετά την απονεύρωση, είναι λιγότερο επιρρεπείς στη λήψη ενός νευράξονα λόγω της αντικατάστασης των κυττάρων Schwann από συνδετικό ιστό.²

Σε βλάβες που αφορούν κυρίως σύνθλιψη, κρύο, διάσειση, ή συμπίεση, οι ενδονευρικοί σωλήνες παραμένουν άθικτοι και υπάρχει σχετικά λίγη δυσκολία για την επανανάπτυξη του άξονα επί του κατεστραμμένου τμήματος. Ως εκ τούτου, το νεύρο αποκαθιστά την επαφή με το αυθεντικό τελικό όρ-

γανο για να επανανευρώσει και πάλι την προβλεπόμενη δομή. Όταν υπάρχει φυσικός διαχωρισμός μεταξύ του κυτταρικού σώματος και του τελικού οργάνου, η επανανεύρωση είναι λιγότερο εξασφαλισμένη. Υπάρχει μία σαφής πιθανότητα οι νεοσταθέντες νευρίτες να εισάγουν ακατάλληλους ενδονευρικούς σωλήνες. Συγκεκριμένα μετά τη διατομή του νεύρου υπάρχει εκβλάστωση πολλαπλών νευριτών από ένα μόνο άξονα που περιβάλλεται από ένα κοινό βασικό πέταλο. Στο τέλος κάθε εκβλάστωσης ή νευρίτη υπάρχει ένας κώνος ανάπτυξης. Οι εκβλαστήσεις διασχίζουν την τραυματισμένη ζώνη που συνδέεται με τα κύτταρα Schwann, προσπαθώντας να φτάσουν στο άπω νευρικό κολόβωμα. Εντός της ζώνης της βλάβης ανευρίσκονται μακροφάγα, ινοβλάστες, μαστοκύτταρα και στοιχεία του αίματος. Αφού φτάσουν στο άπω νευρικό κολόβωμα, οι εκβλαστήσεις προσδένονται και εισέρχονται στη ζώνη του Bungee. Είναι μάλλον προφανές πώς η εσφαλμένη κατεύθυνση της αξονικής εκβλάστωσης είναι ένα σύνηθες φαινόμενο.¹² Για παράδειγμα, αισθητικοί νευρίτες μπορεί να εισέλθουν σε ένα σωλήνα ενδονευρίου που προορίζεται να καταλήξει σε μία μυϊκή ίνα, ενώ οι κινητικοί νευρίτες μπορεί να κατευθυνθούν προς ένα αισθητικό τελικό όργανο. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις, η αναγέννηση είναι περιττή, επειδή φτάνουν σε ακατάλληλο τελικό όργανο.

Οι παράγοντες που αναπροσανατολίζουν τους νευρίτες προς τους κατάλληλους ενδονευρικούς σωλήνες είναι λιγότερο από 100% αποτελεσματικοί και ελάχιστα κατανοητοί. Υπάρχει μία ανταγωνιστική διαδικασία στο μυϊκό ιστό μετά από μερική βλάβη σε έναν κινητικό νευρώνα. Ενώ οι αξονικές εκβλαστήσεις επαναναπτύσσονται στον ενδονευρικό σωλήνα, παράπλευρη εκβλάστωση επίσης συμβαίνει εντός του μυϊκού ιστού. Άθικτα νεύρα στέλνουν παράπλευρες εκβλαστήσεις σε επανανευρωμένες γειτονικές μυϊκές ίνες.¹³ Σε αυτήν την περίπτωση, είναι εντελώς πιθανό εκεί να υπάρχει λίγος εναπομείνας μυϊκός ιστός για να επανανευρωθεί από το αρχικό νεύρο, καθώς η διαδικασία της παράπλευρης εκβλάστωσης έχει ήδη ολοκληρωθεί την απαιτούμενη επανανεύρωση. Είναι επίσης δυνατό για τα υπόλοιπα αισθητικά νεύρα να αυξήσουν τη ζώνη εξαπλώσής τους ώστε κάπως να παρέχουν δερματική ευαισθησία σε μία προηγούμενως απονευρωμένη περιοχή του δέρματος πριν

από τη νευρική αναγέννηση από το τραυματισμένο σημείο.¹⁴

Εάν ο νευράξονας φθάσει τελικά στο τελικό όργανο, η διαδικασία της αξονικής ωρίμανσης είναι τότε ικανή να συνεχιστεί. Ο άξονας ξεκινά να αυξάνεται σε διάμετρο με κατεύθυνση από εγγύς προς άπω. Τα κύτταρα Schwann που αποτελούν τις ζώνες του Bunge αρχίζουν να αυξάνουν σε μέγεθος και προσανατολίζονται επιμήκως στους νεοσυσταθέντες άξονες. Μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από ένας νευρίτες εντός ενός ενιαίου ενδονευρικού σωλήνα. Η τελική τύχη αυτών των νευριτών μπορεί να είναι είτε ο σχηματισμός δύο μονήρων μυελινωμένων νεύρων, είτε ο συνδυασμός τους σε έναν ενιαίο νευράξονα. Τα κύτταρα Schwann αρχίζουν να περιστρέφονται γύρω από τον άξονα κατά τη διαδικασία του σχηματισμού μυελίνης. Οι πυρήνες των κυττάρων Schwann λαμβάνουν μία πιο επίμηκη εμφάνιση σε αυτή τη διαδικασία ευθυγράμμισης. Καθώς η μυελίνωση εξελίσσεται, η τμηματοποίηση της μυελίνης αρχίζει με ένα μόνο κύτταρο Schwann που περιλαμβάνει μία διακομβική περιοχή και κόμβους του Ranvier για την παραγωγή των διακομβίων.

Η διαδικασία της μυελίνωσης μπορεί να αρχίσει το νωρίτερο 3-4 εβδομάδες μετά από μία διατομή ξεκινώντας κεντρικά και προχωρώντας περιφερικά.¹⁵

Μοριακή βάση αξονικής αναγέννησης

Οι τροποποιήσεις στη δραστηριότητα των παραγόντων μεταγραφής οδηγεί σε χαρακτηριστικές μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης. Εκατοντάδες γονίδια έχουν βρεθεί να εκφράζονται διαφορετικά μετά από έναν τραυματισμό νεύρου, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων που κωδικοποιούν παράγοντες μεταγραφής, κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες, μόρια κυτταρικής προσκόλλησης και καθοδήγησης, τροφικούς παράγοντες και υποδοχείς, κυτοκίνες,

νευροπεπτίδια και ένζυμα σύνθεσης νευροδιαβιβαστών, κανάλια ιόντων και μεμβρανικούς μεταφορείς.¹⁶⁻¹⁹ Οι αλλαγές στην έκφραση γονιδίων προάγουν το σχηματισμό νέων αυξητικών κώνων και την επιμήκυνση του άξονα αναγέννησης, που οδηγεί σε επαναδημιουργία νεύρου. Οι αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση που βοηθούν την αναγέννηση των νεύρων μπορεί επίσης να επάγονται από παράγοντες που απελευθερώνονται από μη νευρωνικά κύτταρα.²⁰ Ένα παράδειγμα είναι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ένα μέλος της οικογένειας κυτοκινών που αναφέρεται ως η οικογένεια της γλυκοπρωτεΐνης 130 (gp-130). Η επαγόμενη από τη βλάβη IL-6 ενεργοποιεί τη φωσφορυλίωση της STAT3 και την έκφραση ενός συνόλου αποκρινόμενων γονιδίων.²¹ Ενώ η απελευθέρωση κυτοκινών της gp130 προάγει την αναγέννηση των νεύρων, η δράση της IL-6 παρεμποδίζει την κανονική λειτουργική αποκατάσταση μετά από βλάβη του ισχιακού νεύρου.^{22,23}

Συμπέρασμα

Αν έχει υπάρξει ένα αρκετά εκτεταμένο νευρικό τραύμα που έχει οδηγήσει σε μία διατομή του νεύρου, τότε οι πιθανότητες επιτυχούς επανανεύρωσης μειώνονται. Όσο περνάει ο καιρός, η εναπόθεση κολλαγόνου συνεχίζεται εντός και γύρω από τον ενδονευρικό σωλήνα, με αποτέλεσμα την προοδευτική πάχυνσή του.²⁴ Αν η επανανεύρωση συμβεί κατά το πρώτο έτος, η τελική αξονική διάμετρος μπορεί να μειωθεί στο 75% της αρχικής διαμέτρου, αλλά αυτό δε φαίνεται να παρεμποδίζει τη διείσδυση του νευρίτη ή να επηρεάζει τις φυσιολογικές ιδιότητες του νεύρου.²⁴

Το τελικό αποτέλεσμα της αναγέννησης είναι συνήθως ένα νεύρο που έχει μικρότερη διάμετρο με ένα λεπτότερο περιεχόμενο νευράξονα και μυελίνης καθώς και περισσότερους κόμβους του Ranvier και κύτταρα Schwann σε σύγκριση με την αρχική του εμφάνιση.

Βιβλιογραφία

1. Shawe GD On the number of branches formed by regenerating nerve-fibres. *Br J Surg.* 1955 Mar;42(175):474-88.
2. Sunderland S: Nerves and nerve injuries, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978
3. Thomas PK, Lascelles RG. Hypertrophic neuropathy. *Q J Med.* 1967 Apr;36(142):223-38.
4. Webster H., De F. 1964, Some ultrastructural features of segmental demyelination and myelin regeneration in peripheral nerve, *Progr. Brain Res.* 13:151.
5. Cravioto H. Wallerian degeneration: ultrastructural and histochemical studies. *Bull Los Angeles Neurol Soc.* 1969 Oct;34(4):233-53.
6. Weddel G: Axonal regeneration in cutaneous nerve plexuses. *J Abat* 1942;77:49-62
7. Bots G Th: Pathology of nerves Στο:VinkenPJ, Bruyn GW: Handbook of Clinical Neurology, Vol 7, Diseases of Nerves (Part I). Amsterdam, North-holland, 1970, pp 197 – 243
8. Ramon Y Cajal S: Degeration and Regeneration of the Nervous System. New York, Hafner, 1959
9. Quilliam TA:Growth changes in sensory nerve fiber aggregates undergoing remyelination. *J Anat* 1958;92:383-398
10. Quilliam TA: A qualitative study of remyelination *Fed Proc* 1995;14:117
11. Trojaborg W. Early electrophysiologic changes in conduction block. *Muscle Nerve.* 1978 Sep-Oct;1(5):400-3.
12. Lundborg G: Nerve Injury and Repair. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988
13. Hodgkin AL, Katz B. The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J Physiol.* 1949 Aug;109(1-2):240-9
14. Speidel, C. C. (1942). *J. Comp. Neurol.* 76:57-69. Studies of living nerves. VII. Growth adjustments of cutaneous terminal arborizations.
15. Nathaniel EJ, Pease DC. Collagen and basement membrane formation by schwann cells during nerve regeneration. *J ultrastruct res.* 1963 dec;52:550-60.
16. Navarro X., Vivo M., Valero-Cabre A. (2007). Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog. Neurobiol.* 82, 163-201.
17. Raivich G., Makwana M. (2007). The making of successful axonal regeneration: genes, molecules and signal transduction pathways. *Brain Res. Rev.* 53, 287-311
18. Dziennis S., Alkayed N. J. (2008). Role of signal transducer and activator of transcription 3 in neuronal survival and regeneration. *Rev. Neurosci.* 19, 341-361
19. Hou S. T., Jiang S. X., Smith R. A. (2008). Permissive and repulsive cues and signalling pathways of axonal outgrowth and regeneration. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 267, 125-181
20. Zigmond R. E. (2012). Cytokines that promote nerve regeneration. *Exp. Neurol.* 238, 101-106
21. Heinrich P. C., Behrmann I., Haan S., Herrmanns H. M., Muller-Newen G., Schaper F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* 374, 1-20
22. Zhong J., Dietzel I. D., Wahle P, Kopf M., Heumann R. (1999). Sensory impairments and delayed regeneration of sensory axons in interleukin-6-deficient mice. *J. Neurosci.* 19, 4305-4313
23. Yang P, Wen H., Ou S., Cui J., Fan D. (2012). IL-6 promotes regeneration and functional recovery after cortical spinal tract injury by reactivating intrinsic growth program of neurons and enhancing synapse formation. *Exp. Neurol.* 236, 19-27
24. Sunderland S, Bradley KC. Endoneurial tube shrinkage in the distal segment of a severed nerve. *J Comp Neurol.* 1950 Dec;93(3):411-20



Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2018 : 119 : 197-199

Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος
Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Σε ασθενείς με έλασσον ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ελαττώνει τον κίνδυνο νέου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) έχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν νέο ΑΕΕ. Ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ενδεχομένως να είναι πιο αποτελεσματική από την μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αλλά αναμένεται να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα διεθνή πολυκεντρική μελέτη (μελέτη POINT), 4.881 ασθενείς με έλασσον ισχαιμικό ΑΕΕ (National Institutes of Health Stroke Scale < 3) ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη (50-325 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη ή μόνο ασπιρίνη για 90 μέρες μετά το ΑΕΕ. Οι ασθενείς που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχαν 25% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν νέο ισχαιμικό επεισόδιο (κυρίως ΑΕΕ) εντός των 90 ημερών. Ωστόσο, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με έλασσον ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ελαττώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ αλλά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Ωστόσο, ο απόλυτος αριθμός ΑΕΕ που προλαμβάνονται (43 επεισόδια) είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον αριθμό των αιμορραγιών (13 επεισόδια), υποδεικνύονται ότι η



σχέση οφέλους/κινδύνου είναι επωφελής για τους ασθενείς αυτούς.

Βιβλιογραφία

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med 2018;379:215-225.

Σε ασθενείς με εμβολικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο άγνωστης προέλευσης, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης δεν ελαττώνει τον κίνδυνο νέου εγκεφαλικού επεισοδίου περισσότερο από την ασπιρίνη και αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο

Εισαγωγή

Σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) χωρίς σημαντική στένωση των καρωτίδων ή του σπονδυλοβασικού συστήματος, κολπική μαρμαρυγή ή κενοδοπιώδες ΑΕΕ, η αιτία του ΑΕΕ θεωρείται ότι είναι συχνά η εμβολή από άγνωστη εστία (εμβολικό ΑΕΕ άγνωστης προέλευσης). Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν σχεδόν το 20% των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ. Η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, αλλά δεν είναι σαφές αν η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής υπερέχει στην πρόληψη νέου ΑΕΕ.

Σύνοψη της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη NAVIGATE ESUS), 7213 ασθενείς με εμβολικό ΑΕΕ άγνωστης προέλευσης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη 100 mg ημερησίως ή ριβαροξαμπάνη 15 mg ημερησίως. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα μετά από 11 μήνες παρακολούθησης λόγω έλλειψης οφέλους και αύξησης του αιμορραγικού κινδύνου με τη χορήγηση ριβαροξαμπάνης. Η ετήσια επίπτωση ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν ίδια στους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη (4,7%). Αντίθετα, η ετήσια επίπτωση μείζονος αιμορραγίας ήταν 2,7 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη (1,8% έναντι 0,7% στους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη).

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με εμβολικό ΑΕΕ άγνωστης προέλευσης, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης δεν είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη στην πρόληψη νέου ΑΕΕ και αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Βιβλιογραφία

Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med 2018;378:2191-2201.

Οι ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας έχουν παρόμοιο κίνδυνο θανάτου με τους ασθενείς με «αληθή» υπέρταση

Εισαγωγή

Δεν είναι σαφές αν η υπέρταση της λευκής μπλούζας (αυξημένη αρτηριακή πίεση στο ιατρείο και

φυσιολογική αρτηριακή πίεση στο σπίτι) αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, 63.910 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης παρακολουθήθηκαν για 4,7 έτη. Η μέση συστολική πίεση στην 24ωρη καταγραφή σχετιζόταν πιο στενά με τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη συστολική πίεση στο ιατρείο. Σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογική πίεση στο ιατρείο και στην 24ωρη καταγραφή, οι ασθενείς με συγκεκαλυμμένη υπέρταση (φυσιολογική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο και αυξημένη αρτηριακή πίεση στην 24ωρη καταγραφή) είχαν 2,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Οι ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας είχαν παρόμοιο κίνδυνο θανάτου με τους ασθενείς με «συνεχή» υπέρταση (αυξημένη αρτηριακή πίεση και στο ιατρείο και στην 24ωρη καταγραφή) και 1,8 φορές υψηλότερο κίνδυνο από τα άτομα με φυσιολογική πίεση στο ιατρείο και στην 24ωρη καταγραφή.

Συμπεράσματα

Η υπέρταση της λευκής μπλούζας φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου όσο και η «αληθής» υπέρταση.

Βιβλιογραφία

Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodríguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-1520.

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Επιμέλεια: Μάρθα Αποστολοπούλου, Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.



**3η Μετεκπαιδευτική
Επιστημονική Συνάντηση
“Η Αντιμετώπιση Της Παχυσαρκίας
Και Των Επιπλοκών Της Στην
Καθημερινή Κλινική Πράξη”,
07-09/09/2018, Ξενοδοχείο Poros
Image, Πόρος, Ελληνική Ιατρική Εταιρεία
Παχυσαρκίας**

- **5th Aegean Hematology – Oncology Symposium (AHOS 2018), 20-23/09/2018, Ξενοδοχείο AKS Πόρτο Χέλι, Πόρτο Χέλι, Balkan Myeloma Study Group**
- **21st ESCV Annual Meeting, 23- 26/09/ 2018, Ζάππειον Μέγαρο, Αθήνα, European Society for Clinical Virology**
- **6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτικής Αγωγής, 27-29/09/2018, Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή – Ι.Μ.Ε.Θ.Α**
- **Καρδιακή Ανεπάρκεια & Συννοσηρότητες 2018, 28-29/09/2018, Ξενοδοχείο Astir Egnatia, Αλεξανδρούπολη, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία**
- **2ο Συνέδριο Κλινικής Ηπατολογίας, 28-30/09/2018, Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα, Επιστημονική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας και Κλινικής Ηπατολογίας**
- **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Νεφρολογίας & Υπέρτασης, 04-07/10/2018, Ξενοδοχείο Dolphin Bay, Σύρος, Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας & Υπέρτασης**
- **Επετειακή Εκδήλωση Της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, 05-07/10/2018, Ξενοδοχείο Akrathos, Ουρανούπολη, Χαλκιδική, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος**
- **Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2018 - Αυτοάνοσα, Ρευματικά, Μυοσκελετικά και Μεταβολικά Νοσήματα - Συνεργασία των Ιατρικών Ειδικοτήτων, 05-07/10/2018, Ξενοδοχείο Grand Serai, Ιωάννινα, Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών- Ρευματολογική Κλινική ΓΝΘ “Άγιος Παύλος”**
- **27ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, 18-20/10/2018, Makedonia Palace Hotel, Θεσσαλονίκη**
- **39ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 25-27/10/2018, Hilton Athens, Αθήνα, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία**
- **23η Επιστημονική Εκδήλωση της Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 26-28/10/2018, Ξενοδοχείο Ramada Plaza Thraki, Αλεξανδρούπολη, Εταιρεία Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού**



ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ " ΗJM - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE "



Οι Ετήσιες Συνδρομές τού Περιοδικού "ΗJM - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal of Medicine " για 4 τεύχη το έτος , είναι για Ιατρούς 20 Ευρώ και για Ιδρύματα - Εταιρίες 60 Ευρώ . Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να λάβετε τηλεφωνικώς στον αριθμό 210 8980461, είτε μέσω email : medicine@vegacom.gr



HJM

ΠΑΡΟΡΑΜΑΤΑ ΤΕΥΧΟΥΣ 118

Στο προηγούμενο τεύχος του περιοδικού της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM, εκ παραδρομής, δημοσιεύτηκε Ανακοίνωση της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, στη σελίδα 103, όπου τοποθετήθηκαν ως υπογράφοντες την συγκεκριμένη Ανακοίνωση, η νέα Πρόεδρος και ο νέος Γενικός Γραμματέας της νέας Διοικήσεως της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, ενώ το ορθό ήταν ότι την συγκεκριμένη Ανακοίνωση συνέταξε και υπέγραψε η απελθούσα Διοίκηση της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος.

Ως εκ τούτου, το ορθό είναι ότι, την Ανακοίνωση που δημοσιεύτηκε στο τεύχος 118 του περιοδικού HJM, στη σελίδα 103, την υπογράφουν ως Πρόεδρος της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, ο Καθηγητής Παθολογίας κος Ευστράτιος Μαλτέζος και ως Γενικός Γραμματέας της ΕΠΕ, ο Καθηγητής Παθολογίας κος Δημήτριος Παπάζογλου.