

ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2020

Τόμος 08, Τεύχος 1

ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ Γ. Ν. "ΑΣΚΛΗΠΕΙΟΝ ΒΟΥΛΑΣ"

- Σηματοδότηση ινσουλίνης, καρδιά, καρδιαγγειακά νοσήματα
- Μεταδιδόμενα νοσήματα μέσω μετάγγισης
- Ρήξη σπληνός ως επιπλοκή κολοσκόπησης. Παρουσίαση περιστατικού και σύντομη ανασκόπηση βιβλιογραφίας
- Περιοδοντική νόσος και μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs)
- Μέτρηση σπαστικότητας: Κλίμακα Ashworth ή Tardieu;
- Ποια είναι η γνώση μας για την δυστονία; «Τι συμβαίνει με τη φωνή μου;»



ISSN 1109-3587

ANNALS OF ASKLEPEION VOULA'S HOSPITAL

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

Επιστημονικό Συμβούλιο Γενικού Νοσοκομείου
«Ασκληπιείον Βούλας»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Μ. Διγαλάκης

Αναπλ. Πρόεδρος

Ι. Φερούσης

Τακτικά μέλη

Α. Παστρούδης

Θ. Β. Λούφα

Ε. Χαμόδρακα

Φ. Θεοφανόπουλος

Μ. Τσαγκάρης

Ε. Μαρσέλλου

Β. Τασιοπούλου

Γ. Χαραλαμπούδης

Αναπληρωματικά μέλη

Κ. Ρούμπης

Α. Κόκκωνα

Γ. Καπογιαννάτος

Σ. Απολλωνάτου

Ε. Σχορτσιανίτη

Π. Σπηλιωτακοπούλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Θ. Β. Λούφα

Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης

Φ. Ζερβού-Βάλβη

Μέλη

Α. Γιαννοπούλου

Γ. Καπογιαννάτος

Μ. Οικονόμου

Ε. Τσεκούρα.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

Μυτιληναίος ΑΕ

Παπαστράτου 73Α 18546 Πειραιάς

Τηλ.: 210 42 12 555, e-mail: info@Mytilinaios.com

Το περιοδικό εκδίδεται δις ετησίως

ΕΔΡΑ ΕΚΔΟΣΗΣ Βασ. Παύλου 1, Βούλα ΤΚ 16673

Τηλ. & Fax: 213 216 3760 e-mail: scientific@asklepieio.gr

Διανέμεται δωρεάν

PROPRIETOR - PUBLISHER

Scientific Committee of the General Hospital
“Asklepieion Voula’s”

SCIENTIFIC COMMITTEE

President

M. Digalakis

Ass. President

I. Ferousis

Members

A. Pastroudis

Th.V. Loufa

E. Chamodraka

F. Theophanopoulos

M. Tsangaris

E. Marsellou

V.Thasiopoulou

G. Charalampoudis

Ass. Members

K. Roumbis

A. Kokkona

G. Kapogiannatos

S. Apollonatos

E. Schortsianiti

P. Spiliotakopoulou

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Th. V. Loufa

Ass. Editor-in-chief

F. Zervou-Valvi

Members

A. Giannopoulou

G. Kapogiannatos

M. Oikonokou

E. Tsekoura

PRODUCTION - PROMOTION:

Mytilinaios SA

73A, Papastratou str., 18546 Piraeus Greece

Tel.: +30 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

The journal is published biannually.

ADDRESS 1 Vas. Pavlou str., Voula, 16673

Phone & Fax: 213 216 3760, e-mail: scientific@asklepieio.gr

Free of charge

Περιεχόμενα

Οδηγίες για τους Συγγραφείς	5
Σημείωμα Σύνταξης	8
Σηματοδότηση ινσουλίνης, καρδιά, καρδιαγγειακά νοσήματα <i>Θεοδώρα Β. Λούφα, Δημήτριος Παππάς, Γεώργιος Βαρσάμης, Αικατερίνη Μαραγκού, Αμαλία Παπανικολοπούλου</i>	9
Μεταδιδόμενα νοσήματα μέσω μετάγγισης <i>Ευμορφία Βαμβακά, Ζαφειρούλα Αλεξανδροπούλου</i>	17
Ρήξη σπληνός ως επιπλοκή κολοσκόπησης. Παρουσίαση περιστατικού και σύντομη ανασκόπηση βιβλιογραφίας <i>Ιωάννα Γώγουλου, Ιωάννης Κατωγυρίτης, Φίλιππος Μπέκος, Ευσταθία Γιαλιά, Αριστοτέλης Νικηταράς, Χρήστος Ιωαννίδης, Μιχαήλ Διγαλάκης</i>	30
Περιοδοντική νόσος και μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) <i>Αγγελική Γιαννοπούλου, Νεκτάριος Κορρές, Φλώρα Ζερβού-Βάβλη</i>	33
Μέτρηση σπαστικότητας: Κλίμακα Ashworth ή Tardieu; <i>Δημήτριος Πατατούκας, Χάρης Βαλαμίδης, Θέμις Χειμάρας, Ιωάννης Βουβλέκας, Παναγιώτης Κωστάμης, Ζωή Φιλιππίδου, Παναγιώτης Κωστόπουλος, Ιωάννης Σιούτης</i>	42
Ποια είναι η γνώση μας για την δυστονία; «Τι συμβαίνει με τη φωνή μου;» <i>Δέσποινα Μπέκα, Ιωάννης Θεοδοσίου, Μαρία Μανωλαράκη, Παναγιώτης Σκιαδάς, Μιρέλα Μαντισοπούλου, Σουλβέστρος Μπουκουβάλας, Γεώργιος Καρατζιάς, Στράτος Παπαγεωργίου</i>	46

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Τα ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπιείον Βούλας» Σκοπός του είναι η ενημέρωση και η ανάδειξη του πραγματοποιούμενου επιστημονικού έργου.

Κατηγορίες κειμένων

Το περιοδικό δημοσιεύει κείμενα τα οποία αναφέρονται σε θέματα Επιστημών Υγείας των ακόλουθων κατηγοριών:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα άρθρα ανασκόπησης και σχολιασμού επίκαιρων θεμάτων Υγείας, τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά την σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα, άλλως υπογράφονται από τους συγγραφείς.
2. Κύρια άρθρα. Πρόκειται για επίκαιρα θέματα που γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής από επιστήμονα υγείας με ειδικές γνώσεις.
3. Θεματικές ενότητες
4. Ανασκοπήσεις
5. Ερευνητικές εργασίες
6. Πρακτικά θέματα
7. Παρουσιάσεις δραστηριοτήτων Τμημάτων του Νοσοκομείου
8. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
9. Βραχείες δημοσιεύσεις που έχουν έκταση μέχρι 2.000-2.500 λέξεις. Αυτές θα δημοσιεύονται σύντομα και μετά από αξιολόγηση της Συντακτικής Επιτροπής.
10. Επαγγελματικά θέματα
11. Εκπαιδευτικά θέματα (Στρογγυλά Τραπέζια, Σεμινάρια, Ημερίδες, Διαλέξεις)
12. Γενικά θέματα
13. Βιβλιοπαρουσιάσεις

14. Περιλήψεις άρθρων επιστημόνων υγείας που έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα σε επιστημονικά έντυπα του εξωτερικού.

15. Επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή, οι οποίες αφορούν σε α) κρίσεις για το περιοδικό, β) κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, γ) κριτικές βιβλίων κ.ά. Οι επιστολές δημοσιεύονται μετά από έγκριση της Συντακτικής Επιτροπής.

Έκταση άρθρων

Τα κύρια άρθρα και οι θεματικές ενότητες είναι τα άρθρα της μεγαλύτερης έκτασης και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 10.000 λέξεις και 100 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ανασκοπήσεις πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 8.000 λέξεις και 80 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ερευνητικές εργασίες μέχρι 6.000 λέξεις και 60 παραπομπές, τα πρακτικά θέματα μέχρι 3.500 λέξεις και 40 παραπομπές, οι δε επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή είναι τα μικρότερα και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 400 λέξεις. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα για τη δημοσίευση άρθρου μεγαλύτερης έκτασης.

Προδιαγραφές κειμένων

1. Τα κείμενα υποβάλλονται για δημοσίευση αποκλειστικά ηλεκτρονικά στον Διευθυντή Σύνταξης στην ηλεκτρονική διεύθυνση scientific@asklepieio.gr
2. Πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική γλώσσα, με μονοτονικό σύστημα ή στην αγγλική. Ο διορθωτής του περιοδικού έχει το δικαίωμα να τροποποιεί γλωσσικά το κείμενο, χωρίς όμως να αλλοιώνει το ύφος του συγγραφέα.
3. Τα κείμενα πρέπει να είναι πληκτρολογημένα σε πρόγραμμα Word 1997-2003, με χαρακτήρες 12 στιγμών. Επίσης να είναι μορφοποιημένα σε διπλό διάστημα, με γραμματοσειρές Arial ή Times New Roman.

4. Όλες οι κατηγορίες των εργασιών πρέπει να περιλαμβάνουν τις εξής ενότητες: i) Σελίδα τίτλου, ii) περίληψη στην ελληνική και λέξεις - κλειδιά, iii) κείμενο της εργασίας, iv) περίληψη στην αγγλική και λέξεις-κλειδιά στην αγγλική, v) βιβλιογραφικές παραπομπές, vi) λεζάντες, vii) πίνακες και viii) εικόνες. Κάθε ενότητα αρχίζει με ξεχωριστή σελίδα. Η αρίθμηση όλων των σελίδων ακολουθεί την προαναφερόμενη σειρά των εννοιών.

Σελίδα τίτλου Περιλαμβάνει: α) τον τίτλο της εργασίας, β) το ονοματεπώνυμο και τον τίτλο του συγγραφέα ή των συγγραφέων, γ) το ίδρυμα προέλευσης της εργασίας, δ) το συνέδριο στο οποίο έχει ενδεχομένως ανακοινωθεί η εργασία, ε) το όνομα, την διεύθυνση, το τηλέφωνο και το e-mail του συγγραφέα με τον οποίο θα γίνεται η αλληλογραφία, στ) την κατηγορία της εργασίας, ζ) την πηγή χρηματοδότησης της έρευνας, εάν υπάρχει.

Ελληνική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση περίπου 200 λέξεων. Στις ερευνητικές εργασίες, η περίληψη περιλαμβάνει τον σκοπό, το υλικό και την μέθοδο, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις περιλαμβάνει στοιχεία από όλα τα κεφάλαια της ανασκόπησης καθώς και τα συμπεράσματα. Στο τέλος αυτής της σελίδας γράφονται οι λέξεις-κλειδιά, οι οποίες είναι μεμονωμένοι όροι ή μικρές φράσεις που αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης και αναφέρονται στο Index Medicus και Dental Index.

Κείμενο Οι ανασκοπήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν εισαγωγή για το θέμα, όλες τις σύγχρονες βιβλιογραφικά τεκμηριωμένες απόψεις, κριτική ανάλυση των απόψεων αυτών και τα συμπεράσματα. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να αποτελούνται από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση και Συμπεράσματα. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις πρέπει να αποτελούνται από σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εκτενή παρουσίαση της περίπτωσης και συζήτηση. Στις υπόλοιπες κατηγορίες των άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις του θέματος.

Βιβλιογραφικές παραπομπές Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες των εικόνων προσδιορίζονται με αραβικούς αριθμούς ως εκθέτη. Η αρίθμηση των βιβλιογραφικών παραπομπών γίνεται κατ' αύξοντα αριθμό με την σειρά που αυτές εμφανίζονται στο κείμενο. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο, αναγράφονται στον βιβλιογραφικό κατάλογο, ο οποίος αρχίζει σε ξεχωριστή σελίδα μετά το κείμενο. Οι συντμήσεις των τίτλων περιοδικών πρέπει να γράφονται σύμφωνα με το Index Medicus και Dental Index. Για τις συντμήσεις των ελληνικών περιοδικών οι συγγρα-

φείς πρέπει να συμβουλευονται τον σχετικό κατάλογο του ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Παραδείγματα γραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών: Περιοδικό: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων μέχρι έξη (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη «et al» προκειμένου για ξενόγλωσσα άρθρα ή «και συν.» προκειμένου για ελληνικά άρθρα), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, το τεύχος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Π.χ. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM et al: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(11): 2501-7.

Σημειώτεον ότι η συντομογραφία του περιοδικού Ασκληπειακά Χρονικά είναι Ασκληπ Χρον και η αγγλική του συντομογράφηση Annals Asklepi Hosp (από το Annals of Asklepieion Hospital). Βιβλίο, εγχειρίδιο, μονογραφία: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος του βιβλίου, ο αριθμός έκδοσης, η πόλη έκδοσης, ο εκδότης, το έτος, άνω - κάτω τελεία και η σελίδα. Π.χ. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management. 5th ed. St. Louis. Mosby. 1997: 274. Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός βιβλίου που έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Mitchell PF: Pain Management in the Hospital. In: Zambito RF, Black HA, Tesch LB, eds. Hospital Dentistry Practice and Education. St. Louis. Mosby. 1997: 223-242. Πρακτικά Συνεδρίου: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του συνεδρίου, έτος έκδοσης των πρακτικών, σελίδες, οργανωτής, τόπος Π.χ. Welbury R: The role of the dental team in child protection. Τόμος Πρακτικών 27ου Πανελληνίου Οδοντιατρικού Συνεδρίου, 2007, σελ. 49, Ελληνική Οδοντιατρική Ομοσπονδία, Αθήνα. Ιστοσελίδες: <http://www.dentalcare.com/soap/intermed/conhea.htm>, όπως αυτό εμφανίζεται την (ημερομηνία αναζήτησης).

Αγγλική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το ονοματεπώνυμο των συγγραφέων, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η έκταση των περιλήψεων θα πρέπει να κυμαίνεται από 300 έως 350 λέξεις. Κατά τα άλλα ισχύουν τα αναφερόμενα στην ελληνική περίληψη.

Πίνακες Δακτυλογραφούνται σε χωριστή σελίδα που περιλαμβάνει και τη λεζάντα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς που αναφέρονται στο κείμενο. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών και οι τυχόν απαιτούμενες διευκρινίσεις, αναγράφονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες Τα σχήματα, τα διαγράμματα και οι φωτογραφίες

πρέπει να μην εμπεριέχονται στη ροή του κειμένου της εργασίας αλλά να κατατίθενται ηλεκτρονικά σε μορφή αρχείων JPG το καθένα αποθηκευμένο ξεχωριστά. Οι λεζάντες των εικόνων γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα με τον αύξοντα αριθμό τους και υποβάλλονται επίσης ηλεκτρονικά. Επισημαίνεται ότι εάν στις εικόνες εμφανίζεται το πρόσωπο του ασθενούς, η Συντακτική Επιτροπή κατά τη δημοσίευση θα καλύπτει τους οφθαλμούς με μαύρη ταινία για λόγους σεβασμού των προσωπικών δεδομένων.

Κρίση εργασίας

Η κρίση των εργασιών γίνεται από δύο κριτές που επιλέγονται από την Συντακτική Επιτροπή. Η Συντακτική Επιτροπή έχει το δικαίωμα να προτείνει τροποποιήσεις ή να απορρίπτει τα άρθρα που δεν ακολουθούν τις ανωτέρω οδηγίες.

Ειδικές επισημάνσεις

Για την παραλαβή κάθε επιστημονικής εργασίας για δημοσίευση, επισυνάπτεται υποχρεωτικά ενυπόγραφη διαβεβαίωση των συγγραφέων ότι η εργασία δεν έχει κατατεθεί σε άλλο επιστημονικό περιοδικό, ότι δεν περιέχει αυτούσιες προτάσεις από άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις (εκτός από ορισμούς, νόμους, διατάξεις και κανόνες) καθώς και ότι στο φωτογραφικό υλικό αναφέρεται σαφώς η πηγή. Τα δημοσιευμένα άρθρα, των εικόνων συμπεριλαμβανομένων, αποτελούν ιδιοκτησία του περιοδικού. Προκειμένου να αναδημοσιευθούν απαιτείται η άδεια της Συντακτικής Επιτροπής και του συγγραφέα.

Τα δημοσιευμένα άρθρα των Ασκληπειακών Χρονικών εκφράζουν τις απόψεις των συγγραφέων και όχι αναγκαστικά του Επιστημονικού Συμβουλίου ή/και της Συντακτικής Επιτροπής.

Σημείωμα Σύνταξης

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το παρόν πρώτο Τεύχος του περιοδικού «Ασκληπειακά Χρονικά» του έτους 2020 γράφτηκε εν μέσω της ανθρώπινης τραγωδίας της COVID-19 υπό συνθήκες δύσκολες, κατά τις οποίες συνειδητοποιήσαμε την βαρύτητα της έννοιας της πανδημίας στην υφήλιο. Όλοι μας, νοιώσαμε ευάλωτοι απέναντι σε ένα άγνωστο εχθρό. Μοχθήσαμε άοκνα, για την αντιμετώπισή του και θεωρούμε ότι η χώρα μας έχει να δείξει αποτέλεσμα με θετικό πρόσημο.

Ο 21ος αιώνας προμηνύεται ότι θα είναι ο αιώνας των ιών. Τα συστήματα υγείας παγκοσμίως, επιβάλλεται να συνεργάζονται διαχέοντας την ιατρική γνώση με ταχύτητα και στοχεύοντας στην παροχή αποτελεσματικής περίθαλψης.

Επιπλέον, με ιδιαίτερη χαρά σας ενημερώνουμε ότι βρισκόμαστε στην τελική φάση της διαδικασίας που απαιτείται ώστε το περιοδικό μας να λάβει την εθνική αναγνώριση. Έτσι, μετά την μοριοδότηση των μαθημάτων του Επιστημονικού Συμβουλίου από τον ΠΙΣ, θα μοριοδοτούνται και οι συγγραφείς των εργασιών του περιοδικού.

Ευελπιστούμε και ευχόμαστε το επόμενο βήμα να έχει ως στόχο την ένταξη μας στο PubMed.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου
Δρ. Μιχαήλ Διγαλάκης

Η Διευθύντρια Σύνταξης
Δρ. Θεοδώρα Β. Λούφα



Σηματοδότηση ινσουλίνης, καρδιά, καρδιαγγειακά νοσήματα

Θεοδώρα Β. Λούφα¹, Δημήτριος Παππάς², Γεώργιος Βαρσάμης³, Αικατερίνη Μαραγκού¹, Αμαλία Παπανικολοπούλου⁴

¹Β Παθολογική Κλινική & Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας».

²Βιότυπος Διαγνωστικό Κέντρο, Αθήνα

³Κέντρο Υγείας Βάρης

⁴Τμήμα Φαρμακολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Insulin signaling, heart, cardiovascular disease

Th.V. Loufa¹, D. Pappas², G. Varsamis³, Ai. Maragkou¹, A. Papanikolopoulou⁴

¹2nd Dept. of Internal Medicine & Outpatient Diabetes Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²Biotypos Medical Diagnostic Center Athens

³Health Center Varis

⁴Pharmacologic Dpt. Medical Center Athens

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Θεοδώρα Β. Λούφα

email: atloufa@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μυϊκός, λιπώδης ιστός και το ήπαρ είναι οι κύριοι στόχοι της ινσουλίνης που συμβάλλουν στην διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού. Και άλλοι ιστοί συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς εκφράζουν υποδοχείς της ινσουλίνης και η λειτουργία τους ρυθμίζεται από την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη δρα ευθέως στο καρδιακό μυϊκό κύτταρο και η δράση της επιτυγχάνεται με την διαμεσολάβηση του ενδοκυττάριου μονοπατιού PI3/PKB/Akt. Η καρδιά απαιτεί μεγάλες ποσότητες ενέργειας για να διατηρήσει την συσταλτική της λειτουργία και είναι ο μεγαλύτερος καταναλωτής ενέργειας στο ανθρώπινο σώμα ανάλογα με το βάρος της. Η αποθήκευση ενέργειας είναι περιορισμένη και έτσι χρειάζεται να παράγεται

συνεχώς ενέργεια υπό την μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης (Adenosine triphosphate-ATP). Η καρδιά είναι «παμφάγα» και δύναται να χρησιμοποιεί διαφορετικά ενεργειακά υποστρώματα συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών οξέων, γλυκόζης, γαλακτικό, πυρρυνικό οξύ, κετόνες και αμινοξέα. Ο κύριος ρόλος της ινσουλίνης στην καρδιά είναι υπό φυσιολογικές συνθήκες η ρύθμιση και η χρησιμοποίηση των ενζυμικών υποστρωμάτων. Στην παρούσα ανασκόπηση θα συνοψίσουμε τις αποδείξεις ότι η καρδιά είναι σημαντικός στόχος των δράσεων της ινσουλίνης και η άρση αυτών είναι παράγων πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Λέξεις κλειδιά: Ινσουλίνη, Σηματοδότη, Καρδιά

ABSTRACT

Muscle, adipose tissue and liver are the main targets of insulin that help maintain the body's homeostasis. Other tissues, including the heart, express insulin receptors and their function is regulated by insulin. Insulin acts directly on the heart muscle cell and its action is mediated by the intracellular PI3 / PKB / Akt pathway. The heart requires large amounts of energy to maintain its contractile function and is the largest consumer of energy in the human body depending on its weight. Energy storage is

limited and so energy needs to be continuously produced in the form of Adenosine triphosphate (ATP). The heart is «omnivorous» and can use a variety of energy substrates including fatty acids, glucose, lactic acid, pyruvic acid, ketones and amino acids. The main role of insulin in the heart is under normal conditions the regulation and use of enzyme substrates. In this review we will summarize the evidence that the heart is an important target of insulin action and its removal is a factor in causing cardiovascular disease.

Εισαγωγή

Η ορμόνη ινσουλίνη, είναι ένα σημαντικό πεπτίδιο που ανακαλύφθηκε το 1921 και ρυθμίζει τον μεταβολισμό¹. Μόλις το 1949 αποδείχθηκε η ικανότητα της ινσουλίνης να προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης εντός των ιστών². Το 1971 καταδείχθηκαν οι υποδοχείς της ινσουλίνης στην κυτταρική επιφάνεια και το 1980 οι μεταφορείς γλυκόζης, οι οποίοι με την δράση της ινσουλίνης μετακινούνται από το ενδοκυττάριο χώρο στην επιφάνεια του κυττάρου. Το 1985 και το 1989 κλωνοποιήθηκαν αντίστοιχα τα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς της ινσουλίνης και τον μεταφορέα της ινσουλίνης 4 (Glu 4)³.

Μέχρι σήμερα, η πλήρης μεταβολική δράση της ινσουλίνης σε μοριακό επίπεδο δεν έχει καταδειχθεί και οι έρευνες βρίσκονται ακόμα εν εξελίξει. Γενικά η πλειοψηφία των μελετών επικεντρώνεται στην μεταβολική δράση της ινσουλίνης στα όργανα στόχους, δηλαδή, στο ήπαρ, στους μυς και στον λιπώδη ιστό και είναι φυσικό, επειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του οργανισμού. Αλλά και άλλοι ιστοί όπως η καρδιά φέρουν υποδοχείς της ινσουλίνης και η λειτουργία τους ρυθμίζεται σημαντικά από την ινσουλίνη. Η συγκέντρωσή τους διαφέρει από λίγους, όπως 40 υποδοχείς στα ερυθρά αιμοσφαίρια έως 200.000 στα λιποκύτταρα και στα ηπατικά κύτταρα⁴.

Στην καρδιά, η ινσουλίνη ρυθμίζει τον μεταβολισμό παρεμβαίνοντας στην μεταφορά της γλυκόζης, στην γλυκόλυση, στην σύνθεση του γλυκογόνου, στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στην σύνθεση των πρωτεϊνών, στην ανάπτυξη, την συστατικότητα και την απόπτωση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων⁵.

Η καρδιά, έχει μοναδικές ιδιότητες που σημαίνει ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας και του μεταβολισμού που είναι δύο διαφορετικές σημαντικές λειτουργίες. Δηλαδή διατηρεί επίμονα υψηλή παραγωγή μηχανικού έργου με απαίτηση σημαντικής κατανάλωσης οξυγόνου και ενεργειακών υποστρωμάτων⁶.

Είναι ο ανθρώπινος μετασχηματιστής, με την έννοια της πρόσληψης και χρησιμοποίησης των ενεργειακών υποστρωμάτων και του οξυγόνου που είναι χημική ενέργεια και μετατρέπεται σε μηχανική με αποτέλεσμα διοχέτευση αίματος σε όλο το ανθρώπινο σώμα. Η ινσουλίνη επιδρά στην παροχή των υποστρωμάτων για τον καρδιακό ενεργειακό μεταβολισμό και στην αιμάτωση του μυοκαρδίου⁷.

Ενδοκυττάριο μονοπάτι ινσουλίνης.

Μεταγωγή του σήματος

Η ικανότητα των κυττάρων να δέχονται μηνύματα πέρα από την κυτταρική μεμβράνη και να απαντούν κατάλληλα έχει θεμελιώδη σημασία για την ζωή. Σε όλες τις περιπτώσεις το μήνυμα ή σήμα αντιπροσωπεύει πληροφορίες

που ανιχνεύονται από ειδικούς υποδοχείς και μετατρέπονται σε μια κυτταρική απάντηση, η οποία περιλαμβάνει πάντοτε μια χημική διεργασία. Η μετατροπή των πληροφοριών σε χημικές αλλαγές, γνωστή ως μεταγωγή σήματος (signal transduction) είναι οικουμενική ιδιότητα των ζωντανών κυττάρων. Το τελικό αποτέλεσμα μίας σηματοδοτικής οδού είναι η φωσφορυλίωση ειδικών πρωτεϊνών-στόχων, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η δράση τους, άρα και η δραστηριότητα του κυττάρου.

Η ινσουλίνη είναι μια ισχυρή αναβολική ορμόνη που ασκεί ποικιλία δράσεων σε πολλές κατηγορίες κυττάρων. Οι κύριες μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης, είναι η διέγερση της πρόσληψης της γλυκόζης στους σκελετικούς μυς και στα λιποκύτταρα, η ευόδωση της σύνθεσης του γλυκογόνου στους σκελετικούς μυς, η καταστολή της παραγωγής γλυκογόνου στο ήπαρ και η αναστολή της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα⁸.

Η μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα επιτελείται με τους μεταφορείς της γλυκόζης (glucose transporter GLUT), διότι ως γνωστόν η κυτταρική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη στη γλυκόζη. Οι GLUT μεταφορείς είναι μια ομάδα πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες επιτυγχάνουν την μεταφορά της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου ενάντια στην υφιστάμενη διαφορά πυκνότητας. Έχουν περιγραφεί πέντε τύποι μεταφορέων της γλυκόζης GLUT 1,2,3,4,5. Ο τύπος 1 ανευρίσκεται στα ερυθρά κύτταρα του αίματος, ο τύπος 2 συναντάται στα κύτταρα του ήπατος και τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ο τύπος 3 των GLUTs βρίσκεται κυρίως στα κύτταρα του εγκεφάλου, ο 4 στα κύτταρα των μυών και των λιποκυττάρων, ενώ ο τύπος 5 βρίσκεται στα κύτταρα του λεπτού εντέρου.

Ο τύπος GLUT 4 των μεταφορέων της γλυκόζης έχει σημαίνουσα αξία για την κατανόηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εκφράζεται σε ιστούς, όπως οι μύες και το λίπος, οι οποίοι προσλαμβάνουν την μεταγευματική γλυκόζη με την δράση της ινσουλίνης. Αναφέρθηκε ότι η πρόσληψη της γλυκόζης, πραγματοποιείται με την συνεργική δράση της ινσουλίνης, η οποία κινητοποιεί προσχηματισμένα κυτταροπλασματικά μόρια GLUT-4, τα οποία μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου^{8,9}.

Η δράση της ινσουλίνης ασκείται σε όλα τα κύτταρα μέσω της δέσμευσης της ορμόνης με υποδοχείς (ειδικές ουσίες πρόσδεσης) της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων και έχουν γνωστή χημική δομή. Το σήμα της ινσουλίνης μεταβιβάζεται από τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης σε μεταβολικά ένζυμα ευαίσθητα στην ινσουλίνη, αλλά και στον πυρήνα, όπου διεγείρει την μεταγραφή ειδικών γονιδίων.

Σε κάθε καρδιακό μυϊκό κύτταρο υπάρχουν 10.000 έως 100.000 υποδοχείς ινσουλίνης. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης με ενεργότητα κινάση τυροσίνης είναι ένα τετραμερικό ένζυμο που αποτελείται από δύο εξωκυττάριας

α-υπομονάδες και από δύο β-διαμεμβρανικές. Η σύνδεση της ινσουλίνης με το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα οδηγεί σε ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης με αποτέλεσμα ενεργοποίηση των β-υπομονάδων του υποδοχέα. Οι β-υπομονάδες έχουν την ικανότητα η μια να φωσφορυλιώνει την άλλη και στη συνέχεια να ενεργοποιούν ενδοκυττάρια υποστρώματα όπως αυτό της οικογένειας του υποδοχέα της ινσουλίνης και άλλα^{10,11}.

Έχουν περιγραφεί τέσσερα ενδογενή υποστρώματα του υποδοχέα της ινσουλίνης, (Insulin Receptor Substrates -IRS) τα οποία εμφανίζουν μεγάλη ομολογία ως προς την δομή και φαίνεται ότι έχουν συμπληρωματικές δράσεις. Τα IRS δρουν ως πρωτεΐνες-αποβάθρες, όπου άλλες ενδοκυττάρια πρωτεΐνες έρχονται να προσδεθούν σε συγκεκριμένες θέσεις των φωσφορυλιωμένων υποστρωμάτων, μεταβιβάζοντας το σήμα στη συνέχεια προς διάφορες κατευθύνσεις, μέσω φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών που προσδένονται στα IRS αλλά και μέσω αλληλεπίδρασης της μιας πρωτεΐνης με την άλλη. Αυτή η πρόσληψη και ενεργοποίηση των πρωτεϊνικών υποστρωμάτων οδηγεί στην ενεργοποίηση δύο κυρίων ενδοκυττάρια οδών της φωσφατιδิล-ινοσιτόλης 3-κινάσης (phosphatidylinositol-3 kinase PI3K) και της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα κινάσης (mitogen-activated protein kinase, MAPK). Η οδός PI3K θεωρείται ο κύριος παράγοντας της μεταβολικής δράσης της ινσουλίνης, ενώ η οδός MAPK εμπλέκεται στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων. Η ινσουλίνη δηλαδή ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης όσο και την έκφραση των γονιδίων^{12,13} (εικ.1).

Μεταβολισμός μυοκαρδίου

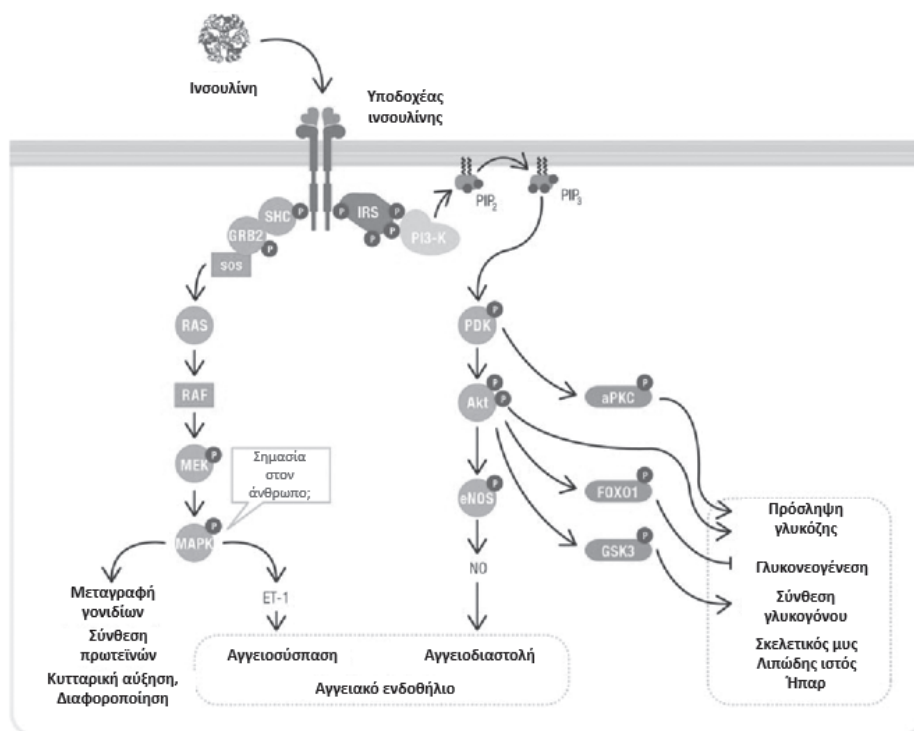
Η καρδιά είναι ένα όργανο που καταναλώνει ενέργεια και απαιτεί συνεχή παροχή καυσίμου και οξυγόνου για να διατηρήσει το επίπεδο ενδοκυττάριακού ATP που είναι απαραίτητο για τον αδιάκοπο κύκλο συστολής / διαστολής του μυοκαρδίου. Δηλαδή η λειτουργία της καρδιάς, υπαγορεύει έναν αδιάλειπτο ρυθμό δραστηριότητας του καρδιακού μυός¹⁴.

Η ανθρώπινη καρδιά παράγει και καταναλώνει μεταξύ 3,5 και

5 k g ATP κάθε μέρα για να διατηρήσει την άντληση. Η ικανότητα αποθήκευσης ενέργειας στη καρδιά είναι περιορισμένη και αρκεί για μόνο 10sec και έτσι ATP, πρέπει να παράγεται συνέχεια από τον καταβολισμό διαφόρων υποστρωμάτων άνθρακος.

Η καρδιά είναι «αδηφάγα» και «παμφάγα» και χρησιμοποιεί διάφορες πηγές ενέργειας όπως λιπαρά οξέα, γλυκόζη, γαλακτικό, πυροσταφυλικό οξύ, κετόνες και αμινοξέα. Τα τελικά στάδια της οξειδωσης των καυσίμων και τα περισσότερα στάδια της μετατροπής της ενέργειας των καυσίμων σε ATP, λαμβάνουν χώρα στα μιτοχόνδρια¹⁵.

Τα ελεύθερα μακράς αλύσειας λιπαρά, οξέα η γλυκόζη και το γαλακτικό συμμετέχουν κυρίως στον ενεργειακό μεταβολισμό επειδή η καρδιά δέχεται την υψηλότερη συγκέντρωση αυτών των ενεργειακών υποστρωμάτων. Στη φυσιολογική καρδιά >95% του ATP προέρχεται από την οξείδωση στα μιτοχόνδρια, ενώ το υπόλοιπο 5% από την γλυκόλυση. Η ενέργεια που παράγεται από τον οξειδωτικό μεταβολισμό προέρχεται κυρίως από τα λιπαρά οξέα σε ποσοστό 60%-90% και από τους υδατάνθρακες σε ποσοστό 10%-40%, με αποτέλεσμα τα ελεύθερα μακράς αλύσειας λιπαρά οξέα και η γλυκόζη να αποτελούν



Εικόνα 1: Δύο βραχίονες του ενδοκυττάρια μονοπατιού μεταγωγής σήματος της ινσουλίνης. Ο βραχίονας PI3K ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και προάγει την παραγωγή του οξειδίου του αζώτου. Ο βραχίονας MAPK ρυθμίζει την μεταγραφή των γονιδίων, την σύνθεση της πρωτεΐνης, την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων και ελέγχει την έκκριση της ενδοθηλίνης. Ανακτηθέν και τροποποιηθέν από: Ranganath Muniyappa, Monica Montagnani, Kwang Kon Koh, and Michael J. Quon. Cardiovascular Actions of Insulin. Endocrine Reviews 28(5):463–491 Printed in U.S.A. Copyright © 2007 by The Endocrine Society

τις κύριες πηγές παραγωγής ενέργειας για τον καρδιακό μυ^{15,16,17}.

Η οξείδωση των λιπαρών οξέων απαιτεί περισσότερο οξυγόνο. Για την ίδια ποσότητα παραγόμενου ATP η οξείδωση των λιπαρών οξέων καταναλώνει 12% περισσότερο οξυγόνο σε σχέση με την οξείδωση της γλυκόζης. Οπότε η οξείδωση της γλυκόζης προκαλεί οικονομία στο οξυγόνο και η ινσουλίνη μειώνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Στην υγιή καρδιά ο λόγος οξείδωσης γλυκόζης και ελευθέρων λιπαρών οξέων είναι σε στενή ισορροπία και χρόνιες διαταραχές στην μείξη των υποστρωμάτων συνδέονται με καρδιακή δυσλειτουργία. Ποικιλία καρδιομεταβολικών νοσημάτων σχετίζονται με διαταραχές των ρυθμιστικών μονοπατιών που ρυθμίζουν την μιτοχονδριακή λειτουργία και βιογένεση, με συνολική μείωση του μιτοχονδριακού οξειδωτικού καταβολισμού και με αυξημένη επίπτωση της αναερόβιας γλυκολυτικής διαδικασίας¹⁷.

Δράση της ινσουλίνης στο καρδιακό κύτταρο

• Πρόσληψη γλυκόζης και λιπαρών οξέων

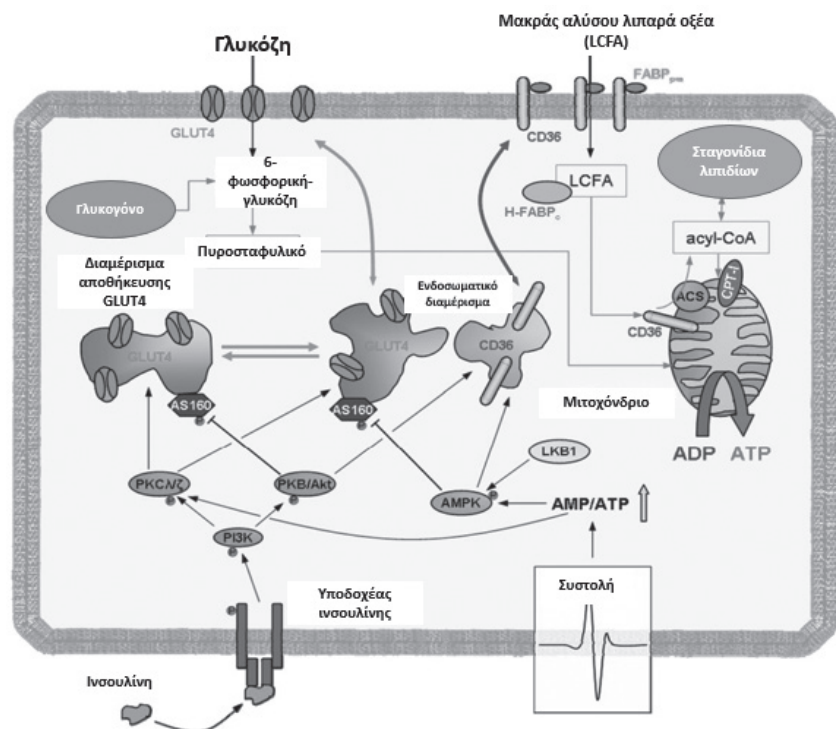
Το ερέθισμα για την πρόσληψη της γλυκόζης και των ελευθέρων λιπαρών οξέων από το καρδιακό κύτταρο είναι η ινσουλίνη και η σύσπαση του καρδιακού μυός.

Η πρόσληψη της γλυκόζης από το καρδιακό κύτταρο, εξαρτάται από τους μεταφορείς της γλυκόζης 1 και 4. Ο μεταφορέας της γλυκόζης 4 (Glut4) θεωρείται ο κύριος συντελεστής της πρόσληψης της γλυκόζης από την ινσουλίνη. Οι μεταφορείς Glut4 υπάρχουν στο καρδιακό κύτταρο σαν δύο διαφορετικοί πληθυσμοί, δηλαδή, ανευρίσκονται στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα και στην κυτταρική μεμβράνη. Η ινσουλίνη επάγει την μετακίνηση των Glut4 από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα στην κυτταρική μεμβράνη. Η γλυκόζη προσλαμβάνεται εντός του κυττάρου και στη συνέχεια μετατρέπεται σε 6-φωσφορική-γλυκόζη που είτε αποθηκεύεται σε γλυκογόνο είτε διασπάται σε πυροσταφυλικό στο κυτταρόπλασμα.

Η ινσουλίνη επίσης προάγει την πρόσληψη των μακράς αλύσεως λιπαρών οξέων δια μέσου της μετακίνησης των μεταφορέων CD36 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη¹⁸.

Στο κυτταρόπλασμα του καρδιακού κυττάρου τα λιπαρά οξέα συνδέονται με την πρωτεΐνη την δεσμεύουσα τα λιπαρά οξέα, (Heart fatty acid-binding protein -HFABP) και μεταφέρονται στην εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου που αποτελεί και την κύρια θέση της συνθετάσης του ακυλοσυνένζυμου-A (acyl-CoA) η οποία μετατρέπει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα σε ακυλοσυνένζυμο-A(acyl-CoA) το οποίο μπορεί να εστεροποιηθεί και αποθηκευτεί σε σταγονίδια λιπιδίων ή να μεταφερθεί στα μιτοχόνδρια. Τελικά, το πυροσταφυλικό και το acyl-CoA οξειδώνονται εντός των μιτοχονδρίων με αποτέλεσμα παραγωγή ATP¹⁹ (εικ.2)

Η αύξηση της συγκέντρωσης των μακράς αλύσεως λιπαρών οξέων δεν συνεπάγεται και την αύξηση της οξείδωσής τους αλλά την αποθήκευσή τους στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα¹⁶. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση των λιπαρών οξέων συνδυάζεται με τοπική γένεση του TNF-α που όπως είναι γνωστόν εμποδίζει την καρδιακή συσταλτικότητα^{20,21,22}.



Εικόνα 2: Ρύθμιση των καρδιακών υποστρωμάτων. Η γλυκόζη και τα μακράς αλύσεως λιπαρά οξέα είναι τα σημαντικότερα υποστρώματα για την παραγωγή ενέργειας. Η πρόσληψη τους επιτυγχάνεται με την μετακίνηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών ως απάντηση στην διέγερση των καρδιοκυττάρων στην ινσουλίνη ή κατά την διάρκεια της καρδιακής σύσπασης. Ανακτηθέν και τροποποιηθέν από: Robert W. Schwenk, Joost J.F.P. Luiken, Arend Bonen, and Jan F.C. Glatz. Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease Cardiovascular Research 2008; 79:249–258.

• **Ινσουλίνη, πρωτεϊνοσύνθεση και μέγεθος καρδιακού κυττάρου**

Η ινσουλίνη είναι αναβολική ορμόνη που προάγει την σύνθεση των πρωτεϊνών και την κυτταρική αύξηση. Αυτό επιτυγχάνεται αυξάνοντας την ικανότητα των ριβοσωμάτων για σύνθεση πρωτεϊνών. Η ταχεία ενεργοποίηση για πρωτεϊνοσύνθεση πυροδοτείται δια μέσου του μονοπατιού PI3K/PKB/Akt/TSC2/mTOR

Η κινάση mammalian target of rapamycin (mTOR) είναι ζωτικής σημασίας για την κυτταρική αύξηση σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα σαν απάντηση στην λαμβανόμενη τροφή. Η αναφερόμενη κινάση προάγει την αύξηση του κυττάρου με την ρύθμιση της μετάφρασης των πρωτεϊνών και προάγοντας τη ριβωσιωματική βιογένεση. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της φωσφορυλίωσης δύο πρωτεϊνικών στόχων την 4E-binding protein -1 (4E-BP1) και της p70 ribosomal S6 protein kinase (p70S6K) αντίστοιχα. Η ινσουλίνη είναι το κλειδί μεταξύ του όγκου του κυττάρου και της θρέψης, συζεύοντας την διαθεσιμότητα των θρεπτικών στοιχείων με την πρόσληψη των υποστρωμάτων και την πρωτεϊνοσύνθεση^{23,24}.

Η υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων διαφέρει ανάλογα με το αίτιο που ασκείται στο μυοκάρδιο. Η υπερτροφία που προκαλείται από την αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με μειωμένη συσταλτική ικανότητα. Η φυσιολογική υπερτροφία που προκαλείται από την άσκηση συνδυάζεται με φυσιολογική ή και αυξημένη ινότροπο δράση²⁵.

• **Ινσουλίνη και επιβίωση καρδιακών κυττάρων**

Η ινσουλίνη εμποδίζει την ατροφία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων αναστέλλοντας τα μέλη της οικογένειας FOXO είτε με την φωσφορυλίωση τους δια μέσου του μονοπατιού της PKB/Akt, είτε με την μειωμένη έκφραση τους. Τα μέλη της οικογένειας FOXO, είναι οι μεταγραφικοί παράγοντες FOXO1, FOXO3a, FOXO4, των οποίων η φωσφορυλίωση εμποδίζει την είσοδο τους στον πυρήνα του κυττάρου και έτσι εμποδίζεται η οδός της απόπτωσης. Αυτό αποτελεί νέα γνώση, πως η ινσουλίνη ρυθμίζει την επιβίωση και την δομή του καρδιακού μυός^{26,27,28}.

• **Ινσουλίνη και αιμάτωση**

Η ινσουλίνη έχει σημαντικές αγγειακές δράσεις, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αυξημένη ροή αίματος με αποτέλεσμα αύξηση της προσφοράς της γλυκόζης στους κλασσικούς στόχους-ιστούς της ινσουλίνης. Η δράση της συνίσταται στην αύξηση του αγγειοδιασταλτικού νιτρικού οξειδίου (NO) που παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων²⁹.

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K/PKB/Akt φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί άμεσα την συνθετάση του NO

(eNOS) η οποία καταλύει την παραγωγή NO και L-κινουρίνης από το υπόστρωμα της L-αργινίνης. Ο σχηματισμός του νιτρικού οξειδίου επάγει την χάλαση των λείων μυϊκών ινών στο αγγείο^{30,31}.

Ειδικά, η ινσουλίνη συμβάλλει στην ρύθμιση του τόνου των αγγείων και της αρτηριακής πίεσης με αποτέλεσμα αυξημένη ροή αίματος και επομένως αύξηση της προσφοράς της ινσουλίνης στους στόχους-ιστούς^{32,33}.

• **Ινσουλίνη και συσταλτικότητα**

Εκτός από την αγγειοδιασταλτική δράση η ινσουλίνη συναριθμεί και αντίθετες ενέργειες, ενεργοποιώντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και προάγοντας την έκκριση της ενδοθηλίνης -1 από το αγγειακό ενδοθήλιο. Αυτή η δράση πιθανόν να γίνεται διότι η ινσουλίνη δεσμεύει τους υποδοχείς της ενδοθηλίνης.

Μετατόπιση της ισορροπίας μεταξύ της αγγειοσυσταλτικής και της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης δια μέσου της βλάβης του μονοπατιού PI3K, με τονισμένη δράση του μονοπατιού της MAPK στο αγγειακό ενδοθήλιο μπορεί να αποβεί ένας σημαντικός παράγων στην παθοφυσιολογία της αντίστασης της ινσουλίνης και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που υποδηλώνει την στενή σχέση μεταξύ μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων^{19,34}.

• **Αντίσταση στην Ινσουλίνη και δράση στο μυοκάρδιο**

Αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται η ανεπαρκής βιολογική απάντηση στην εξωγενή ή ενδογενή ινσουλίνη. Κλινικά έχει το γνώρισμα του μεταβολικού συνδρόμου ή του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Χαρακτηρίζει τον μυϊκό ιστό στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία και αφορά έλλειμμα στην πρόσληψη και οξειδωση της γλυκόζης, μείωση στην σύνθεση του γλυκογόνου και ακόμα σε μικρότερη έκταση μείωση της ικανότητας να καταστείλει την οξειδωση των λιπιδίων, δηλαδή εμπλέκει κυρίως την ινσουλινोεξαρτώμενη πρόσληψη και χρησιμοποίηση της γλυκόζης, τις μεταβολικές δράσεις της και την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο των αγγείων, ενώ δεν υπάρχει αντίσταση στις υπόλοιπες δράσεις της ινσουλίνης. Δηλαδή, αφορά κυρίως την οδό της PI-3 κινάσης, ενώ η οδό της RAS-MEK-MAP κινασών δεν επηρεάζεται^{35,36}.

Η δυνατότητα της ινσουλίνης να διεγείρει την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου είναι μειωμένη στις συνθήκες που χαρακτηρίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παράλληλα η ινσουλίνη στα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν αυξημένη τιμή ενδοθηλίνης που συμβάλλει στην αγγειοσύσπαση. Η αντίσταση στον μεταβολισμό της γλυκόζης οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ενεργοποίηση της οδού των MAP κινασών μέσω της οποίας εκφράζονται οι αυξητικές και

μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης³⁷.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι παράγων κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου με τον μηχανισμό της αθηρωμάτωσης, της βλάβης του ενδοθηλίου, την εμφάνιση υπέρτασης και την συγκέντρωση των μακροφάγων³⁸.

Ως συνέπεια της αντίστασης της ινσουλίνης προκαλείται μια ανισορροπία στον μεταβολισμό της γλυκόζης που συνεπάγεται χρονία υπεργλυκαιμία η οποία δίδει το έναυσμα για το οξειδωτικό stress με την δημιουργία φλεγμονώδους απάντησης που οδηγεί σε βλάβη των κυττάρων. Επίσης η αντίσταση στην ινσουλίνη προάγει την αυξημένη πρόσληψη των ελευθέρων λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων με δημιουργία δυσλιπιδαιμίας που συνίσταται σε υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλά επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (High density lipoprotein-HDL) και εμφάνιση των μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (small dense low-density lipoproteins) και επιπλέον μια υπερβολική μεταγευματική λιπιδαιμία^{39,40}.

Η υπερτριγλυκαιριδαμία αυξάνει την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους άνδρες κατά 32% και κατά 76% στις γυναίκες^{41,42,43}.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη δημιουργεί βλάβη στο μυοκάρδιο με τρεις τουλάχιστον μηχανισμούς. 1) Βλάβη στην μεταγωγή σήματος. 2) Διαταραχή στην ρύθμιση των μεταβολικών υποστρωμάτων και 3) Τροποποιημένη διάχυση των υποστρωμάτων στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου με ανεξάρτητους μηχανισμούς: Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας, υπερτροφία κόλπου και διαστολικής δυσλειτουργίας⁴⁴.

Υπάρχει ομοφωνία στην διεθνή βιβλιογραφία ότι στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη συμμετέχει ο γενετικός παράγων αλλά και το περιβάλλον και ο τρόπος ζωής είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες^{45,46,47}.

• **Ινσουλίνη και καρδιακή ανεπάρκεια**

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κυρία αιτία θανάτου παγκοσμίως στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες κοινωνίες. Η καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι εκτενής και συμπεριλαμβάνει την αρτηριοσκλήρυνση, την υπέρταση που προκαλεί ισχαιμική νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και την καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι και εγκατασταθεί η καρδιακή ανεπάρκεια η πρόγνωση είναι δυσμενής παρά τις υπάρχουσες φαρμακολογικές θεραπείες⁴⁸.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας μη ισχαιμικής αιτιολογίας^{49,50}.

Σημαντική αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το αλλαγές στη σηματοδότηση της ινσουλίνης όταν το ενδοκυττάριο μονοπάτι PI3K και Akt έχει υποστεί βλάβη με παρεπόμενο την δυσμενής αναδιαμόρφωση της αριστε-

ράς κοιλίας και την δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων⁵¹.

Ένας άλλος μηχανισμός που συμβάλει στην δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι η επίμονη παραμονή του FOXO1 στον πυρήνα. Η συμβολή τους στην δυσλειτουργία είναι πολυπαραγοντικός. Έχει καταδειχθεί σε ποντίκια ότι περιορισμένη διαγραφή των IRS1 και IRS2 στα καρδιακά κύτταρα θα μπορούσε να βελτιώσει την καρδιακή ανεπάρκεια εν μέρει διαγράφοντας γενετικά τη έκφραση FOXO1⁵².

Είναι δυνατόν θεραπευτικές στρατηγικές που συνδέουν την μεταβολική διαταραχή που συνοδεύει την αντίσταση στην ινσουλίνη να έχουν επίδραση στην έκβαση και στην πρόγνωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και να είναι σημαντική θεραπευτική εύρεση στο μέλλον. Έχει αρχίσει και μελετάται κατά τα τελευταία χρόνια νούμερο μοριακών θεραπευτικών στόχων με το σκεπτικό της ενίσχυσης (amplification) της διάχυσης του ενδοκυττάριου σήματος της ινσουλίνης. Έτερα μόρια, στόχοι θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι ένζυμα, που ευοδώνουν φωσφορυλιώσεις ή ενέχονται στο μεταβολισμό των ελευθέρων λιπαρών οξέων⁵³.

• **Ινσουλίνη, καρδιακή ανεπάρκεια και real-world**

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι σταθερή σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και με σακχαρώδη διαβήτη. Υπάρχει όμως έντονη συζήτηση πως πρέπει να επιτυγχάνεται ασφαλής νορμογλυκαιμία στους διαβητικούς. Από εξέταση 4 μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών έχει καταγραφεί ότι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η θνησιμότητα και η νοσοκομειακή νοσηλεία είναι υψηλότερη σε αυτούς που λαμβάνουν ινσουλίνη.

Η ασφάλεια της ινσουλίνης στο πραγματικό κόσμο είναι αβέβαιη και υπάρχει ανησυχία εάν η χορήγηση της ινσουλίνης που προκαλεί κατακράτηση ύδατος και νατρίου, μαζί με την πιθανότητα κινδύνου πρόκλησης υπογλυκαιμίας οι ασθενείς να έχουν κακή έκβαση. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη αναμένεται να εμφανίζουν περισσότερα συμπτώματα υπερφόρτωσης και μεγαλύτερες τιμές νατριοδιουρητικού πεπτιδίου⁵⁴.

Ακόμα η υπογλυκαιμία είναι συχνή στους ασθενείς που θεραπεύονται με ινσουλίνη και έχει σοβαρές καρδιαγγειακές συνέπειες όπως αδρενεργικά συμπτώματα, ταχυκαρδία, ισχαιμία μυοκαρδίου, υποκαλιαιμία, που δυνητικά οδηγούν σε θανατηφόρες αρρυθμίες⁵⁵.

Η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας αναφέρεται ότι προκύπτει όταν η σηματοδότηση ινσουλίνης- PI3K και Akt αρχίζει να εξασθενεί. Δεδομένης της δυναμικής φύσης αυτών των αλλαγών, θα είναι σημαντικό τα άτομα να στρωματοποιηθούν προσεκτικά ή να φανοτυποποιηθούν για να προσδιορίσουν ποιες οδούς σηματοδότησης ινσουλίνης διαταράσσονται και που πιθανότατα θα ωφεληθούν στο μέλλον από στοχευμένες θεραπείες⁵⁶.

Θα πρέπει στο μέλλον με ελεγχόμενες μελέτες να προσδιοριστεί εάν η ινσουλίνη συνδυάζεται με κακή πρόγνωση των ασθενών και εάν θα μπορούσαν να είναι ασφαλείς άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και Σακχαρώδη διαβήτη⁵⁵. Πρόσφατα ο αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης, η empagliflozin έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁵⁵.

Συμπέρασμα

Η άφθονη και συνεχής παραγωγή ενέργειας είναι υψίστης σημασίας για την διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας. Τα ενδοκυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης που διασφαλίζουν επαρκή παροχή ενέργειας στην καρδιά είναι περίπλοκα. Γνωρίζουμε ότι η ρύθμιση των ενεργειακών υποστρωμάτων του μυοκαρδιακού μεταβολισμού βλάπτεται στην νοσούσα καρδιά.

Σε υγιείς συνθήκες οι διάφορες καρδιαγγειακές επιδράσεις της ινσουλίνης βρίσκονται σε ισορροπία και συμβάλλουν στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση.

Αλλαγές στην διαθεσιμότητα της ινσουλίνης ή αλλαγές στην σηματοδότηση του μονοπατιού της ινσουλίνης μπορεί να συντελέσουν σε ένα μεγάλο νούμερο διαταραχών στην φυσιολογία και στην λειτουργία της καρδιάς. Οι καρδιαγγειακές δράσεις της ινσουλίνης έχουν σημαντικό ρόλο στην σύζευξη της μεταβολικής και καρδιαγγειακής φυσιολογίας.

Το μεγάλο παρεπόμενο του σακχαρώδη διαβήτη είναι οι χρόνιες επιπλοκές. Οι καρδιαγγειακές είναι οι κύριες και είναι υπεύθυνες για το 75% των θανάτων των διαβητικών ασθενών.

Εάν αναλογιστούμε την συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη, την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και εάν σκεφθούμε ότι αλλαγές στη σηματοδότηση της ινσουλίνης και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, υπάρχει επιτακτική ανάγκη όπως επέλθει αποσαφήνιση των συγκεκριμένων αλλαγών.

Η αποσαφήνιση αυτή, φαίνεται να υπόσχεται στο απώτερο μέλλον ανακάλυψη νέων πιο σφαιρικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την από κοινού αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων.

Κατανοώντας την λειτουργία των ενδοκυττάρων μονοπατιών, μπορεί να προκύψουν νέοι θεραπευτικοί στόχοι και στρατηγικές που μπορεί να βελτιώσουν τον ενεργειακό μεταβολισμό έτσι ώστε να αποτραπούν ή αντιμετωπισθούν καρδιαγγειακά νοσήματα. Συνοπτικά, είναι σημαντική η κατανόηση των καρδιαγγειακών δράσεων της ινσουλίνης διότι έτσι μπορεί να ανακαλυφθούν νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα βελτιώνουν συγχρόνως μεταβολικές και καρδιαγγειακές παραμέτρους.

Βιβλιογραφία

1. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7: 251-266
2. Levine R, Goldstein M, Klein S, Huddleston B. The action of insulin on the distribution of galactose in eviscerated nephrectomized dogs. *J Biol Chem* 1949; 179:985-986.
3. Ahmad R, Sedaghat, Arthur Sherman and Michael J. Quon. A mathematical model of metabolic insulin signaling pathways. 2002; *Am j Physiol Endocrinol Metab* 283: E1084-E1101
4. Ajay Chaudhuri, Paresh Dandona, Vivian Fonseca. Cardiovascular Benefits of Exogenous Insulin *Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3079-91
5. Kahn CR, White ME. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest* 1988;82:1151-1156
6. Roger W. Brownsey, Adrinne N. Boone, Michael F. Allard. Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovascular Research* 1997; 34:3-24
7. Ami E, Iskandrian, MD, Jaekyeong Heo, MD, and Nasaraiah Nallamothu, MD. Detection of coronary artery disease in women with use of stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology* 1997; 4:329-35
8. Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* 2016; Article ID 3634948:1-108
9. Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, Whittaker LJ, Kong GK, Smith BJ et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature*. 2013; 493:241-5.
10. Ottensmeyer FP, Beniac DR, Luo RZ, Yip CC. Mechanism of transmembrane signaling: insulin binding and the insulin receptor. *Biochemistry* 2000; 39:12103-12111
11. Thirone AC, Huang C, Klip A. Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:72-78.
12. Dummmler B, Hemmings BA. Physiological roles of PKB/Akt isoforms in development and disease. *Biochem Soc Trans* 2007; 35:231-235.
13. Wang Y. Mitogen-activated protein kinases in heart development and diseases. *Circulation* 2007; 116:1413-1423
14. Luc Bertrand, Sandrine Horman, Christophe Beauloye, and Jean-Louis Vanoverschelde. Insulin signalling in the heart *Cardiovascular Research* 2008; 79: 238-248
15. Gary D. Lopaschukl and Daniel P. Kelly. Signalling in cardiac metabolism. *Cardiovascular Research* 2008; 79:205-207
16. Van der Vusse GJ, Van Bilsen M, Glatz JF. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovasc Res* 2000; 45:279-293.
17. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schoenke BO. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213:263-27
18. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414:799-806
19. Ranganath Mumiyappa, Monica Montagnani Kwahg Kon Koh and Michael J. Quon. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews* 2007; 28(5): 463-491.
20. Davidoff AJ Convergence of glucose- and fatty acid-induced abnormal myocardial excitation-contraction coupling and insulin signalling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33:152-158
21. Schaap FG, Binns B, Danneberg H, van der Vusse GJ, Glatz JF. Impaired long-chain fatty acid utilization by cardiac myocytes isolated

from mice lacking the heart-type fatty acid binding protein gene. *Circ Res* 1999; 85:329–337

22. Robert W. Schwenk, Joost J. F. P. Luiken, Arend Bonen and Jan F. C. Glatz. Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease. *Cardiovascular Research*. 2008;79: 249-258

23. Saumya Sharma, Patrick H. Guthrie, Suzanne S. Chan, Syed Haq, Heihrich Taegtmeyer. Glucose phosphorylation is required for insulin-dependent, mTOR signaling in the heart. *Cardiovascular Research* 2007; 76:71-80

24. Brian J. DeBosch, Anthony J. Muslin. Insulin signaling pathways and cardiac growth. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008; 44: 855-864

25. Ole Johan Kemi, Marcello Ceci, Ulrik Wisloff, Serena Grimaldi, Paolo Gallo, Godfrey L Smith, Gianluigi Condorelli, Oyvind Ellingsen. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiologically from pathological hypertrophy. *Journal of cellular physiology* 2008; 214:316-321

26. Saumya Sharma, Patrick H. Guthrie, Suzanne S. Chan, Syed Haq, Heihrich Taegtmeyer. Glucose phosphorylation is required for insulin-dependent, mTOR signaling in the heart. *Cardiovascular Research* 2007; 76: 71-80

27. Brian J. DeBosch, Anthony J. Muslin. Insulin signaling pathways and cardiac growth. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008; 44: 855-864

28. Tsun-Jui Liu, Hui-Chin Lai, Chih-Tai Ting and Ping H Wan Bidirectional regulation of upstream IGF-I/insulin receptor signalling And downstream FOXO1 in cardiomyocytes. *Journal of Endocrinology* 2007; 192:149–158

29. Sundell J, Knuuti J. Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 312–9

30. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98:894–898.

31. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994; 78:915–918)

32. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999 ;399 :601–605.

33. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signalling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101:1539–1545.

34. Θεοδώρα Β. Λούφα, Αμαλία Παπανικολοπούλου. Μεταβολική Δράση της Ινσουλίνης επί του Καρδιακού Κυττάρου. *Βραχεία ανασκόπηση. Ιατρικά Χρονικά* 2010; 4:188-194

35. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105:311– 320

36. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, Montagnani M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. 2005; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H813–H822

37. Kenneth Cusi, Katsumi Maezono, Abdullah Osman Merri Pendergrass, Mary Elizabeth Patti, Thongchai Pratipanawatr et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signalling in human muscle *J. Clin. Invest* 2000; 105:311–320

38. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;

10:293–302

39. Goldberg IJ. Clinical review I24: diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:965–71

40. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32:2104–12.

41. Piatti PM, Monti LD, Conti M, Baruffaldi L, Galli L, Phan CV, Guazzini B, Pontiroli AE, Pozza G. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996; 45:316 –321

42. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998; 81:7B–12B.

43. Hokanson JE. Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2002; 4:488–93

44. Valeska Ormazabal, Soumyalekshmi Nair, Omar Elfeky, Claudio Aguayo, Carlos Salomon and Felipe A. Zuniga Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:1-14

45. Lopaschuk GD, Folmes CD, Stanley WC. Cardiac energy metabolism in obesity. *Circ Res* 2007; 101:335–347

46. Desrois M, Sidell RJ, Gauguier D, King LM, Radda GK, Clarke K. Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart. *Cardiovasc Res* 2004; 61:288

47. Huisamen B. Protein kinase B in the diabetic heart. *Mol Cell Biochem* 2003; 249:31–38.

48. Christian Riehle, MD, PhD and E. Dale Abel, MB.BS., D.Phil. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res*. 2016; 118: 1151–1169

49. Velez M, Kohli S, Sabbah HN. Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart failure reviews*. 2014; 19:1–13

50. Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options Ronald M. Witteles, Michael B. Fowler. *Cardiomyopathy Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. J Am Coll Cardiol* 2008;51:93–102

51. Qi Y, Xu Z, Zhu Q, Thomas C, Kumar R, Feng H, Dostal DE, White MF, Baker KM, Guo S. Myocardial loss of *irs1* and *irs2* causes heart failure and is controlled by *p38alpha* *mapk* during insulin resistance. *Diabetes*. 2013; 62:3887–3900

52. Qi Y, Zhu Q, Zhang K, Thomas C, Wu Y, Kumar R, Baker KM, Xu Z, Chen S, Guo S. Activation of foxo1 by insulin resistance promotes cardiac dysfunction and beta-myosin heavy chain gene expression. *Circulation. Heart failure*. 2015; 8:198–208

53. D E Moller . New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome *Nature*. 2001; 414:821-7

54. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: A prospective community-based study. *The American journal of medicine*. 1999; 106:605–612

55. Franco Cosmil, Li Shen2†, Michela Magnoli3†, William T. Abraham4, Inder S. Anand et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *European Journal of Heart Failure* 2018; 20: 888–895

56. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: An update. *Diabetes care*. 2004; 27:1879–1884

Μεταδιδόμενα νοσήματα μέσω μετάγγισης

Ευμορφία Βαμβακά, Ζαφειρούλα Αλεξανδροπούλου
Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Transfusion Transmitted Diseases

E. Vamvaka, Z. Alexandropoulou

Blood Bank Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Θεματική ενότητα

Αλληλογραφία: Ευμορφία Βαμβακά, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»,
Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και ανθρωποσωτήρια και από τις πιο κοινές ιατρικές πράξεις, η μεταγγισιοθεραπεία, όπως οποιαδήποτε θεραπευτική μέθοδος, πρέπει να χορηγηθεί μόνο κατόπιν κατάλληλων ενδείξεων, καθώς υπάρχουν σχετιζόμενοι κίνδυνοι, μεταξύ των οποίων μεταδιδόμενα με μετάγγιση νοσήματα. Η στρατηγική για ασφαλές αίμα ξεκινάει από την επιλογή του αιμοδότη και μεταξύ άλλων περιλαμβάνει υποχρεωτικό έλεγχο διαλογής για ηπατίτιδες Β και C, HIV και HTLV λοίμωξη καθώς και σύφιλη. Η τεχνολογική εξέλιξη των εργαστηριακών εξετάσεων και η εφαρμογή της αρχής της προφύλαξης, οδήγησαν σε σημαντική μείωση του κινδύνου μετάδοσης σοβαρών νοσημάτων, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες, χωρίς όμως να εξαλείψουν τη λοιμώδη απειλή που παραμένει μια από

τις σοβαρές ανεπιθύμητες επιπλοκές. Επιπρόσθετα, εμφάνιση αναδυόμενων και νεοαναδυόμενων παθογόνων, δυνητικά μεταδιδόμενων μέσω μετάγγισης, είναι μια υπόθεση που δεν πρόκειται να τελειώσει. Με άλλα λόγια, η ασφαλέστερη μονάδα αίματος, δυστυχώς, εξακολουθεί να είναι και θα συνεχίζει να είναι απ' ό,τι φαίνεται, εκείνη που δεν χορηγείται, τουλάχιστον για το άμεσο μέλλον. Επομένως, επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου ασφάλειας, συνυπολογίζοντας τη σχέση κόστους/οφέλους και την επάρκεια του αίματος, προϋποθέτει τήρηση των κανόνων της βέλτιστης χρήσης του.

Λέξεις κλειδιά: Μεταδιδόμενα με μετάγγιση νοσήματα, έλεγχος διαλογής αιμοδοτών, στρατηγική για ασφαλές αίμα, αναδυόμενα και νεοαναδυόμενα παθογόνα

ABSTRACT

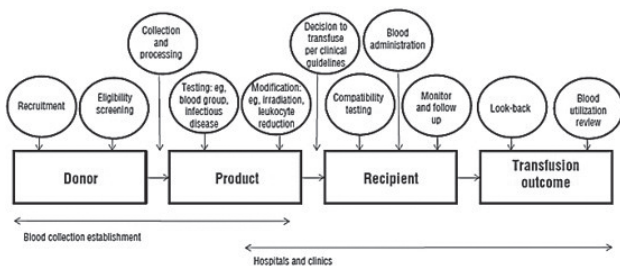
Although lifesaving and one of most common medical procedures, transfusion, as with any therapeutic treatment, should be given only upon appropriate indications, as there are associated risks, including transfusion transmitted diseases. Blood safety strategy begins with blood donor selection and among others includes mandatory screening for hepatitis B and C, HIV and HTLV infection as well as syphilis. Technological advances in laboratory testing and application of the precautionary principle have led to a significant reduction in the risk of transmitting severe diseases, at least in developed countries, without eliminating though the infectious threat that remains one of most

serious adverse events. Moreover, rise of emerging and re-emerging pathogens, potentially contagious via blood transfusion, is an issue that is not going to end. In other words, the safest blood unit, unfortunately, even now is and apparently will continue to be, the one that is not given, at least for the near future. Therefore, achieving required safety level, considering cost/benefit relation and blood adequacy, necessitates compliance with rules of its optimal use.

Key words: Transfusion Transmitted Diseases; blood donor screening; blood safety strategy; emerging and re-emerging pathogens

Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ

Η παροχή ασφαλούς αίματος δεν αναφέρεται σε ξεχωριστό γεγονός αλλά σε διαδικασία (εικ.1)¹. Η «αλυσίδα» της μετάγγισης ξεκινά με αξιολόγηση του δότη, εάν δηλ. η δωρεά αίματος είναι ασφαλής για τον ίδιο όσο και για τον λήπτη¹. Μετά τη συλλογή, επικάντρο είναι η ασφάλεια του προϊόντος¹. Το τελικό στάδιο περιλαμβάνει παραμέτρους του λήπτη και του θεραπευτικού αποτελέσματος¹. Υπάρχει κίνδυνος σφάλματος σε κάθε στάδιο με σοβαρές επιπτώσεις, όπως μετάδοση νοσημάτων.



Εικόνα 1: Η αλυσίδα της μετάγγισης. Ξεκινάει από την επιλογή του αιμοδότη και περιλαμβάνει δοκιμασίες διαλογής, έλεγχο συμβατότητας, ακτινοβόληση ή λευκαφαίρεση, σωστή ταυτοποίηση μονάδας και ασθενούς, αξιολόγηση του λήπτη και του θεραπευτικού αποτελέσματος. Διαθέσιμο από: <http://www.aabb.org/tmi/Pages/default.aspx>. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

Η πρώτη γραμμή άμυνας είναι καλά επιλεγμένοι, μη αμειβόμενοι, εθελοντές αιμοδοτές². Εκπαίδευση τους και δυνατότητα αυτοαποκλεισμού, ειδικά σχεδιασμένο ερωτηματολόγιο και λίστα αποκλεισμού αιμοδοτών υψηλού κινδύνου παίζουν σημαντικό ρόλο. Ένα κρίσιμο σημείο είναι ο υποχρεωτικός έλεγχος διαλογής καθώς και η αξιολόγηση όλων των παραμέτρων από ένα σύστημα ποιότητας². Επιπρόσθετο μέσο είναι μείωση ή αδρανοποίηση των παθογόνων. Χρησιμοποιούνται κλασικές μέθοδοι, ξηρά θερμότητα, απορρυπαντικά, κυανούν του μεθυλενίου, καθώς και ριβοφλαβίνη, συσκευές φωτισμού κ.ά. που στοχεύουν απευθείας στο γενετικό υλικό³. Τα πλεονεκτήματα είναι ότι απευθύνεται σε ιούς και βακτήρια, γνωστά και άγνωστα παθογόνα, παράσιτα και γενετικό υλικό κυττάρων³. Εφαρμόζεται κυρίως σε αιμοπετάλια ή πλάσμα, ενώ απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για ευρεία εφαρμογή σε ερυθροκύτταρα⁴.

Η υιοθέτηση στρατηγικών κατάλληλων για τις ανάγκες, την υποδομή και τους πόρους κάθε χώρας είναι καίρια και η αλήθεια είναι ότι στις μέρες μας, σε χώρες με αποτελεσματικά προγράμματα επιλογής αιμοδοτών και δοκιμασιών διαλογής, ο κίνδυνος μετάδοσης επικίνδυνων παθογόνων είναι σημαντικά μικρότερος συγκριτικά με άλλους κινδύνους της καθημερινής ζωής⁵. Ωστόσο, η λοιμώδης απειλή παραμένει, και αφορά βακτηριακή επιμόλυνση,

άγνωστα και αναδυόμενα παθογόνα, περίοδο «παραθύρου», γνωστά παθογόνα για τα οποία δεν υπάρχει μέθοδος ελέγχου και λευκά αιμοσφαίρια.

Απαραίτητες προϋποθέσεις για το χαρακτηρισμό νοσήματος ως μεταδιδόμενου μέσω μετάγγισης είναι η παρουσία του παθογόνου στο αίμα στη διάρκεια ασυμπτωματικής περιόδου, για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε υψηλούς τίτλους, η επιβίωση του κατά την επεξεργασία και αποθήκευση των παραγώγων, η ευαισθησία του λήπτη και κλινικά εμφανής νόσος⁶.

Έχουν αναγνωριστεί ~70 παθογόνα που μπορεί να απειλήσουν την ασφάλεια του αίματος, βακτήρια, παράσιτα, ριόνες, ρικέτσιες και ιοί⁷. Γίνεται υποχρεωτικός έλεγχος διαλογής για τις ηπατίτιδες Β και C, την HIV & HTLV λοίμωξη καθώς και τη σύφιλη και επιπλέον σε επιδημίες, λ.χ. για τον WNV, αλλά είναι πρακτικά αδύνατος για όλα τα παθογόνα. Επίσης, υπάρχει ένα περιθώριο κόστους/οφέλους που πρέπει να συνυπολογισθεί για να επιλεγούν εκείνα που θεωρούνται μεγαλύτερη και σοβαρότερη απειλή, ώστε να ενταχθούν στα υποχρεωτικά ελεγχόμενα.

Σε σχέση με τις εργαστηριακές εξετάσεις, απαιτείται διασφάλιση της ποιότητας, χρησιμοποιώντας ευαίσθητες και ειδικές δοκιμασίες⁶. Για ανίχνευση αντιγόνων και αντισωμάτων χρησιμοποιούνται EIA (Enzyme Immuno Assay), CLIA (Chemiluminescent Immuno Assay), WB (Western Blot), RIBA (Recombinant Immuno Blot Assay) κ.ά. Περαιτέρω, τεχνικές NAT (Nucleic Acid Testing) συμπληρώνουν τον ορολογικό έλεγχο για τα τρία βασικά παθογόνα, HBV, HCV, HIV και μειώνουν την περίοδο «παραθύρου», το χρονικό διάστημα δηλ. μεταξύ της λοίμωξης και της στιγμής που αυτή δύναται να ανιχνευθεί στο εργαστήριο⁸.

Εντούτοις, διαθέσιμες εξετάσεις και προσεκτική επιλογή αιμοδοτών δεν μηδενίζουν τον κίνδυνο. Το διαγνωστικό «παραθύρο» λ.χ. ιογενών λοιμώξεων από HIV, HBV, HCV αρχίζει με φάση έκλειψης, στην οποία ο ιός δεν είναι ανιχνεύσιμος, ακόμη και με πολύ ευαίσθητες NAT⁹. Ο υπολειπόμενος κίνδυνος ορίζεται ως ο εκτιμώμενος κίνδυνος συλλογής δυνητικά μολυσματικής δωρεάς και υπολογίζεται με μαθηματικά μοντέλα βάση διαφόρων παραμέτρων⁹. Γενικά, είναι μεγαλύτερος για HBV συγκριτικά με τους HIV, HCV¹⁰.

Παρά την σημαντική πρόοδο, σε αναπτυσσόμενες χώρες ο κίνδυνος παραμένει υψηλός, είτε γιατί δεν ελέγχονται όλες οι μονάδες και για όλα τα σημαντικά μεταδιδόμενα νοσήματα, είτε γιατί ο έλεγχος δεν γίνεται μέσα σε ένα σύστημα ποιότητας⁶. Επιπρόσθετα, σε χώρες υψηλού εισοδήματος, ο επιπολασμός τους σε αιμοδοτές είναι σημαντικά χαμηλότερος¹¹. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται διαφορές του αιμοδοτικού πληθυσμού, όπως ποσοστό εθελοντών, μη αμειβόμενων αιμοδοτών, της αποτελεσματικότητας του συστήματος εκπαίδευσης και επιλογής, αλλά και των δυνατοτήτων για εργαστηριακό και ποιοτικό έλεγχο¹¹.

Β. ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Σύφιλη

Είναι το πρώτο νόσημα για το οποίο έγιναν εξετάσεις διαλογής αιμοδοτών, τη δεκαετία του 1950¹². Πρόκειται για αρχαία ασθένεια, η ακριβής προέλευση της οποίας παραμένει άγνωστη, ενώ μία από τις επικρατέστερες υποθέσεις, υποστηρίζει ότι μεταφέρθηκε στην Ευρώπη από το πλήρωμα του Κολόμβου¹³. Πριν τη θεραπεία με πενικιλίνη, είχε επιπτώσεις παρόμοιες της HIV λοίμωξης¹³.

Προκαλείται από το *Treponema pallidum*, μη καλλιιεργήσιμη σπειροχαίτη¹³. Η βασική οδός μετάδοσης είναι μέσω σεξουαλικής επαφής¹³. Μετά τον ενοφθαλμισμό του, συνήθως στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, το τρεπόννημα διαχέεται μέσω των λεμφαγγείων και του αίματος σε διάφορα όργανα, όπου μπορεί να καθιερώσει επίμονη, ακόμη και δια βίου, λοίμωξη¹³. Μπορεί επίσης να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο με επακόλουθο συγγενή σύφιλη¹³.

Η φυσική πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια εξέλιξη διαιρεμένη σε στάδια: πρωτογόνου, δευτερογόνου, λανθάνουσα και τριτογόνου σύφιλη¹³. Ακόμη και χωρίς θεραπεία, πρωτογενείς και δευτερογενείς βλάβες επιλύονται και η λοίμωξη εισέρχεται στη «λανθάνουσα» φάση, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις αλλά με δυνατότητα μετάδοσης, τόσο από μολυσμένες μητέρες όσο και υποψήφιους αιμοδότες¹³. Σε μετά-μετάγχιση σύφιλη δεν αναμένονται όλα τα στάδια, η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 4 εβδ. έως 4 μήνες και ο λήπτης συνήθως εκδηλώνει μία τυπική δευτερογενή έξαρση¹⁴.

Τα στοιχεία δείχνουν ότι από το 2010, η σύφιλη αυξάνεται ξανά στην Ευρώπη, φθάνοντας το ανώτατο όριο του 7,1/100.000 πληθυσμού το 2017. Ειδικότερα για την Ελλάδα, παρατηρήθηκε αύξηση από 2,2 σε 3,2/100.000 το 2016¹⁵. Η ανοδική τάση αποτυπώθηκε και στον αιμοδοτικό πληθυσμό με αύξηση κατά 6% των τρεπονηματικών ή έναντι καρδιολιπίνης αντισωμάτων¹⁶.

Ωστόσο, μετά την ευρεία εφαρμογή του ελέγχου των αιμοδοτών και της ψύξης των προϊόντων, μετά-μετάγχιση σύφιλη είναι εξαιρετικά σπάνια¹³. Το τρεπόννημα είναι ευαίσθητο στο κρύο και ο κίνδυνος από αίμα ή πλάσμα αποθηκευμένο για > 72h είναι πολύ χαμηλός, ενώ μεγαλύτερος είναι για παράγωγα, όπως τα αιμοπετάλια, που αποθηκεύονται σε θερμοκρασίες >20°C⁶. Υπάρχουν αναφορές, μεταξύ των οποίων, μία στην Γκάνα περιγράφει ορομετατροπή σε παιδί μετά μετάγχιση μονάδας, η οποία δεν είχε ελεγχθεί και πιθανόν χρειαζόταν μεγαλύτερη περίοδο ψύξης¹⁷.

HBV (Hepatitis B Virus)

Η ηπατίτιδα Β, αναδείχθηκε ως σοβαρός κίνδυνος της μετάγχισης, ήδη από το 1943, σε επιζώντες του Β΄ Πα-

γκοσμίου Πολέμου¹⁸. Η μεγάλη ανακάλυψη έγινε το 1963, όταν οι B. Blumberg και συν., ερευνώντας γενετικό πολυμορφισμό πρωτεϊνών του ορού, ανακάλυψαν ένα νέο αντιγόνο σε Αυστραλό ιθαγενή¹⁸. Το αντιγόνο αυτό χρησίμευσε για την πρώτη εξέταση διαλογής των αιμοδοτών για ηπατίτιδα το 1971, καθώς και για ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό εμβόλιο, διαθέσιμο από το 1982^{10,18}.

Παρά την ανάπτυξη εμβολίου, παραμένει σοβαρό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο¹⁹. Το 2015, 257 εκατ. ήταν τα άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β, τα δύο τρίτα αυτών στον Δ. Ειρηνικό και την Αφρικανική ήπειρο¹⁹. Η Ελλάδα ανήκει στις περιοχές μικρής προς ενδιάμεση ενδημικότητας (0,29-2,6%)^{20,21}.

Το αίτιο της ηπατίτιδας Β, ο HBV, είναι μερικώς διπλής έλικας DNA ιός, από τους μικρότερους ιούς με περίβλημα²². Προσβάλλει κυρίως τα ηπατοκύτταρα, χωρίς όμως να είναι ιδιαίτερα κυτταροπαθογόνος^{23,24}. Η φλεγμονή, η ίνωση και η κίρρωση είναι συνέπειες της ανοσιακής απάντησης²³. Τόσο σε πρώιμα στάδια όσο και χρόνια λοίμωξη, ο ιός δύναται να επάγει ανοσολογική ανοχή και έτσι εξηγείται απουσία συμπτωμάτων σε υψηλό ποσοστό ασθενών²⁵.

Μια ιδιαιτερότητα του είναι ότι περιλαμβάνει ενδιάμεσο στάδιο χρήσης RNA, ως μήτρα για σύνθεση DNA, μέσω αναστροφής μεταγραφάσης²³. Η υψηλή πιθανότητα σφάλματος του ενζύμου, το οποίο όπως και τα αντίστοιχα ένζυμα των ρετροϊών, δε διαθέτει μηχανισμό διόρθωσης, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία γενετικών παραλλαγών²⁶. Ωστόσο, ανεξάρτητα από το ρυθμό εμφάνισης μεταλλάξεων, ο ρυθμός με τον οποίο καθίστανται σταθερές είναι χαμηλότερος των HIV και HCV²⁷.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό του HBV είναι ότι συντηρεί το γενετικό του υλικό, δεν απεκκρίνονται δηλ. όλα τα νουκλεοκαψίδια από το ηπατοκύτταρο, αλλά το επαναμολύνουν με αποτέλεσμα παραμονή της μεταγραφικής μήτρας (circular covalently closed DNA), ακόμη και μετά την ορολογική κάθαρση, μέχρι και τη φυσιολογική απόπτωση των ηπατοκυττάρων²³. Ως επακόλουθο, η ανοσοκαταστολή λ.χ. από υψηλές δόσεις κορτιζόνης, χημειοθεραπεία κ.ά. οδηγεί σε ορομετατροπή και επανενεργοποίηση του²⁸.

Ακόμη μια ιδιομορφία του HBV είναι ότι, εκτός από τα πλήρη σφαιρικά σωματίδια του Dane, στον ορό των πασχόντων παρατηρούνται σφαιρικά και νηματοειδή σωματίδια, μόνο από HBsAg χωρίς ιϊκό DNA^{29,30}. Αυτό οφείλεται σε υπερπαραγωγή του HBsAg, σε πολύ μεγαλύτερη ποσότητα απ' ότι πραγματικά χρειάζεται, γεγονός που το καθιστά εξαιρετικά ευαίσθητο δείκτη, παραπλήσιο της NAT³¹.

Το δύσκολο για την αιμοδοσία είναι ότι οξεία και χρόνια λοίμωξη, χαρακτηρίζονται από απουσία συμπτωμάτων σε υψηλό ποσοστό³². Η περίοδος επώασης, αν τελικά εμφανισθούν, κυμαίνεται σε 8-12 εβδ.³². Σπάνια, < 1%, εμφανίζεται με κεραυνοβόλο μορφή και αυξημένη θνητότητα, ενώ πολλές αδιάγνωστες υποκλινικές λοιμώξεις αποκαλύ-

πτονται από παρουσία δεικτών παρελθούσας ή χρόνιας λοίμωξης²⁴.

Επιπρόσθετα, όσο νεότερο το άτομο τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για χρόνια λοίμωξη²⁵. Έτσι, μετάπτωση σε χρονιότητα είναι κοινή σε νεογνά και μικρά παιδιά, αλλά < 5% σε ενήλικες²⁴. Οι χρόνιοι φορείς πρέπει να παρακολουθούνται, διότι υπάρχει το ενδεχόμενο ανάπτυξης κίρρωσης ή ΗΚΚ^{22,33}.

Ο HBV διασπείρεται με διαδερμική ή βλεννογονική έκθεση σε αίμα και σωματικά υγρά, συμπεριλαμβανομένου του σιέλου, της εμμήνου ρύσεως, των κολπικών εκκρίσεων και του σπέρματος²². Σημαντική είναι η οριζόντια ενδοοικογενειακή διασπορά, ιδίως μεταξύ παιδιών, ενώ κάθετη μετάδοση είναι ο πιο συνηθισμένος τρόπος μετάδοσης σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας²².

Αναφορικά με τη χώρα μας, η επίπτωση μειώθηκε από το 1998 και μετά, με την ένταξη του εμβολίου στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών και μάλιστα στην ηλικιακή ομάδα 0-14, το έτος 2011 μηδενίστηκε²¹. Τα περισσότερα περιστατικά, κατά τα έτη 2004-2011, καταγράφονται σε αλλοδαπή υπηκοότητα²¹. Η επίπτωση μεταξύ 1996-2016 μειώθηκε και στον αιμοδοτικό πληθυσμό, όπως φαίνεται από τη διαχρονική παρακολούθηση οροεπικράτησης του HBsAg 16.

Το εργαστηριακό προφίλ της λοίμωξης παρουσιάζει πολυπλοκότητα. Από τους διάφορους δείκτες, στον υποχρεωτικό έλεγχο των αιμοδοτών περιλαμβάνονται τα HBsAg και HBV-DNA. Το HBsAg αποτελεί και τον σημαντικότερο ορολογικό δείκτη που πιστοποιεί την παρουσία λοίμωξης²². Σήμερα ανιχνεύεται με EIA/CLIA. Θετικοποιείται σε 4-8 εβδ. και εξαφανίζεται σε 6 μήνες, ενώ παραμονή του δείχνει μετάπτωση σε χρονιότητα^{22,34}. Το HBV-DNA, μέτρο του ιικού φορτίου, αντανακλά αναπαραγωγή του ιού και προσδιορίζεται με NAT²².

Η εξέταση anti-HBc εισήχθη ως υποκατάστατο για NANB (Non A Non B) ηπατίτιδα, σήμερα ηπατίτιδα C, καθώς και για HIV λοίμωξη, πριν την ανάπτυξη κατάλληλων εξετάσεων^{12,18,35}. Γίνεται επίσης με EIA/CLIA και ανίχνευση anti-HBc υποδηλώνει προηγούμενη έκθεση, ενώ IgM anti-HBc πρόσφατη λοίμωξη²². Χρησιμοποιήθηκε κυρίως πριν την εισαγωγή NAT, ως ο μόνος θετικός δείκτης την περίοδο εξαφάνισης του HBsAg και πριν την εμφάνιση του anti-HBs³⁴.

Άλλοι δείκτες είναι το anti-HBs, δείκτης ανοσίας και σε επιτυχή εμβολιασμό, καθώς και τα HBeAg, anti-HBe, σε σχέση με τη μεταδοτικότητα και το τέλος της οξείας φάσης αντίστοιχα²². Το πρώτο που ανιχνεύεται είναι HBV-DNA, αμέσως μετά HBsAg, IgM anti-HBc αργότερα και ακολουθεί περίοδος στην οποία μόνος ανιχνεύσιμος δείκτης είναι το anti-HBc²².

Σε ό,τι αφορά την πορεία της χρόνιας λοίμωξης είναι αρκετά περίπλοκη, με 5 φάσεις, ανάλογα με την παρουσία HBeAg, τα επίπεδα HBV-DNA, ALT και την ύπαρξη ή όχι

φλεγμονής στον ηπατικό ιστό²⁴. Δεν θα περάσουν όλοι οι ασθενείς από κάθε φάση, συμπεριλαμβανομένης της ύφεσης, ενώ σε 0,5-2% ανά έτος ενδέχεται να παρατηρηθεί κάθαρση του HBsAg²².

Η HbsAg(-) φάση γνωστή και ως «λανθάνουσα HBV λοίμωξη» (Occult Hepatitis B Infection-Obi) αφορά αρνητικοποίηση του HBsAg και παρουσία anti-HBc με ή χωρίς anti-HBs²⁹. Χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα ALT και χαμηλό ή μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA στον ορό που ανιχνεύεται όμως στον ηπατικό ιστό^{29,32}.

Παράγωγα από δότες με Obi μεταδίδουν τον HBV σε συχνότητα ~3%, ενώ παρουσία anti-HBs, παρεμποδίζει τη μετάδοση⁹. Επιπλέον έλεγχος για anti-HBc, μπορεί μειώσει να τον κίνδυνο σε χώρες χαμηλού επιπολασμού, αλλά οδηγεί σε απώλεια μεγάλου αριθμού αιμοδοτών σε ενδημικές χώρες. Ωστόσο, ικανοποιητικό επίπεδο ασφάλειας φαίνεται να επιτυγχάνεται με ευαίσθητες NAT σε μονήρη δείγματα³⁶.

HCV (Hepatitis C Virus)

Η ηπατίτιδα C, φλεγμονώδης νόσος του ήπατος που προκαλείται από τον HCV, ήταν γνωστή ως NANB ηπατίτιδα στο 6% των μεταγγιζόμενων τη δεκαετία του 1970, μέχρι και την ανακάλυψη του ιού το 1989³⁵. Οι δοκιμασίες ανίχνευσης και οι ασφαλέστερες πρακτικές σε PWID (Persons Who Inject Drugs) βοήθησαν στον έλεγχο της λοίμωξης³⁷.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, 71 εκατ. ήταν τα άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C το 2016, τα περισσότερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος³⁸. Ο επιπολασμός, σε σύγκριση με τον HBV, είναι χαμηλότερος, αλλά περισσότερο ετερογενής, με την περιοχή της Α. Μεσογείου να πλήττεται ιδιαίτερα^{19,38}. Ειδικά για τη χώρα μας, η χρόνια λοίμωξη υπολογίζεται σε ~ 1,9%²¹.

Ο HCV είναι ssRNA (single stranded RNA) ιός με περίβλημα και αντιγόνο core²⁷. Χαρακτηρίζεται από γενετική ετερογένεια με 6 διακριτούς γονότυπους που διαφέρουν σε γεωγραφικές κατανομές, αντιγονικότητα και κλινικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της ανταπόκρισης στη θεραπεία^{6,37}.

Μεταδίδεται όπως και ο HBV παρεντερικά, κυρίως μέσω ενέσιμων ναρκωτικών, μη ασφαλούς περίθαλψης ή μη ελεγχμένων προϊόντων αίματος, ενώ η σεξουαλική μετάδοση είναι σπανιότερη^{38,39}. Αν και στο παρελθόν, η μετάγγιση ήταν κοινός τρόπος μετάδοσης και άτομα με νόσο που απαιτούσε πολλαπλές μεταγγίσεις ήταν ιδιαίτερα εκτεθειμένα, σήμερα ο υπολειπόμενος κίνδυνος φαίνεται να είναι σημαντικά μικρότερος του HBV^{10,40,41}.

Η οξεία λοίμωξη, όπως και με τον HBV, σπάνια συνδέεται με σοβαρές εκδηλώσεις. Αντίθετα όμως με αυτόν, εξαιτίας του υψηλού ρυθμού αναπαραγωγής και μεταλλάξεων αλλά και της ικανότητας του ιού να εξαντλεί την ανοσοαπόκρι-

ση, ένα μεγάλο ποσοστό 75-85%, θα αναπτύξει χρόνια λοίμωξη^{35,42}. Δεδομένου ότι η οξεία λοίμωξη είναι ήπια, χρόνια ηπατίτιδα C συχνά παραμένει αδιάγνωστη³⁵. Χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση και εντός 20 ετών να εξελιχθεί τελικά σε κίρρωση με κίνδυνο ΗΚΚ^{10,35,37}.

Εντούτοις, απουσία σταθερής ενδοκυττάριας δεξαμενής καθιστά δυνατή την ιϊκή κάθαρση³⁴. Έτσι, τα νεότερα, από του στόματος απευθείας δρώντα αντιϊκά, επιτυγχάνουν εκρίζωση > 90%³⁴. Βρισκόμαστε επομένως σε μια πιο αισιόδοξη εποχή για τον έλεγχο του HCV, ενώ παράλληλη προσπάθεια για ανάπτυξη εμβολίου αναμένεται να συμπληρώσει τις νεότερες θεραπείες σε ό,τι αφορά την πρόληψη^{35,39}.

Η μετά την ανακάλυψη του ιού επίπτωση, μειώθηκε και στη χώρα μας²¹. Σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου και τη γεωγραφική κατανομή ισχύουν όσα αναφέρθηκαν για την ηπατίτιδα B21. Παρατηρείται ωστόσο αυξημένη επίπτωση στις ηλικιακές ομάδες 25-44 έτη σε PWID, αλλά και > 64, πιθανόν λόγω χειρουργικής επέμβασης, μετάγγισης ή οδοντιατρικής εργασίας πριν το 1992²¹. Όπως αναμένεται, ο επιπολασμός στους αιμοδότες είναι χαμηλότερος με τα στοιχεία μεταξύ 1996-2016 να δείχνουν μείωση οροεπικράτησης anti-HCV από 0,19 σε 0,02%¹⁶.

Σε ό,τι αφορά τις εξετάσεις των αιμοδοτών, έγινε δυνατή από το 1990 ανίχνευση anti-HCV10. Σήμερα προσδιορίζονται με EIA/CLIA. Επιπλέον γίνεται NAT με RT-PCR ή TMA (Transcription Mediated Amplification) που είναι θετική πολύ νωρίτερα σε σχέση με τα αντισώματα, τα οποία εμφανίζονται μετά την πάροδο 2 μηνών⁶. Εντέλει όμως, τα HCV-RNA(+)/anti-HCV(-) δείγματα σε αιμοδότες δεν είναι πολλά, ενδεχομένως διότι η επίπτωση σε αυτούς είναι εξαιρετικά μικρή¹⁶.

HIV (Human Immunodeficiency Virus)

Ο HIV ανακαλύφθηκε το 1983 σχεδόν ταυτόχρονα από τους Gallo στις ΗΠΑ και Montagnier στη Γαλλία και αναγνωρίστηκε ως αίτιο του AIDS το 1984^{12,18}. Σε ό,τι αφορά την προέλευσή του πιθανολογείται το Κονγκό. Εμφανίστηκε στις ΗΠΑ τέλη του '70 και ως τα τέλη του 1982 αναδείχθηκε ο σοβαρότερος κίνδυνος που απειλούσε εκ νέου την ασφάλεια του αίματος μετά τον περιορισμό της μετά-μετάγγιση ηπατίτιδας, με πιθανότητα μετάδοσης στο San Francisco, το επίκεντρο της επιδημίας, 1,1%^{18,42}.

Το μόνο θετικό αποτέλεσμα της τραγωδίας του AIDS ήταν η υιοθέτηση ενός νέου προτύπου στη μεταγγισιοθεραπεία, δηλ. της αρχής της προφύλαξης, η οποία απαιτεί προληπτική λήψη μέτρων ακόμη και αν η σχέση αιτίας/αποτελέσματος δεν έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά, καθώς έγινε φανερό ότι η παροχή ασφαλούς αίματος παραμένει ευάλωτη σε κάθε αναδυόμενο, δυνητικά θανατηφόρο παράγοντα ο οποίος, όπως ο HIV, έχει μακρά ασυμπτωματική φάση^{18,43}.

Έχουν αναγνωρισθεί δύο κύρια είδη. Ο HIV-1 περιλαμβάνει

4 κύριες ομάδες (M,O,N,P). Η ομάδα M (Major) έχει παγκόσμια εξάπλωση και ευθύνεται για το 99% των λοιμώξεων, ενώ οι άλλες προκαλούν λίγες λοιμώξεις, κυρίως στην Αφρική^{42,44}. Ο HIV-2 είναι σπάνιος και περιορίζεται στη Δ. Αφρική και Ινδία⁴².

Ο HIV, θετικής πολικότητας ssRNA ιός με περίβλημα ανήκει στους ρετροϊούς⁴². Είναι σύνθετος ιός, με ανάστροφη μεταγραφάση και ιντεγκράση, ενώ οι γλυκοπρωτεΐνες gp120, gp41, gp160 είναι σημαντικά εξωτερικά πρωτεϊνικά μόρια^{42,45}. Στόχος του είναι τα CD4+ T-κύτταρα²⁷. Μετά την είσοδο στο κύτταρο, το ιϊκό RNA μετατρέπεται σε διπλής έλικας DNA και ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου, όπου είτε μεταφράζεται είτε παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση^{27,42}.

Ο υψηλός ρυθμός σφάλματος κατά τα στάδια αναπαραγωγής, με αμελητέο διορθωτικό έλεγχο, αλλά και ο διαγονιδιακός ανασυνδυασμός υπό τη διαρκή πίεση επιλογής προκειμένου να διαφύγει της ανοσίας, συμβάλλουν σημαντικά στην τάση του για γενετική διαφοροποίηση^{27,42}. Έτσι, εντός ενός μολυσμένου ατόμου, μπορεί να αναπτυχθεί πλήθος «υπότυπων», αλλά και πολλαπλές μολύνσεις, ενώ χαρακτηριστικό γνώρισμα του ιού είναι η μετά τη μόλυνση, δια βίου λοίμωξη^{10,42,44}.

Η μετάδοση γίνεται κυρίως με σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου, σε MSM (Men having Sex with Men) ή άτομα με πολλαπλούς συντρόφους, ενώ αρκετά υψηλή είναι και η κάθετη μετάδοση⁴⁷. Προφανώς μεταδίδεται και παρεντερικά σε PWID και παλαιότερα, πριν από την αναγνώριση του, με μετάγγιση. Δεδομένου ότι η μέσω του αίματος μετάδοση, εξαρτάται από τη «δόση», ο κίνδυνος από μολυσματική δωρεά είναι πολύ υψηλός¹⁰. Ωστόσο το AIDS είναι κατά κύριο λόγο ΣΜΝ, και η μετάγγιση δεν έπαιξε τον σημαντικότερο ρόλο στην εξάπλωση του.

Στα τέλη του 2018, τα άτομα με HIV λοίμωξη ήταν 39,7 εκατ.⁴⁸. Το βάρος της επιδημίας ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των χωρών, με την Αφρική να βάλλεται πιο σοβαρά⁴². Προγράμματα πρόληψης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι πολύ σημαντικά και αύξηση της ART μεταξύ 2010-2017, υπολογίζεται ότι απέτρεψε 1,4 εκατ. περιγεννητικές λοιμώξεις⁴⁹. Η λοίμωξη αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και για την Ευρώπη⁵⁰. Στη χώρα μας, οι νέες διαγνώσεις, την περίοδο 2010-2018, ήταν 4,8-9,2/100.000 πληθυσμού, ενώ παρατηρήθηκε μια σημαντική, κατά 8,5%, ετήσια μείωση οροθετικότητας σε αιμοδότες.^{16,51,52}

Η περίοδος επώασης, στο ~60% των πρόσφατα προσβεβλημένων ατόμων, είναι 2-4 εβδομάδες⁴². Τα πρώτα συμπτώματα είναι ήπια και μοιάζουν με κοινό κρυολόγημα, ενώ ο ιός κυκλοφορεί εκτός των κυττάρων και μπορεί να μεταδοθεί κατά την περίοδο «παραθύρου»⁴². Η περίοδος με μείωση των CD4+ είναι παρατεταμένη, έως ότου εκδηλωθεί το AIDS, το οποίο, σε μια δεκαετία, επιφέρει το θάνατο⁴². Ωστόσο, συνδυασμένη ART, άλλαξε την πορεία της νό-

σου, με τους ασθενείς να έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής και προσδόκιμο επιβίωσης του γενικού πληθυσμού^{42,46}.

Ο εργαστηριακός έλεγχος των αιμοδοτών εφαρμόστηκε πρώτη φορά το 1985^{9,42}. ΕΙΑ 3ης γενιάς, ανιχνεύουν IgG και IgM αντισώματα έναντι και των δύο τύπων, με περίοδο «παραθύρου» 3 εβδ. Η WB επιβεβαιώνει το θετικό αποτέλεσμα ΕΙΑ, ενώ προσπάθεια για περαιτέρω μείωση του παραθύρου έγινε αρχικά με ανίχνευση του p24 Ag σε ΕΙΑ 4ης γενιάς και αργότερα με NAT, με αποτέλεσμα σημαντική μείωση του υπολειπόμενου κινδύνου μολυσματικής δωρεάς^{10,12,42}.

HTLV (Human T-cell Lymphotropic Virus)

Ο HTLV-I ήταν ο 1ος ανθρωπίνος ογκογόνος ρετροϊός που απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε το 1978. Ο 2ος ήταν ο HTLV-II, το 1982, και γι' αυτό ο HIV, ο 3ος κατά σειρά ρετροϊός που ανακαλύφθηκε, ονομάστηκε αρχικά HTLV-III^{10,12,42,53}. Οι HTLV-I/II είναι όμοιοι γενετικά ssRNA ιοί, με περίβλημα και ανάστροφη μεταγραφάση. Κατά κανόνα δεν κυκλοφορούν ελεύθεροι στο αίμα, αλλά βρίσκονται εντός των λευκών αιμοσφαιρίων, κυρίως των λεμφοκυττάρων^{42,53}.

Η HTLV-I λοίμωξη, αν και επικεντρωμένη σε συγκεκριμένες περιοχές, αφορά περίπου 20-40 εκατ. άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο⁵³. Ενδημεί στην Αφρική, Κ. και Ν. Αμερική, Καραϊβική και Αυστραλία^{9,11,42}. Επίσης, ~1 εκατ., έχουν μολυνθεί στην Ιαπωνία^{10,12,53}. Ο HTLV-II είναι λιγότερο διαδεδομένος, περιορίζεται σε αυτόχθονες της Αμερικής, φυλές της Αφρικής και PWID σε ΗΠΑ, Βραζιλία και Ευρώπη^{10,12,42}.

Σχετικά με τη σύνδεση με νοσήματα, ο HTLV-I αποδείχθηκε αιτιολογικός παράγοντας για δύο καλά καθορισμένες ασθένειες, της ATLL (Adult T-cell Leukemia-Lymphoma) και της HAM (HTLV-Associated Myelopathy) ή TSP (Tropical Spastic Paraparesis)^{10,12,42}. Και οι δύο απαντούν σε μικρό ποσοστό (2-4%) των ατόμων που έχουν μολυνθεί και εκδηλώνονται μετά 20-30 χρόνια^{53,54}. Για τον HTLV-II, πιθανολογείται HAM, αλλά όχι αποδεδειγμένα^{12,42}.

Σε ό,τι αφορά την ATLL, πρόκειται για πολύ επιθετική κακοήθεια με υψηλή θνητότητα και προσδόκιμο επιβίωσης ένα έτος⁵⁴. Χαρακτηριστικά είναι τα άτυπα κακοήγη λεμφοκύτταρα με πυρήνα σε σχήμα τριφυλλίου "flower cells"^{42,54}. Ωστόσο, μόνο 1-3% καταλήγει σε ATLL, σπάνια μετά-μετάγγιση⁴².

Η HAM είναι χρόνια νόσος του ΚΝΣ, με σπαστική παραπάρεση και διαταραχές αισθητικότητας^{45,50}. Πρόκειται για απομυελίνωση, εν μέρει ανοσοεπαγόμενη, δεδομένου ότι χαρακτηρίζεται από έντονη διήθηση με CD8+ T-κύτταρα⁵³. Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, αλλά όπως και η ATLL, αφορά μικρό ποσοστό, 0,25-3,8%, των ατόμων που μολύνονται⁵³.

Ο HTLV-I μεταδίδεται παρεντερικά, αν και όχι τόσο αποτελεσματικά συγκριτικά με τους HBV, HCV και HIV^{9,42}. Αναδρομικές μελέτες σε άτομα που μεταγγίστηκαν από μη διαγνωσμένους αιμοδότες έδειξαν ότι δεν μολύνονται όλοι οι λήπτες, και επιπλέον ότι σπάνια αναπτύσσουν νόσο⁵⁵. Η μετάδοση αποδίδεται κυρίως σε κυτταρικά στοιχεία, ενώ δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση για πλάσμα ή προϊόντα του^{9,42}. Φαίνεται ότι μεταδίδεται πιο συχνά σε PWID, ενώ κάθετη μετάδοση ιδίως μέσω του μητρικού γάλακτος είναι ιδιαίτερα συχνή σε ενδημικές χώρες^{10,42}. Τέλος είναι πιθανή μετάδοση με σεξουαλική επαφή κυρίως μέσω μολυσμένων λεμφοκυττάρων του σπέρματος⁴².

Αν και ανίχνευση anti-HTLV-I/II σε αιμοδότες είναι εξαιρετικά σπάνια στη χώρα μας, με συχνότητα που παραμένει σχεδόν σταθερή, ~0,001%, η σοβαρότητα της νόσου είναι που καθιέρωσε από το 2003 υποχρεωτικό τον έλεγχο αιμοδοτών¹⁶. Anti-HTLV-I/II προσδιορίζονται με ΕΙΑ (1988) και WB ως επιβεβαιωτική μέθοδο¹⁰.

Γ. ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ

CMV (Cytomegalovirus)

Πρόκειται για DNA ιό με περίβλημα, της οικογένειας των ερπητοϊών, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων, η παραμονή σε λανθάνουσα κατάσταση για μεγάλα διαστήματα^{10,56}. Βρίσκεται σε σίελο, ούρα, αίμα, σπέρμα, κολπικά υγρά, κόπρανα και μητρικό γάλα μολυσμένων ατόμων⁵⁷. Μεταδίδεται με στενή επαφή, από τη μητέρα στο κύημα, μεταμόσχευση οργάνων και μετάγγιση¹⁰.

Σε ανοσοϊκανά άτομα μπορεί να προκαλέσει ήπια συμπτωματολογία που μοιάζει με κοινό κρυολόγημα αλλά συνήθως δεν εμφανίζεται κανένα σύμπτωμα, η λοίμωξη περνάει απαρατήρητη και ο ιός παραμένει εφ' όρου ζωής, κρυμμένος κυρίως στα μονοκύτταρα^{10,57}. Υπολογίζεται ότι 50-80% όλων των ενηλίκων έχει μολυνθεί¹⁰.

Σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή λοίμωξη βρίσκονται ανοσοκατεσταλμένοι, έμβρυα που λαμβάνουν ενδομήτρια μετάγγιση, ελλιποβαρή και πρόωρα νεογνά¹⁰. Ειδικότερα, μπορεί να εκδηλωθεί με πνευμονία, γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα και αμφιβληστροειδίτιδα^{56,57}. Πρόσφατη λοίμωξη κατά το 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη με 10-15% των νεογνών να καταλήγουν μετά τον τοκετό, ενώ εκείνα που επιβιώνουν παρουσιάζουν απώλεια ακοής, όρασης, διανοητική υστέρηση και νευρολογικά προβλήματα⁵⁶.

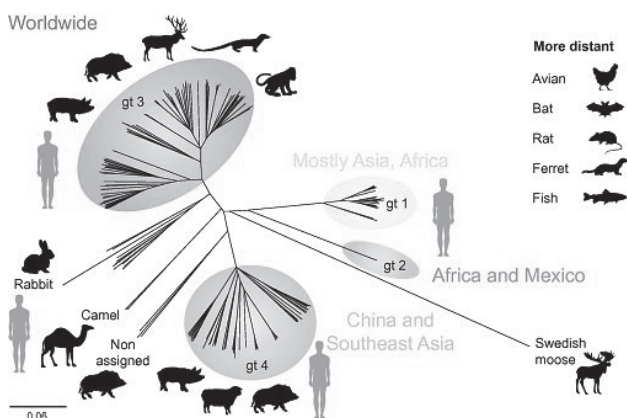
Για πρόληψη της μετάδοσης μέσω μετάγγισης, εφαρμόζονται δύο στρατηγικές, χορήγηση οροαρνητικών ή λευκαφαιρεμένων παραγώγων¹⁰. Θεωρούνται εξίσου αποτελεσματικές, αλλά και με τις δύο παραμένει 1-4% κίνδυνος σε πολύ πρόωμη λοίμωξη¹⁰. Υπάρχει δηλαδή, ένα στάδιο ιαιμίας, στο οποίο βρίσκεται ελεύθερος ιός στο αίμα και επομένως η λευκαφαίρεση δεν θα βοηθήσει, ούτε όμως

θα έχουν αναπτυχθεί αντισώματα για να εντοπιστούν οι μολυσματικές δωρεές¹⁰.

HEV (Hepatitis E Virus)

Η ύπαρξη NANB ιού ηπατίτιδος μεταδιδόμενου δια της κοπρανοστοματικής οδού πιθανολογείται, κατά τη διερεύνηση επιδημιών στην Ινδική χερσόνησο, πολύ πριν την απομόνωση του HEV το 1983⁵⁸. Είναι ss-RNA ιός χωρίς περίβλημα, κοινό αίτιο οξείας αυτοπεριοριζόμενης ηπατικής νόσου σε αναπτυσσόμενες χώρες. Εντούτοις, τελευταία αναγνωρίζεται ως κίνδυνος δημόσιας υγείας και για τον δυτικό κόσμο⁵⁸.

Έχουν αναγνωρισθεί αρκετοί γονότυποι με διαφορές σε γεωγραφική κατανομή, υπόδοχα, οδό μετάδοσης και βαρύτητα της νόσου (εικ.2). Οι γονότυποι 1 και 2 προσβάλλουν αποκλειστικά τον άνθρωπο και είναι ενδημικοί σε Ν. Ασία, Κ. Αμερική και Αφρική, όπου προκαλούν υδατογενείς ή τροφιμογενείς επιδημίες ήπιας οξείας ηπατίτιδας⁵⁸.



Εικόνα 2: Φυλογενετική σχέση ιών ηπατίτιδας E σε διάφορους ξενιστές. Ενώ οι γονότυποι 1 και 2 (gt 1 και 2) περιορίζονται σε ανθρώπους και ενδημικές περιοχές, οι 3 και 4 (gt 3 και 4) ανευρίσκονται σε πολλά ζωικά είδη. Ο γονότυπος 3 ανευρίσκεται σε χοίρους, αγριογούρνα, ελάφια, κ.ά. και ο 4 σε χοίρους, αγριόχοιρους και πρόβατα. Στελέχη καμήλας μπορεί επίσης να μολύνουν τον άνθρωπο. Διαθέσιμο από: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827816300113#f0005>. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

Οι γονότυποι 3 και 4 επιπολάζουν σε αναπτυγμένες χώρες και προκαλούν σποραδικά κρούσματα, με τον 3 να κυριαρχεί σε Ευρώπη και ΗΠΑ⁵⁸. Ανευρίσκονται σε οικόσιτα και άγρια ζώα, μεταδιδόμενοι στον άνθρωπο κυρίως με κατάποση ιικών σωματιδίων, ειδικά μέσω ατελώς μαγειρεμένου χοιρινού κρέατος^{59,60}. Ο κίνδυνος μετάδοσης από ασθενή σε ασθενή δεν είναι σαφώς προσδιορισμένος, ενώ έχει περιγραφεί σεξουαλική μετάδοση μεταξύ MSM και μέσω μετάγγισης^{58,61}.

Το πρόβλημα σε σχέση με την αιμοδοσία και για την γι' αυτή τη λοίμωξη, είναι ότι διαδράμει συνήθως ασυμπτωματικά⁶². Μη ειδικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν μετά επώαση 15-60 ημερών, οξεία ηπατική ανεπάρκεια σπάνια και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα πιο συχνά σε εγκυμοσύνη^{59,62}. Σε ό,τι αφορά τη βαρύτητα της νόσου από τους γονότυπους 3, 4 το νόσημα αυτοιάται⁵⁸. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα ωστόσο, υπάρχει κίνδυνος μετάπτωσης σε χρόνια ηπατίτιδα. Αν και υπάρχει εμβόλιο, είναι αδειοδοτημένο μόνο στην Κίνα^{58,60}.

Η ορολογική διάγνωση βασίζεται σε ανίχνευση IgM και αυξανόμενους τίτλους IgG αντισωμάτων⁶³. Επειδή τα IgM μπορεί να επιδεικνύουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, ενώ ανίχνευση μόνο IgG δείχνει αποδραμούσα λοίμωξη, η ανίχνευση HEV-RNA είναι περισσότερο αξιόπιστος δείκτης για έλεγχο διαλογής αιμοδοτών αλλά και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς⁶³. Ανιχνεύεται περίπου 3 εβδ. μετά τη μόλυνση και λίγο πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, αν υπάρχουν⁶³.

Η εκτίμηση για την Ευρώπη είναι ότι ο επιπολασμός ποικίλει ακόμη και μεταξύ ιδίων κρατών, ενώ μελέτες σε αιμοδότες δείχνουν κατά περιοχές, όχι αμελητέα ποσοστά οροθετικότητας ή και ιαιμίας⁶⁴. Παρόλο που η μετάδοση μέσω μετάγγισης έχει τεκμηριωθεί, χρειάζεται εκτίμηση κόστους/οφέλους, καθώς ο κίνδυνος υπερβαίνει τον ετήσιο διατροφικό, μόνο όταν μεταγγίζονται > 13 παράγωγα αίματος⁶⁵. Επίσης, δεν μεταδίδουν όλα τα HEV-RNA(+) παράγωγα τον ιό, αλλά ~42%, ανάλογα με το ιικό φορτίο του δότη και το ανοσολογικό προφίλ του λήπτη⁶⁶. Ο έλεγχος πλάσματος για κλασματοποίηση είναι περισσότερο σημαντικός, μιας και μία αιμοδοσία μολύνει χιλιάδες λήπτες, ενώ δεν υπάρχει αποτελεσματικός τρόπος αδρανοποίησης του ιού.

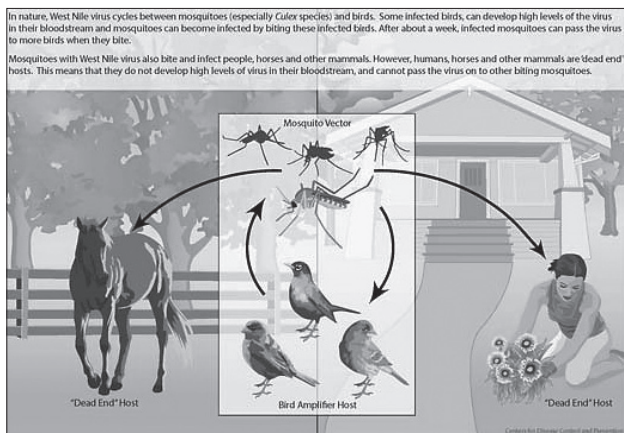
Οι στρατηγικές για την ασφάλεια του αίματος εξαρτώνται από την επιδημιολογική εκτίμηση του κινδύνου σε κάθε χώρα⁶⁴. Επομένως, εφαρμόζονται πολλές πρακτικές, όπως καθολικός έλεγχος ή επιλεκτικά μονάδων για ανοσοκατεσταλμένους, έλεγχος πλάσματος για κλασματοποίηση ή και μη εφαρμογή ελέγχου⁶⁴. Στην Ελλάδα, η εκτίμηση του κινδύνου είναι υπό αξιολόγηση⁶⁴. Μια αναδρομική μελέτη για τον προσδιορισμό του επιπολασμού στον αιμοδοτικό πληθυσμό έδειξε χαμηλότερη οροθετικότητα σε σύγκριση με άλλα Ευρωπαϊκά κράτη, όμως με αυξανόμενη τάση, ενώ δεν έχουν εξαχθεί ακόμη τα τελικά συμπεράσματα⁶⁴.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι, όταν ένας ιός διασπείρεται κυρίως μέσω κοινών οδών, δεν είναι απαραίτητο να γίνει ασφαλής η μετάγγιση και ενδεχομένως πρέπει να ληφθούν γενικότερα μέτρα προστασίας από μια ζωνόση⁴³. Από την άλλη πλευρά, οι υπηρεσίες αιμοδοσίας έχουν την ευθύνη να παρέχουν ασφαλές αίμα σε ευάλωτους ασθενείς, ακόμη και όταν άλλες σημαντικές οδοί μετάδοσης δεν εξαλείφονται⁴³.

WNV (West Nile Virus)

Τα νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβαστές πλήττουν παγκοσμίως εκατ. άτομα, ενώ πολλά από αυτά αποτελούν δυνητικές απειλές για την ασφάλεια του αίματος⁴³. Ο WNV απομονώθηκε το 1937 στην επαρχία του Δ. Νείλου στην Ουγκάντα⁶⁷.

Πρόκειται για RNA ιό, που διατηρείται τοπικά και διασπείρεται σε νέες περιοχές κυρίως μέσω ενός ενζωτικού κύκλου που περιλαμβάνει άγρια και οικόσιτα πτηνά ως δεξαμενές και ορνιθοφιλικά κουνούπια, του γένους *Culex* ως διαβιβαστές (εικ.3)^{67,68}. Τα θηλαστικά θεωρούνται αδιέξοδοι ξενιστές, καθώς ο τίτλος του ιού είναι χαμηλός, περιορισμένου χρονικού διαστήματος και επομένως καθίσταται πρακτικά αδύνατη η επαναμόλυνση των κουνουπιών⁶⁸.



Εικόνα 3: Ενζωτικός κύκλος διασποράς του WNV.

Στη φύση, ο ιός του Δυτικού Νείλου ανακυκλώνεται μεταξύ κουνουπιών (είδη *Culex*) και πτηνών. Τα κουνούπια μολύνουν και ανθρώπους, άλογα κ.ά. θηλαστικά, που χαρακτηρίζονται ως «αδιέξοδοι» ξενιστές. Διαθέσιμο από: https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/I3_240I24_west_nile_lifecycle_birds_plainlanguage_508.pdf. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

Μολονότι θεωρείτο ασήμαντος ιός στην Αφρική και τη Μ. Ανατολή, η μετακίνηση του από το ανατολικό στο δυτικό ημισφαίριο και η πρόκληση δραματικής επιδημίας στη Ν. Υόρκη το 1999, αναγνωρίζεται ως ένα από τα σημαντικότερα συμβάντα της ιολογίας των αρμοπιών και καταδεικνύει ότι κάθε νεοαναδυόμενο παθογόνο, μέχρι αποδείξεως του εναντίου, απειλεί την ασφάλεια του αίματος^{18,67}.

Χρειάστηκαν ~2 χρόνια έως το 2002, για να υπάρξουν αποδείξεις για την μετάδοση του μέσω μετάγγισης ή μεταμόσχευσης, δεδομένου ότι δεν υπήρξε προηγούμενη αναγνώριση αρμοπιού με παρόμοιες ιδιότητες⁷⁰. Η διαπίστωση αυτή, προκάλεσε γρήγορη αντίδραση της επιστημονικής κοινότητας και εισαγωγή NAT το 2003^{12,18}.

Στην Ελλάδα τα πρώτα κρούσματα καταγράφηκαν το 2010 και συγκεκριμένα στη Β. Ελλάδα⁶⁸. Η συνεχιζόμενη εμ-

φάνιση περιστατικών και η επέκτασή τους σε νοτιότερες περιοχές κατά τα έτη 2010-2014 και 2017-2019 υποδηλώνει ότι ο ιός έχει πλέον εγκατασταθεί στη χώρα μας, και αναμένεται εμφάνιση κρουσμάτων και στις ερχόμενες περιόδους μετάδοσης, τόσο σε γνωστές όσο και σε νέες περιοχές⁷¹.

Σε ό,τι αφορά την αιμοδοσία, το πρόβλημα είναι ότι το 80% ατόμων που μολύνονται έχουν υποκλινική εξέλιξη⁷. Στο υπόλοιπο 20%, η συμπτωματολογία είναι ήπια (West Nile Fever-WNF)⁷. Περιστασιακά, < 1 % υπάρχει προσβολή του ΚΝΣ (West Nile Neuroinvasive Disease-WNND) με θνητότητα 3-19% και μακροχρόνιες νευρολογικές επιπτώσεις > 50%^{7,67,68}. Σε κίνδυνο για σοβαρή νόσο βρίσκονται άτομα ηλικίας > 65 ετών και ανοσοκατασταλμένα⁶⁸.

Επομένως, σε περιόδους επιδημιών είναι κρίσιμη η λήψη μέτρων για την ασφάλεια των μεταγγίσεων, δέσμευση δηλ. μονάδων και ανίχνευση γενετικού υλικού, καθώς και αναβολή αιμοδοσίας για 28 ημέρες μετά την αποχώρηση από επηρεαζόμενη περιοχή⁷. Σε επέκταση της επιδημίας που επηρεάζει την επάρκεια του αίματος, εξετάζονται με NAT όλοι οι αιμοδοτές που επισκεφτήκαν περιοχές με συνεχιζόμενη εμφάνιση κρουσμάτων⁷. Το θετικό είναι, ότι οι περίοδοι αιμίας και παραθύρου είναι πολύ μικρές, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος πρακτικά να μηδενίζεται^{18,68}. Επειδή όμως δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο και οι θεραπευτικές επιλογές WNND είναι περιορισμένες, ο WNV παραμένει ένας σοβαρός κίνδυνος της μετάγγισης⁶⁷.

Ελονοσία

Η ελονοσία είναι το πρώτο αποδεδειγμένο μεταδιδόμενο μέσω μετάγγισης νόσημα το 1911^{71,72}. Η ιστορία της συμβαδίζει με την εξέλιξη της ιατρικής, ξεκινώντας από μύθους και υπερφυσικές πεποιθήσεις και φθάνοντας σε επιστημονικές γνώσεις βασισμένες σε τεκμήρια⁷³. Οι ονομασίες ελονοσία, από τις λέξεις έλος + νόσος, και malaria, από τις ιταλικές λέξεις mala + aria, αποδίδονται στη λανθασμένη αντίληψη ότι μολυσματικοί υδρατμοί πάνω από έλη προκαλούν τη νόσο στον άνθρωπο⁷³.

Σήμερα, είναι γνωστό ότι προκαλείται από πρωτόζωα του γένους *Plasmodium* και μεταδίδεται στον άνθρωπο από θηλυκά κουνούπια του γένους *Anopheles*⁷³. Τα υπεύθυνα είδη είναι τα *P. falciparum* (κακοήθης τριταίος), *P. vivax* (καλοήθης τριταίος), *P. malariae* (τεταρταίος), *P. ovale* και *P. knowlesi*^{2,73,74}.

Το κουνούπι μολύνει τον άνθρωπο με σποροζωΐτες, που εισέρχονται πρώτα στα ηπατοκύτταρα, μετατρέπονται σε μεροζωΐτες και πολλαπλασιάζονται⁷³. Οι μεροζωΐτες συνεχίζουν την ωρίμανση τους σε τροφοζωΐτες και δακτυλιοειδείς μορφές εντός των ερυθροκυττάρων, τα οποία τελικά θα υποστούν ρήξη απελευθερώνοντας μεροζωΐτες, που μολύνουν άλλα ερυθροκύτταρα⁷³. Επιπλέον, ορισμένα παράσιτα στα ερυθρά, διαφοροποιούνται σε γαμετοκύτταρα που επαναμολύνουν τον πληθυσμό των κουνουπιών. Στον

πεπτικό τους σωλήνα, εξελίσσονται σε σποροζωΐτες και ολοκληρώνεται έτσι ένας κύκλος ζωής του παρασίτου για να ξεκινήσει ένας νέος στο επόμενο δήγμα⁷³.

Το παράσιτο δε μεταδίδεται άμεσα από άτομο σε άτομο, μπορεί όμως να μεταδοθεί με μετάγγιση, μεταμόσχευση οργάνων και σε PWID⁷⁴. Επίσης, είναι δυνατή κάθετη μετάδοση, με κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή ελλιποβαρούς νεογνού^{72,74}.

Η φτώχεια, η γεωγραφία και το κλίμα έκαναν την ελονοσία «τροπική» ασθένεια. Ειδικότερα, εφαρμογή εντατικών μέτρων πρόληψης οδήγησε σε σταδιακή εξαφάνιση της από πολλές περιοχές, ενώ παραμένει επικίνδυνη σε αναπτυσσόμενες χώρες σε Αφρική, Ασία και Λατινική Αμερική, όπου οι περιβαλλοντικές συνθήκες επιτρέπουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής των κουνουπιών *Anopheles*, ενώ εκλείπουν πόροι για εφαρμογή προγραμμάτων εξάλειψης^{73,75,76}.

Στην Ευρώπη η ελονοσία δεν είναι πλέον ενδημική και καταγράφεται κυρίως σε ταξιδιώτες. Η συνεχιζόμενη κλιματική αλλαγή ωστόσο αναμένεται να έχει απροσδόκητες συνέπειες στην τρέχουσα κατανομή⁷³. Ειδικότερα για τη χώρα μας, και παρόλο που θεωρείται «ελεύθερη» ελονοσίας από το 1974, πρόσφατα δεδομένα, καταδεικνύουν ότι ενδεχόμενο επανεμφάνισης είναι υπαρκτό σε περιοχές, όπου συνδυάζεται παρουσία ικανού πληθυσμού του διαβιβαστή με ασθενείς από ενδημικές χώρες⁷⁵. Συγκεκριμένα, μετά το 2009, σχεδόν κάθε έτος, καταγράφονται κρούσματα ελονοσίας *P. vivax* με ενδείξεις εγχώριας μετάδοσης⁷⁵.

Η λύση των ερυθρών και η παρασιταίμια προκαλούν τη συμπτωματολογία, ενώ πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την βαρύτητα της νόσου και την πιθανότητα εξέλιξης από ασυμπτωματική παρασιταίμια μέχρι σοβαρή ελονοσία και θάνατο^{73,77}. Περιλαμβάνουν το είδος του παρασίτου, την ανοσία του ξενιστή, τον χρόνο έναρξης και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας⁷⁷.

Συνεπώς, μπορεί να εκδηλωθεί με σοβαρά συμπτώματα σε μη ανοσοποιημένα άτομα, μικρά παιδιά και έγκυες σε ενδημικές περιοχές ή ενήλικες σε μη ενδημικά περιβάλλοντα, ενώ ασυμπτωματικοί παραμένουν ενήλικες που έχουν αποκτήσει μερική ανοσία από επαναλαμβανόμενη έκθεση στα αντιγόνα του παρασίτου⁷². Επιπλέον, σποροζωΐτες που παραμένουν ως υποζωΐτες εντός των ηπατοκυττάρων προκαλούν υποτροπές, μετά περίοδο μηνών ή ετών (*P. vivax* και *ovale*)⁷³.

Από τα διάφορα είδη, το *P. falciparum*, είναι το ευρύτερα διαδεδομένο και το πλέον επικίνδυνο, καθώς προκαλεί την εντονότερη αιμόλυση και αποτελεί αιτία της πλειονότητας των θανάτων^{2,74,76}. Και μολονότι υπάρχουν θεραπείες, έχουν σημαντικούς περιορισμούς, όπως την ευρεία αντίσταση του παρασίτου στα ανθελονοσιακά, με αποτέλεσμα η ελονοσία να αποτελεί κύρια παρασιτική αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως, σκοτώνοντας ένα παιδί κάθε δύο λεπτά στην Αφρική^{76,78}.

Σε ό,τι αφορά την μετά-μετάγγιση ελονοσία, πρόκειται για απειλητική για τη ζωή λοίμωξη, χωρίς εξερευνηθείσα φάση με τα παράσιτα να απελευθερώνονται απευθείας στην κυκλοφορία^{72,77}. Έχουν αναφερθεί 100 αποδεδειγμένες περιπτώσεις, η πρώτη το 1911 και η πιο πρόσφατη το 2015, και οι δύο στις ΗΠΑ⁷². Η μετάγγιση φρέσκου, ολικού αίματος και/ή ερυθροκυττάρων, είναι πιο επικίνδυνη, ενώ για αιμοπετάλια ή πλάσμα ο κίνδυνος είναι σημαντικά μικρότερος^{72,77}. Η επιβίωση του παρασίτου σε αποθηκευμένο αίμα υπολογίζεται ~1 εβδ., ενώ αρκούν 10 μολυσμένα ερυθρά για τη μετάδοση^{9,72}.

Ο κίνδυνος επιλογής φαινομενικά υγιών αιμοδοτών σχετίζεται με την κλινική εικόνα, η οποία μπορεί να είναι και εντελώς ασυμπτωματική ή άτυπη, με μη ειδικά συμπτώματα κοινών λοιμώξεων, ιδίως σε άτομα με μερική ανοσία (π.χ. μετανάστες). Επιπλέον, ενδέχεται να υπάρχει εμμένουσα υποκλινική λοίμωξη, ένα έτος για το *P. falciparum*, 3-5 έτη για το *P. vivax* και πολλές δεκαετίες για το *P. malariae*^{10,72}.

Καθώς ο καθολικός έλεγχος αιμοδοτών σε μη ενδημικές περιοχές δεν είναι οικονομικά αποδοτικός, κριτήρια αποκλεισμού έχουν καθοριστική σημασία για την ασφάλεια του αίματος⁷⁷. Έτσι άτομα που έζησαν τα πρώτα 5 χρόνια σε ενδημική περιοχή, γίνονται δεκτά 3 χρόνια μετά την τελευταία επίσκεψη, ενώ ταξιδιώτες σε ενδημικές ή επηρεαζόμενες περιοχές σε 6 μήνες⁷⁹. Ο χρόνος αναβολής μπορεί να μειωθεί, εάν μια ανοσολογική ή μοριακή δοκιμασία είναι αρνητική^{72,79}.

Τα κριτήρια αποκλεισμού των αιμοδοτών έχουν την επισημονική τους βάση στη βιολογική συμπεριφορά των διαφόρων ειδών, ωστόσο δεν αποκλείουν την μετάδοση από μερικούς ανοσοποιημένα άτομα με υποκλινική λοίμωξη, δυνητικά μολυσματικά ακόμη και μετά 5 έτη για το *P. falciparum* ή αρκετές δεκαετίες για το *P. malariae*⁷².

Παραλλαγή νόσου Creutzfeldt-Jakob

Η vCJD (variant Creutzfeldt-Jakob Disease), θανατηφόρα νευρολογική ασθένεια, οφείλεται στον ίδιο παράγοντα (παραλλαγή της πρωτεΐνης prion) που προκαλεί σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών, και μεταδίδεται στον άνθρωπο με κατανάλωση βόειου κρέατος^{9,18}. Εντοπίστηκε για πρώτη φορά στο ΗΒ το 1996, και μέχρι το 2013, εντοπίστηκαν 229 περιπτώσεις σε 11 χώρες⁸⁰.

Και ενώ ο σχετιζόμενος με μετάγγιση κίνδυνος για CJD παραμένει θεωρητικός, για vCJD είναι ~14%⁸¹. Ειδικότερα αναγνωρίστηκαν 4 περιπτώσεις vCJD, από 3 φαινομενικά υγιείς αιμοδότες που ανέπτυξαν νόσο αργότερα και 3 λήπτες πέθαναν μετά περίοδο επώασης 6,5-8 έτη^{18,80}. Υπάρχουν πολλές αμφιβολίες σχετικά με την παθογένεια και την επιδημιολογία της vCJD, ενώ ακόμη δεν έχει αναπτυχθεί δοκιμασία διαλογής αιμοδοτών.

Τα μέτρα για την ασφάλεια του αίματος στο ΗΒ περιλαμβάνουν εισαγωγή πλάσματος για παρασκευή προϊόντων

και για ασθενείς που γεννήθηκαν από 01/01/1996 υποβάλλονται σε ανταλλαγή πλάσματος για TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura), καθολική λευκαφαίρεση και αποκλεισμό αιμοδοτών που μεταγγίστηκαν στο HB από το 1980⁸². Επιπρόσθετα, έγινε προσπάθεια προσέλευσης αιμοδοτών, που γεννήθηκαν μετά το 1996 και διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα φίλτρων prions, αλλά η σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας είναι αβέβαιη⁸².

Η επιδημία vCJD, μετά την εφαρμογή αυστηρών μέτρων πρόληψης, φαίνονταν να έχει τελειώσει⁸⁰. Το 2016 όμως, αναφέρθηκε ασθενής, ετεροζυγός για το κωδικόνιο 129 του γονιδίου της πρωτεΐνης prion, ενώ μέχρι τότε όλοι ήταν ομόζυγοι ως προς τη μεθειονίνη⁴³. Το γεγονός αυτό, ενδέχεται να αντανάκλα έναρξη δεύτερου κύματος, με μεγαλύτερους χρόνους επώασης από τις πρώτες ομόζυγες περιπτώσεις⁴³. Προφανώς, οι φορείς μπορεί να φιλοξενήσουν τη μόλυνση για πολλά χρόνια και, όσον αφορά την αιμοδοσία, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ασυμπτωματικοί⁴³. Επομένως, αν και δεν υπήρξαν νέες περιπτώσεις μέσω μετάγγισης, επί του παρόντος, είναι μάλλον σοφό να μην εγκαταλειφθούν τα μέτρα για την ασφάλεια του αίματος⁴³.

Στη χώρα μας, προληπτικά μέτρα που λαμβάνονται είναι αποκλεισμός από αιμοδοσία όσων έζησαν συνολικά ≥ 6 μήνες στο HB μεταξύ 1980-1996 καθώς και όσων μεταγγίστηκαν στο HB το ανωτέρω διάστημα (2004/33ΕΚ)⁷⁹.

COVID-19 (COrona Virus Disease-2019)

Η πρόσφατη αναγνώριση του SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2), ενός νέου κορωνοϊού που προσβάλλει τον άνθρωπο και το ξέσπασμα πανδημίας, θέτει ακόμη μια φορά την επιστημονική κοινότητα σε εγρήγορση για την ασφάλεια του αίματος⁸¹.

Ο ιός, που εντοπίστηκε για πρώτη φορά στην πόλη Wuhan της επαρχίας Hubei της Κίνας το Νοέμβριο του 2019, έως τα μέσα Ιουλίου 2020, προκάλεσε $> 13,4$ εκατ. κρούσματα και > 580 χιλ. θανάτους (εικ. 4)^{81,83}. Από τις διάφορες χώρες, οι ΗΠΑ ανέφεραν τον μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών, $\sim 3,5$ εκατ. με ~ 137 χιλ. θανάτους. Τα αντίστοιχα στοιχεία του ΕΟΔΥ για την Ελλάδα είναι 3.910 κρούσματα και 193 θάνατοι⁸⁴.

Η νόσος COVID-19 εκδηλώνεται μετά επώαση 0-14 ημερών, με ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων, μη ειδικά ήπιας οξείας αναπνευστικής νόσου έως σοβαρή πνευμονία με αναπνευστική ανεπάρκεια και σηπτικό σοκ^{81,85}.

Η μετάδοση από άτομο σε άτομο έχει επιβεβαιωθεί και είναι γνωστό ότι κύρια οδός είναι η επαφή με αναπνευστικές εκκρίσεις⁸¹. Αν και έχει ανιχνευτεί SARS-CoV-2-RNA σε ορό και πλάσμα ασθενών, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής δεδομένα ή περιπτώσεις που να υποδηλώνουν κίνδυνο μετάδοσης μέσω μετάγγισης⁸¹.

Επειδή όμως η επιδημιολογία και ακριβής παθογένεση της

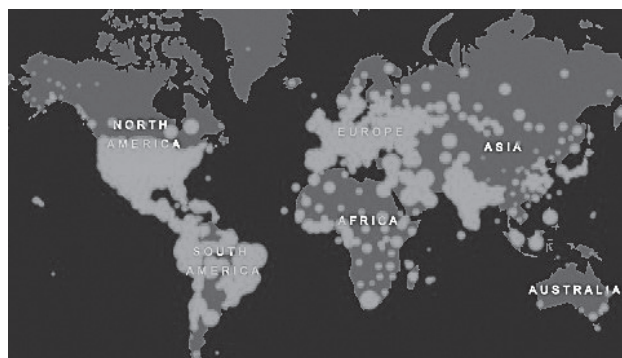
νόσου είναι υπό μελέτη, είναι σημαντική η αρχή της προφύλαξης⁸⁵. Έτσι, σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική επιλογής υγιών αιμοδοτών, εφαρμόζεται προσωρινός αποκλεισμός σε οποιαδήποτε κλινικά αποδεδειγμένη αναπνευστική νόσο⁸⁵. Επιπλέον, συστήνεται αναβολή αιμοδοσίας για 28 ημέρες σε περίπτωση επαφής με επιβεβαιωμένο κρούσμα ή ανάρρωσης από COVID-19 και μέχρι της ολοκλήρωσης της θεραπείας καθώς και μετά την επιστροφή ταξιδιωτών από χώρες με συνεχιζόμενη μετάδοση^{81,85}. Αξίζει να σημειωθεί ότι τεχνολογίες αδρανοποίησης παθογόνων θα μπορούσαν να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο της θεωρητικής μετάδοσης⁸¹.

Συζήτηση

Συμπερασματικά, στο ερώτημα αν υπάρχει μετάγγιση μηδενικού κινδύνου για μεταδιδόμενα νοσήματα, φαίνεται ότι οποιοσδήποτε ιός, βακτηρίδιο ή άλλο παθογόνο εμφανίζεται, είναι δυνητική απειλή για την ασφάλεια του αίματος και είναι σχεδόν βέβαιο ότι πρόκειται για μια υπόθεση χωρίς τέλος.

Επιπρόσθετα, ανάπτυξη εύχρηστων διαγνωστικών μεθόδων με δυνατότητα ευρείας εφαρμογής δεν είναι πάντα εφικτή και αποτελεί έναν σημαντικό περιορισμό. Επομένως, καίρια είναι η αρχή της προφύλαξης, δηλ. επιδημιολογική επιτήρηση αναδυόμενων παθογόνων, αιμοδοτών και ληπτών με λήψη προληπτικών μέτρων και ανάπτυξη μηχανισμών ταχείας αντίδρασης σε κάθε λοιμώδη απειλή⁷.

Πρόκειται ωστόσο, για περισσότερο σύνθετο ζήτημα και υπάρχουν διλήμματα σχετικά με το επιθυμητό επίπεδο ασφάλειας, διότι παράλληλα με την εφαρμογή οποιασδή-



Εικόνα 4: Επιβεβαιωμένα Κρούσματα COVID-19 έως 15 Ιουλίου 2020. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα επιβεβαιωμένα κρούσματα ξεπέρασαν τα 13,4 εκατ., ενώ οι θάνατοι τις 580 χιλ. σύμφωνα με στοιχεία του Πανεπιστημίου Johns Hopkins. Ο ιός έχει εξαπλωθεί σε 188 χώρες, με τις ΗΠΑ να αναφέρουν τον μεγαλύτερο αριθμό κρουσμάτων, $\sim 3,5$ εκατ. με 136.940 θανάτους. Πολλές χώρες περιόρισαν τα ταξίδια και εφάρμοσαν μέτρα «καραντίνας», από τη στιγμή που ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κήρυξε το ξέσπασμα της πανδημίας. Διαθέσιμο από: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Όπως εμφανίζεται την 15/7/2020.

ποτε στρατηγικής, θα πρέπει να συνυπολογίζονται σχέση κόστους/ωφέλειας και συνέπειες στην επάρκεια του αίματος^{7,43}.

Στα πλαίσια αυτά, ασφαλής μεταγγισιοθεραπεία προϋποθέτει συλλογή αίματος από καλά επιλεγμένους, μη αμειβόμενους, εθελοντές αιμοδότες, επαγρύπνηση για απειλές στην αλυσίδα του αίματος, αλλά και συμμόρφωση στους κανόνες βέλτιστης χρήσης του, προκειμένου να είναι κλινικά αποτελεσματική, αποφεύγοντας ανεπιθύμητες αντιδράσεις και λοιμώξεις^{7,86}.

Σύμφωνα με τον WHO “Blood should be available when needed at affordable costs and used appropriately”, δηλ. «Το αίμα πρέπει να είναι διαθέσιμο όταν χρειάζεται με προσιτό κόστος και να χρησιμοποιείται σωστά» και αυτή φαίνεται να είναι η καλύτερη θεώρηση του όλου ζητήματος⁷.

Βιβλιογραφία

1. Transfusion Medicine. Διαθέσιμο από: <http://www.aabb.org/tm/Pages/default.aspx>. Όπως εμφανίζεται την 6/7/2020.
2. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. Διαθέσιμο από: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/10665176724/9789241548519_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Seltsam A. Pathogen Inactivation of Cellular Blood Products-An Additional Safety Layer in Transfusion Medicine. *Front Med* 2017; 4:219.
4. Listing of countries in which pathogen reduction technology systems and products are in use. Διαθέσιμο από: <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/prt-systems-in-use-country-listing.pdf>. Όπως εμφανίζεται την 8/7/2020.
5. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1261-1272.
6. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. Διαθέσιμο από: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144202/9789241547888_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
7. ΚΕΕΛΠΝΟ. Ενημερωτικό Δελτίο. Ασφάλεια του Μεταγγιζόμενου Αίματος στην Ελλάδα. Οκτώβριος 2013. Αρ. 32/Έτος 3ο.
8. Σπυρόπουλος Β. Εισαγωγή στην Τεχνολογία Χειρουργείου, Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής. Αθήνα. ΣΕΑΒ. 2015;394-397.
9. Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. Διαθέσιμο από: https://www.who.int/bloodproducts/brn/ResRiskGL_WHO_TRS_I004_web_Annex_4.pdf?ua=1.
10. A Compendium of Transfusion Practice Guidelines. Διαθέσιμο από: http://success.redcross.org/success/file.php/TransfusionPractices-Compendium_3rdEdition.pdf.
11. Blood safety and availability. Διαθέσιμο από: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>. Όπως εμφανίζεται την 8/7/2020.
12. Dean CL, Wade J, Roback JD. Transfusion-Transmitted Infections: an Update on Product Screening, Diagnostic Techniques, and the Path Ahead. *J Clin Microbiol* 2018;56(7):e00352-18.
13. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17073.
14. Sachdeva A.: Practical Pediatric Hematology. 2nd ed. JP Medical Ltd, 2012: 204.
15. Syphilis and congenital syphilis in Europe. A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/syphilis-and-congenital-syphilis-in-Europe.pdf>.
16. Δελτίο Επιδημιολογικής Επιτήρησης Λοιμώξεων που μεταδίδονται με το αίμα 2016. Διαθέσιμο από: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/SKAE_enimerotiko_deltio_2016.pdf.
17. Owusu-Ofori AK, Parry CM, Bates I. Transfusion-transmitted syphilis in teaching hospital, Ghana. *Emerg Infect Dis* 2011;17(11):2080-2.
18. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008;112(7):2617-26.
19. Global Hepatitis Report, 2017. Διαθέσιμο από: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>.
20. Raptopoulou M, Papatheodoridis G, Antoniou A, Ketikoglou J, Tzourmakliotis D, Vasiliadis T, et al. Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicenter Greek study. *J Vir Hepat* 2009; 16:195-202.
21. ΚΕΕΛΠΝΟ. Ιογενείς Ηπατίτιδες. Ενημερωτικό Δελτίο. Μάρτιος 2012 Αρ. 13/Έτος 2ο.
22. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(1):1-31.
23. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015;479-480:672–686.
24. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Διαθέσιμο από: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1.
25. Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006;87(6):1439-49.
26. Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cmls* 2016;73(23):4433-48.
27. Margeridon-Thermet S, Shafer RW. Comparison of the Mechanisms of Drug Resistance among HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C. *Viruses* 2010;2(12):2696-739.
28. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology* 2017;152(6):1297-1309.
29. Wang J, Zhu B, Lu M, Yang D. Hepatitis B virus preS/S gene mutations and their clinical implications. *Ann Blood [Online]* 2017;2(8):17.
30. Ning Chai, Ho Eun Chang, Emmanuelle Nicolas, Ziyang Han, Michal Jarnik, John Taylor. Properties of Subviral Particles of Hepatitis B Virus. *J Virol* 2008;82(16):7812-17.
31. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(2):65–72.
32. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl): S13–S21.
33. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48:335-52.
34. Candotti D, Laperche S. Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? *Front Med* 2018; 5:29.
35. Alter HJ. The Gordon Wilson lecture: the hepatitis C virus: from Hippocrates to cure. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2019; 130:104-118.
36. Esposito A, Sabia C, Iannone C, Nicoletti GF, Sommese L, Napoli C. Occult Hepatitis Infection in Transfusion Medicine: Screening Policy

and Assessment of Current Use of Anti-HBc Testing. *Transfus Med Hemother* 2017;44(4):263-272.

37. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016 Διαθέσιμο από: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf?sequence=1.

38. Hepatitis C. Διαθέσιμο από: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

39. Chou R, Clark E, Helfand M. Screening for Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004 Mar. (Systematic Evidence Reviews, No. 24.) Διαθέσιμο από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43248/>.

40. Zou S, Stramer SL, et al. Donor testing and risk: Current prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations. *Transfus Med Rev* 2012; 26:119-28.

41. Stramer SL, Krysztow DE, et al. Comparative analysis of triplex nucleic acid test assays in United States blood donors. *Transfusion* 2013; 53:2525-37.

42. Fiebig EW, Murphy EL, Busch MP. HIV, HTLV, and Other Retroviruses. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD. *Blood Banking and Transfusion Medicine: Basic Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia. Churchill Livingstone. Elsevier Inc. 2007; 45:600-617.

43. Zaaijer HL. Prevention of Transfusion-Transmitted Infections: Dilemmas. *Front Med* 2017; 4:221.

44. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008;358(15):1590-602.

45. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(8): a006866.

46. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al.; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8(12): e81355.

47. Barral MF, et al. Risk factors of HIV-1 vertical transmission (VT) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2014;56(2):133-8.

48. Data on the size of the HIV/AIDS epidemic. Διαθέσιμο από: <https://apps.who.int/ghodata/node.main.618?lang=en>. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

49. Tang Q, Liu M, Lu H. Prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) continues to play a vital role in the response to HIV/AIDS: Current status and future perspectives. *BioScience Trends* 2019;13(1):107-109.

50. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data. Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2019.pdf>.

51. HIV λοίμωξη: προκαταρκτικά επιδημιολογικά δεδομένα, Οκτώβριος 2019. Διαθέσιμο από: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/synoptiko_epidimiologiko_hiv-2019.pdf.

52. Επιδημιολογική Επιτήρηση της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα. Δηλωθέντα Στοιχεία έως 31.12.2018. Διαθέσιμο από: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/epidimiologiko-deltio-hiv-2018.pdf>.

53. Oh U, Jacobson S. Treatment of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: toward rational targeted therapy. *Neurol Clin* 2008;26(3):781-97.

54. Al Mussaed E. Human T-Cell Leukemia Lymphoma Virus (HTLV): From Discovery to Oncogenesis. *Cancer Biology* 2015;5(1):1-10.

55. Murphy EL. Infection with human T-lymphotropic virus types-I and

-2 (HTLV-I and -2): Implications for blood transfusion safety. *Transfus Clin Biol* 2016;23(1):13-9.

56. Wills MR, Poole E, Lau B, Krishna B, Sinclair JH. The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies? *Cell Mol Immunol* 2015;12(2):128-138.

57. Forbes BA. Acquisition of cytomegalovirus infection: an update. *Clin Microbiol Rev* 1989;2(2):204-216.

58. Aggarwal R. Hepatitis e: epidemiology and natural history. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3(2):125-133.

59. Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses* 2016;8(8):211.

60. Hepatitis E. Διαθέσιμο από: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

61. Payne BA, Medhi M, Ijaz S, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2013;19(2):333-335.

62. Said B, Ijaz S, Kafatos G, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis* 2009;15(11):1738-1744.

63. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):116-138.

64. Domanovi D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill*. 2017;22(16):30514.

65. Tedder RS, Ijaz S, Kitchen A, Ushiro Lumb I, Tettmar KI, Hewitt P, et al. Hepatitis E risks: pigs or blood—that is the question. *Transfusion* 2017; 57:267-272.

66. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384:1766-73.

67. Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M: The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int* 2015; 2015:376230.

68. Ετήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης της λοίμωξης από ιό του Δυτικού Νείλου σε ανθρώπους, Ελλάδα, 2018. Διαθέσιμο από: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/04/Annual_Report_WNV_2018_GR.pdf.

69. Roehrig JT. West Nile virus in the United States - a historical perspective. *Viruses* 2013;5(12):3088-108.

70. Levi JE: Emerging Infectious Agents and Blood Safety in Latin America. *Front Med* 2018; 5:71.

71. Ετήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης της λοίμωξης από ιό του Δυτικού Νείλου σε ανθρώπους, Ελλάδα, 2018. Διαθέσιμο από: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/04/Annual_Report_WNV_2018_GR.pdf.

72. Verra F, Angheben A, Martello E, Giorli G, Perandin F, Bisoffi Z: A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malar J* 2018;17(1):36.

73. Visser B, Grobusch M: Malaria Is Transmitted by Mosquitoes. In: *Discoveries in Modern Science: Exploration, Invention, Technology*. Ist ed. Macmillan Reference USA. 2014; 640-647.

74. Bartoloni A, Zammarchi L: Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4(1):e2012026.

75. Ετήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης και παρέμβασης. Ελονοσία στην Ελλάδα, έτος 2018. Διαθέσιμο από: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/04/Annual_Malaria_report_GR_2018.pdf.

76. World malaria report 2019. Διαθέσιμο από: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1262394/retrieve>.

77. Severe Malaria. Διαθέσιμο από: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-severe-malaria-tmh-supplement-2014.pdf>.

Όπως διατίθεται την 14/7/2020.

78. Malaria. Διαθέσιμο από: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/malaria>. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

79. Οδηγίες για την επιλογή αιμοδοτών. Διαθέσιμο από: https://hsbt.gr/site/wp-content/uploads/2019/03/odigies_aimodoton.pdf. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

80. Facts about variant Creutzfeldt-Jakob disease. Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/en/vcjd/facts>. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

81. Cho HJ, Koo JW, Roh SK, et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report [published online ahead of print, 2020 May 13]. *J Infect Public Health*. 2020;10.1016/j.jiph.2020.05.001.

82. Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Διαθέσιμο από: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/5-adverse-effects-of-transfusion/5-4-variant-creutzfeldt-jakob-disease-vcjd>. Όπως εμφανίζεται την 14/7/2020.

83. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Διαθέσιμο από: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Όπως εμφανίζεται την 15/7/2020.

84. Ημερήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης λοίμωξης από το νέο κορωνοϊό (COVID-19). Δεδομένα έως 15 Ιουλίου 2020, ώρα 15:00. Διαθέσιμο από: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/07/daily-report-COVID-19_15.07.2020.pdf.

85. Ενημερωτικό σημείωμα και μέτρα ασφάλειας του αίματος και αιμοεπαγρύπνησης έναντι της λοίμωξης από τον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2. Διαθέσιμο από: <https://www.oloimaziboroume.gr/images/uploads/nea/protokollo-aimodosias-covid-19.pdf>.

86. Manual of Optimal Blood Use. Διαθέσιμο από: http://www.optimalblooduse.eu/sites/optimalblooduse.eu/files/blood_use_manual.pdf. Όπως εμφανίζεται την 10/7/2020.

Ρήξη σπληνός ως επιπλοκή κολοσκόπησης.

Παρουσίαση περιστατικού και σύντομη ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Ιωάννα Γώγουλου, Ιωάννης Κατωγυρίτης, Φίλιππος Μπέκος, Ευσταθία Γιαλιά,
Αριστοτέλης Νικηταράς, Χρήστος Ιωαννίδης, Μιχαήλ Διγαλάκης
Α' Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

*Splenic rupture following colonoscopy.
A case report and brief review of the literature*

I. Gogoulou, J. Katogyritis F. Mpekos, E. Gialia, A. Nikitaras, C. Ioannides, M. Digalakis
1st Surgical Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
Αλληλογραφία: Μιχαήλ Διγαλάκης, Α' Χειρουργική Κλινική, Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»
email: mikediga@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολονοσκόπηση αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη, ασφαλή εξέταση ρουτίνας, τόσο για διαγνωστικούς, όσο και θεραπευτικούς σκοπούς, σε παθήσεις του παχέος εντέρου. Συχνότερα αναφερόμενες επιπλοκές αυτής αποτελούν η αιμορραγία καθώς και η διάτρηση, ιδίως μετά από επεμβατικές πράξεις όπως πολυεκτομές ή βιοψίες. Η ρήξη σπληνός αποτελεί μια σπάνια μεν, απειλητική για τη ζωή δε, επιπλοκή, η κλινική εικόνα της οποίας αρχικά μπορεί να είναι αμβληχρά, μη ειδική και με καθυστερημένη εμφάνιση συμπτωμάτων ακόμη και αρκετές ώρες μετά τη διεξαγωγή της κολοσκόπησης. Παρουσιάζουμε περίπτωση

άνδρα ασθενούς 67 ετών, ο οποίος προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών 36 ώρες μετά από κολονοσκόπηση για προσυμπτωματικό έλεγχο με κλινική, εργαστηριακή κι απεικονιστική εικόνα αιμοπεριτοναίου. Διεγχειρητικά διεπιστώθη ρήξη σπληνός κι ο ασθενής υπεβλήθη σε σπληνεκτομή κι εξήλθε μετά από ανεπίπλεκτη μετεγχειρητική πορεία. Ο υψηλός δείκτης υποψίας και η αυξημένη επαγρύπνηση αποτελούν προϋποθέσεις για την έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη αντιμετώπιση.

Λέξεις κλειδιά: Κολονοσκόπηση, Ρήξη σπληνός, Σπληνεκτομή

ABSTRACT

Colonoscopy is a safe and routinely performed diagnostic and therapeutic procedure for different colorectal diseases. The most common complications are bleeding and perforation, especially following polypectomies or biopsies. Splenic rupture following colonoscopy, is a rare but life-threatening complication. Many times, the diagnosis is delayed, even many hours after the procedure, because the symptoms are due to colonic insufflation. We report a 67-year-old male who presented

to the emergency department 36 h after a diagnostic colonoscopy. Clinical, laboratory and imaging findings were suggestive for a massive hemoperitoneum. At surgery, an almost complete splenic disruption was evident, and an urgent splenectomy was performed. After an uneventful postoperative period, he was discharged home. A high index of suspicion needs an early diagnosis and adequate therapy.

Key words: Colonoscopy; Splenic rupture; Splenectomy

Εισαγωγή

Η κολοσκόπηση αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη, ασφαλή εξέταση ρουτίνας, τόσο για διαγνωστικούς όσο και θεραπευτικούς σκοπούς σε παθήσεις του παχέος εντέρου. Συχνότερα αναφερόμενες επιπλοκές αυτής αποτελούν η αιμορραγία με μέγιστο ποσοστό 2,1%, καθώς και η διάτρηση του παχέος εντέρου, που μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και στο 2,5% των ασθενών, ιδίως μετά από επεμβατικές πράξεις, όπως λήψη βιοψιών και πολυεκτομή¹⁻⁴. Ως σπανιότερες επιπλοκές αναφέρονται η βακτηριαιμία, ο ειλεός, ο πνευμοθώρακας, οι διαταραχές ηλεκτροκαρδιογραφήματος, το πνευμοπεριτόναιο και η οξεία σκωληκοειδίτιδα⁵. Η ρήξη σπληνός αποτελεί μια ιδιαίτερα σπάνια επιπλοκή με λίγες καταγεγραμμένες περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Η στερρή πρόσφυση του σπληνοκολικού συνδέσμου, η υπερβολική εμφύσηση αέρος καθώς και συμφύσεις λόγω προηγούμενων επεμβάσεων αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες κι αυξάνουν την πιθανότητα ρήξης⁶. Συνηθέστερη θεραπευτική οδός είναι η χειρουργική, με τη σπληνεκτομή να κυριαρχεί επί άλλων επεμβατικών επιλογών. Η συντηρητική θεραπεία ή ο αρτηριακός εμβολισμός συστήνονται για ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς χωρίς ύπαρξη αιμοπεριτοναίου.

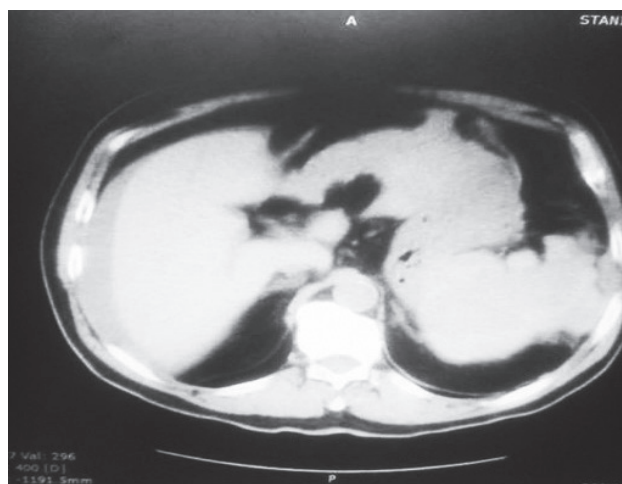
Παρουσίαση περιστατικού:

Άνδρας ασθενής, 67 ετών, προσήλθε εκτάκτως στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών αιτώμενος οξύ κοιλιακό άλγος από ωρών. Κατά την κλινική εξέταση ο ασθενής ήταν αιμοδυναμικά σταθερός, ωχρός, παρουσία λεπτής εφίδρωσης, με έντονη ευαισθησία στην ψηλάφηση της κοιλίας. Ο ασθενής δεν ανέφερε προηγούμενες επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, ενώ είχε υποβληθεί προ 36ωρών σε κολονοσκόπηση για προσυμπτωματικό έλεγχο από έμπειρο γαστρεντερολόγο χωρίς ανάδειξη παθολογικών ευρημάτων. Διενεργήθη άμεσα εργαστηριακός κι απεικονιστικός έλεγχος με υπέρηχο κοιλίας, ο οποίος ανέδειξε αιμοπεριτόναιο κι ακολούθησε αξονική τομογραφία, η οποία έθεσε τη διάγνωση της ρήξης σπληνός (εικ.1). Ο ασθενής υπεβλήθη άμεσα σε ερευνητική λαπαροτομία, όπου διεπιστώθη ικανή ποσότητα αίματος, περί το 1 λίτρο, εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, οφειλόμενη σε ρήξη σπληνός grade IV, λόγω στερράς

πρόσφυσης του σπληνοκολικού συνδέσμου επί της κάψας του σπληνός κι απόσχιση αυτής κατά τους χειρισμούς του ενδοσκοπού, με συνέπεια ρήξη του παρεγχύματος αυτού. Ο ασθενής εξήλθε την 5η μετεγχειρητική ημέρα μετά ανεπίπλεκτης πορείας. Έλαβε προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή και εμβολιάστηκε για πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουέντσας και μηνιγγιτιδόκοκκο. Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος της σπληνεκτομής δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Συζήτηση

Μελετώντας τη διεθνή βιβλιογραφία⁷⁻¹², το πρώτο δημοσιευμένο περιστατικό με ρήξη σπληνός μετά κολονοσκόπηση περιγράφεται από τους Wherry και Zehner το 1974¹³, με το 77% των περιπτώσεων να έχουν δημοσιευθεί μετά το 2000, ενώ η κολοσκόπηση εισήχθη το 1960, στοιχείο που αναδεικνύει ότι η συχνότητα της συγκεκριμένης επιπλοκής είναι υποτιμημένη. Κυριαρχεί στο γυναικείο πληθυσμό με ποσοστό 72% χωρίς να αναδεικνύεται σαφής αιτιολογία. Εξαιρετικά σπάνια δύναται να συνυπάρχει με διάτρηση. Η πιο κοινή θεωρία αναφέρεται στην τάση που ασκείται στον σπληνοκολικό σύνδεσμο λόγω στερράς πρόσφυσής αυτού, κατά



Εικόνα 1: Αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας. Ρήξη σπληνός Grade VI. Αιμοπεριτόναιο

τους χειρισμούς του ενδοσκοπίου, καθώς και στη μειωμένη κινητικότητα του σπληνός ή του παχέος εντέρου λόγω συμφύσεων. Άλλες θεωρίες περιλαμβάνουν ως αιτιολογικούς παράγοντες τις πολλαπλές συμφύσεις λόγω παγκρεατίτιδας, φλεγμονής του εντέρου ή προηγούμενων επεμβάσεων στη κοιλιακή χώρα, όπως αναφέρεται στο ιστορικό του 64% των περιπτώσεων και παθήσεις του σπληνός όπως σπληνομεγαλία ή του εντέρου όπως κακοήθεια. Η χρήση ενδοφλέβιων αναισθητικών ή/και αναλγητικών αυξάνει το ρίσκο της επιπλοκής καθώς ο ασθενής δεν εκφράζει το άλγος κατά την διάρκεια της εξέτασης. Επίσης, η διενέργεια πολυπλεκτομής και λήψης βιοψιών αυξάνει τον παράγοντα κινδύνου¹⁴.

Η διάγνωση αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό καθώς, κατά την κλινική εξέταση, το κοιλιακό άλγος, εντοπισμένο ή διάχυτο, δύναται να γίνει καθυστερημένα αντιληπτό, από 4 ώρες μέχρι και 7 ημέρες. Ο εργαστηριακός έλεγχος και η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων δύναται να αναδείξουν, αναιμία και αιμοδυναμική αστάθεια και να εγείρουν έντονη κλινική υποψία ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Οι απεικονιστικές μέθοδοι θέτουν τη διάγνωση. Στο υπερηχογράφημα κοιλίας δύναται να αναγνωρισθεί ελεύθερο υγρό στη περιτοναϊκή κοιλότητα καθώς και παρεγχυματική κάκωση του σπληνός. Η αξονική τομογραφία κοιλίας αποτελεί εξέταση εκλογής για αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, καθώς δύναται να αναγνωρισθούν λεπτομερώς οι πιθανές κακώσεις και να εκτιμηθεί ο βαθμός της κάκωσης του σπληνός.

Η αντιμετώπιση που δύναται να επιλεγεί είναι είτε συντηρητική είτε χειρουργική, αναλόγως της κλινικής, απεικονιστικής κι εργαστηριακής εικόνας του ασθενούς. Η συντηρητική θεραπεία κρίνεται επαρκής για ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς, χωρίς αιμοπεριτόναιο, με μικρού βαθμού ρήξεις. Συστήνεται τακτική παρακολούθηση αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και ζωτικών σημείων, απεικονιστικός επανέλεγχος με αξονική τομογραφία και κλινοστατισμός¹⁵. Η ερευνητική λαπαροτομία με διενέργεια σπληνεκτομής αποτελούν τη συνηθέστερη χειρουργική θεραπεία¹⁶⁻¹⁹. Σπανιότερα, σε επιλεγμένες περιπτώσεις δύναται να διενεργηθεί αρτηριακός εμβολισμός.

Συμπέρασμα

Παρά τη σπανιότητα εμφάνισης της, η ρήξη σπληνός μετά από κολονοσκόπηση, είτε ως διαγνωστική αλλά είτε και ως θεραπευτική μέθοδος, αποτελεί δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή και πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν σε ασθενείς με ύποπτη κλινική εικόνα κι ανάλογο ιστορικό. Η αντιμετώπισή της διαφέρει αναλόγως της αιμοδυναμικής σταθερότητας ή μη του ασθενούς και των απεικονιστικών ευρημάτων, ήτοι συντηρητική, χειρουργική αλλά και με αρτηριακό εμβολισμό σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Λόγω αυξημένης συχνότητας διενέργειας της κολοσκόπησης στη σύγχρονη ιατρική θα πρέπει να αναμένουμε επίσης αύξηση των πιθανών επιπλοκών.

Βιβλιογραφία

1. Sandra Barbeiro, Catarina Atalaia-Martins, Pedro Marcos et al. Splenic rupture as a complication of colonoscopy. *GE Port J Gastroenterology* 2020; 12: 55-67
1. Piccolo G, Di Vita M, Cavallaro A, Zangh A, Lo Menzo E, Card F, Cappellani A. Presentation and management of splenic injury after colonoscopy: a systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014; 24:95-102
2. Ha JF, Minchin D. Splenic injury in colonoscopy: a review. *Int J Surg.* 2009; 7:424-7
3. Pfefferkorn U, Hamel CT, Viehl CT et al: Haemorrhagic shock caused by splenic rupture following routine colonoscopy. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:559-560
4. Diéguez Castillo C, Lopez de Hierro M, Redondo-Cerezo E. Splenic rupture: an infrequent but potentially severe complication after colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019; 111:82-83
5. Laanani M, Coste J, Blotière PO, Carbonnel F, Weill A. Patient, Procedure, and Endoscopist Risk Factors for Perforation, Bleeding, and Splenic Injury After Colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17:719-727
1. Zhang AN, Sherigar JM, Guss D, Mohanty SR. A delayed presentation of splenic laceration and hemoperitoneum following an elective colonoscopy: A rare complication with uncertain risk factors. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 Jul 30;6:2050313X18791069.
2. Chime C, Ishak C, Kumar K, Kella V, Chilimuri S. Splenic Trauma during Colonoscopy: The Role of Intra-Abdominal Adhesions. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018
3. Li S, Gupta N, Kumar Y, Mele F. Splenic laceration after routine colonoscopy, a case report of a rare iatrogenic complication. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:49
4. Asadi H, Rhodes A, Mitchell P, Dowling R. Colonoscopic blunt splenic injury: a rare but an important complication. *ANZ J Surg.* 2018;88: E218-219
5. Cullinane C, Gudyma J, McArdle G. Emergency splenectomy post elective colonoscopy. *BMJ Case Rep.* 2017;2017 bcr2016219083
6. Erol G., Reinier de Groot, et al. Shock due to splenic injury after colonoscopy. *Case Rep Gastroenterol* 2017;127-133
7. Wherry DC, Zehner H Jr: Colonoscopic fiberoptic approach to the colon and polypectomy. *Med Ann Dist Columbia* 1974; 43:189-192.5.
8. Guner A, Kaya U, Kece C, Kucuktulu U: Is non operative management feasible for splenic injury due to colonoscopy? *BMJ Case rep* 2013; 2013: bcr2013009286.
9. Pfefferkorn U, Hamel CT, Viehl CT et al: Haemorrhagic shock caused by splenic rupture following routine colonoscopy. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:559-560
10. Corcillo A, Aellen S, Zingg T, Bize P, Demartines N, Denys A. Endovascular treatment of active splenic bleeding after colonoscopy: a systematic review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:127-9
11. McBride R, Dosari D, Magowan H, Mullan M, Yousaf M, Mackele E: Splenic injury after colonoscopy requiring splenectomy. *BMJ Case rep* 2013;2013: bcr
12. Jehangir A, Poudel DR, Masand-Rai A, Donato A. A systematic review of splenic injuries during colonoscopies: Evolving trends in presentation and management. *Int J Surg.* 2016;33:55-59
13. Lauretta A, Busuito G, Bellomo RE. Splenic injury during colonoscopy: a complication hardly thought hence hardly sought. *Am Surg.* 2014;80: E111-3

Περιοδοντική Νόσος και Μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs)

Αγγελική Γιαννοπούλου¹, Νεκτάριος Κορρές², Φλώρα Ζερβού-Βάλβη¹

¹Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. "Ασκληπιείο Βούλας"

²Α' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. "ΚΑΤ"

Periodontal Inflammation and Matrix Metalloproteinases

A. Giannopoulou¹, N. Korres², F. Zervou-Valvi¹

¹Dental Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²KAT First Department of Orthopaedics and Trauma

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Αγγελική Γιαννοπούλου, Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Βούλας, Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, τηλ. 2132163320

e-mail: a.tsironi@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιοδοντίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ περιοδοντικών βακτηρίων και της φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή, οδηγώντας στην καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και φατνιακού οστού.

Οι Μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs) είναι πρωτεϊνικά ένζυμα, τα οποία ανήκουν στις πρωτεάσες, στο μόριο των οποίων περιλαμβάνεται ιόν ψευδαργύρου (Zn²⁺). Αυτές είτε εκκρίνονται είτε προσδένονται στην κυτταρική μεμβράνη συμμετέχοντας στις διαδικασίες μεταβολισμού της εξωκυττάριας ουσίας (ECM).

Η τεράστια πολυπλοκότητα των λειτουργιών των μεταλλοπρωτεϊνών εντός του «ιστού πρωτεάσης» είναι κρίσιμη για πολλές φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της

συγκέντρωσης ενεργών μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους (TIMPs) μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές αλλαγές που σχετίζονται με τον ανεξέλεγκτο κύκλο εργασιών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM), την αναδιαμόρφωση ιστού, τη φλεγμονώδη απόκριση, την κυτταρική ανάπτυξη και τη μετανάστευση.

Σύμφωνα με μελέτες οι μεταλλοπρωτεϊνάσες είναι βασικές πρωτεάσες που εμπλέκονται με περιοδοντικές νόσους.

Σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζονται τα κρίσιμα σημεία της υπάρχουσας γνώσης σχετικά με το ρόλο των MMPs ως ρυθμιστών της περιοδοντικής φλεγμονής.

Λέξεις κλειδιά: Μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs), χρόνια περιοδοντίτιδα, ρύθμιση περιοδοντικών φλεγμονών, αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disorder characterized by a complex interaction between periodontal bacteria and the host's inflammatory response, leading to the destruction of periodontal tissues and alveolar bone.

Matrix metalloproteinases (MMPs) belong to a family of structurally related zinc-dependent proteolytic enzymes. The huge complexity of MMPs functions within the 'protease web' is crucial for many physiologic and pathologic processes.

Disruption of the balance between the concentration

of active metalloproteinases and their inhibitors (TIMPs) may lead to pathological changes associated with uncontrolled ECM turnover, tissue remodeling, inflammatory response, cell growth and migration. Matrix metalloproteinases (MMPs) are key proteases involved in destructive periodontal diseases. In this review, we provide an overview of emerging evidence of MMPs as regulators of periodontal inflammation.

Key words: Matrix metalloproteinases; periodontal disease; inflammation.

Εισαγωγή

Η περιοδοντίτιδα είναι μια φλεγμονώδης διαδικασία που προκαλείται από πολυμικροβιακή λοίμωξη, η οποία σταδιακά, εάν δεν διαγνωστεί και δεν αντιμετωπιστεί, οδηγεί σε μη αναστρέψιμη καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και τέλος σε απώλεια δοντιών^{1,2}. Εκτός από το γεγονός ότι η περιοδοντίτιδα αντιπροσωπεύει την πρώτη αιτία απώλειας δοντιών σε ενήλικες, μελέτες αναφέρουν ότι συμβάλλει στην αυξημένη ευαισθησία σε συστηματικές ασθένειες, όπως στη δημιουργία ενδοθηλιακής βλάβης στα αγγεία και στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων, ότι σχετίζεται με το διαβήτη, τα εγκεφαλικά επεισόδια, τη φλεγμονή στη θωρακική κοιλότητα, την πρόωγη γέννηση, επιπλοκές προσθετικών αποκαταστάσεων κ.α.^{3,4}.

Οι παθολογικές μεταβολές που εμφανίζονται στις φλεγμονώδεις νόσους του περιοδοντίου αφορούν σε αλλοιώσεις στο προσπεφυκός επιθήλιο, στο συνδετικό ιστό και στην καταστροφή της φατνιακής αποφύσεως. Οι αλλοιώσεις οφείλονται σε τοξικές μικροβιακές ουσίες, κυρίως σε πρωτεολυτικά ένζυμα, καθώς και σε προϊόντα των φλεγμονωδών κυττάρων⁵.

Προϋπόθεση για την εμφάνιση της περιοδοντικής νόσου είναι η μετατροπή της φυσιολογικής χλωρίδας, σε δυνητικά περιοδοντοπαθογόνο. Μια συνεχής μικροβιακή πρόκληση, συνήθως, προκαλεί επιφανειακή φλεγμονή, εφόσον η ροή των ουδετερόφιλων (PMNs) προς την ουλοδοντική σχισμή ελέγχει τη βακτηριακή προσβολή. Σε περίπτωση μετατροπής της μικροβιακής χλωρίδας σε παθογόνο, ή και δυσλειτουργίας των PMNs, τα βακτήρια διαφεύγουν από την άμυνα των PMNs και ο ξενιστής αναπτύσσει γρήγορα ανοσιακή απάντηση, παράγοντας αντι σώματα, με συνέπεια τη διαμόρφωση ουλίτιδας ή αρχόμενης περιοδοντίτιδας. Η αποτυχημένη δράση των PMNs έχει ως αποτέλεσμα την διείσδυση των βακτηριακών στοιχείων στην κυκλοφορία.

Η περιοδοντική νόσος αποτελεί συνάρτηση της βλαπτικής επίδρασης των μικροβίων και της αμυντικής ικανότητας του περιοδοντίου. Η λεπτή ισορροπία, που υπάρχει ανά-

μεσα στον προστατευτικό και καταστρεπτικό ρόλο, τόσο της φλεγμονής, όσο και της ανοσολογικής αντιδράσεως, εξαρτάται από την ποιότητα, τη ένταση και την χρονιότητα του αντιγονικού ερεθίσματος, καθώς και από την αντίδραση του ξενιστή.

Τα περιοδοντικά παθογόνα και τα προϊόντα τους, εμφανίζουν την ικανότητα διείσδυσης στα κύτταρα του ξενιστή. Τα επιθηλιακά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα βακτήρια και λειτουργούν ως διασυνδετικά στοιχεία, που παράγουν και μεταδίδουν σήματα, ανάμεσα στους «εισβολείς», τα παρακείμενα και υποκείμενα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Πολλοί μικροοργανισμοί προκαλούν μόλυνση στα επιθηλιακά κύτταρα, εισέρχονται σε αυτά και ανατρέπουν τον έλεγχο του δικτύου σηματοδότησης. Παρατηρείται απελευθέρωση μεγάλου αριθμού προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως κυτοκινών, ιντερλευκίνης 1 (IL-1), παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α), αυξητικών παραγόντων, προσταγλανδίνης E2, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs), των αναστολέων τους (TIMPs), των ρυθμιστών τους, που προάγουν την παρουσία της φλεγμονής και προκαλούν την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών. Μελέτες έχουν δείξει ότι ακολουθεί εκφυλισμός συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας (ECM), οστεοκλαστογένεση και ενεργοποίηση οστεοκλαστών⁶⁻⁸. Η υποβάθμιση της ECM των περιοδοντικών ιστών επιτυγχάνονται μέσω ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών οδών. Η αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρικής οδού επιτελείται από εκκρινόμενες πρωτεάσες. Οι MMPs είναι βασικές πρωτεάσες που εμπλέκονται στις νόσους του περιοδοντίου⁹. Πληθώρα μελετών υποστηρίζουν ότι οι MMPs αποικοδομούν τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας¹⁰.

Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στις κολλαγενάσες (MMP-8 και MMP-13) και στις ζελατινάσες (MMP-2 και MMP-9) όσον αφορά στη μελέτη των νόσων του περιοδοντίου, λόγω της ικανότητας αυτών να διασπούν το κολλαγόνο τύπου I αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος της εξωκυττάριας ουσίας του περιοδοντίου⁹. Γενικότερα οι MMPs έχουν συσχετισθεί με ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών δι-

αταραχών.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση του ρόλου των MMPs στους βιολογικούς μηχανισμούς των περιοδοντικών ιστών και στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου. Αυτές οι πληροφορίες είναι απαραίτητες στα πλαίσια της έρευνας που στοχεύουν στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων για την αποκατάσταση των νόσων του περιοδοντίου.

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΟ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο όρος περιοδόντιο αναφέρεται στους ιστούς που περιβάλλουν το δόντι. Οι περιοδοντικοί ιστοί, οι οποίοι έχουν σαν κοινή λειτουργική αποστολή, τη στήριξη και συγκράτηση των δοντιών, είναι τα ούλα, το περιρρίζιο ή ενδοφάντιο, το φατνιακό οστό και η οστεΐνη. Περιοδοντίτιδα είναι η φλεγμονή όλων των ιστών του περιοδοντίου η οποία οδηγεί στην καταστροφή τους και αποτελεί επέκταση της χρόνιας ουλίτιδας στο περιρρίζιο και στο φατνιακό οστό. Η επέκταση της φλεγμονής στους ιστούς κατά βάθος επιτελείται με τα αιμοφόρα αγγεία, μέσω των οποίων τα προϊόντα των μικροβίων και οι τοξίνες τους, από την ουλοδοντική σχισμή και το προσπεφυκός επιθήλιο, εισχωρούν στο χόριο των ούλων και το συνδετικό ιστό. Στη συνέχεια, μέσω του φατνιακού περισστέου εισχωρούν στις μυελοκυψέλες του φατνιακού οστού και από αυτές στο περιρρίζιο¹¹. Η συγκράτηση και η στήριξη του δοντιού μέσα στο φατνίο του επιτελείται κατά κύριο λόγο από το περιρρίζιο μέσω των ινών του κολλαγόνου, οι οποίες εκτείνονται σε δέσμες από την οστεΐνη της ρίζας προς τα ούλα και το φατνιακό οστό. Ο περιοδοντικός σύνδεσμος αποτελεί έναν υψηλά εξειδικευμένο συνδετικό ιστό, ο οποίος αποτελείται από εξωκυττάρια ουσία και κύτταρα. Η πρώτη, αλληλεπιδρώντας με τα κύτταρα, εξυπηρετεί ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, το οποίο περιλαμβάνει τη μηχανική υποστήριξη και τον προσανατολισμό των κυττάρων, τον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης, της αναγέννησης και της διαφοροποίησης. Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από το οργανικό υπόστρωμα, μέσα στο οποίο βρίσκονται εμβυθισμένες ίνες. Οι ίνες διακρίνονται κυρίως σε ίνες κολλαγόνου και ίνες οξυταλάνης. Το σύστημα των κολλαγόνων ινών εγκαθιστά το αμφίδρομο της σχέσης ανάμεσα στην εξωκυττάρια ουσία και τα κύτταρα¹².

Οι βασικότερες μεταβολές που συμβαίνουν στους περιοδοντικούς ιστούς για την εκδήλωση της περιοδοντικής νόσου είναι :

1. Βλάστηση και μετατόπιση του προσπεφυκτός επιθηλίου των ούλων και μετατροπή του σε επιθήλιο θυλάκου
2. Μεταβολή του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από καταστροφή του κολλαγόνου και των ινών και παραγωγή ινώδους (ουλώδους) ιστού
3. Καταστροφή του οστού της φατνιακής αποφύσεως¹¹.

Παρότι οι μικροοργανισμοί και κυρίως τα αναερόβια βακτήρια είναι οι αρχικοί παράγοντες εμφάνισης της νόσου, η ανάπτυξη και η εξέλιξη αυτής επηρεάζεται από την απόκριση του ξενιστή που τροποποιείται από περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες¹³. Το κολλαγόνο τύπου I είναι το κύριο συστατικό της ECM των περιοδοντικών ιστών, το οποίο θεωρείται ως ένα σημαντικό συστατικό που καθορίζει την παθοφυσιολογία της περιοδοντικής νόσου¹⁴. Το κολλαγόνο θεωρείται το βασικό δομικό στοιχείο που εξασφαλίζει στο περιρρίζιο σταθερότητα και ελαστικότητα. Η διάσπαση του κολλαγόνου που σχετίζεται με τη διάσπαση των ιστών, την αναδιαμόρφωση και την επισκευή αυτών ή την επούλωση των τραυμάτων, λαμβάνει χώρα και στη περιοδοντική νόσο. Ακόμη και κατά τη διάρκεια της πρώιμης ουλίτιδας, πολλές από τις ίνες κολλαγόνου στα ούλα διασπώνται για να επιτρέψουν τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων. Η περαιτέρω πρόοδος στην περιοδοντίτιδα χαρακτηρίζεται από την υποβάθμιση των περιοδοντικών ινών και του φατνιακού οστού¹⁵. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι MMPs παίζουν σημαντικό ρόλο στον καταβολικό κύκλο εργασιών των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας (ECM)¹⁶. Επίσης έρευνες έχουν δείξει ότι οι MMPs ρυθμίζουν τη δραστηριότητα αρκετών υποστρωμάτων εκτός της ECM, συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών, χημειοκινών, κυτταρικών υποδοχέων, οι οποίοι καθορίζουν το μικροπεριβάλλον των ιστών του περιοδοντίου^{17,18}.

ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΧΩΡΟΥ (MMPs)

Οι Μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs) είναι πρωτεϊνικά ένζυμα, τα οποία ανήκουν σε μία υπεροικογένεια πρωτεασών γνωστή ως μεταλλοψευδαργυρική οικογένεια (metzincin super family)¹⁹. Ο αγγλοσαξονικός όρος «matrix metalloproteinase» (MMP) ορίζει τα ένζυμα αυτά, τονίζοντας την εξάρτηση της δραστηριότητάς τους από τα ιόντα μετάλλων και την ικανότητά τους για την υποβάθμιση των δομικών πρωτεϊνών του εξωκυττάρια χώρου και της βασικής μεμβράνης¹⁹⁻²¹. Οι μεταλλοπρωτεΐνες του εξωκυττάρια χώρου (MMPs) ή ματριξίνες (matrixins), είναι οι κυριότερες πρωτεΐνες ή πρωτεάσες στα θηλαστικά. Μαζί με τις αστακίνες, τις αδαμαλυσίνες ADAMS και τις σεραλυσίνες ανήκουν στην υπεροικογένεια των metzincins, το κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι ένα κατάλοιπο Met στην καρβοξυ-πλευρά του ενεργού κέντρου, που είναι υπεύθυνο για την τελική του διαμόρφωση²². Απαραίτητη είναι η παρουσία ιόντων ψευδαργύρου (Zn²⁺) προκειμένου να δράσουν (Zinc-dependent) ή Ca²⁺, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η δράση τους παρουσία χηλικών παραγόντων (πχ. EDTA), που δεσμεύουν τα δισθενή μέταλλα. Στην οικογένεια των MMPs υπάγονται τουλάχιστον 20 ένζυμα. Ο ρόλος τους είναι διπλός καθώς εμπλέκονται, τόσο στη φυσιολογική όσο και στην παθολογική διαδικασία αναδόμησης των ιστών.

Δομή και λειτουργία μεταλλοπρωτεϊνών

Όλα τα μέλη της οικογένειας των MMPs παρουσιάζουν ομοιότητες όσον αφορά στη βασική χημική δομή τους. Διαφέρουν ως προς την ειδικότητα του υποστρώματος. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η ταξινόμηση των MMPs με βάση την ειδικότητα του υποστρώματος αυτών. Για τις περισσότερες από αυτές που μέχρι σήμερα είναι γνωστές έχει περιγραφεί το είδος του υποστρώματος όπου δρουν. Ωστόσο ο κατάλογος των γνωστών υποκατηγοριών συνεχώς βαίνει αυξανόμενος²³⁻²⁷.

Η οικογένεια των μεταλλοπρωτεϊνών εξελίχθηκε από γονιδιακό διπλασιασμό, μετατόπιση εξονίων και συγχώνευση γονιδίων²⁸. Όλες οι MMPs αν και κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια, έχουν κοινά δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένης της ιδανικής λειτουργίας σε ουδέτερο pH και της απαίτησης για Ca^{2+} και Zn^{2+} για τη βιολογική λειτουργία τους. Χαρακτηρίζονται από μία μοριακή δομή με τρεις διακριτές περιοχές που είναι παρούσες σε όλα τα ένζυμα και φαίνεται ότι αποτελούν τμήματα ενός γονιδίου²⁸. Ειδικότερα αυτές οι περιοχές είναι: η καταλυτική περιοχή, η περιοχή του προ-πεπτιδίου, που είναι το N άκρο της αλυσίδας (N-) και η περιοχή της αιμοπηξίνης C στο καρβοξυλικό άκρο (-COOH). Λειτουργικά η πιο σημαντική περιοχή είναι η καταλυτική, η οποία είναι παρόμοια σε όλες τις MMPs^{29,30}.

Σηματοδοτικό πεπτίδιο (signal peptide): αποτελείται από 17-29 αμινοξέα και κατευθύνει το προϊόν μετάφρασης στο ενδοπλασματικό δίκτυο ώστε να ακολουθήσει την πορεία των εκκρινόμενων ενζύμων³¹.

Προπεπτίδιο (propeptide) – αμινοτελικό άκρο: είναι το αμινοτελικό άκρο του μορίου, αποτελείται από 77-87 αμινοξέα³² και επικαλύπτει το ενεργό κέντρο του ενζύμου,

μέσω ενός δεσμού που αναπτύσσεται μεταξύ Zn^{2+} και μιας Cys (κυστεΐνης), που διατηρεί την μεταλλοπρωτεΐνωση σε ανεργή μορφή (προ – MMP)³³.

Καταλυτική περιοχή: αποτελείται από 165 αμινοξέα περίπου, φέρει περιοχές δέσμευσης των απαραίτητων για τη δράση δισθενών μετάλλων (Zn^{2+} ή Ca^{2+}) και είναι υπεύθυνη για την υδρολυτική δράση του ενζύμου έναντι των υποστρωμάτων του καθώς και για την αυτολυτική δράση του³⁴.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΜΕΛΗ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ MMPs ΚΑΙ ΤΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ ΤΟΥΣ				
Group	MMP	Collagenous substrates	Noncollagenous ECM substrates	Nonstructural ECM component substrates
Collagenases				
Collagenase 1 Collagenase 2 Collagenase 3	MMP-1	collagens I, II, III, VII, VIII, X, XI, gelatins	proteoglycans, fibronectin, entactin, laminin, tenascin, vitronectin	α -1-antiprotease, pro-TNF α
	MMP-8	collagens I, II, III, V, VII, VIII, X	fibronectin, laminin, proteoglycans	ADAMTS-1, pro-MMP-8
	MMP-13	collagens I, II, III, IV, V, VII, IX, X, gelatins	proteoglycans, fibronectin, laminin, tenascin	fibrinogen, proMMP-9 and -13
Gelatinases				
Gelatinase A	MMP-2	gelatins, collagens I, II, III, IV, VII, X	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans	pro-MMPs -9 and -13, α -1-antiprotease, IGFBPs, IL-1 β , TGF β
Gelatinase B	MMP-9	gelatins, collagens IV, V, VII, X, XI	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans	α -1-antiprotease, CXCL5, IL-1 β , TGF β , plasminogen
Stromelysins				
Stromelysin 1	MMP-3	collagens III, IV, V, VII, IX, X, XI, gelatins	laminin, fibronectin, elastin, proteoglycans	pro-MMPs, pro-TNF α , Ecadherin, L-selectin, fibrinogen
Stromelysin 2	MMP-10	collagens I, III, IV, V, IX, X, gelatins	laminins, proteoglycans	pro-MMPs
Matrilysins				
Matrilysin 1	MMP-7	gelatins, collagens I and IV	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans, tenascin	pro-MMPs, pro- α -defensin, pro-TNF α , E-cadherin
Matrilysin 2	MMP-26	as above	as above	as above
Membrane-type (MT) MMPs				
MT1-MMP	MMP-14	gelatin, collagens I, II, III	proteoglycans, fibronectin, tenascin, fibrinogen	Pro-MMP-2 and -13
MT2-MMP	MMP-15			Pro-MMP-2
MT3-MMP	MMP-16	gelatins, collagen III	fibronectin	Pro-MMP-2
MT4-MMP	MMP-17			
MT5-MMP	MMP-24		fibronectin	Pro-MMP-2
MT6-MMP	MMP-25	gelatin		
Other MMPs				
Stromelysin 3	MMP-11		fibronectin	α -1-antiprotease, serpins
Metalloelastase	MMP-12	collagens, gelatins	elastin, proteoglycans	plasminogen
RASI	MMP-19		components of basement membranes	
Enamelysin	MMP-20		amelogenin	
-	MMP-21	gelatin		
-	MMP-23			
-	MMP-27			
Epilysin	MMP-28			Pro-TGF β

Ενεργοποίηση και δράση των MMPs

Όλες οι μεταλλοπρωτεϊνάσες παράγονται σε ανενεργή μορφή (pro MMP) χωρίς πρωτεολυτική, ενζυμική δραστηριότητα τόσο στο εξωκυττάριο στρώμα, όσο και λιγότερο συχνά ενδοκυττάρια³⁵. Οι ανενεργές μορφές προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ του υπολείμματος κυστεΐνης και του ιόντος ψευδαργύρου της καταλυτικής περιοχής. Για να επιτευχθεί η ενεργοποίηση από την ανενεργή μορφή πρέπει να απομακρυνθεί από την προ-πολυπεπτιδική αλυσίδα, η πεπτιδική αλυσίδα που ονομάζεται πεπτιδιο-σήμα και περιέχει την κυστεΐνη, διότι μπλοκάρει το ενεργό κέντρο του ενζύμου, αφού συνδέεται με το ιόν του ψευδαργύρου (Cys –Zn+2)^{36,37}. Επομένως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες είναι δομημένες με το φυσικό αναστολέα τους και ενεργοποιούνται όταν αυτό το πεπτιδιο που περιέχει την κυστεΐνη απομακρυνθεί από το ενεργό κέντρο του ενζύμου. Επίσης σύμφωνα με μελέτες πολλές μεταλλοπρωτεϊνάσες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και αυτοενεργοποιούνται³⁸.

Γενικά η δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο τριών επιπέδων:

α) της μεταγραφής (transcription) του αντίστοιχου γονιδίου των MMPs

β) της ενεργοποίησης (proteolytic activation) της ζυμογόνου μορφής των MMPs

γ) της αναστολής της δράσης του ενεργού ενζύμου (inhibition) από πλήθος φυσικών αναστολέων, ειδικών και μη³⁹.

Η γονιδιακή τους μεταγραφή είναι μία διαδικασία που επάγεται από μία σειρά παραγόντων, οι οποίοι δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Οι περισσότερες MMPs, εφόσον μεταφραστούν, εκκρίνονται με συνεχή ρυθμό. Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποιες αξιοπρόσεκτες περιπτώσεις εκκριτικού ελέγχου. Η MMP-8 και η MMP-9 συντίθενται από διαφοροποιούμενα κοκκιοκύτταρα στο μυελό των οστών κι αποθηκεύονται στα ειδικά κοκκία των κυττάρων αυτών, ενώ απελευθερώνονται έπειτα από ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων από φλεγμονώδεις παράγοντες⁴⁰. Στα μακροφάγα επίσης, η πλασμίνη και η θρομβίνη επάγουν την έκκριση της MMP-12, σε απάντηση του σήματος της πρωτεϊνικής κινάσης C, χωρίς όμως να υπάρχει επίδραση στο ρυθμό μετάφρασης⁴¹.

Από τις πρώτες παρατηρήσεις οι MMPs αναγνωρίστηκαν ως οι κύριοι διαχειριστές της εξωκυττάριας ουσίας συμμετέχοντας στον κύκλο δόμησης – αποδόμησης και αποκατάστασης των ιστών όπως κατά την επούλωση των τραυμάτων, την απορρόφηση των οστών, την αγγειογένεση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τη μορφογένεση^{19,42,43}. Πιο πρόσφατα αναγνωρίστηκαν πιο εξειδικευμένες ιδιότητες που αφορούν διεργασίες ενεργοποίησης ή απενεργοποίησης άλλων πρωτεϊνών μέσω εκλεκτικής πρωτεόλυσης πεπτιδικών δεσμών καθώς και απελευθέρωσης στην κυκλοφορία συνδεδεμένων με την κυτταρική μεμβράνη μορίων. Ως

υποστρώματα στις παραπάνω διεργασίες αναγνωρίζονται διάφορες προ-πρωτεάσες, αναστολείς πρωτεασών, παράγοντες πήξης, αντιμικροβιακά πεπτίδια, χημειοτακτικά και συνδεδετικά μόρια, αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες, κυτοκίνες καθώς και οι υποδοχείς τους και οι συνδεδεμένες πρωτεΐνες^{19,44-47}.

Οι διαταραχές της ισορροπίας, της έκφρασης, ή της δραστηριότητάς των MMPs, είναι αυτές που καθορίζουν τη συμμετοχή τους στις παθολογικές διεργασίες²². Για κάθε συστατικό αυτών των λειτουργιών υπάρχει τουλάχιστον ένα ένζυμο αυτής της οικογένειας ικανό να οδηγήσει σε αποικοδόμηση, με συνέπεια την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων όπως φλεγμονή, εξέλκωση, ίνωση, αρθρίτιδα, περιοδοντίτιδα, καρδιαγγειακά νοσήματα, εμφύσημα. Απορρύθμιση της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών παρατηρείται επίσης σε διάφορα στάδια της καρκινογένεσης⁴⁸⁻⁵³. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα MMPs μπορούν επίσης να ασκήσουν αντιφλεγμονώδη δράση στην άμυνα του ξενιστή με επεξεργασία αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, καθώς και με ρύθμιση αποπτωτικών και ανοσολογικών αποκρίσεων⁸.

Σειρά μελετών υποστηρίζουν ότι οι MMPs εμφανίζουν πολυπλοκότητα χαρακτηριστικών και δράσεων, επιπλέον ότι θεωρείται υπεραπλουστευμένη η άποψη ότι αυτές είναι αποκλειστικά ένζυμα ιστών. Η πρωτεολυτική δραστηριότητα των MMPs ελέγχεται επίσης από ενδογενείς ιστικούς αναστολείς (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases - TIMPs) καθώς και από άλλους αναστολείς όπως είναι η α2-μακροσφαιρίνη, η RECK πρωτεΐνη (Reversion inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs), ο αναστολέας μονοπατιού ιστικού παράγοντα 2 [tissue-factor-pathway-inhibitor 2 (TFPI2)], και ο ενισχυτής καρβοξυτελικής πρωτεάσης προκολλαγόνου [procollagen Cterminal proteinase enhancer (CTCPE)]^{47,54-56}.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ MMPs ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ

Η εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου περιλαμβάνει ένα δίκυτο αλληλεπιδρώντων μοριακών οδών. Η μείωση ή και η απώλεια της στήριξης του δοντιού λόγω φλεγμονώδους καταστροφής των περιοδοντικών ιστών είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της περιοδοντικής νόσου. Η εκτεταμένη αποσύνθεση των ινών του κολλαγόνου που παρατηρείται στους περιοδοντικούς ιστούς είναι ένα βασικό βήμα για την απώλεια της περιοδοντικής προσκόλλησης και αποτελεί μια διαδικασία στην οποία ενοχοποιούνται ειδικά ένζυμα. Στην αποδόμηση των ινών κολλαγόνου καθοριστικός είναι ο ρόλος των MMPs που ανταποκρίνονται στα φλεγμονώδη ερεθίσματα.

Αυτές μπορεί να ενεργοποιηθούν από συνεργατικούς ή ανεξάρτητους καταρράκτες⁹. Η παθοφυσιολογική σημασία των αυξημένων επιπέδων MMPs, στην περιοδοντίτιδα εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ ενεργοποιητικών παραγόντων και ενδογενών αναστολέων, οι οποίοι

καθορίζουν τη δραστηριότητα MMPs. Είναι γνωστό ότι όλες οι MMPs υπάρχουν σε πολλαπλές μορφές, δηλαδή λανθάνουσες μορφές, ενεργές ή ενεργοποιημένες μορφές, κατακερματισμένα είδη, σύνθετα είδη και μορφές που συνδέονται με τα κύτταρα⁵⁷. Έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι η κλινική εξέλιξη της περιοδοντίτιδας χαρακτηρίζεται από υπερβολική αύξηση των ενεργών μορφών MMPs, δηλαδή μετατροπή της λανθάνουσας μορφής σε ενεργή μορφή ή ως δραστηριότητα, δηλαδή ποσοτικοποίηση της υδρόλυσης του υποστρώματος σε δείγματα ουλικού υγρού (GCF), σάλιου από συγκεκριμένες περιοχές με έντονη περιοδοντίτιδα, αλλά και σε ασθενείς που πάσχουν από γενικευμένη περιοδοντίτιδα^{57,58}. Η δραστηριότητα των MMPs μπορεί να ρυθμίζεται από αλληλεπιδράσεις με τους ενδογενείς αναστολείς τους (TIMPs) και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, καθώς και στα επίπεδα της γονιδιακής μεταγραφής⁵⁹. Κατά συνέπεια, μπορεί να υποτεθεί ότι οι λειτουργικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια MMPs μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση ή δραστηριότητα των MMPs. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι τα επίπεδα mRNA των MMPs αυξάνονται σημαντικά σε φλεγμαίνοντα ουλώδη ιστό⁵⁸.

Η αποδόμηση των ινών κολλαγόνου τύπου I, που όπως αναφέρθηκε αντιπροσωπεύει μεγάλες ποσότητες της εξωκυττάριας ουσίας των περιοδοντικών ιστών, πραγματοποιείται από MMPs οι οποίες ανταποκρίνονται στα φλεγμονώδη ερεθίσματα. Οι κολλαγενάσες ενδιάμεσου στρώματος (MMP-1, -8 και -13) είναι σε θέση να διασπάζουν όλες σχεδόν τις υποκατηγορίες του κολλαγόνου, και κυρίως ινώδη κολλαγόνα, τα οποία προσφέρουν μηχανική αντοχή στους ιστούς. Η κολλαγενάση 4 (MMP-18) περιγράφεται ως κολλαγενάση αμφίβια και συχνά παραλείπεται από τους καταλόγους των ανθρωπίνων MMPs. Ωστόσο, υπάρχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα του mRNA για το ένζυμο αυτό και έχει βρεθεί σε ανθρώπινους συνδέσμους⁶⁰. Σημαντική επίσης θεωρείται η συμβολή των ζελατινασών MMP-9 και MMP-14 στη καταστροφή των περιοδοντικών ιστών, ενώ άλλες MMPs φαίνεται να παίζουν δευτερεύοντα ρόλο. Ικανός αριθμός μελετών έχει δείξει ως κύριες πρωτεάσες που περιλαμβάνονται στην περιοδοντική καταστροφή τις MMP-8, MMP-13 και MMP-9^{58,61}. Οι Neumarker και συν. αναφέρουν ότι η MMP-8 σχετίζεται με τη σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου. Κατά τη διάρκεια της περιοδοντικής νόσου, η MMP-8 εκκρίνεται από διάφορους τύπους φλεγμονωδών κυττάρων, όπως ουδετερόφιλα και μακροφάγα, και οι υψηλές συγκεντρώσεις MMP-8 σχετίζονται με την καταστροφή των ιστών⁶². Σε μία άλλη έρευνα επίσης παρατηρήθηκε ότι η παθολογική υπερέκκριση της MMP-8, είναι μεταξύ των βασικών παραγόντων της περιοδοντικής καταστροφής, επηρεάζοντας σημαντικά την υποβάθμιση του κολλαγόνου τύπου I. Μελετήθηκε η MMP-8 στο βακτηρίδιο *Porphyromonas gingivalis* το οποίο εμπλέκεται σε πολλές μορφές περιοδοντίτιδας. Η υπερέκκριση MMP-8 σε ποντίκια *knockout* προκάλεσε μία πιο εκτεταμένη

απώλεια φατνιακού οστού από ότι η παρατηρούμενη ανεπάρκεια της MMP-8 στα άγρια τύπου (WT) ποντίκια⁶³. Παράλληλα τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι MMPs ασκούν και αντιφλεγμονώδεις δράσεις, ενδεχομένως με την επεξεργασία των αντιφλεγμονωδών κυττοκινών και χημειοκινών⁶⁴. Στατιστικά σημαντική αύξηση της έκφρασης MMP-8 έδειξε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δείγματα περιοδοντικού ιστού που ελήφθησαν από ασθενείς με περιοδοντική νόσο και διαβήτη συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που νοσούν μόνο από περιοδοντική νόσο και την ομάδα υγιών μαρτύρων. Η αυξημένη έκφραση στην ομάδα των ασθενών που πάσχουν από περιοδοντίτιδα και διαβήτη θα μπορούσε να οφείλεται στην υπερκολληστρολαιμία η οποία απελευθερώνει φλεγμονώδεις κυτοκίνες που προκαλούν υπερέκφραση της MMP-8⁶⁵. Οι Marcaccini και συν. σε μελέτη τους έδειξαν αυξημένα επίπεδα των MMP-8 και MMP-9 στο πλάσμα ασθενών που έπασχαν από χρόνια περιοδοντίτιδα και τόνισαν τη σημασία της περιοδοντικής θεραπείας για την αποφυγή αυξημένων επιπέδων, που σχετίζονται με πολλές συστηματικές διαταραχές⁶⁶. Η MMP-13 είναι μια κολλαγενάση που ανιχνεύεται στους ινοβλάστες, στα μακροφάγα, στους οστεοβλάστες, στα κύτταρα του πλάσματος και στα επιθηλιακά κύτταρα του ουλικού ιστού. Αν και ανιχνεύεται σε μικρότερες ποσότητες, σύμφωνα με μελέτες εμπλέκεται στην περιοδοντική καταστροφή των μαλακών ιστών. Επίσης μαζί με την MMP-9, εμπλέκεται στην απορρόφηση του φατνιακού οστού⁵⁸. Εκφράζεται από οστεοκλάστες, και είναι γνωστό ότι απαιτείται για τη μετανάστευση των οστεοκλαστών. Τα αυξημένα επίπεδα των MMP-14, MMP-8 και MMP-13, έχουν συσχετιστεί με ασθενείς που πάσχουν από χρόνια περιοδοντίτιδα, κάτι που υποδηλώνει συνεργατικό ρόλο ή και πιθανό διακανονισμό των καταρρακτών ενεργοποίησης των κολλαγενασών⁶⁷. Η MMP-14 μπορεί να ενεργοποιήσει τις MMP-8 και MMP-13 *in vitro*, καθώς και την MMP-2, και έχει συσχετιστεί *in vivo* με ενεργό MMP-13 σε περιοδοντική νόσο⁵⁸. Αυτοί οι μηχανισμοί θα μπορούσαν να ενισχύσουν τη διάσπαση των περιοδοντικών ιστών και να συμβάλουν στη χρόνια εξέλιξη της περιοδοντίτιδας⁶⁸. Μελέτες σε *knockout* ποντίκια έδειξαν ήπιες φαινοτυπικές αλλαγές στο MMP-2 γονίδιο⁶⁹. Στον άνθρωπο η μετάλλαξη του MMP-2 γονιδίου είχε ως αποτέλεσμα οστεόλυση. Άλλες μελέτες επίσης υποστηρίζουν ότι η MMP-2 έχει σημαντική σχέση με την περι-εμφυτευτίτιδα επειδή είναι σε θέση να διασπάσει κολλαγόνο τύπου I, το οποίο είναι άφθονο συστατικό στον συνδετικό ιστό των ούλων και συνδέεται με την παρακολούθηση της αποδόμησης του κολλαγόνου και κατ'επέκταση έχει συσχετιστεί με την καταστροφή του ιστού σε χρόνια περιοδοντίτιδα⁷⁰.

Σύμφωνα με μελέτες κατά τη διάρκεια της έναρξης και της πορείας των φλεγμονωδών αποκρίσεων στην περιοδοντίτιδα, οι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων των MMPs, ρυθμίζονται προς τα πάνω όχι μόνο στους προσβεβλημένους ιστούς αλλά και στα στοματικά

υγρά, όπως το ουλικό υγρό (GCF), το σάλιο). Η έκφραση κολλαγενασών και ζελατινασών έχει μελετηθεί στους ουλικούς ιστούς αλλά και στα στοματικά υγρά ασθενών με περιοδοντίτιδα⁷¹.

Παρότι η κλινική εξέταση είναι απαραίτητη και δεν μπορεί να αντικατασταθεί προκειμένου να διαγνωστεί η περιοδοντική νόσος, ο έλεγχος των βιοδεικτών θα μπορούσε να δώσει συμπληρωματικές σχετικές πληροφορίες. Η ανάλυση του στοματικού υγρού για την ανίχνευση των επιπέδων κολλαγενασών (όπως της MMP-8), έχει αποδειχθεί ότι είναι ευαίσθητος και αντικειμενικός βιοδείκτης, είτε ως δείκτης υγείας, είτε παθολογικών διαδικασιών και φαρμακολογικής απόκρισης στη θεραπευτική παρέμβαση. Μελέτες αναφέρουν επίσης την απόκριση σε φαρμακευτική αγωγή με δοξυκυκλίνη ως αναστολέα των MMPs⁵⁷. Η δραστηριότητα της κολλαγενάσης στο ουλικό υγρό (GCF) και η ενεργοποίηση της MMP-8 βρέθηκε να συσχετίζεται με τα επίπεδα διάσπασης του κολλαγόνου τύπου I που ξεπερνά την προστατευτική ασπίδα που παρέχεται από τον αναστολέα TIMP-1⁵⁷. Η επικράτηση της MMP-8 στο GCF συσχετίστηκε με αυξημένο αριθμό πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων (PMNs) που προσλήφθηκαν ως μέρος της φλεγμονώδους απόκρισης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπεραπόκριση των ουδετερόφιλων μπορεί να συμβάλει στην καταστροφή των ιστών σε περιοδοντικές ασθένειες. Οι ζελατινάσες (MMP-2 και -9) διασπούν μικρότερα τεμάχια κολλαγόνου, που απελευθερώθηκαν κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας των κολλαγονασών. Οι MMP-1 και MMP-13 μπορεί να σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση ιστού σε χρόνια τραύματα και ως εκ τούτου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πιθανοί δείκτες επιδιόρθωσης σε πάσχοντες περιοδοντικούς ιστούς⁷².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αποτελούν ένα τομέα διαρκούς μελέτης και έρευνας σε πλήθος παθήσεων. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι MMPs διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στους βιολογικούς μηχανισμούς των περιοδοντικών ιστών και στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου. Σε φλεγμαίνοντες ιστούς μπορεί να συμμετέχουν σε καταρράκτες αυτόματης ή και διασταυρούμενης ενεργοποίησης. Ανάλογα με το ερέθισμα και το τοπικό περιβάλλον, οι MMPs θα μπορούσαν να αυξήσουν ή να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των μορίων σηματοδότησης πολλών οδών και συμπληρωματικών μηχανισμών, που μπορεί να οδηγήσουν σε εκτεταμένη απώλεια περιοδοντικών ιστών και παρατεταμένη φλεγμονή.

Οι πληροφορίες αυτές κρίνονται απαραίτητες στα πλαίσια της έρευνας που στοχεύει στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων για την αποκατάσταση των νόσων του περιοδοντίου.

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για τη αποσαφήνιση των μο-

ριακών μηχανισμών διά των οποίων οι MMPs συμβάλλουν στην πρόοδο της περιοδοντίτιδας, καθώς και για τον ακριβή καθορισμό του ρόλου τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kinane DF: Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol* 2000. 2000;24:215–225.
2. Gesell-Salazar MG, Jehmlich N, Murr A, Dhople VM, Holtfreter B, Hammer E et al: Identification of periodontitis associated changes in the proteome of whole human saliva by mass spectrometric analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40: 825–83.
3. Nitta H, Katagiri S, Nagasawa T, Izumi Y, Ishikawa I, Izumiyama H et al: The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross. Sectional Study. *JDI*. 2017;8(5):677–686.
4. Pussinen P, Paju S, Mantyla P, Sorsa T: Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: A review. *Curr Med Chem*. 2007;14:2402–2412.
5. Μήτσης Φ: Περιοδοντιολογία. 1η εκδ. Αθήνα. Παρισιανός. 1980:72-74.
6. Birkedal-Hansen H: Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*. 1993;64:474–484.
7. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR: Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;53(1):55–69.
8. Sorsa T, Tjaderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM et al: Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med*. 2006;38:306–321.
9. Buduneli N, Kinane D.F: Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38:85–105.
10. Folgueras A.R, Pendas A.M, Sanchez L.M, Lopez-Otin C: Matrix metalloproteinases in cancer: From new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol*. 2004;48:411–424.
11. Μήτσης Φ: Περιοδοντιολογία. 1η εκδ. Αθήνα. Παρισιανός. 1980:84-87.
12. Hassel T: Tissues and cells of the periodontium. *Periodontol* 2000. 1993;3:9-38.
13. Lepilahti JM, Ahonen M-M, Hernandez M, Munjal S, Netuschil L, Uitto VJ, et al: Oral rinse MMP-8 point of care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. *Oral Dis*. 2011;17:115–122.
14. Konopka L, Pietrzak A, Brzezinska-Blaszczyk E: Effect of scaling and root planing on interleukin -1β, interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontol Res*. 2012;47:681–688.
15. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja et al: Changes in gingival crevicular fluid and matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontol Res*. 2003;38(4):400-4.
16. Cavalla F, Hernandez-Rios P, Sorsa T, Bigueti C, Hernandez M: Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):440.
17. Jain A, Bahuguna R: Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: An overview. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015;5(3):212–218.
18. Maciejczyk M, Pietrzykowska A, Zalewska A, Knas M, Daniszewska I: The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(2):383-90.
19. Nagase H, Woessner JF: Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274:21491–4.
20. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z: Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221-33.

21. Nagase H, Visse R, Murphy G: Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562-73.
22. Sternlicht MD, Werb Z: How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
23. Pavlaki M, Zucker S: Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPi): the beginning of phase I or the termination of phase III clinical trials. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22(2-3):177-203.
24. Visse R, Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827-39.
25. Nagase H, Visse R, Murphy GQ: Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3): 562-73.
26. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA et al: Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2. *J Periodontol.* 2012;83(1):3-10.
27. Illman SA, Lehti K, Keski-Oja J, Lohi J: Epilysin (MMP-28) induces TGF-beta mediated epithelial to mesenchymal transition in lung carcinoma cells. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 18):3856-65.
28. Collier IE, Bruns GA, Goldberg GI, Gerhard DS: On the structure and chromosome location of the 72- and 92-kDa human type IV collagenase genes. *Genomics.* 1991;9(3):429-34.
29. Netzel-Arnett S, Sang QX, Moore WG, Navre M, Birkedal-Hansen H, Van Wart HE: Comparative sequence specificities of human 72- and 92-kDa gelatinases (type IV collagenases) and PUMP (matrilysin). *Biochemistry.* 1993;32:6427-32.
30. McGehean GM, Bickett DM, Green M, Kassel D, Wiseman JS, Berman J: Characterization of the peptide substrate specificities of interstitial collagenase and 92-kDa gelatinase. Implications for substrate optimization. *Biol Chem.* 1994;269:32814-20.
31. Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM, Vigorita VJ, Devlin VJ, Beyer MM: The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop.* 1988;6:317-323.
32. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK: Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(2):197-250.
33. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A et al: Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(2):197-250.
34. Murphy G, Knäuper V: Relating matrix metalloproteinase structure to function: why the «hemopexin» domain. *Matrix Biol.* 1997;15(8-9):511-8.
35. Harper E, Bloch KJ, Gross J: The zymogen of tadpole collagenase. *Biochemistry.* 1971;10(16):3035-41.
36. Springman EB, Angleton EL, Birkedal - Hansen H, Van wart HE: Multiple modes of activation of latent human fibroblast collagenase: evidence for the role of a Cys 73 active - site zinc complex in latency and a "cysteine switch" mechanism for activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(1):364-8.
37. Van Wart HE, Birkedal-Hansen H: The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(14):5578-82.
38. Nagase H: Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem.* 1997;378(3-4):151-60.
39. Mark D, Werb Sternlicht, Zena How: How Matrix Metalloproteinases Regulate Cell Behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
40. Hasty KA, Pourmotabbed TF, Goldberg GI, Thompson J P, Spinella DG, Stevens RM et al: Human neutrophil collagenase. A distinct gene product with homology to other matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1990;265(20):11421-11424.
41. Raza S. L., Nehring L.C., Cornelius L.A: Proteinase-activated receptor-1 regulation of macrophage elastase (MMP-12) secretion by serine proteinases. *J Biol Chem.* 2000;275(52):41243-50.
42. Mandal M, Mandal A, Das S, Chakraborti T, Sajal C: Clinical implications of matrix metalloproteinases. *Mol Cell Biochem.* 2003;252(1-2):305-29.
43. Ramnath N, Creaven PJ: Matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2004;6: 96-102.
44. Kossakowska AE, Edwards DR, Prusinkiewicz C, Zhang C, Guo D: Interleukin-6 regulation of matrix metalloproteinase (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) expression in malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1999;94(6):2080-2089.
45. Corps AN, Curry VA, Buttle DJ, Hazleman BL, Riley GP: Inhibition of interleukin-1beta-stimulated collagenase and stromelysin expression in human tendon fibroblasts by epigallocatechin gallate ester. *Matrix Biol.* 2004;23(3):163-9.
46. Gabison EE, Hoang-Xuan T, Mauviel A, Menashi S: EMMPRIN/CD147, an MMP modulator in cancer, development and tissue repair. *Biochimie.* 2005;87(3-4):361-8.
47. Tallant C, Marrero A, Gomis-Rüth F.X: Matrix metalloproteinases: Fold and function of their catalytic domains. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1803(1):20-8.
48. Pearce WH, Shively VP: Abdominal aortic aneurysm as a complex multifactorial disease: interactions of polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085:117-32.
49. Roomi M.W, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A: Modulation of MMP-2 and MMP-9 secretion by cytokines, inducers and inhibitors in human glioblastoma T-98G cells. *Oncol Rep* 2017;3 (3):1907-1913.
50. Ohta K; Naruse T; Ishida Y; Shigeishi H; Nakagawa T; Fukui A et al: TNF- α -induced IL-6 and MMP-9 expression in immortalized ameloblastoma cell line established by hTERT. *Oral Dis.* 2017;23(2):199-209.
51. Butler G.S; Overall C.M: Matrix metalloproteinase processing of signaling molecules to regulate inflammation. *Periodontol* 2000. 2013;63:123-148.
52. Jia X, Dang S, Cheng Y, Zhang X, Li M, Li Y et al: Effects of saikosaponin-d on syndecan-2, matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in rats with hepatocellular carcinoma. *J Tradit Chin Med.* 2012;32(3):415-22.
53. Bramono DS, Richmond JC, Weitzel PP, Kaplan DL, Altman GH: Matrix metalloproteinases and their clinical applications in orthopaedics. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;428:272-85.
54. Murphy G., Nagase H: Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med.* 2008;29(5):290-308.
55. Nagase H., Woessner J.F.Jr. "Matrix metalloproteinases". *J Biol Chem.* 1999;274 (31):21491-21494.
56. Sternlicht M.D., Werb Z. "How matrix metalloproteinases regulate cell behavior". *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
57. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen A.M et al: Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res.* 2011;63(2):108-13.
58. Hernandez M, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N et al: Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2011;90:1164-1170.
59. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE: Circulating Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Hypertension. *Clin Chim Acta.* 2012;413(7-8):656-62.
60. Foos MJ, Hickox JR, Mansour PG, Slauterbeck JR, Hardy DM. Foos MJ et al: Expression of Matrix Metalloprotease and Tissue Inhibitor of Metalloprotease Genes in Human Anterior Cruciate Ligament. *J Orthop Res.* 2001;19(4):642-9.
61. Sorsa T, Gursoy U.K, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J et al: Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8,

in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):142-63. .

62. Neumärker M K, Lorenz K, Koch R: Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontol Res*. 2012;47:121-128.

63. Kuula H, Salo T, Pirilä E, Tuomainen AM, Jauhiainen M, Uitto VJ et al.: Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun* 2009;77(2):850-9.

64. Gutiérrez-Fernandez A, Masaki I, Balbin M, Fueyo A, Pitiot A, Astudillo A et al: Puente Increased inflammation delays wound healing in mice deficient in collagenase-2 (MMP-8). *FASEB J*. 2007;21:2580-2591.

65. Hardy DC, Ross JH, Schuyler CA, Leite RS, Slate EH, Huang Y: Matrix metalloproteinase-8 expression in periodontal tissues surgically removed from diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2012;39:249–255.

66. Marcaccini AM, Novaes AB Jr, Meschiari CA Souza S: Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) & MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta*. 2009;409(1-2):117-22.

67. De Morais E F, Pinheiro J C, Leite R B, Santos P P A, Barboza C A G, Freitas R A: Matrix metalloproteinase-8 Levels in Periodontal Disease Patients: A Systematic Review. *J Periodontol Res*. 2018;53(2):156-163.

68. Hernandez M, Gamonal J, Tervahartiala T, Mantyla P, Rivera O, Dezerega A et al: Associations between matrix metalloproteinase-8 and -14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study. *J Periodontol*. 2010;81(11):1644-52.

69. Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, et al. Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase-A deficient mice. *Cancer Res*. 1998, 58:1048–1051.

70. Bataiosu M, Taisescu CI, Pisoschi CG, Pascu EI, Tuculina MJ, Daguci L, et al. Effects of therapy with two combinations of antibiotics on the imbalance of MMP-2÷TIMP-2 in chronic periodontitis. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):77-83.

71. Mouzakiti E, Pepelassi E, Fanourakis G, Markopoulou C, Tseleni-Balafouta S, Vrotsos I: The effect of smoking on the mRNA expression of MMPs and TIMP-1 in untreated chronic periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol Res*. 2011;46:576-583.

72. Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CAG: Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun* 1999;67: 2319–2326.

Μέτρηση σπαστικότητας: Κλίμακα Ashworth ή Tardieu;

Δημήτριος Πατατούκας, Χάρης Βαλσαμίδης, Θέμις Χειμάρης, Ιωάννης Βουβλέκας, Παναγιώτης Κωστάμης, Ζωή Φιλιππίδου, Παναγιώτης Κωστόπουλος, Ιωάννης Σιούτης

Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Ashworth vs Tardieu Scale in assessing spasticity

D. Patatoukas, H. Valsamidis, Th. Heimaras, I. Doullekas,
P. Kostamis, Z. Filippidou, P. Kostopoulos, I. Sioutis

Department of Physical and Rehabilitation Medicine of "Asklepieion Voula's"
General Hospital, Greece

Κατηγορία εργασίας: Δραστηριότητες Τμήματος

Αλληλογραφία: Δημήτριος Σ. Πατατούκας, Αρ. Παπά 4 Αθήνα 11521

Τηλ. 210 6422819 Κιν: 6936431034

e-mail: dimpatat@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της εργασίας αυτής είναι να συσχετίσει δύο κλινικές, ποιοτικές και υποκειμενικές μετρήσεις της σπαστικότητας με τρεις αντικειμενικές και ποσοτικές ηλεκτροδιαγνωστικές μετρήσεις.

Στην μελέτη πήραν μέρος 16 ασθενείς με σπαστικότητα στον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού λόγω Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου. Οι κλινικές μετρήσεις ήταν η τροποποιημένη κλίμακα Ashworth και η κλίμακα Tardieu. Οι ηλεκτροφυσιολογίες εξετάσεις ήταν η σχέση H_{max}/M_{max} από τον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού, η σχέση του ύψους του δυναμικού H-reflex πριν και μετά την δόνηση του τένοντα του ίδιου μυ (Hvibr/ H_{max}), και οι

παράμετροι του F-wave.

Στα αποτελέσματα βρέθηκε ότι η τροποποιημένη κλίμακα Ashworth συσχετιζόταν με την μέτρηση H_{max}/M_{max} , και η κλίμακα Tardieu συσχετιζόταν στατιστικά και με τις τρεις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις. Συμπεραίνουμε ότι οι συσχετίσεις αυτές βοηθούν στην κατανόηση της σπαστικότητας μετά από ένα Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Φαίνεται επίσης ότι η κλίμακα Tardieu είναι πιο αξιόπιστη κλίμακα.

Λέξεις κλειδιά: Σπαστικότητα, Κλίμακα Ashworth, Κλίμακα Tardieu

ABSTRACT

The aim of the study is to correlate two qualitative and subjective spasticity scales, with three quantitative and objective spasticity electrophysiological measures. Sixteen stroke patients with spastic wrist flexion participated in the study. There were 13 males and 3 females. The qualitative tests performed were: The modified Ashworth scale (MAS) (Table 1) and the Tardieu scale (Table 2) (7) especially the quality of muscle reaction (X parameter). The quantitative tests were: Hmax/Mmax ratio from flexor carpi radialis (FCR), the ratio of H reflex

amplitudes before and after vibration of the tendon of FCR (Hvibr/Hmax) and the F wave parameters. We found that Modified Ashworth Scale correlation with Hmax/Mmax was statistically significant and that Tardieu Scale was correlated with their electrophysiological studies. Understanding these relationships is an essential part of the search for quantitative spasticity measures of the flexed wrist in hemiplegic persons. Tardieu scale seems to be more reliable as spasticity test.

Key words: Spasticity; Ashworth Scale; Tardieu Scale

Εισαγωγή

Η σπαστικότητα σύμφωνα με τον Lance είναι «η κινητική δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από μία αυξημένη ταχύτητα αντίδρασης του αντανεκλαστικού διάτασης (μυϊκός τόνος) με αύξηση των τενόντιων αντανεκλαστικών που προκαλείται από υπερδιεγερσιμότητα του αντανεκλαστικού διάτασης και αποτελεί σύμπτωμα συνδρόμων του ανώτερου κινητικού νευρώνα»¹. Η σπαστικότητα συνοδεύεται συνήθως από πάρεση και από άλλα σημεία του Συνδρόμου Του Ανώτερου κινητικού Νευρώνα. Η παθοφυσιολογία της δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Διαταράσσονται διάφοροι μηχανισμοί ελέγχου του μυϊκού

τόνου στην σπαστικότητα. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες βοηθούν στην κατανόηση των διαφόρων κυκλωμάτων των νευρώνων. Μερικοί από τους μηχανισμούς αυτούς είναι η ευερεθιστότητα των α-κινητικών νευρώνων έτσι όπως δηλώνει η σχέση Hmax/Mmax και το F-wave, η μειωμένη προσυναπτική αναστολή μέσω των ανασταλτικών διανευρώνων που αξιολογείται με την σχέση Hvibr/Hmax, η αμοιβαία αναστολή όπως εκφράζεται με το εξαρτημένο H-reflex, η δραστηριότητα των κυττάρων του Renshaw κλπ.

Κλινικά η σπαστικότητα μετρείται με την Τροποποιημένη Κλίμακα Ashworth (Πίν. 1)². Στην κλίμακα Tardieu μετράται η γωνία Υ (η γωνία σπαστικότητας) δύο φορές.

Η πρώτη μέτρηση είναι η γωνία που σταματάει η κίνηση σε αργή ταχύτητα και η δεύτερη μέτρηση αφορά την γωνία που σταματάει η κίνηση σε γρήγορη ταχύτητα (Πίν. 2).

Οι ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις αποτελούν αντικειμενικές και ποσοτικές μετρήσεις της σπαστικότητας χρησιμοποιήθηκαν για την διερεύνηση της θεραπείας σε ασθενείς με σπαστικότητα⁴. Η φαρμακευτική θεραπεία με tizanidine φαίνεται ότι δρα μέσω της αύξησης της προσυναπτικής αναστολής και μέσω της μείωσης της ευερεθιστότητας των α-κινητικών νευρώνων⁵. Η baclofen φαίνεται ότι δρα με την ομαλοποίηση της μεταβολής της δραστηριότητας των διανευρώνων⁶.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ASHWORTH (ΣΕ ΠΑΡΕΝΘΕΣΗ)	
ΒΑΘΜΟΙ	ΜΥΙΚΟΣ ΤΟΝΟΣ
0 (0)	Καμία αύξηση στον μυϊκό τόνο
1 (1)	Ελαφρά αύξηση στον μυϊκό τόνο. Εμφανίζεται με ένα “πιάσιμο” (catch) που ακολουθείται από απελευθέρωση ή από ελάχιστη αντίσταση στο τέλος του εύρους κίνησης όταν το μέλος κινείται σε κάμψη ή έκταση / προσαγωγή ή απαγωγή κ.λπ.
1+(2)	Ελαφρά αύξηση στον μυϊκό τόνο. Εμφανίζεται με ένα “πιάσιμο” (catch) που ακολουθείται από ελάχιστη αντίσταση στο όλο το υπόλοιπο του εύρους (λιγότερο από το μισό)
2 (3)	Πιο αξιοσημείωτη αύξηση στον μυϊκό τόνο στο περισσότερο του εύρους κίνησης, αλλά τα επηρεασμένα τμήματα κινούνται εύκολα
3 (4)	Αξιοσημείωτη αύξηση του μυϊκού τόνου, είναι δύσκολη η παθητική κινητοποίηση
4 (5)	Τα επηρεασμένα άκρα ακινητοποιούνται σε κάμψη ή έκταση (απαγωγή ή προσαγωγή κ.λπ.)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΚΛΙΜΑΚΑ TARDIEU				
Ταχύτητα Διάτασης		Δυναμικό Εύρος Κίνησης		Ποιότητα Μυϊκής Αντίδρασης
			(Y) Γωνία	(X)
V1	Όσο Αργά γίνεται	Αργό Εύρος Κίνησης		0 Καμμία αντίσταση κατά την παθητική κίνηση 1 Ελαφρά αντίσταση σε όλη την παθητική κίνηση έντονη αντίσταση σε συγκεκριμένη γωνία 2 Έντονη αντίδραση σε συγκεκριμένη γωνία διακόπτει την παθητική κίνηση, ακολουθεί απελευθέρωση 3 Εξαντλούμενος κλώνος: <10sec σε συγκεκριμένη γωνία 4 Μη εξαντλούμενος κλώνος > 10 sec σε συγκεκριμένη γωνία 5 Άρθρωση ακίνητη
V3	Όσο γρήγορα γίνεται	R1	Ταχεία κίνηση σε όλο το εύρος κίνησης για να καθοριστεί το σημείο του “πιασίματος”	

ΠΙΝΑΚΑΣ 3								
ΑΔΕΛΟΜΕΝΑ ΟΔΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΙΣ ΠΟΙΟΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ								
Ασθενείς	Ashworth Βαθμοί	Tardieu Χ Βαθμοί	Ύψος M response max	Ύψος F-wave max	Ύψος H-reflex max	Αναστολή H-reflex μετά από δόνηση (H vib in)	Hmax/Mmax (%)	Hvibr/ inh/Hmax (%)
1	3	2	0.66	0.2	0.45	0.38	68.18	84.444
2	4	3	3.06	1.6	2.13	0.82	69.61	38.498
3	3	3	6.6	1.84	5.41	4.56	81.97	84.288
4	3	2	1.78	0.4	1.42	1.48	79.78	104.225
5	1.5	4	8.93	2	5.95	0.89	66.63	15.798
6	3	2	4.22	0.9	2.14	1.15	50.71	53.738
7	3	2	10.4	1.6	3.99	3.8	38.48	95.238
8	3	2	10.9	2.01	5.33	5.45	49.12	102.251
9	2	1	5.17	1	1.02	1.92	19.73	188.235
10	2	2	1.66	0.72	0.7	0.52	42.17	74.286
11	2	2	6.41	0.9	2.45	2.1	38.22	85.714
12	1	1	2.28	0.57	0.76	0.86	33.33	113.158
13	1.5	1	0.45	0.12	0.15	0.07	33.33	46.667
14	1.5	1	0.65	0.22	0.21	0.17	32.31	80.952
15	1.5	1	2.21	0.69	1.09	0.88	49.32	80.734
16	2	2	3.33	1.53	1.91	1.1	57.36	57.592

Η cyproheptadine και η baclofen προκαλούν μεγαλύτερη μείωση της αναστολής του H-reflex μετά από δόνηση του τενοντα, από ότι η Clonidine σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού και σπαστικότητα⁷. Η έγχυση της τοξίνης της αλλαντίασης (BTX-A) στον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού σε ημιπληγικούς ασθενείς δεν επηρέασε την αναλογία Hmax/Mmax και την αναλογία Hvibr/Hmax⁸. Η κρυοθεραπεία στον γαστροκνήμιο μυ σε ασθενείς με σπαστικότητα λόγω κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης δεν επηρέασε κάποια ηλεκτροφυσιολογική εξέταση παρά την κλινική μείωση της σπαστικότητας επειδή η κρυοθεραπεία προκαλεί φαινόμενα σύγκρουσης των α και γ κινητικών νευρώνων⁹. Η θεραπεία με τους υπερήχους μειώνει την αναλογία Hmax/Mmax σε σπαστικούς πελματιαίους καμπτήρες σε ασθενείς με ΑΕΕ¹⁰. Η θεραπεία με την μέθοδο Bobath παρουσιάζει στατιστικά σημαντική επίδραση στην ευερεθιστότητα των α κινητικών νευρώνων¹¹. Σύμφωνα με τους Allison και Abraham υπάρχει σημαντική στατιστική σχέση μεταξύ των ποσοτικών ηλεκτροφυσιολογικών και παραδοσιακών ποιοτικών μετρήσεων της σπαστικότητας¹². Αλλά σύμφωνα με τους Naghdi et al, δεν υπάρχει συσχέτιση της τροποποιημένη κλίμακας Ashworth και της αναλογίας Hmax/Mmax¹³.

Ασθενείς και Μέθοδος. Για την μελέτη εξετάστηκαν 16 ασθενείς (13 άνδρες και 3 γυναίκες) με ημιπληγία λόγω Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου οι οποίοι παρουσίαζαν το τυπικό σπαστικό πρότυπο στον καρπό και στο χέρι με πρηγισμό του αντιβραχίου, παλαμιαία κάμψη καρπού, κάμψη δακτύλων και τον αντίχειρα μέσα στην παλάμη. Οι κλινικές και ποιοτικές μετρήσεις της σπαστικότητας έγιναν στον κερκιδικό καμπτήρα του καρπού και χρησιμοποιήθηκαν η Τροποποιημένη κλίμακα Ashworth και η κλίμακα Tardieu. Οι ηλεκτροφυσιολογικές ποσοτικές μετρήσεις από τον ίδιο μυ ήταν το ποσοστό του Hmax/Mmax, το ποσοστό του ύψους του H-reflex πριν και μετά την δόνηση

του τένοντα του κερκιδικού καμπτήρα του καρπού (Hvibr/Hmax) και το ύψος του F-wave. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τον συντελεστή συσχέτισης.

Αποτελέσματα

Όλα τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 3. Χωρίς στατιστική σημαντικότητα αποδείχτηκε η συσχέτιση της κλίμακας Ashworth με την εξέταση του Hvibr/Hmax ($r=0.14$, $p=0.6$), με το ύψος του F-wave ($r=0.36$, $p=0.1$). Η κλίμακα Ashworth σχετιζόταν με την μέτρηση Hmax/Mmax με στατιστική σημαντικότητα ($r=0.57$, $P=0.02$) (Σχήμα 1). Η κλίμακα Tardieu σχετιζόταν στατιστικά με όλες τις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις, δηλ. την σχέση Hvibr/Hmax ($r=0.66$, $p=0.02$) (Σχήμα 2) , το ύψος του Fwave ($r=0.7$, $p=0.0028$), και την σχέση Hmax/Mmax ($r=0.71$, $p=0.002$) (Σχήμα 3).

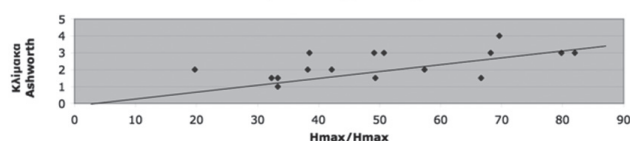
Συζήτηση

Οι αντικειμενικές ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις της σπαστικότητας χρησιμοποιούνται, όπως φαίνεται στην βιβλιογραφία, για την πιο αξιόπιστη αξιολόγηση της θεραπείας της σπαστικότητας. Η θεραπεία με φυσικά μέσα, όπως η κρυοθεραπεία και τα υπέρηχα, η θεραπεία με την μέθοδο Bobath, η φαρμακευτική θεραπεία, η θεραπεία με έγχυση της τοξίνης της αλλαντίασης έχουν θετική επίδραση στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας επηρεάζοντας μηχανισμούς όπως η ευερεθιστότητα των α κινητικών νευρώνων, η προσυναπτική αναστολή και η αμοιβαία αναστολή. Η μεγαλύτερη διαφωνία βρίσκεται στην συσχέτιση των μηχανισμών αυτών με τις υποκειμενικές και ποιοτικές κλινικές μετρήσεις. Ενώ οι Allison και Abraham αναφέρουν ότι υπάρχει σημαντική στατιστική σχέση μεταξύ των ποσοτικών ηλεκτροφυσιολογικών και παραδοσιακών ποιοτικών μετρήσεων της σπαστικότητας¹², οι Naghdi et al.

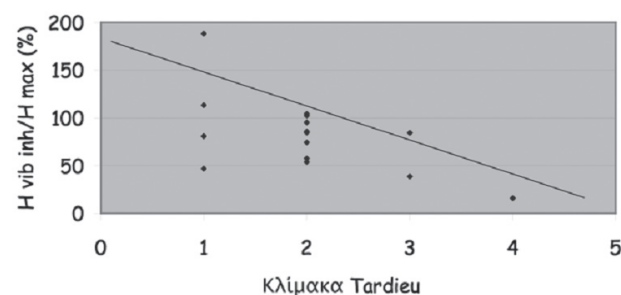
σημειώνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της τροποποιημένη κλίμακας Ashworth και της αναλογίας Hmax/Mmax 13. Οι ασθενείς με μεγαλύτερη βαθμολογία στην μέτρηση της σπαστικότητας με την κλίμακα Ashworth και με την κλίμακα Tardieu που σημαίνει ότι έχουν μεγαλύτερη σπαστικότητα, παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές στην σχέση Hmax/Mmax που σημαίνει μεγαλύτερη και περισσότερη ευερεθιστότητα των α κινητικών νευρώνων. Οι ασθενείς με μεγαλύτερη βαθμολογία στην κλίμακα Tardieu (μεγαλύτερη σπαστικότητα) είχαν και μεγαλύτερη αναλογία Hvibr/Hmax (μεγαλύτερη δυσλειτουργία στους μηχανισμούς της προσυναπτικής αναστολής). Μελετημένες μαζί και οι τρεις ποσοτικές μετρήσεις συγκρινόμενες με την κλίμακα Ashworth δείχνουν ότι παρά την πιστοποίηση της κλίμακας, ότι δεν συμφωνούν μεταξύ τους.

Η αντιφατικότητα στα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνητών δείχνει ότι η σπαστικότητα είναι ένα πολύ περίπλοκο φαινόμενο το οποίο επηρεάζεται από ποικίλους νωτιαίους μηχανισμούς που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις αποτελούν μόνο ένδειξη της μεταβολής της σπαστικότητας.

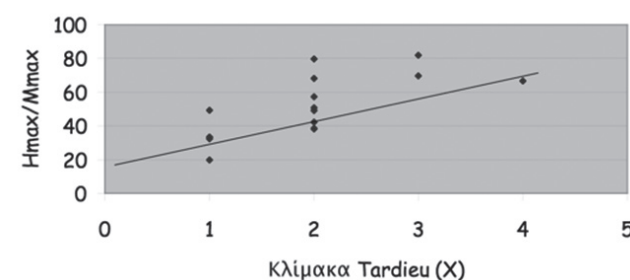
Σχήμα 1. Συσχέτιση της κλίμακας Ashworth με Hmax/Mmax ($p=0.02$)



Σχήμα 2. Συσχέτιση της κλίμακας Tardieu (X) με H vibr inh/Hmax ($p=0.02$)



Σχήμα 3. Συσχέτιση Κλίμακας Tardieu (X) με Hmax/Mmax ($p=0.002$)



Συμπέρασμα

Η ηλεκτροδιαγνωστική διερεύνηση της σπαστικότητας προσφέρει πολλά στην αντικειμενικό έλεγχο της δράσης των αντισπαστικών φαρμάκων και μεθόδων. Η κλινική κλίμακα μέτρησης της σπαστικότητας Tardieu φαίνεται ότι αποτελεί πιο αξιόπιστο κλινικό δείκτη. Παρόλα αυτά ένα συνδυασμός κλινικών κλιμάκων και ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων αποτελεί τη καλύτερη μέθοδο μέτρησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Yound RR, Koella WP, eds. *Spasticity: Disordered Motor Control*. Chicago: Year Book Medical; 1980:485-494.
2. Bohannon RW, Smith MB: Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1986; 67:206 – 207
3. Tardieu G, Rondot p, Dalloz JC, Mensch Dechenne J, Monfraix C: The stretch reflex in man: a study of electromyography and dynamometry contribution to classification of the various types of hypertonus, C.P. *Cerebral Palsy Bull* 1959;7:14-17
4. Pisano F, Miscio G, Del Conte C, Pianca D, Candeloro E, Colombo R: Quantitative measures of spasticity in post-stroke patients. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1015-222.
5. Milanov I, Georgiev D: Mechanisms of tizanidine action on spasticity. *Acta Neurol Scand* 1994; 89:274-9
6. Milanov IG: Mechanisms of baclofen action on spasticity. *Acta Neurol Scand* 1992; 85:305-10
7. Nance PW. A comparison of clonidine, cyproheptadine and baclofen in spastic spinal cord injured patients. *J Am Paraplegia Soc* 1994; 17:150-6
8. Panizza M, Castagna M, di Summa A, Saibene L, Grioni G, Nilsson J: Functional and clinical changes in upper limb spastic patients treated with botulinum toxin (BTX). *Funct Neurol* 2000; 15:147-55
9. Allison SC, Abraham LD: Sensitivity of qualitative and quantitative spasticity measures to clinical treatment with cryotherapy. *Int J Rehabil Res* 2001; 24:15-24
10. Ansari NN, Naghdi S, Bagheri H, Ghassabi H. Therapeutic ultrasound in the treatment of ankle plantarflexor spasticity in a unilateral stroke population: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2007; 47:137-43.
11. Ansari NN, Naghdi S: The effect of Bobath approach on the excitability of the spinal alpha motor neurones in stroke patients with muscle spasticity. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2007; 47:29-36.
12. Allison SC, Abraham LD: Correlation of quantitative measures with the modified Ashworth scale in the assessment of plantar flexor spasticity in patients with traumatic brain injury. *J Neurol* 1995; 242:699-706
13. Naghdi S, Ebrahimi I, Asgari A, Olyaei GR, Kazemnejad A, Mansouri K et al: A preliminary study into the criterion validity of the Modified Modified Ashworth Scale using the new measure of the alpha motoneuron excitability in spastic hemiplegia. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2007; 47:187-92.

Ποια είναι η γνώση μας για την δυστονία; «Τι συμβαίνει με τη φωνή μου;»

Δέσποινα Μπέκα, Ιωάννης Θεοδοσίου, Μαρία Μανωλαράκη, Παναγιώτης Σκιαδάς, Μιρέλα Μανιτσοπούλου,
Συλβέστρος Μπουκουβάλας, Γεώργιος Καρατζιάς, Στράτος Παπαγεωργίου
Ωτορινολαρυγγολογική κλινική Γ.Ν. « Ασκληπιείο Βούλας»

Are we familiar with dystonia? «What is wrong with my voice?»

D. Beka, J. Theodosiou, M. Manolaraki, P. Skiadas, M. Manitsopoulou,
S. Mpekouvalas, G. Karatzias, S. Papageorgiou
Head and Neck Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Εκπαιδευτικά Θέματα.
Παρουσίαση στο British Laryngology Association, BLA Congress, May 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τι είναι δυστονία; Σε ορισμένους ασθενείς η απάντηση είναι πολύ απλή και μπορεί εύκολα να διαγνωστεί. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν δει πολλούς γιατρούς και είχαν πολλές διαφορετικές θεραπείες χωρίς απάντηση. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς θα έχουν μια κατάσταση που ονομάζεται λαρυγγική δυστονία (Laryngeal dystonia-LD) ή σπασμωδική δυσφωνία. Αυτή είναι μια σπάνια κατάσταση που επηρεάζει τη φωνή όπου οι άνθρωποι βιώνουν σπασμούς στους φωνητικούς μύς όταν προσπαθούν να μιλήσουν.

Η φωνητική δυστονία είναι γνωστή και ως λαρυγγική δυστονία και σπασμωδική δυσφωνία. Σε αυτή την κατάσταση, οι φωνητικές χορδές επηρεάζονται από ακούσιους σπασμούς. Αυτοί οι ακούσιοι σπασμοί των φωνητικών χορδών προκαλούν την αλλαγή της φωνής

στην ποιότητα. Όταν οι φωνητικές χορδές έλκονται μαζί (προσαγωγική λαρυγγική δυστονία), η φωνή τείνει να έχει μια «στραγγαλισμένη» ποιότητα. Αν οι φωνητικές χορδές έχουν αποσπαστεί (απαγωγική λαρυγγική δυστονία), η φωνή μπορεί να είναι «αναπνευστική» και πολύ ισχνή.

Η πιο συνηθισμένη τεχνική με λιγότερη συννοσηρότητα είναι η τοπική ένεση στο τράχηλο με τη χρήση λαρυγγικής ηλεκτρομυογραφίας για τον εντοπισμό της θέσης ένεσης. Η ένεση μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί διαδερμικά ή δια λαρυγγικά με έμμεση λαρυγγοσκοπήση. Εναλλακτικά, η ένεση μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό γενική αναισθησία με άμεση λαρυγγοσκοπήση.

Λέξεις κλειδιά: Δυστονία, λαρυγγική δυστονία, σπασμωδική δυσφωνία

ABSTRACT

What is dystonia; In some patients the answer is very simple and can easily be diagnosed; however, some patients may have seen many doctors and had lots of different treatments with no response. Often the problem will have been going on for some years and in the end the patient is left feeling that they will never find an answer. Many of these patients will have a condition called laryngeal dystonia (LD) or spasmodic dysphonia. This is a rare condition affecting the voice where people experience spasms in the vocal cords when they try to speak.

Voice dystonia also known as laryngeal dystonia and spasmodic dysphonia. In this condition, the vocal cords are affected by involuntary spasms. These involuntary spasms of the vocal cords cause the voice to change

in quality. When the vocal cords are pulled together (adductor laryngeal dystonia), the voice tends to have a 'strangled' quality. If the vocal cords are pulled apart (abductor laryngeal dystonia) the voice can be 'breathy' and very quiet.

The most common technique with less morbidity is local injection into the cervix using laryngeal electromyography to identify the position. The injection may also be performed trans dermally or through the larynx with indirect laryngoscopy. Alternatively, the injection may be performed under general anaesthesia with immediate laryngoscopy.

Key words: Dystonia; laryngeal dystonia; spasmodic dysphonia

Εισαγωγή

Η σπασμωδική δυσφωνία είναι μια σπάνια νευρολογική διαταραχή της φωνής, η οποία συχνά χάνεται από τον άπειρο εξεταστή. Δεν υπάρχει εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση αυτής της κατάστασης, ως εκ τούτου, είναι καλύτερα να διαγνωστεί ακούγοντας τη φωνή του ασθενούς. Όπως και οι περισσότεροι τύποι δυστονίας, η φωνητική δυστονία μπορεί να επιδεινωθεί όταν οι άνθρωποι είναι ανήσυχοι, στρεσαρισμένοι ή κουρασμένοι. Στους περισσότερους ανθρώπους, η πάθηση δεν έχει γνωστή αιτία (ιδιοπαθής) και συνήθως ξεκινάει μετά τα 50 έτη, αλλά δεν επηρεάζει το μυαλό ή τις αισθήσεις. Μερικές φορές οι φωνητικές χορδές είναι το μόνο μέρος που προσβάλλεται στη δυστονία, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επηρεαστούν και άλλοι μύες που βρίσκονται κοντά, όπως οι μύες του τραχήλου, οι μύες του στόματος, ζυγωματικά και οι μύες γύρω από τα μάτια¹.

Αρχικά συνήθως επηρεάζει μόνο τη φωνή κατά την ομιλία καθώς οι ασθενείς μπορούν να τραγουδήσουν ή να φωνάξουν κανονικά. Φυσιολογικά παρατηρείτε ότι όταν οι άνθρωποι είναι πολύ χαλαροί η φωνή τους είναι πολύ καλύτερη και όταν είναι σε κατάσταση stress χειροτερεύει. Ενώ αντίθετα οι ασθενείς που πάσχουν από λαρυγγική δυστονία αναφέρουν μερικές φορές ένα αγχωτικό συμβάν πριν από την έναρξη της δυσφωνίας, η κατάσταση όμως δεν βελτιώνεται όταν το άγχος απομακρυνθεί και υπάρχει πολύ μικρή ανταπόκριση στην λογοθεραπεία!

Η λαρυγγοσκόπηση είναι απαραίτητη για τη στήριξη της διάγνωσης και για την εξαίρεση άλλων λαρυγγικών διαταραχών. Η τρέχουσα θεραπεία πρώτης γραμμής είναι με ένεση βοτουλινικής τοξίνης Α (εικ.1). Στο κείμενο αποδεικνύετε η τεχνική της έγχυσης τοξίνης botulinum

στην κλινική χρησιμοποιώντας ηλεκτρομυογράφο (Electromyography - EMG) για να εντοπίσει τους λαρυγγικούς μύς που πρόκειται να εγχυθούν. Υπάρχουν επίσης χειρουργικές επιλογές για τη θεραπεία αυτής της φωνητικής διαταραχής με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Η σπασμωδική δυσφωνία είναι μια φωνητική διαταραχή που προκαλεί ακούσια συστολή των λαρυγγικών μυών κατά τη διάρκεια της φώνησης. Η παθοφυσιολογία οφείλεται στην ακανόνιστη απελευθέρωση ακετυλο χολίνης στη νευρομυϊκή σύνδεση στους εγγενείς μύες του λάρυγγα. Αυτό συνήθως εντοπίζεται στο ΚΝΣ στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σπαστική συστολή των προσβεβλημένων μυών. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την ομάδα των μυών που επηρεάζονται.

Στο λάρυγγα, υπάρχουν δύο ομάδες μυών που μπορούν να επηρεαστούν: Οι μύς που προσάγουν τις φωνητικές χορδές και που περιλαμβάνουν τον πλάγιο κρικοαρυταινοειδή μυ και τον θυρεοαρυταινοειδή μυ και η ομάδα του απαγωγέα που αποτελείται από τον οπίσθιο κρικοαρυταινοειδή μυ (Posterior cricoarytenoid- PCA). Η φωνή θα ακούγεται τεταμένη και στραγγαλισμένη εάν επηρεαστούν οι μύες του προσαγωγού, ενώ η φωνή θα είναι αδύναμη και αναπνευστική αν επηρεαστούν οι απαγωγείς. Σπάνια μπορεί να υπάρχει μεικτός τύπος. Ο συνηθέστερος τύπος είναι η προσαγωγική σπασμωδική δυσφωνία που αποτελεί το 90% των περιπτώσεων. Ο απαγωγέας αποτελεί 5% και το 5% είναι μικτός τύπος. "Η τυχαία έγχυση στον πλάγιο κρικοαρυταινοειδή μυ (Lateral cricoarytenoid- LCA) μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική παράλυση, καθώς ο LCA είναι ο ισχυρότερος μύς προσαγωγής."⁽¹⁻²⁾.

Η διάγνωση γίνεται συνήθως με λήψη ιστορικού και κλινι-

κή εξέταση. Το σημαντικότερο μέρος της κλινικής εξέτασης γίνεται με έμμεση λαρυγγοσκόπηση οπτικής ίνας και στροβοσκοπική εξέταση του λάρυγγα. Ο σκοπός είναι να αποκλειστούν άλλες φυσικές παθολογίες των φωνητικών χορδών. Μπορεί να απαιτηθεί μαγνητική τομογραφία προς αποκλεισμό άλλων νευρολογικών καταστάσεων που μπορεί να επηρεάσουν τη φωνή. Είναι σημαντική η παραπομπή σε νευρολόγο και λογοθεραπευτή εάν υπάρχουν υπόνοιες άλλων καταστάσεων, όπως η νόσος των κινητικών νευρώνων, η πολλαπλή σκλήρυνση και η δυσφωνία της έντασης των μυών².

Θεραπεία

Η πρότυπη θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η ένεση αλλαντικής τοξίνης Α. Υπάρχουν διάφοροι κατασκευαστές της τοξίνης αλλαντίαςης Α. Τα κοινά χρησιμοποιούμενα είναι το Botox, το Dysport και το Xeomin (εικ.2).

- Διαδικασία τεχνική της έγχυσης Botox στην προσαγωγική σπασμωδική δυσφωνία (Adduction spasmodic dysphonia-ADSD)

Η πιο συνηθισμένη τεχνική με λιγότερη συννοσηρότητα είναι η τοπική ένεση στο τράχηλο με τη χρήση λαρυγγικής ηλεκτρομυογραφίας για τον εντοπισμό της θέσης ένεσης. Η ένεση μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί δι-αδερμικά ή δια λαρυγγικά με έμμεση λαρυγγοσκόπηση. Εναλλακτικά, η ένεση μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό γενική αναισθησία με άμεση λαρυγγοσκόπηση. Ο μυς στόχος είναι ο θυρεοαρυταινοειδής μυς (εικ.3). Αυτός είναι ένας ασθενής προσαγωγέας και είναι ο πλέον κατάλληλος για την ένεση. Η τυχαία έγχυση στον πλάγιο κρικοαρυταινοειδή μυ (LCR) μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική παράλυση, καθώς ο LCA είναι ο ισχυρότερος μυς προσαγωγής. Αυτό θα οδηγήσει σε παρατεταμένη αναπνευστική φωνή πριν ξεκινήσει η χρήση του Botox!³.

- Έγχυση αλλαντοτοξίνης Α με οδηγό EMG.

Δεν απαιτείται τοπική αναισθησία. Η ένεση γίνεται με τον ασθενή να κάθεται σε 60 μοίρες με το λαιμό σε έκταση (εικ.4). Για μερικούς ασθενείς, μπορεί να είναι πιο άνετη η ύπτια θέση. Η θέση της βελόνας στον θυρεοαρυταινοειδή μυ επιβεβαιώνεται με το να ζητήσουμε από τον ασθενή να φωνάξει με το γράμμα 'ι' και το σήμα EMG ερμηνεύεται πριν από την έγχυση του Botox. Η εγκοπή του κρικοθυρεοειδούς αναγνωρίζεται και η μονάδα Botox 1.5 εγχέεται διαδερμικά στον παραγλωττιδικό χώρο. Είναι σημαντικό να μην εισέλθετε στον αυλό της τραχείας με τη βελόνα, καθώς αυτό θα προκαλέσει βήχα και μερικές φορές αιμορραγία⁵.

- Η τεχνική της έγχυσης Botox για την απαγωγική σπασμωδική δυσφωνία (Abductor spasmodic dysphonia-ABSD)

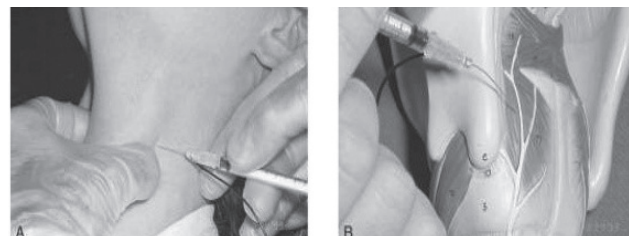
Η έγχυση Botox στον οπίσθιο κρικοαρυταινοειδή



Εικόνα 1: Έγχυση βοτουλινικής τοξίνης Α με καθοδήγηση



Εικόνα 2: Βασικά υλικά: Botulinum toxin A ingestion Botox or Xenomin iu bottle. Electromyography. Teflon coated disposable hypodermic needle electrode 37x40 (27G). ChloroPrep (Chlorhexidine skin prep). 1 cc syringe. Botox Injection dilution chart. 4mm normal saline



Εικόνα 3: Έγχυση Botox σε ασθενή με προσαγωγική σπασμωδική δυσφωνία



Εικόνα 4: Έγχυση Botox με ηλεκτρομυογράφο

Abductor spasmodic dysphonia Posterior cricoarytenoid muscle Percutaneous approach

Laryngeal rotation technique for botulinum toxin injection to the posterior cricoarytenoid muscle for abductor spasmodic dysphonia.



Sulka L, Blitzer A. Botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia. *Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:76-80.

Εικόνα 5: Έγχυση Botox στην απαγωγική σπασμωδική δυσφωνία

(Posteriore cricoarytenoid -PCA) μυ είναι τεχνικά πιο δύσκολη λόγω της θέσης του μυός PCA (εικ.5) Υπάρχουν τρεις μέθοδοι μέσω των οποίων μπορείτε να έχετε πρόσβαση στην PCA για ένεση. Η ένεση μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της διαδερμικής πλάγιας προσέγγισης του λαιμού στο επίπεδο του κρικοειδούς χόνδρου. Μόλις τοποθετηθεί η βελόνα, ζητείται από τον ασθενή να αναπνεύσει για να τονώσει τους μυς του PCA και το σήμα που εμφανίζεται στην οθόνη EMG να επιβεβαιώνει το σωστό μυ πριν από την ένεση του Botox. Η ένεση μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί διαδερμικά μέσω της εγκοπής του κρικοθυρεοειδούς και να διατρυπήσει το οπίσθιο τοίχωμα του κρικοειδούς χόνδρου στην δεξιά και αριστερή πλάγια θέση για να φθάσει στον PCA σε κάθε πλευρά της οπίσθιας όψεως του κρικοειδούς χόνδρου όπου βρίσκεται ο PCA. Η τρίτη προσέγγιση γίνεται υπό γενική αναισθησία μέσω μίας μικρολαρυγγοσκόπησης. Αν και αυτή η τεχνική έχει τον πρόσθετο κίνδυνο μιας γενικής αναισθησίας, προσφέρει την καλύτερη ακρίβεια της ένεσης, καθώς το οπίσθιο τοίχωμα του κρικοειδούς χόνδρου και ο αρυταινοειδής χόνδρος αναγνωρίζονται πιο εύκολα.¹⁻⁴.

Συζήτηση

Υπάρχουν διάφοροι τύποι τοξίνης αλλαντίασης. Ο τύπος A είναι αυτός που χρησιμοποιείται συνήθως στη σπασμωδική δυσφωνία και άλλες μορφές δυστονίας. Υπάρχουν πιθανές επιπλοκές της έγχυσης τοξίνης αλλαντίασης A, ιδίως εάν εισάγονται εσφαλμένοι μύες ή υπερβολική δόση έγχυσης. Η πιο συνηθισμένη παρενέργεια μετά την έγχυση αλλαντοτοξίνης στον λάρυγγα είναι η βραχνή και αδύναμη φωνή και σπάνια δυσφαγία. Αυτό το φαινόμενο είναι προσωρινό και είναι κάπως αναμενόμενο. Σε σοβαρές περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να εισροφήσουν κατά τη διάρκεια του ποτού και του φαγητού. Σπάνια αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονία εισρόφησης. Υπάρχουν μερικές χειρουργικές επιλογές για τη θεραπεία ADSD με ποικίλες βραχυπρόθεσμες και

μακροπρόθεσμες επιτυχίες. Παραδείγματα είναι η θυρεοπλαστική τύπου 2, η επιλεκτική απονεύρωση και αναστόμωση, η ενδοσκοπική laser CO2, μυονευρεκτομή του θυρεοαρυταινοειδούς⁵. Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα είναι πολύ καλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Συμπέρασμα

Η έγχυση αλλαντοτοξίνης παραμένει η πρώτη επιλογή θεραπείας στη σπασμωδική δυσφωνία και γίνεται καλύτερα με τον οδηγό EMG μέσω διαδερμικής προσέγγισης. Αυτό εξαλείφει την ανάγκη για γενική αναισθησία. Η διαδερμική ένεση μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί με εύκαμπτο ενδοσκόπιο λάρυγγα. Το κύριο μειονέκτημα της τοξίνης botulinum είναι το γεγονός ότι πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε τρεις μήνες, καθώς τα αποτελέσματα φθείρονται γρήγορα.

Βιβλιογραφία

1. Mor N, Simonyan K, Blitzer A. Central voice production and pathophysiology of spasmodic dysphonia. *The Laryngoscope*. 2018;128:177-183
2. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia). *The Laryngoscope* 1998; 98:193-7
3. Sanuki T, Isshiki N. Outcomes of type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: analysis of revision and unsatisfactory cases. *Acta Otolaryngologica* 2009; 129:1287-93
4. Mendelsohn AH, Berke GS. Surgery or botulinum toxin for adductor spasmodic dysphonia: a comparative study. *Ann Oto-Rhino-Laryngology* 2012; 121:231-8
5. Gandhi S, Remacle M, Mishra P, Desai V. Vocal outcome after endoscopic thyroarytenoid myoneurectomy in patients with adductor spasmodic dysphonia. *European archives of Oto-Rhino-Laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2014; 271:3249-3254

