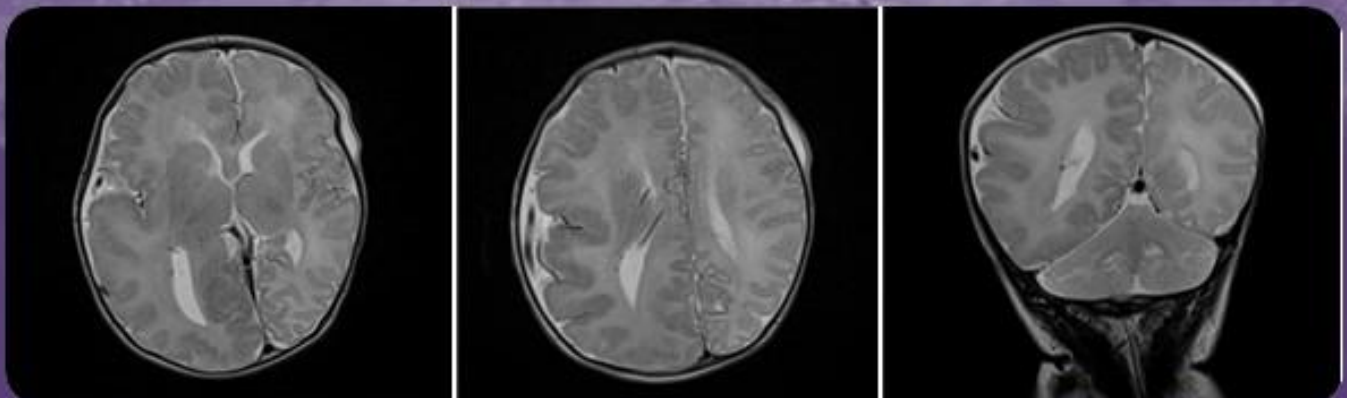


ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο»

Scientific Chronicles



ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»
ΠΡΟΕΔΡΟΣ: κ. Αντώνιος Καμπέρος, Συντονιστής Διευθυντής ΩΡΛ Τμήματος, Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αθανάσιος Μαρίνης, Επιμελητής Α', Γ' Χειρουργική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αβρααμίδου Αλεξάνδρα, Επιμελήτρια Α', Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Αποστολόπουλος Αλέξανδρος, Επιμελητής Β', Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Βρακάς Σπυρίδων, Επιμελητής Β', Γαστρεντερολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Γράβος Αθανάσιος, Επιμελητής Α', Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Δημάκης Ανδρέας, Επιμελητής Β', Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Κοττορού Δημήτρα, Διευθύντρια, Παιδοψυχιατρική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Κρανιδιώτης Γεώργιος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μανωλουντάκη Κασσιανή, Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μοσχούρης Ιπποκράτης, Διευθυντής, Ακτινολογικό Εργαστήριο, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μπαλατσούρας Δημήτριος, Διευθυντής, Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μπαλταγιάννης Νικόλαος, Διευθυντής, Θωρακοχειρουργική Κλινική, ΓΟΝΠ "Μεταξά"
Παπαγιαννακοπούλου Παναγιώτα, Διευθύντρια Φαρμακοποιός, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Παπαδοπούλου Δέσποινα, Υπεύθυνη Εκπαίδευσης ΔΙΕΚ, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Παπαζαφειροπούλου Αθανασία, Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Πατσουράκος Νικόλαος, Επιμελητής Α', Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Πρωτοψάλτης Ιωάννης, Διευθυντής, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Ράλλης Δημήτριος, Επιμελητής Α', Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Ρεκλείτη Νεκταρία, Επιμελήτρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Σταματίου Κωνσταντίνος, Επιμελητής Α', Ουρολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Τριανταφυλλίδης Γεώργιος, Διευθυντής, Παιδιατρική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Χαλκιά Ευγενία, Επιμελήτρια Β', Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Χελιώτη Ελένη, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Θέμελη-Διγαλάκη Καίτη, Συντονίστρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Διευθύντρια Ιατρικής Υπηρεσίας
Καμπέρος Αντώνιος, Συντονιστής Διευθυντής ΩΡΛ Τμήματος, Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα
Πρεκατές Αθανάσιος, Συντονιστής Διευθυντής ΜΕΘ, Διευθυντής Παθολογικού Τομέα
Σταθερού Κυριακή, Διευθύντρια Αιματολογικού Εργαστηρίου, Διευθύντρια Εργαστηριακού Τομέα
Πισμίου Ευάγγελος, Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος
Γρίβας Θεόδωρος, Συντονιστής Διευθυντής Ορθοπαιδικού Τμήματος
Σακελλαρίδης Νικόλαος, Συντονιστής Διευθυντής Νευροχειρουργικού Τμήματος
Γερακάρη Στυλιάννα, Συντονίστρια Διευθύντρια Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών
Οικονόμου Σταυρούλα, Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος
Αγιομαμίτης Γεώργιος, Διευθυντής Α' Χειρουργικού Τμήματος
Φουρνογεράκης Σπυρίδων, Διευθυντής Β' Χειρουργικού Τμήματος
Βλαχάκος Νικόλαος, Διευθυντής Γ' Χειρουργικού Τμήματος
Μπουρίκης Γεώργιος, Διευθυντής Παιδοχειρουργικής Κλινικής
Πατσούρας Κωνσταντίνος, Διευθυντής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής
Αντωνόπουλος Σταύρος, Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος
Χρύσος Γεώργιος, Διευθυντής Β' Παθολογικού Τμήματος & Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων
Σερέτη Αικατερίνη, Διευθύντρια Γ' Παθολογικού Τμήματος
Καμαράτος Αλέξανδρος, Διευθυντής, Διαβητολογικό Κέντρο
Παναγιώτου Ιωάννης, Διευθυντής Παιδιατρικού Τμήματος
Αλέπη Χρυσούλα, Διευθύντρια Αιμοδοσίας
Τσελέντη Αικατερίνη, Διευθύντρια Βιοχημικού Εργαστηρίου
Τερζοπούλου Καλλιόπη, Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου
Ζήζη-Σερμετζόγλου Αδαμαντία, Διευθύντρια Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου
Κατσαντώνης Ιωάννης, Διευθυντής Δερματολογικού Ιατρείου
Κατσουλάκου Σμαράγδα, Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος
Ξουργιάς Βασίλειος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος
Μηνακάκης Παναγιώτης, Διευθυντής Οφθαλμολογικής Κλινικής
Μαρίνα Παπαδάκη, Διευθύντρια Ακτινολογικού Τμήματος

ΤΟΜΟΣ 26, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2021**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ****I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ****1. Οξυγονοθεραπεία με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής**

Γ. Κρανιδιώτης

Α' Παθολογική Κλινική και Κλινική COVID-19, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

2. Υπονατριαιμία και ψυχοτρόπα: Αίτια και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Θ. Κυζιρίδης

Ψυχίατρος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

3. Νεφρική λειτουργία και βιοδείκτες: συνοπτική ανασκόπηση

Ε. Χελιώτη¹, Ν. Γελαδάς², Ε. Κουίδης³, Μ. Τσιρώνη⁴

¹Νεφρολογικό Τμήμα-MTN, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ²Καθηγητής Εργοφυσιολογίας, Τ.Ε.Φ.Α.Α, ΕΚΠΑ, ³Καθηγήτρια Αθλητιατρικής, ΤΕΦΑΑ, ΑΠΘ, ⁴Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

4. Συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή: παράγοντες που την επηρεάζουν και κλινικές επιπτώσεις

Κωνσταντίνα Καλαθάκη, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

5. Η αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού στον πόνο και στη λειτουργική ανικανότητα ασθενών με οσφυαλγία: μία ανασκόπηση της αρθρογραφίας

Ε. Γιάννου, Δ. Ελβατζόγλου, Μ. Μάρα, Ζ. Δημητριάδης

Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία

6. Αναγκαιότητα στρατηγικού management-ορθού προγραμματισμού στην υγεία την εποχή της πανδημίας COVID 19

Πελαγία Τσιτσάνη

Παιδίατρος, MSc Εφαρμοσμένη Γενετική/Βιοτεχνολογία, MSc Δημόσια Διοίκηση/Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας, Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν. Πέλλας, Ν.Μ. Έδεσσας

7. Θρομβοεμβολικά επεισόδια και ΙΦΝΕ

Ε. Σκουλούδης, Π. Κουρκούλης, Σ. Βρακάς, Γ. Μιχαλόπουλος

Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

8. COVID-19 και εγκυμοσύνη

Δ. Μητσάκου, Σ. Γκριτζέλη, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Λάρισας

9. Εγκυμοσύνη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ευθυμία Ι. Θανασά,¹ Ιωάννης Κ. Θανασάς²

¹Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Τρικάλων

10. Η παθολογία, διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet

Αλέξιος Λιοσάτος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική ΑΠΘ, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής

11. Το σύνδρομο Sjogren και η ανάγκη συνεργασίας ιατρικών ειδικοτήτων για την αντιμετώπισή του

Αλέξιος Λιοσάτος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική ΑΠΘ, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

12. Επίδραση της θεραπείας με αναστολείς SGLT-2 σε δείκτες λιπώδους διήθησης ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφιλίδης, Σ. Αντωνόπουλος

Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

III. ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

13. Νεογνό με ημιμεγαλεγκεφαλία και ανώμαλο πρότοπο ελίκωσης του τύπου της πολυμικρογυρίας: περιγραφή σπάνιας περίπτωσης με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κυροχρήστου Γερασιμία¹, Γκλαντζούνη Αναστασία², Παπασάββα Μαργαρίτα³, Γκέτση Βασιλική³

¹Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό ΓΝ Ιωαννίνων, ²Τμήμα Αξονικού –Μαγνητικού Τομογράφου, ΓΝ Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστα», ³Παιδιατρικό Τμήμα, ΓΝ Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστα»

14. Σπάνια περίπτωση τεράστιου τραχηλικού λειομώματος της μήτρας με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ευθυμία Ι. Θανασά,¹ Ιωάννης Κ. Θανασάς²

¹Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Τρικάλων

15. Υποχοριονικό αιμάτωμα σε αρχόμενη κύηση

Δ. Μητσάκου, Σ. Κουβελάς, Στ. Γκριτζέλη, Ι. Μπουρνούδη, Χ. Καρδάση, Γ. Δεληγάσιος, Ι. Οικονόμου, Γ. Κοντόπουλος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Λάρισας

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οξυγονοθεραπεία με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής

Γεώργιος Κρανιδιώτης

Α' Παθολογική Κλινική και Κλινική COVID-19, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής (High Flow Nasal Oxygen, HFNO) είναι μια μη-επεμβατική μορφή αναπνευστικής υποστήριξης, η οποία ενδείκνυται για τη θεραπεία τόσο της τύπου I (υποξαιμικής) όσο και της τύπου II (υποξαιμικής/υπερκαπνικής) οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Μετά από κάποιους αρχικούς δισταγμούς, ένεκα του φόβου -που δεν επιβεβαιώθηκε στην πράξη- διασποράς του SARS-COV-2 στο υγειονομικό προσωπικό, το HFNO χρησιμοποιήθηκε ευρέως στους νοσηλευόμενους ασθενείς κατά την πανδημία, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση των διασωληνώσεων και την αύξηση των ημερών εκτός αναπνευστήρα. Στο παρόν άρθρο, ανασκοπούμε τους μηχανισμούς δράσης του, αναφερόμαστε στις κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση του, παρουσιάζουμε τα πλεονεκτήματα, τα μειονεκτήματα και τις αντενδείξεις του, και δίνουμε οδηγίες για την εφαρμογή του στην κλινική πράξη.

Λέξεις ευρετηρίου: οξυγονοθεραπεία, COVID-19, ρινική κάνουλα υψηλής ροής, αναπνευστική ανεπάρκεια

Γ. Κρανιδιώτης. Οξυγονοθεραπεία με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 352-362

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής (High Flow Nasal Cannula, HFNC) ή, αλλιώς, ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής (High Flow Nasal Oxygen, HFNO) είναι μια μη-επεμβατική μορφή αναπνευστικής υποστήριξης, η οποία ενδείκνυται για τη θεραπεία τόσο της τύπου I (υποξαιμικής) όσο και της τύπου II (υποξαιμικής/υπερκαπνικής) οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η τεχνική πρωτοχρησιμοποιήθηκε στη Νεογνολογία, για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και της άπνοιας των πρόωρων νεογνών, και εν

συνεχεία, η χρήση της επεκτάθηκε στην ιατρική των ενηλίκων [1,2].

Η συσκευή αναμιγνύει το καθαρό οξυγόνο που παρέχει η επιτοίχιος παροχή με τον ατμοσφαιρικό αέρα, εφυγραίνει το μίγμα, φθάνοντάς το να έχει σχετική υγρασία 100%, το θερμαίνει στη θερμοκρασία του σώματος (37°C), και το χορηγεί με υψηλή ροή 30-60 L/min και με την κλασματική συγκέντρωση του O₂ (FiO₂) να κυμαίνεται από 0,21 έως 1,0. Έναντι της συμβατικής οξυγονοθεραπείας (τόσο με απλή ρινική κάνουλα όσο και με μάσκα Venturi), το HFNO διαθέτει, μεταξύ

άλλων, το συγκριτικό πλεονέκτημα ότι επιτρέπει την ανεξάρτητη ρύθμιση του ρυθμού ροής και του FiO_2 . Τέλος, το οξυγόνο προσφέρεται μέσω χαλαρών ρινικών προεξοχών, οι οποίες είναι ελαφρώς μεγαλύτερες αλλά πιο μαλακές από αυτές της απλής ρινικής κάνουλας. Βάσει όλων των παραπάνω, αντιλαμβάνεται κανείς πως το HFNO δεν είναι απλώς μια συσκευή που χορηγεί οξυγόνο με υψηλή ροή, αλλά κάτι πολύ περισσότερο [1,2].

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Ένα πρώτο υποσύνολο μηχανισμών ευεργετικής δράσης απορρέει από την εφύγρανση και θέρμανση του παρεχομένου αερίου μίγματος. Εν αντιθέσει προς το ξηρό και ψυχρό οξυγόνο της συμβατικής οξυγονοθεραπείας, το HFNO δεν ξηραίνει τους βλεννογόνους, μειώνει το ιξώδες της βλέννας, αυξάνοντας την περιεκτικότητά της σε ύδωρ, και βελτιώνει τη λειτουργία των κροσσών, με αποτέλεσμα την καλύτερη κινητοποίηση και τον καθαρισμό των βρογχικών εκκρίσεων. Ακόμη, μειώνει τις ατελεκτασίες, τη φλεγμονή, την επιθηλιακή βλάβη, τον βρογχόσπασμο και το μεταβολικό κόστος του έργου της αναπνοής, δοθέντος ότι, σε έναν ασθενή με ταχύπνοια, μεγάλο ποσό θερμίδων καταναλώνεται από τη ρίνα για την εφύγρανση και θέρμανση του εισπνεόμενου αέρα [1,3-9].

Ένα δεύτερο υποσύνολο μηχανισμών ευεργετικής δράσης σχετίζεται με την υψηλή ροή καθ' εαυτήν:

α) Αντιστάθμιση της αυξημένης εισπνευστικής ροής του ασθενούς με συνέπεια την ελαχιστοποίηση της αραιώσης του χορηγούμενου O_2 με τον ατμοσφαιρικό αέρα του δωματίου.

Σε ηρεμία, ο άνθρωπος εισπνέει (ή εκπνέει) περίπου 15 L/min, όμως, σε συνθήκες οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, ο κατά λεπτών αερισμός μπορεί να φθάσει τα 30-120 L/min. Ας υποθέσουμε, λοιπόν, ότι ένας ασθενής με εισπνευστική ροή 30 L/min, λαμβάνει οξυγόνο μέσω απλής ρινικής κάνουλας με τη μέγιστη δυνατή ροή: 6 L/min. Το θεωρητικά χορηγούμενο FiO_2 είναι 0,45, εφόσον για κάθε 1 L/min, το FiO_2 αυξάνει κατά 0,04 πάνω από το 0,21. Εντούτοις, καθώς η χορηγούμενη ροή των 6 L/min δεν μπορεί να αντισταθμίσει την εισπνευστική ροή των 30 L/min, είναι φανερό ότι ο ασθενής θα εισπνεύσει τα υπόλοιπα 24 L/min από τον ατμοσφαιρικό αέρα του δωματίου, οπότε, λόγω της αραιώσεως, το πραγματικά εισπνεόμενο FiO_2 θα είναι τελικά πολύ μικρότερο από το θεωρητικά υπολογιζόμενο. Αντιθέτως, αν ο ίδιος ασθενής τεθεί σε HFNO με ροή 30 L/min, η αυξημένη εισπνευστική ροή του θα αντισταθμιστεί πλήρως, η αραιώση με τον ατμοσφαιρικό αέρα του δωματίου θα ελαχιστοποιηθεί και το πραγματικά εισπνεόμενο FiO_2 θα ταυτιστεί σχεδόν με το χορηγούμενο από τη συσκευή, το οποίο σημειωτέον μπορεί να ανέλθει μέχρι και το 1,0 [8]. Η μάσκα Venturi παρέχει ένα προκαθορισμένο FiO_2 (που μπορεί να ανέλθει μέχρι και το 0,6) με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με την απλή ρινική κάνουλα, ωστόσο και αυτή υπόκειται στον προαναφερθέντα περιορισμό: επειδή η μέγιστη ροή O_2 που δύναται να χορηγήσει είναι 15 L/min, όταν η εισπνευστική ροή του ασθενούς υπερβεί την τιμή αυτή, αναγκαστικά λαμβάνει χώρα

ανάμιξη του χορηγούμενου μίγματος με τον ατμοσφαιρικό αέρα του δωματίου, ο οποίος εισέρχεται διαμέσου των οπών που φέρει η μάσκα στα πλάγια της προκειμένου να απομακρύνεται το εκπνεόμενο CO₂. Στη μάσκα μη-επανεισπνοής, βαλβίδες εμποδίζουν την ανάμιξη του χορηγούμενου οξυγόνου με τον ατμοσφαιρικό αέρα του δωματίου, αλλά η μέγιστη ροή που μπορεί να επιτευχθεί είναι και πάλι τα 15 L/min [10]. Συμπερασματικά, μόνο το HFNO δύνатаι να ανταποκριθεί στην αύξηση της εισπνευστικής ροής ενός ασθενούς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, παρέχοντας έως και 60 L/min, διατηρώντας ταυτόχρονα το FiO₂ σε υψηλά επίπεδα έως και 1,0.

β) *Μείωση εισπνευστικών αντιστάσεων λόγω άσκησης συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure, CPAP).*

Σύμφωνα με τον νόμο των Hagen-Poiseuille, η αντίσταση ενός αεραγωγού υπολογίζεται από τον τύπο: $R=8nl/3,14r^4$, όπου n η δυναμική γλοιότητα (dynamic viscosity) του αέρα, l το μήκος του αεραγωγού και r η ακτίνα του. Ασκώντας θετική πίεση κατά την εισπνοή, το HFNO διατείνει τους αεραγωγούς αυξάνοντας τη διάμετρό τους και τοιουτοτρόπως μειώνει την εισπνευστική τους αντίσταση [11].

γ) *Θετική τελοεκπνευστική πίεση (positive end-expiratory pressure, PEEP).*

Το HFNO ασκεί μεν θετική πίεση στους αεραγωγούς σε όλες τις φάσεις της αναπνοής, πλην όμως αυτή η θετική πίεση μεγιστοποιείται κατά το τέλος της εκπνοής, ούτως ώστε να προκύπτει μία θετική

τελοεκπνευστική πίεση, η οποία είναι ανάλογη της ροής και κυμαίνεται από 2,7 έως 7,4 cm H₂O · χονδρικά, για κάθε 10 L/min αύξηση της ροής, η PEEP αυξάνει κατά 1 cm H₂O. Χάρη στην PEEP, αυξάνει ο τελοεκπνευστικός όγκος και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (περίπου κατά 25%), με αποτέλεσμα την επιστράτευση κυψελίδων, δηλαδή τη διάνοιξη μη-αεριζόμενων κυψελίδων των οποίων τα τοιχώματα είχαν συμπέσει, και κατ' επέκτασιν τη βελτίωση της οξυγόνωσης [1,2,3,8]. Φαίνεται μάλιστα ότι η αύξηση του τελοεκπνευστικού όγκου είναι πιο εκσεσημασμένη σε ασθενείς με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) [4]. Θεωρείται, επίσης, πως με το HFNO η μετάδοση της πίεσης και η κατανομή του αερισμού στις κυψελίδες γίνονται κατά τρόπο ομοιογενέστερο εν συγκρίσει προς τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Ως εκ τούτου, μειώνεται ο κίνδυνος υπερδιάτασης των ανοικτών κυψελίδων, μαζί με τη διάνοιξη των κλειστών, από την PEEP, σε έναν πνεύμονα ετερογενή, όπως είναι ο προσβεβλημένος από τον SARS-COV-2 [12].

δ) *Έκπλυση (wash-out) του CO₂ - μείωση του ανατομικού νεκρού χώρου.*

Φυσιολογικά, σε κάθε εισπνοή μας, το 1/3 του εισπνεόμενου όγκου αέρα προέρχεται από τον εκπνευσθέντα κατά την αμέσως προηγούμενη αναπνοή μας αέρα · συνεπώς, επανεισπνέουμε ένα μέρος του CO₂ που εκπνέουμε [8]. Το HFNO εμφυσά καθαρό οξυγόνο στην τραχεία και τους βρόγχους και εκπλένει το εκεί ευρισκόμενο CO₂, μειώνοντας τον ανατομικό νεκρό χώρο και την επανεισπνοή του CO₂ και ευοδώνοντας την

αποβολή του [1-5]. Γι' αυτό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και να παράσχει όφελος και στην υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Οι ευεργετικές δράσεις που απορρέουν από την εφύγρανση και θέρμανση του αερίου μίγματος, καθώς και η έκπλυση του CO₂, μπορούν να επιτευχθούν και με χαμηλές ροές (έως 40 L/min), ενώ για την εφαρμογή αξιολογής PEEP απαιτούνται υψηλότερες ροές [13]. Το τελικό αποτέλεσμα όλων των ευεργετικών μηχανισμών που περιγράφηκαν είναι η μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, του κατά λεπτόν αερισμού, της εισπνευστικής προσπάθειας και του έργου της αναπνοής. Η μείωση του κατά λεπτόν αερισμού αποδίδεται στην ελάττωση της αναπνευστικής συχνότητας, ενώ ο αναπνεόμενος όγκος παραμένει σταθερός ή και αυξάνει. Ως προς τον επιμερισμό της μείωσης του κατά λεπτόν αερισμού, πρέπει να τονιστεί ότι ο κυψελιδικός αερισμός παραμένει σταθερός ή και αυξάνει (γι' αυτό και δεν ανεβαίνει το CO₂)· τουναντίον, ελαττώνεται ο έτερος όρος του αθροίσματος, ήτοι ο αερισμός του νεκρού χώρου [14]. Η μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, της εισπνευστικής προσπάθειας και του έργου της αναπνοής προφυλάσσει τον πνεύμονα από την αυτο-προκαλούμενη από τον ασθενή βλάβη (patient self-inflicted lung injury, P-SILI), η οποία οφείλεται στην αύξηση των διαπνευμονικών πιέσεων και του ιστικού stress [15].

ΤΟ HFNO ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Το HFNO παρουσιάζει τα εξής πρακτικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα:

- Από τη μία, είναι σχετικά εύκολο στην εφαρμογή και τον χειρισμό του, δεν προκαλεί κλειστοφοβία, και επιτρέπει στον ασθενή να τρώει, να πίνει και να επικοινωνεί με το περιβάλλον.
- Από την άλλη, σπανίως, μπορεί να ερεθίσει τον ρινικό βλεννογόνο ή να προκαλέσει ένα αίσθημα θερμότητας στη μύτη ή μια δυσάρεστη οσμή [16].

Οι ρινικές προεξοχές της κάνουλας δεν πρέπει να αποφράσσουν πλήρως τους ρώθωνες, αλλά ούτε και να είναι δυσανάλογα μικρής διαμέτρου (στη δεύτερη περίπτωση, θα είχαμε απώλεια της ασκούμενης επί των αεραγωγών θετικής πίεσης)· απαιτείται δηλαδή σωστή επιλογή μεγέθους. Ορίζουμε τη θερμοκρασία στους 37°C. Ξεκινάμε με χαμηλές ροές 30-40 L/min και τις αυξάνουμε σταδιακά, ούτως ώστε να αντισταθμίσουμε την εισπνευστική ροή του ασθενούς. Ομοίως, αυξάνουμε βαθμιαία το FiO₂ του χορηγούμενου μίγματος μέχρι να επιτύχουμε τον επιθυμητό κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε O₂ στο αρτηριακό αίμα (SaO₂). Εν συνεχεία, η ρύθμιση τόσο της ροής όσο και του FiO₂ γίνεται επί τη βάση της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενούς. Ο άρρωστος πρέπει να τίθεται σε συνεχή ηλεκτρονική παρακολούθηση και καταγραφή (monitoring) του καρδιακού ρυθμού, της αναπνευστικής συχνότητας και του SaO₂ με οξυμετρία (SpO₂) [16].

Η αντίστροφη διαδικασία ακολουθείται προκειμένου ο ασθενής να απογαλακτιστεί από το HFNO (weaning): σταδιακή αποκλιμάκωση του FiO₂ (κατά 5-10% κάθε φορά) και του ρυθμού ροής (κατά 5 L/min σε κάθε βήμα), μέχρι να φτάσουμε σε ροές ≤25

L/min και $\text{FiO}_2 < 0,40$, οπότε μπορούμε πια να αποδεσμεύσουμε τον άρρωστο από το HFNO [16].

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η κλινική δοκιμή που καθιέρωσε το HFNO στην ιατρική των ενηλίκων ήταν η μελέτη FLORALI. Επρόκειτο για μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη 310 ασθενών με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια χωρίς υπερκαπνία ($\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$) και $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \leq 300$, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: HFNO, συμβατική οξυγονοθεραπεία με μάσκα μη-επανεισπνοής, μη-επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (noninvasive positive-pressure ventilation, NIV). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αθροιστική επίπτωση της διασωλήνωσης έως την 28η ημέρα από την τυχαιοποίηση. Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης ($p=0,17$)· ωστόσο, στην υποομάδα των ασθενών με $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \leq 200$ (80% επί του συνόλου των αρρώστων), το HFNO συσχετίστηκε με περίπου 35% λιγότερες διασωλήνώσεις έναντι της συμβατικής οξυγονοθεραπείας και του NIV ($p=0,009$). Όσον αφορά δε στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, στο σκέλος του HFNO, καταγράφηκαν: μικρότερη θνητότητα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ($p=0,047$) και στις 90 ημέρες ($p=0,02$), και περισσότερες ημέρες εκτός αναπνευστήρα ($p=0,02$) [17].

Το 2019, μεταανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών ($n=2093$ ασθενείς) έδειξε ότι το HFNO δεν μειώνει τη θνητότητα, τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, και την αναφερόμενη από τον ασθενή δυσφορία και δύσπνοια· μειώνει όμως τον κίνδυνο διασωλήνωσης [RR 0,85 - (95% CI 0,74–0,99)] [18]. Το 2020, λίγο πριν την εξάπλωση της πανδημίας της COVID-19, μία επιτροπή ειδικών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας εξέδωσε ισχυρή σύσταση (strong recommendation) για τη χρήση του HFNO στην υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, και υπό όρους σύσταση (conditional recommendation) για τη χρήση του μετά από αποσωλήνωση ή μετά από καρδιακά ή θωρακικά χειρουργεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή/και παχύσαρκους [19].

Το HFNO στην πανδημία της COVID-19

Μετά από κάποιους αρχικούς δισταγμούς, ένεκα του φόβου - που δεν επιβεβαιώθηκε στην πράξη - διασποράς του SARS-COV-2 στο υγειονομικό προσωπικό, το HFNO χρησιμοποιήθηκε ευρέως στους νοσηλευόμενους ασθενείς κατά την πανδημία. Σε μία αναδρομική μελέτη σε δύο κέντρα στη Γαλλία (138 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 59 έτη), το HFNO μείωσε την συχνότητα του επεμβατικού μηχανικού αερισμού και αύξησε τις ημέρες εκτός αναπνευστήρα έναντι της συμβατικής οξυγονοθεραπείας [OR 0,37 (95% CI 0,18–0,76), $p=0,007$], αλλά δεν επηρέασε τους θανάτους και τη διάρκεια νοσηλείας [20].

Σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στο Cape Town της Νοτίου Αφρικής, 293 ασθενείς (με διάμεση ηλικία τα 52 έτη και διάμεσο $\text{PaO}_2\text{:FiO}_2$ 68 mmHg) ετέθησαν σε HFNO. Εξ αυτών, 47% απογαλακτίστηκαν από το HFNO και επέζησαν, ενώ, από τους υπόλοιπους 53%, 71% διασωληνώθηκαν και 29% πέθαναν· εκ των διασωληνωθέντων κατέληξε το 76%. Προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας του HFNO ήταν ο κακώς ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης ($\text{HbA1c} > 8\%$), η υψηλή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ≥ 500 mg/L και τα υψηλά D-διμερή ≥ 5 mg/L. Ο διάμεσος χρόνος παραμονής στο HFNO ήταν 6 ημέρες [διατεταρτημοριακό εύρος, interquartile range (IQR): 3-9 ημέρες] επί επιτυχούς θεραπείας και 2 ημέρες (IQR: 1-5 ημέρες) επί αποτυχίας [21].

Σε μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης από την Ισπανία και την Ανδόρα, 61 ασθενείς οι οποίοι ετέθησαν αρχικά σε HFNO συγκρίθηκαν με άλλους 61 (πλήρως εξομοιωμένους με τους προηγούμενους ως προς όλους τους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες) οι οποίοι διασωληνώθηκαν εξ αρχής, τουτέστιν εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή τους. Η χρήση του HFNO συσχετίστηκε με περισσότερες ημέρες εκτός αναπνευστήρα (όπερ ήταν και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο) [μέση διαφορά 8 ημέρες (95% CI 4,4 - 11,7 ημέρες)] και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ [μέση διαφορά - 8,2 ημέρες (95% CI -12,7 - - 3,6 ημέρες)], αλλά η θνητότητα δεν επηρεάστηκε [OR 0,64 (95% CI 0,25 - 1,64)] [22].

Σε άλλη αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης από τις ΗΠΑ, από τους 272 ασθενείς οι οποίοι ετέθησαν σε HFNO, 60% βελτιώθηκαν και απογαλακτίστηκαν, ενώ 40% δεν ανταποκρίθηκαν και διασωληνώθηκαν (εκ των τελευταίων, 45% απεβίωσαν). Δεν βρέθηκε διαφορά στη θνητότητα ανάμεσα στους ασθενείς που διασωληνώθηκαν εντός των πρώτων 48 ωρών από την εφαρμογή του HFNO και σ' αυτούς που διασωληνώθηκαν αργότερα ($p=0,18$) [23]. Απεναντίας, σε μια παλαιότερη μελέτη (που προφανώς περιελάμβανε ασθενείς μη-COVID-19), η καθυστέρηση της διασωλήνωσης πάνω από 48 ώρες από την έναρξη του HFNO είχε συσχετιστεί με αύξηση της θνητότητας [24].

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί ο θεωρητικός έστω κίνδυνος επιβάρυνσης της πρόγνωσης από την καθυστέρηση της διασωλήνωσης σε ασθενείς υπό HFNO, επινοήθηκε ο δείκτης ROX, ο οποίος υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο: $\text{ROX index} = (\text{SpO}_2\text{:FiO}_2)/\text{RR}$, όπου RR η αναπνευστική συχνότητα. Ο δείκτης ROX υπολογίζεται στις 2, 6 και 12 ώρες από την έναρξη του HFNO. Εάν, στις παραπάνω χρονικές στιγμές, είναι $\geq 4,88$, σημαίνει ότι ο ασθενής ανταποκρίνεται στην υποστήριξη, οπότε αυτή συνεχίζεται με τις παραμέτρους της ως έχουν. Εάν, όμως, ο δείκτης ROX είναι $< 2,85$ στις 2 ώρες, $< 3,47$ στις 6 ώρες ή $< 3,85$ στις 12 ώρες, σημαίνει ότι ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται, οπότε σκεφτόμαστε τη διασωλήνωσή του. Επί ενδιαμέσων τιμών, αυξάνουμε τη ροή ή/και το FiO_2 , και επανεκτιμούμε τον ασθενή σε 30 λεπτά. Εάν μεν επιτευχθεί αύξηση του ROX κατά $> 0,5$,

συνεχίζουμε το HFNO, αλλιώς διασωληνώνουμε [13].

Σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης η οποία συμπεριέλαβε 191 ασθενείς με πνευμονία υπό HFNO, όταν ο δείκτης ROX ήταν $\geq 4,88$ στις 2, 6 και 12 ώρες, η πιθανότητα διασωλήνωσης μειωνόταν: HR 0,434 (95% CI 0,264–0,715; $P=0,001$) για τον ROX index 2 ωρών, HR 0,304 (95% CI 0,182–0,509; $P<0,001$) για τον ROX index 6 ωρών, και HR 0,291 (95% CI 0,161–0,524; $P<0,001$) για τον ROX index 12 ωρών. Στην ίδια μελέτη, φάνηκε πως οι ασθενείς που διασωληνώθηκαν ≥ 12 ώρες από την έναρξη του HFNO παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου εντός του νοσοκομείου [25].

ΟΔΗΓΙΕΣ

Τον Ιούλιο του 2021, το American College of Physicians εξέδωσε οδηγίες (clinical guideline) οι οποίες προκρίνουν τη χρήση του HFNO (1) έναντι του NIV σε νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια (conditional recommendation; low-certainty evidence) και (2) έναντι της συμβατικής οξυγονοθεραπείας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια μετά από αποσωλήνωση (conditional recommendation; low-certainty evidence) [26]. Το HFNO μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε έγκυες με COVID-19, επί αποτυχίας της συμβατικής οξυγονοθεραπείας, με στόχο SpO₂ 94-96% [27].

ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ HFNO - ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Ιταλοί ερευνητές διαπίστωσαν ότι, αν ο ασθενής με COVID-19 φορέσει μια απλή χειρουργική μάσκα πάνω από τη ρινική κάνουλα του HFNO, βελτιώνονται όλες οι παράμετροι της οξυγόνωσης: η PaO₂ [από 59 (± 6) σε 79 (± 16) mmHg, $p<0,001$], το PaO₂:FiO₂ [από 83 (± 22) σε 111 (± 38), $p<0,001$] και ο SaO₂ [από 91% (± 1.5) σε 94% (± 1.6), $p<0,001$], χωρίς αύξηση της PaCO₂. Η βελτίωση αυτή αποδίδεται αφενός στην αύξηση της συγκέντρωσης του O₂ ακριβώς κάτω από τη μάσκα αφετέρου στη μείωση της αραίωσης-ανάμιξης του χορηγούμενου από τη ρινική κάνουλα O₂ με τον ατμοσφαιρικό αέρα του δωματίου [28]. Ομοίως, στην κλινική μας, παρατηρήσαμε βελτίωση των δεικτών οξυγόνωσης, σε ασθενείς με COVID-19, με την τοποθέτηση μάσκας Venturi 50% πάνω από τη ρινική κάνουλα του HFNO [29].

Μία απότομη πτώση στον μετρούμενο SaO₂ δυνατόν να οφείλεται σε καθαρά τεχνικά προβλήματα της συσκευής, όπως η εξάντληση του απεσταγμένου ύδατος ή η απόφραξη του σωλήνα που το μεταφέρει στη φιάλη εφύγρανσης, η απόφραξη της ρινικής κάνουλας ή η μετακίνησή της έξω από τους ρώθωνες, η φθορά και δυσλειτουργία του φίλτρου κ.α. Συνεπώς, καθίσταται απαραίτητη η διενέργεια των σχετικών ελέγχων. Επίσης, η συσκευή πρέπει να απολυμαίνεται μετά από κάθε χρήση. Τέλος, επειδή η ρινική συμφόρηση μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα ή/και την ανοχή της τεχνικής, χρειάζεται περιοδικός καθαρισμός της βλέννας ή/και τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών [30].

Ενίοτε, ο ασθενής αισθάνεται δυσφορία από την υψηλή θερμοκρασία του εισπνεόμενου αερίου μίγματος. Πράγματι, σε μια μελέτη 40 ασθενών, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση της θερμοκρασίας του μίγματος από τους 31°C στους 37°C, με διατήρηση σταθερής της ροής, επέτεινε τη δυσφορία του αρρώστου. Αντιθέτως, η αύξηση της ροής με σταθερή τη θερμοκρασία δεν συνοδεύτηκε από επίταση της δυσφορίας [31]. Επομένως, θα ήταν, ίσως, δόκιμο να ξεκινάμε την εφαρμογή του HFNO σε χαμηλή θερμοκρασία και να την αυξάνουμε βαθμιαία, μέχρι τον στόχο των 37°C. Ο στόχος αυτός είναι αναγκαίο να επιτευχθεί, προκειμένου να ασκηθούν οι ευεργετικές φυσιολογικές δράσεις του θερμαινόμενου αερίου.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Σχετικές αντενδείξεις του HFNO είναι οι εξής: μερική ρινική απόφραξη, ανωμαλίες αεραγωγών (κάκωση λάρυγγος, σχάση βλεννογόνου, ρήξη τραχείας), χρήση λέιζερ ή διαθερμίας (κίνδυνος πυρκαγιάς), μεταδοτικές λοιμώξεις του αναπνευστικού (φυματίωση) και παιδιά ηλικίας <16 ετών (δεν υπάρχουν δεδομένα). **Απόλυτες αντενδείξεις** είναι οι εξής: διαταραχή επιπέδου συνείδησης, αιμοδυναμική αστάθεια, κάταγμα βάσης κρανίου, διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, επικοινωνία ρινικού-ενδοκράνιου χώρου, τραύμα προσώπου, σημαντικός πνευμοθώρακας που δεν έχει αντιμετωπιστεί με τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα (κίνδυνος επέκτασης του πνευμοθώρακα λόγω εφαρμογής συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς), πλήρης απόφραξη ρινός ή άλλου αεραγωγού, ενεργός επίσταξη [6,32].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated Humidified High-Flow Nasal Oxygen in Adults: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Chest* 2015; 148: 253-261.
2. Mauri T, Wang Y-M, Dalla Corte F, Corcione N, Spinelli E, Pesenti A. Nasal high flow: physiology, efficacy and safety in the acute care setting, a narrative review. *Open Access Emerg Med* 2019; 11: 109-120.
3. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; 5: 297.
4. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care* 2016; 61: 529-41.

5. Spoletini G, Cortegiani A, Gregoretti C. Physiopathological rationale of using high-flow nasal therapy in the acute and chronic setting: A narrative review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2019; 26-27: 22-29.
6. Ashraf-Kashani N, Kumar R. High-flow nasal oxygen therapy. *BJA Education* 2017; 17: 63-67.
7. Vega ML, Pisani L. Nasal high flow oxygen in acute respiratory failure. *Pulmonology* 2021; 27: 240-247.
8. Lodeserto FJ, Lettich TM, Rezaie SR. High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications. *Cureus* 2018; 10: e3639.
9. Papazian L, Corley A, Hess D, Fraser JF, Frat JP, Guitton C, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1336-49.
10. Rengasamy S, Nassef B, Bilotta F, Pugliese F, Nozari A, Ortega R. Administration of Supplemental Oxygen. *N Engl J Med* 2021; 385: e9.
11. Sharma S, Danckers M, Sanghavi D, Chakraborty RK. High Flow Nasal Cannula. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jul 25.
12. Mattioli M-I, Escalier N, Díaz-Lobato S. Role of high-flow nasal cannula therapy in the respiratory distress: is it time to change the strategy? *Lung Breath J* 2018; 2: 1-1.
13. Ricard J-D, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2238-2247.
14. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-1215.
15. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* 2020; 323: 2329-2330.
16. Renda T, Corrado A, Iskandar G, Pelagia G, Abdalla K, Navalesi P. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120: 18e27.
17. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96.
18. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 563-572.
19. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancebo J, Mauri T, Helviz Y, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2226-2237.
20. Bonnet N, Martin O, Boubaya M, Levy V, Ebstein N, Karoubi P, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 37.

21. Calligaroa GL, Lallac U, Audleyd G, Ginaa P, Millerb MG, Mendelsone M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine* 2020; 28: 100570.
22. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care* 2021; 25: 58.
23. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care* 2021; 66: 909-919.
24. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Won HJ, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41: 623-632.
25. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hern G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-1376.
26. Qaseem A, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Fitterman N, Williams JW, Kansagara D, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Appropriate Use of High-Flow Nasal Oxygen in Hospitalized Patients for Initial or Postextubation Management of Acute Respiratory Failure: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2021; 174: 977-984.
27. Pacheco LD, Saad AF, Saade G. Early Acute Respiratory Support for Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Obstet Gynecol* 2020; 136: 42-45.
28. Montiel V, Robert A, Robert A, Nabaoui A, Marie T, Morales Mestre N, et al. Surgical mask on top of high-flow nasal cannula improves oxygenation in critically ill COVID-19 patients with hypoxemic respiratory failure. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 125.
29. Καπετανάκης Ε. και συν. Αδημοσίευτα δεδομένα. Προσωπική επικοινωνία.
30. Díaz-Lobato S, Carratalá Perales JM, Alonso Iñigo JM, Mayoralas Alises S, Segovia B, Escalier N, et al. Things to Keep in Mind in High Flow Therapy: As Usual the Devil is in the Detail. *Int J Crit Care Emerg Med* 2018; 4: 048.
31. Mauri T, Galazzi A, Binda F, Masciopinto L, Corcione N, Carlesso E, et al. Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula. *Crit Care* 2018; 22: 120.
32. Cooper J, Griffiths B, Ehrenwerth J. Safe Use of High-Flow Nasal Oxygen (HFNO) With Special Reference to Difficult Airway Management and Fire Risk. *Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF) Newsletter* 2018; 33: 51-53.

REVIEW

High-flow nasal oxygen therapy

Georgios Kranidiotis

First Department of Internal Medicine and COVID-19 Department, “Tzaneio” General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

High Flow Nasal Oxygen (HFNO) is a non-invasive form of respiratory support that is indicated for the treatment of both type I (hypoxemic) and type II (hypoxemic/hypercapnic) acute respiratory failure. After some initial hesitation due to the fear -which was not confirmed in practice- of spread of SARS-COV-2 to healthcare professionals, HFNO has been widely used in COVID-19 patients and given encouraging results in regards to reducing intubations and increasing ventilator-free days. In this paper, we review its mechanisms of action, refer to the clinical studies that support its use, present its advantages, disadvantages and contraindications, and give instructions for its application in clinical practice.

Keywords: oxygen therapy, COVID-19, high flow nasal cannula, respiratory failure

G. Kranidiotis. High-flow nasal oxygen therapy. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 357-362

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Υπονατριαιμία και ψυχοτρόπα: Αίτια και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Θεοχάρης Κυζιρίδης

Ψυχίατρος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπονατριαιμία αποτελεί παθοφυσιολογική διεργασία ενδεικτική περίσσειας ύδατος. Είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς και από τις συχνότερες σε ηλικιωμένους που διαβιούν στην κοινότητα. Πολλές περιπτώσεις είναι ήπιες και ασυμπτωματικές αλλά οι σοβαρότερες είναι κλινικά σημαντικές επειδή σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Συνηθέστερος μηχανισμός πρόκλησης είναι η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης αλλά η διάγνωση της υπονατριαιμίας που οφείλεται σε αυτήν μπορεί να καθυστερήσει στους ψυχιατρικούς ασθενείς καθώς τα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με αυτά πρωτοπαθούς ψυχικής διαταραχής ή ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Σχεδόν όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία κάτι που θα πρέπει να έχουν υπόψη τους οι κλινικοί. Πάντως, τόσο από την κλινική εμπειρία όσο και από τα ερευνητικά δεδομένα, συχνότερα φαίνεται να ενοχοποιούνται αντικαταθλιπτικά (ειδικότερα, βενλαφαξίνη και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης), αντιψυχωσικά (κυρίως τα παλαιότερα) και, από τα αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική, η καρβαμαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη. Από τις ουσίες εξάρτησης, αυξημένη κλινική υποψία πρέπει να υπάρχει για το ecstasy. Εκτός από την απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, άλλοι μηχανισμοί υπονατριαιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν την ελάττωση του ουδού έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης και την ενίσχυση της επίδρασής της σε επίπεδο νεφρικού σωληναρίου. Η ψυχογενής πολυδιψία, που παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας, μπορεί επίσης να προκαλέσει υπονατριαιμία αν και η υπερβολική λήψη ύδατος σπανίως είναι τέτοιας έκτασης που από μόνη της να προκαλεί υπονατριαιμία όταν είναι φυσιολογική η νεφρική λειτουργία.

Στην εργασία παρουσιάζουμε συνοπτικά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπονατριαιμίας και τα ψυχοτρόπα φάρμακα που μπορεί να ευθύνονται συχνότερα χωρίς να προχωρούμε στην παράθεση επιδημιολογικών δεδομένων ή τρόπων αντιμετώπισης. Ο στόχος είναι η αύξηση της κλινικής επαγρύπνησης των επαγγελματιών υγείας και η ευαισθητοποίησή τους στην κατανόηση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων. Εκτός από τα τελευταία, παραθέτουμε δεδομένα και για ουσίες εξάρτησης που μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία.

Λέξεις κλειδιά: Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, Ουσίες εξάρτησης, Υπονατριαιμία, Ψυχογενής πολυδιψία, Ψυχοτρόπα φάρμακα

Θ. Κυζιρίδης. Υπονατριαιμία και ψυχοτρόπα: Αίτια και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 363-380

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπονατριαιμία (νάτριο ορού <135 mEq/L) είναι η περίσσεια του ολικού ύδατος του οργανισμού σε σχέση με το εξωκυττάριο νάτριο [1, 2] (Πίνακας 1). Πρόκειται για την πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς καθώς εκτιμάται ότι περίπου 30-40% αυτών έχουν τιμές νατρίου κάτω των 135 mEq/L [3]. Σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, θνητότητα [4] και αυξημένη οικονομική επιβάρυνση για το σύστημα υγείας με το άμεσο κόστος να εκτιμάται σε περίπου 1,6-3,6 δισ. \$ ετησίως στις ΗΠΑ [5]. Επιπλέον, είναι από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ηλικιωμένους που διαβιούν στην κοινότητα: οι τελευταίοι είναι, ούτως ή άλλως, περισσότερο ευάλωτοι λόγω των σχετιζόμενων με την ηλικία μεταβολών στους ομοιοστατικούς μηχανισμούς, της συχνής συνύπαρξης πολλαπλών προβλημάτων υγείας και της πολυφαρμακίας [6].

Ως ψυχίατροι γενικών νοσοκομείων καλούμαστε συχνά από γιατρούς σωματικών ειδικοτήτων, ιδιαίτερα παθολόγους, να εκτιμήσουμε συνήθως ηλικιωμένους ασθενείς που παρουσιάζουν υπονατριαιμία, λαμβάνουν ψυχοτρόπα φάρμακα και έχουν πιθανώς και σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου [7, 8] (Πίνακας 2). Στην εργασία παρουσιάζουμε συνοπτικά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπονατριαιμίας και τα ψυχοτρόπα φάρμακα που μπορεί να ευθύνονται συχνότερα χωρίς

να προχωρούμε στην παράθεση επιδημιολογικών δεδομένων ή τρόπων αντιμετώπισης. Ο στόχος είναι η αύξηση της κλινικής επαγρύπνησης των επαγγελματιών υγείας και η ευαισθητοποίησή τους στην κατανόηση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων. Εκτός από τα τελευταία, παραθέτουμε δεδομένα και για ουσίες εξάρτησης που μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία.

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Δεν αποτελεί νόσο αλλά μάλλον μια παθοφυσιολογική διεργασία ενδεικτική διαταραχής ομοιόστασης του ύδατος [2]. Παρότι πολλές περιπτώσεις είναι ήπιες και σχετικά ασυμπτωματικές, η υπονατριαιμία είναι κλινικά σημαντική για τρεις λόγους:

1. Η οξεία, σοβαρή υπονατριαιμία μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.
2. Οι αρνητικές συνέπειες, περιλαμβανομένης της αυξημένης θνητότητας, είναι περισσότερες και πιο σημαντικές σε ασθενείς με υπονατριαιμία και πληθώρα υποκείμενων προβλημάτων υγείας.
3. Η πολύ ταχεία διόρθωση της χρόνιας υπονατριαιμίας μπορεί να προκαλέσει

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση υπονατρίαμίας [2].

Κατηγοριοποίηση	Περιορισμοί στην κλινική πράξη
Απόλυτη συγκέντρωση νατρίου Μέτρια (125-129 mmol/L) Σοβαρή (<125 mmol/L)	Τα συμπτώματα δεν συσχετίζονται πάντα με τον βαθμό υπονατρίαμίας
Χρόνος εκδήλωσης (όριο 48 ωρών) Οξεία (<48 ωρών) Χρόνια (>48 ωρών)	Ο χρόνος εκδήλωσης δεν είναι πάντοτε γνωστός
Παρουσία συμπτωμάτων Συμπτωματική Ασυμπτωματική	Πολλά συμπτώματα είναι μη ειδικά Η χρόνια υπονατρίαμια μπορεί να είναι ασυμπτωματική
Ωσμωτικότητα ορού Υπότονη Ισότονη Υπέρτονη	Προσμετρώνται και μη δραστικά ωσμωτικά μόρια, όπως ουρία και αιθανόλη
Κλινική εκτίμηση όγκου υγρών Υποογκαιμική Ευογκαιμική Υπερογκαιμική	Η κλινική εκτίμηση του όγκου υγρών έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα

σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα και θάνατο [9].

Τα συνηθέστερα αίτια είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), η χρήση διουρητικών, η πολυδιψία, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η υποογκαιμία, η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση του ήπατος [2]. Τα φάρμακα αποτελούν επίσης μια από τις συχνότερες αιτίες υπονατρίαμίας [10].

Η αντιμετώπιση της ποικίλει ανάλογα με τον χρόνο έναρξης και την υποκείμενη αιτία και η σημασία της έγκειται στο ότι η υπονατρίαμια μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό οίδημα ή μυελινόλυση με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες [1]. Παρ' όλα αυτά, η παρουσία συχνά σοβαρών συνυπαρχόντων νοσημάτων σε αυτούς τους ασθενείς καθιστά δύσκολη την εκτίμηση της θνητότητας που οφείλεται αποκλειστικά στην υπονατρίαμια [1]. Ιδιαίτερα, στους

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση υπονατρίαμίας [7, 8]

<i>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</i>	Προχωρημένη ηλικία Θήλυ φύλο
<i>Σωματικά χαρακτηριστικά</i>	Χαμηλό βάρος σώματος
<i>Ιστορικό</i>	Υπονατρίαμια στο παρελθόν
<i>Αρχικά επίπεδα νατρίου</i>	Χαμηλά
<i>Περιβαλλοντικοί παράγοντες</i>	Καλοκαίρι
<i>Χαρακτηριστικά ψυχικής διαταραχής</i>	Πρώιμη έναρξη Μεγαλύτερη διάρκεια Μεγάλη διάρκεια νοσηλείας Ψυχικές διαταραχές που προκαλούν αυξημένη κατανάλωση ύδατος Ξηροστομία από ψυχοτρόπα φάρμακα
<i>Συννόσηση</i>	Σακχαρώδης διαβήτης Αρτηριακή υπέρταση Υποθυρεοειδισμός Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Καρδιακή ανεπάρκεια Τραύμα κεφαλής Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Κίρρωση ήπατος Καρκίνος
<i>Ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων</i>	Διουρητικά Αντιυπερτασικά Αντικαταθλιπτικά Αναστολείς κυτοχρώματος P450
<i>Δόση ψυχοτρόπου φαρμάκου</i>	Ασαφής (αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωσικά) Υψηλότερες δόσεις (καρβαμαζεπίνη)
<i>Διάρκεια θεραπείας</i>	Αρχική φάση

ψυχιατρικούς ασθενείς, ακριβής διάγνωση υπονατριαιμίας λόγω SIADH μπορεί να καθυστερήσει να τεθεί καθώς τα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με αυτά πρωτοπαθούς ψυχικής διαταραχής ή ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων [8].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Υδωρ και νάτριο

Η ρύθμιση της ομοιόστασης του ύδατος περιλαμβάνει ωσμωυποδοχείς στον υποθάλαμο, που ανταποκρίνονται σε μεταβολές της ωσμωτικότητας στα εξωκυττάρια υγρά, καθώς και υποδοχείς σε καρωτίδα και αριστερό κόλπο, που ανταποκρίνονται σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και του αποτελεσματικού κυκλοφορούντος όγκου υγρών αντιστοιχώς [11]. Η υπονατριαιμία οφείλεται είτε σε κατακράτηση ύδατος ή, λιγότερο συχνά, σε απώλεια καλίου και νατρίου μεγαλύτερη συγκριτικά με αυτήν του ύδατος. Στην πρώτη περίπτωση, υπονατριαιμία εμφανίζεται συνήθως μόνο σε καταστάσεις που επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση ύδατος με εξαίρεση την πρωτοπαθή πολυδιψία (ΠΠ) [4].

Το ύδωρ διαχέεται ελεύθερα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα η ωσμωτικότητα σε ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο υγρό να είναι ίδια. Στην υπονατριαιμία, η ελαττωμένη ωσμωτικότητα στο εξωκυττάριο διαμέρισμα οδηγεί σε ανισορροπία σε σχέση με το ενδοκυττάριο περιβάλλον και αυτό συνεπάγεται είσοδο ύδατος στα κύτταρα και διόγκωση των

τελευταίων: το οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων, που προκαλείται με αυτό τον τρόπο, μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή [12]. Η ελαττωμένη ωσμωτικότητα είναι από τις συχνότερες διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών στους νοσοκομειακούς ασθενείς [9].

Ο αντιρροπιστικός μηχανισμός στις παραπάνω διεργασίες περιλαμβάνει ελάττωση του ενδοκυττάριου και του διάμεσου οιδήματος μέσω της ελάττωσης ηλεκτρολυτών και οργανικών διαλυτών [12]. Όταν αυτός ο μηχανισμός δεν επαρκεί να αντιμετωπίσει την είσοδο ύδατος στα κύτταρα συμβαίνει το εγκεφαλικό οίδημα [13].

Η διόρθωση της υπονατριαιμίας προκαλεί αυξημένη ωσμωτικότητα στο εξωκυττάριο διαμέρισμα με συνακόλουθη μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων και μυελινόλυση [1].

Αντιδιουρητική ορμόνη

Η αργινίνη-βασοπρεσσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής της ωσμωτικότητας του πλάσματος και του ολικού ύδατος του οργανισμού και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της υπονατριαιμίας. Συντίθεται στον υπεροπτικό και στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και αποθηκεύεται στην οπίσθια υπόφυση [2, 14]. Η απελευθέρωσή της διεγείρεται από αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, ελάττωση

Πίνακας 3. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης [9]**Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)**

Ελαττωμένη αποτελεσματική ωσμωτικότητα ($P_{osm} < 275 \text{ mOsmol/kg H}_2\text{O}$)

Απρόσφορη συγκέντρωση ούρων σε κάποιο επίπεδο ελαττωμένης ωσμωτικότητας πλάσματος ($U_{osm} > 100 \text{ mOsmol/kg H}_2\text{O}$ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία)

Απουσία κλινικών σημείων υπερογκαιμίας ή υποογκαιμίας

Αυξημένη απέκκριση νατρίου ορού με φυσιολογική πρόσληψη ύδατος και άλατος ($> 20\text{-}30 \text{ mmol/L}$)

Απουσία άλλων πιθανών αιτιών ευογκαιμικής ελαττωμένης ωσμωτικότητας

Φυσιολογική νεφρική λειτουργία και απουσία χρήσης διουρητικών, ιδιαίτερα θειαζιδικών

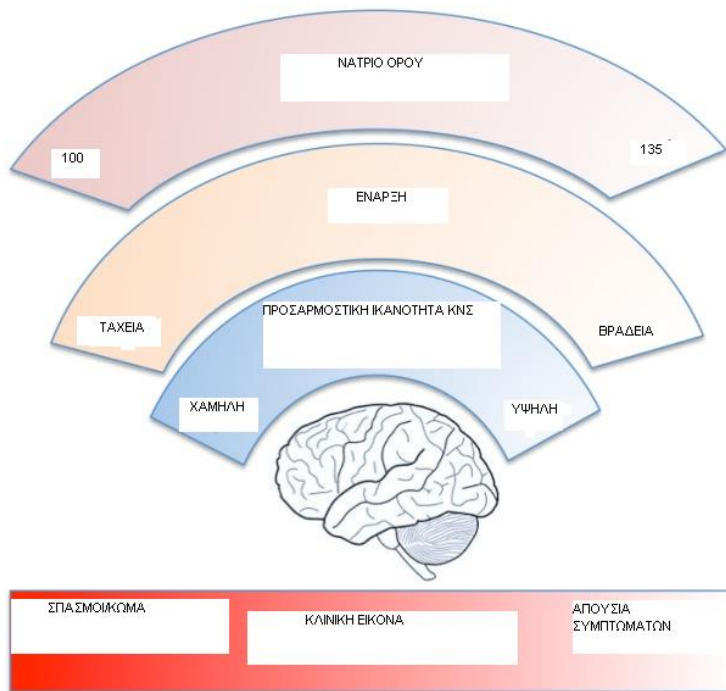
στην αρτηριακή πίεση ή στον όγκο του αίματος, ναυτία, έμετο, υποξία, πόνο, στρες και φόβο [15]. Μαζί με τη νεφρική απέκκριση ύδατος και τη δίψα ελέγχει την ωσμωτικότητα και τα επίπεδα νατρίου του ορού [8].

Οι νευρώνες του υποθαλάμου που παράγουν ADH έχουν πυκνή νεύρωση από νοραδρενεργικές ίνες που ανέρχονται από το κατώτερο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους. Η νοραδρεναλίνη επάγει απελευθέρωση ADH μέσω των α_1 αδρενεργικών υποδοχέων με τους α_2 και β αδρενεργικούς υποδοχείς να διαδραματίζουν πιθανώς αντίθετο ρόλο [16]. Ρόλο στην έκκριση της ορμόνης φαίνεται να διαδραματίζει και ο ραχιαίος πυρήνας της ραφής, μια σημαντική σεροτονινεργική δομή, μέσω των 5-HT₂ και/ή των 5-HT_{1C} αλλά όχι των 5-HT_{1A} ή 5-HT_{1B} υποδοχέων [17]. Η ντοπαμίνη μπορεί να προκαλέσει τόσο διέγερση όσο και αναστολή της έκκρισης ADH ενώ ο αποκλεισμός των D₂ υποδοχέων αυξάνει την επαγόμενη από αγγειοτενσίνη II δίψα σε πειραματόζωα και ενισχύει την περιφερική απόκριση στην αγγειοτενσίνη II σε ανθρώπους. Η τελευταία μπορεί να

διαδραματίζει ρόλο στη διέγερση της δίψας και στην έκκριση ADH [11].

Δεδομένου ότι η καταστολή της έκκρισης της είναι απαραίτητη για την απέκκριση οποιουδήποτε φορτίου ύδατος, η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ADH είναι η αναγκαία προϋπόθεση για την εμφάνιση υπονατρίαμίας [4] και πολλές καταστάσεις υπονατρίαμίας χαρακτηρίζονται από απρόσφορα αυξημένα επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα [9].

Σε υγιείς ενήλικους, η έκκριση ADH διεγείρει τους V₂ υποδοχείς στα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών και τους διαύλους ακουαπορίνης για την επαναρρόφηση του ελεύθερου ύδατος. Η κατακράτηση ύδατος από την ADH ελαττώνει την ωσμωτικότητα ορού και την έκκριση της ορμόνης [8]. Στο SIADH, η απελευθέρωση ADH δεν καταστέλλεται πλήρως παρά την ελαττωμένη ωσμωτικότητα λόγω διαφόρων αιτιών, όπως είναι, για παράδειγμα, η έκτοπη παραγωγή της ορμόνης από κάποιους όγκους [9]. Σε αυτή την περίπτωση, ελαττώνεται η



Γράφημα 1. Κλινικές εκδηλώσεις υπονατριαιμίας [22]

ικανότητα του ασθενούς να απεκκρίνει αραιωμένα ούρα με ταυτόχρονη διατήρηση των λαμβανόμενων υγρών με συνέπεια την αύξηση του εξωκυττάριου υγρού και την ελάττωση της ωσμωτικότητάς του [9, 18] (Πίνακας 3).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το χρονικό όριο των 48 ωρών χρησιμοποιείται συνήθως για τον διαχωρισμό της οξείας από τη χρόνια υπονατριαιμία [2]. Τα συμπτώματα της οξείας υπότονης υπονατριαιμίας (κάτω των 48 ωρών) οφείλονται στο οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων και στις ήπιες περιπτώσεις περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και κεφαλαλγία [19]. Καθώς ελαττώνονται περαιτέρω τα επίπεδα νατρίου, στα συμπτώματα προστίθενται διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, σπασμοί, σύγχυση,

κόμα και, τελικά, θάνατος [20]. Οι κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας υπονατριαιμίας (άνω των 48 ωρών) περιλαμβάνουν διαταραχές προσανατολισμού, λήθαργο, δυσαρθρία, διαταραχές ισορροπίας και, σπανίως, σπασμούς [21]. Η ήπια χρόνια υπονατριαιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματική λόγω ωσμωτικής προσαρμογής με το πέρασμα του χρόνου, κάτι που συνεπάγεται ελάττωση του οιδήματος των εγκεφαλικών κυττάρων. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να υπάρχουν εκδηλώσεις όπως διαταραχές της προσοχής και της ισορροπίας και αυξημένη συχνότητα πτώσεων [7, 22, 23] (Γράφημα 1, Πίνακας 4).

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ (ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ) ΠΟΛΥΔΙΨΙΑ

Η πρωτοπαθής πολυδιψία (ΠΠ) χαρακτηρίζεται από αυξημένη λήψη ύδατος και ταυτόχρονη απέκκριση μεγάλων

Πίνακας 4. Κλινικά χαρακτηριστικά υπονατρίαμίας [7]

Κατηγοριοποίηση	Επίπεδα νατρίου (mEq/L)	Κλινικές εκδηλώσεις
Ηπια	130-134	Κυρίως ασυμπτωματική Μπορεί να παρατηρηθούν: Ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, κόπωση, ανορεξία, μυϊκές κράμπες, σύγχυση
Μέτρια	125-129	Διαταραχές ισορροπίας, κεφαλαλγία, έμετος, κόπωση, μυϊκές κράμπες, σύγχυση, ελάττωση εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών
Σοβαρή	<120	Ντελίριο, ανησυχία ή λήθαργος, σπασμοί, εγκολεασμός εγκεφαλικού στελέχους, αναπνευστική ανακοπή, κώμα, θάνατος

ποσοτήτων αραιωμένων ούρων, πάνω από 40-50 ml/kg βάρους σώματος, για παρατεταμένη χρονική περίοδο χωρίς να ανευρίσκεται αιτία δευτεροπαθούς πολυδιψίας. Έχει ονομαστεί ψυχογενής επειδή έχει ανευρεθεί συχνότερα σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας [24]. Η λήψη ύδατος ξεπερνά συνήθως τα 4 l ημερησίως με την αντίστοιχη αποβολή ούρων να ξεπερνά τα 2 l [25]. Ήδη, από το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα, είχαν παρατηρηθεί περιπτώσεις ανεξήγητης διαταραχής στην απέκκριση ύδατος και απειλητικής για τη ζωή υπονατρίαμίας σε ασθενείς με χρόνια ψύχωση κατά τη διάρκεια υποτροπών της νόσου. Μελέτες είχαν δείξει τότε ότι η ΠΠ ήταν η κυριότερη, ανεξήγητη φυσιολογική διαταραχή σε ασθενείς με μείζονα ψυχική νόσο [26].

Η ΠΠ οδηγεί στο σύνδρομο πρωτοπαθούς πολυδιψίας-υπονατρίαμίας που, συνήθως, είναι ασυμπτωματικό στις χρόνιες περιπτώσεις [25]. Η υπερβολική λήψη ύδατος σπανίως είναι τέτοιας έκτασης που από μόνη της να προκαλεί υπονατρίαμια όταν είναι φυσιολογική η νεφρική

λειτουργία. Είναι όμως ένας παράγοντας που μπορεί να συμβάλλει στην εκδήλωση της διαταραχής, ιδιαίτερα σε όσους έχουν υποκείμενα ελλείμματα [27]. Κλινικά, περιπτώσεις έντονης ΠΠ συναντούμε σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της ψύχωσης. Έτσι, υπονατρίαμια εμφανίζεται σε περίπου 4% των ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια και, περιστασιακά, σε ασθενείς με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως διπολική διαταραχή, ψυχωσική κατάθλιψη και νοητική υστέρηση [28]. Η επίπτωση ΠΠ σε χρόνιους ψυχωσικούς ασθενείς εκτιμάται σε 15-25% και περίπου 20% αυτών παρουσιάζει διαλείπουσα υπονατρίαμια στα πλαίσια του συνδρόμου ψύχωσης - διαλείπουσας υπονατρίαμίας - πολυδιψίας (σύνδρομο PIP) [29]. Σε αυτούς τους ασθενείς, ΠΠ και SIADH μπορούν να προκαλέσουν υπονατρίαμια [30].

Τυπικά, η ΠΠ εμφανίζεται περίπου 5 έτη μετά τη διάγνωση της ψυχιατρικής νόσου ενώ, συνήθως, μεσολαβούν άλλα 5 έτη μέχρι την εμφάνιση υπονατρίαμίας. Σπανιότερα, περιπτώσεις τοξίκωσης δι' ύδατος μπορεί να

Πίνακας 5. Διαφορική διάγνωση πρωτοπαθούς (ψυχογενούς) πολυδιψίας και SIADH [32]

Διαφορική διάγνωση ψυχογενούς πολυδιψίας και SIADH				
	Νάτριο ορού	Ωσμωτικότητα ορού	Ωσμωτικότητα ούρων	Οίδημα
Φυσιολογική κατάσταση	≥136 mEq/L	280-290 mOsm/kg	300-800 mOsm/kg	Απουσιάζει
Ψυχογενής πολυδιψία	≤136 mEq/L	<280 mOsm/kg	<100 mOsm/kg	Απουσιάζει
SIADH	<136 mEq/L	<280 mOsm/kg	≥100 mOsm/kg	Απουσιάζει

συμβούν με την εμφάνιση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου [29].

Παρότι η ΠΠ είναι πολυπαραγοντική, πιθανές αιτίες είναι η επαναρύθμιση του ωσμωστάτη λόγω αυξημένης δραστηριότητας της ADH [26], η δυσλειτουργία του κέντρου δίψας στον υποθάλαμο και η απορύθμιση της έκκρισης ADH. Παράγοντες που μπορεί επίσης να διαδραματίζουν ρόλο είναι τα θετικά συμπτώματα της ψύχωσης (ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες), η καταναγκαστική συμπεριφορά λήψης ύδατος, η ελάττωση του στρες και η αντιμετώπιση των αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων [30].

Εικάζεται ότι ο αυξημένος επιπολασμός διεύρυνσης των κοιλιών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να οδηγήσει σε δομικό επηρεασμό του πλάγιου υποθάλαμου και σε διαταραχές στη δίψα. Στην τελευταία μπορεί να οδηγήσει και η υπερευαισθησία στη ντοπαμίνη. Η ντοπαμίνη είναι σημαντικός νευροδιαβιβαστής στην περιοχή του κέντρου δίψας, στον πλάγιο υποθάλαμο, και τα υψηλά επίπεδά της μπορεί να διεγείρουν το κέντρο δίψας [31]. Ρόλο μπορεί να διαδραματίζει και η ενεργοποίηση

του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, πιθανώς μέσω εμπλοκής του υποκάμπου, ο οποίος, σε μελέτες απεικόνισης με MRI, έχει βρεθεί να έχει ελαττωμένο όγκο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και ΠΠ έναντι αυτών χωρίς πολυδιψία [24]. Το ψυχολογικό στρες θα μπορούσε να αποτελεί το μη ωσμωτικό ερέθισμα για την επαναρύθμιση του ωσμωστάτη κάτι που φάνηκε από την αυξημένη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων σε ασθενείς με ΠΠ αν και, πιθανώς, η έκκριση ADH είναι μη ευαίσθητη σε ανθρώπους και άλλα θηλαστικά ίσως λόγω νευρωνικής αναστολής από οδούς του μεταχιακού συστήματος [26]. Στον πίνακα 5 φαίνεται η διαφορική διάγνωση ΠΠ και SIADH [32].

ΨΥΧΟΤΡΟΠΑ ΚΑΙ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Μηχανισμοί

Υπερβολική κατακράτηση ύδατος και απέκκριση νατρίου μπορούν να συμβούν ως ανεπιθύμητη ενέργεια διαφόρων ψυχοτρόπων φαρμάκων, όπως εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και

Πίνακας 6. Μηχανισμοί πρόκλησης υπονατριαιμίας από ψυχοτρόπα φάρμακα [7, 8]

Κατηγορία φαρμάκων	Παραδείγματα	Μηχανισμός υπονατριαιμίας
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ	SSRIs, Τρικυκλικά, Αναστολείς MAO	Αύξηση παραγωγής ADH από τον υποθάλαμο
	SSRIs	Ενίσχυση δράσης ενδογενούς ADH στον νεφρικό μυελό
	Βενλαφαξίνη (SNRI)	Επαναρύθμιση μηχανισμού οσμωστάτη / ελάττωση ουδού παραγωγής ADH
	Τρικυκλικά	Διέγερση απελευθέρωσης ADH
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ	Άτυπα (νεότερα) φάρμακα	Διαμεσολαβούμενες από τη σεροτονίνη επιδράσεις σε κεντρικούς 5-HT ₂ και 5-HT _{1c} υποδοχείς που οδηγούν σε αυξημένη απελευθέρωση ADH και SIADH
	Κλασικά (παλαιότερα) φάρμακα	Έντονη διέγερση και διευκόλυνση απελευθέρωσης ADH με επαγωγή έντονης πολυδιψίας μέσω διέγερσης του κέντρου δίψας
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ	Καρβαμαζεπίνη/οξκαρβαζεπίνη	Αύξηση κεντρικής απελευθέρωσης ADH και/ή ενίσχυση επιδράσεων ADH
	Βαλπροϊκό νάτριο	Αύξηση έκκρισης ADH/SIADH
	Λαμοτριγίνη	Ενίσχυση επιδράσεων ADH
	Λίθιο	Άποιος διαβήτης
ΑΙΧΧΟΛΥΤΙΚΑ & ΥΠΝΑΓΩΓΑ	Λοραζεπάμη, ζολπιδέμη	SIADH

αναστολέων μονοαμινοξειδάσης, αντιεπιληπτικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων [33].

Υπάρχουν τρεις πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την ομοιόσταση του ύδατος: κεντρική αύξηση έκκρισης ADH, ενίσχυση επιδράσεων ενδογενούς ADH στον μυελό των νεφρών και ελάττωση του ουδού έκκρισης ADH [4, 7, 8] (Πίνακας 6). Επιπλέον, το κάπνισμα, που είναι πολύ συχνό σε ασθενείς με ψυχώσεις, διεγείρει την παραγωγή ADH

και συμβάλλει πιθανώς στη διαταραχή της απέκκρισης ύδατος [29].

Κεντρική αύξηση έκκρισης ADH (SIADH)

Με αυτό τον μηχανισμό φαίνεται να προκαλούν συχνά υπονατριαιμία ψυχοτρόπα φάρμακα αν και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η υποκείμενη ψυχική διαταραχή, η ξηροστομία που προκαλούν αρκετά φάρμακα και η ψυχογενής πολυδιψία [4]. Επιπλέον, το MDMA (ecstasy) και οι μεταβολίτες του μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία με

τον συνδυασμό αυξημένης έκκρισης ADH από τον υποθάλαμο και υπερβολικής λήψης ύδατος για την αντιμετώπιση της υπερθερμίας που είναι συχνή στους χρήστες αυτών των ουσιών [4].

Φάρμακα που ενισχύουν την επίδραση της ενδογενούς ADH σε επίπεδο νεφρικού σωληναρίου

Η καρβαμαζεπίνη και η λαμοτριγίνη έχει προταθεί ότι μπορεί να δρουν με αυτό τον μηχανισμό [4].

Φάρμακα που ελαττώνουν τον οσδό έκκρισης ADH (επαναρύθμιση ωσμωστάτη)

Αυτός ο μηχανισμός έχει περιγραφεί με την καρβαμαζεπίνη και τη λαμοτριγίνη [4].

Αντιψυχωσικά

Ήδη, από τη δεκαετία του '70, είχε γίνει η παρατήρηση ότι κάποια αντιψυχωσικά επηρέαζαν την ικανότητα απέκκρισης ελεύθερου ύδατος, ότι οι ηλικιωμένοι που βρίσκονταν υπό αγωγή με φαινοθειαζίνες παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα νατρίου συγκριτικά με όσους δεν λάμβαναν τέτοια φάρμακα και ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό αλοπεριδόλη, σε σύγκριση με υγιή άτομα, είχαν επηρεασμένη απέκκριση ύδατος και ικανότητα αραίωσης ούρων [28]. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε πρόσφατη, μεγάλη μελέτη από τη Σουηδία κατά την

οποία συγκρίθηκαν 14.359 νοσηλεύόμενοι ασθενείς με κύρια διάγνωση υπονατριαιμίας με 57.383 άτομα ομάδας ελέγχου βρίσκοντας ότι τα παλαιότερα αντιψυχωσικά ήταν πιο πιθανό να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία από ότι οποιοδήποτε νεότερο φάρμακο [34]. Τα νεότερα αντιψυχωσικά φάρμακα φαίνεται να είναι ασφαλέστερα από αυτή την άποψη αν και είναι πιθανό, σε κάποιες περιπτώσεις, να προκαλούν διαταραχές της ισορροπίας ύδατος επάγοντας υπονατριαιμία [28].

Η υπονατριαιμία από αντιψυχωσικά οφείλεται πιθανώς σε SIADH, συμβαίνει τόσο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια όσο και σε αυτούς με άλλες παθήσεις για τις οποίες λαμβάνουν αντιψυχωσικά, εξίσου σε άνδρες και σε γυναίκες με τον ρόλο που διαδραματίζει η πολυδιψία να είναι ασαφής [28]. Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι η ενίσχυση της δραστηριότητας της ADH στους νεφρούς [6]. Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευάλωτοι: αναδρομική μελέτη κοόρτης σε πληθυσμό άνω των 65 ετών βρήκε ότι η χρήση ρισπεριδόνης, κουετιαπίνης ή ολανζαπίνης συσχετιζόταν με μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου νοσηλείας από υπονατριαιμία μέσα σε 30 ημέρες [6].

Παρά το γεγονός ότι από πολλές αναφορές περιπτώσεων φάνηκε πως διακοπή του αντιψυχωσικού οδήγησε σε ομαλοποίηση επιπέδων νατρίου και επανέναρξή του είχε σαν αποτέλεσμα πτώση των επιπέδων του, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα παρακάτω:

- Η διαταραχή της απέκκρισης ύδατος συχνά προηγείται της έναρξης αντιψυχωσικής αγωγής.

- Τα αντιψυχωσικά μπορεί να ομαλοποιούν τα αυξημένα επίπεδα ADH σε κάποιους ασθενείς με οξεία ψύχωση.
- Η ελάττωση της δόσης του φαρμάκου συχνά δεν βελτιώνει την υπονατριαιμία.
- Οι χαμηλότερες δόσεις φαρμάκου είναι πιθανότερο να σχετίζονται με υπονατριαιμία [29].

Αντικαταθλιπτικά

Η υπονατριαιμία είναι μια από τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών [35] και ο κυριότερος μηχανισμός που ενέχεται είναι το σύνδρομο SIADH με ή χωρίς αυξημένα επίπεδα ADH [36] (επιδράσεις της σεροτονίνης στους 5-HT₂ και 5-HT_{1c} υποδοχείς). Άλλος μηχανισμός που μπορεί να ευθύνεται είναι η αυξημένη νεφρική απόκριση στην ADH [37]. Οι SSRIs προκαλούν, σε κάποιο βαθμό, αναστολή επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης, κάτι που μπορεί να σημαίνει ότι η επαγωγή έκκρισης ADH από τη νορεπινεφρίνη μέσω των α1 αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει σε SIADH [38].

Από τις κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, τα παλαιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φαίνεται να σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο συγκριτικά με τα νεότερα φάρμακα [7]. Μεγάλη μελέτη παρατήρησης σε 638.352 άτομα στη Δανία εξέτασε τη σχέση υπονατριαιμίας και σοβαρής υπονατριαιμίας με τη χρήση των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στη χώρα και βρήκε συσχέτιση για όλα τα αντικαταθλιπτικά εκτός από τη

μινασερίνη. Ο κίνδυνος βρέθηκε να είναι υψηλότερος κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας και η συσχέτιση ισχυρότερη για τους SSRIs και λιγότερο ισχυρή για τους SNRIs [39]. Παρόμοια ευρήματα, πιο έντονα σε ηλικιωμένους, βρέθηκαν σε αναδρομική μελέτη 240 ασθενών με μείζονα κατάθλιψη που είχαν λάβει αγωγή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες [40]. Γενικότερα, από πληθώρα μελετών έχει φανεί ότι όλοι οι SSRIs σχετίζονται με υπονατριαιμία, συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς [37].

Παρότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, είναι πιθανό, μεταξύ των SSRIs, η φλουοξετίνη, η σιταλοπράμη και η εσιταλοπράμη να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υπονατριαιμίας [18]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπονατριαιμία εμφανίζεται εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής ενώ τα επίπεδα του νατρίου επανέρχονται στα φυσιολογικά εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου [10]. Από τους SNRIs, η βενλαφαξίνη πιθανώς εμφανίζει ίση ή μεγαλύτερη επίπτωση υπονατριαιμίας συγκριτικά με SSRIs ενώ για τη ντουλοξετίνη δεν είναι τόσο σαφή τα δεδομένα [18]. Ο κίνδυνος με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τη μιρταζαπίνη, NRIs και τη βουπροπιόνη δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερος [18].

Αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική

Μεταξύ αυτών των φαρμάκων, καρβαμαζεπίνη/οξκαρβαζεπίνη, βαλπροϊκό και λαμοτριγίνη έχουν ενοχοποιηθεί με τα

δεδομένα να είναι πιο ισχυρά για την καρβαμαζεπίνη και το ανάλογό της, την οξκαρβαζεπίνη [7]. Για τα δύο πρώτα φάρμακα, ο κύριος λόγος υπονατριαιμίας φαίνεται να είναι η κατακράτηση ύδατος παρόλο που δεν είναι απολύτως σαφές αν οι αντιδιουρητικές επιδράσεις οφείλονται σε άμεση επίδραση στον υποθάλαμο ή σε ενίσχυση της δράσης μικρών ποσοτήτων ADH στα νεφρικά σωληνάκια [41]. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει υπονατριαιμία αυξάνοντας τη νεφρική ευαισθησία σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ADH στο πλάσμα πιθανώς μέσω αυξημένης έκφρασης στους διαύλους ακουαπορίνης 2 [10]. Μάλιστα, οι αντιδιουρητικές επιδράσεις της καρβαμαζεπίνης είχαν παρατηρηθεί για πρώτη φορά το 1966 που χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με άποιο διαβήτη και το 1973 αναφέρθηκε η πρώτη περίπτωση τοξίκωσης δι' ύδατος από καρβαμαζεπίνη σε ασθενή με ψυχογενή πολυδιψία [41]. Η υπονατριαιμία από καρβαμαζεπίνη συσχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου, τα επίπεδά της και τη χαμηλότερη αρχική συγκέντρωσή της στον ορό [10].

Παρά το γεγονός ότι αντιεπιληπτικά όπως το βαλπροϊκό νάτριο, η λαμοτριγίνη, η γκαμπαπεντίνη και η τοπιραμάτη μπορεί να σχετίζονται με υπονατριαιμία, καρβαμαζεπίνη και οξκαρβαζεπίνη είναι τα συχνότερα φάρμακα της κατηγορίας που σχετίζονται με αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια με τον επιπολασμό της υπονατριαιμίας και τη συχνότητα της σοβαρής υπονατριαιμίας να είναι υψηλότερη σε νοσηλευόμενους που λαμβάνουν το δεύτερο από αυτά τα φάρμακα [42]. Η υπονατριαιμία από οξκαρβαζεπίνη είναι συχνότερη και,

συχνά, πιο έντονη συγκριτικά με αυτήν που προκαλεί η καρβαμαζεπίνη, είναι δοσοσεξαρτώμενη και ο συνδυασμός της με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας [10].

Αγχολυτικά και υπναγωγά

Υπάρχουν μόνο σποραδικές αναφορές περιπτώσεων για υπονατριαιμία από αυτά τα φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες και Z-υπναγωγά) [7]. Οι βενζοδιαζεπίνες δρουν στους υποδοχείς GABA, το οποίο έχει φανεί να αλληλεπιδρά με τους νευρώνες βασοπρεσσίνης [10].

Αντιανοϊκά

Αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed για τη σχέση υπονατριαιμίας και αντιανοϊκών φαρμάκων οδήγησε στην ανεύρεση μιας αναφοράς περίπτωσης για υπονατριαιμία από ριβαστιγμίνη σε γυναίκα 86 ετών με άνοια Alzheimer [43].

Οπιοειδή

Τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία με διάφορους μηχανισμούς: διέγερση έκκρισης ADH από τον πόνο, συσχέτιση με τη ναυτία ή την υπόταση που προκαλούν αυτά τα φάρμακα, άμεση ενίσχυση απελευθέρωσης ADH από την υπόφυση [42], αύξηση έκκρισης ADH από τα οπιοειδή μέσω αποκλεισμού επαναπρόσληψης σεροτονίνης και

νορεπινεφρίνης και αναστολής απελευθέρωσης GABA από δράση στους μ υποδοχείς [44]. Σπάνια, μπορεί να ενέχεται κεντρικής αιτιολογίας άποιος διαβήτης, κατά τον οποίο δεν παράγεται ADH [44].

Διεγερτικά ΚΝΣ

Η 3,4-μεθυλενεδιοξυμεθυλαμφεταμίνη (ecstasy) μπορεί να προκαλέσει σοβαρή, απειλητική για τη ζωή υπονατριαιμία. Αυτό οφείλεται στον συνδυασμό αυξημένης έκκρισης ADH από την υπόφυση, λόγω των σεροτονινεργικών επιδράσεων της ουσίας, της αυξημένης απώλειας νατρίου από τον ιδρώτα λόγω υπερθερμίας και της συνακόλουθης λήψης μεγάλων ποσοτήτων ύδατος [42]. Μέχρι το 2013, υπήρχαν πάνω από 25 αναφορές υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας από ecstasy: περισσότερες από τις μισές οδήγησαν στον θάνατο, σχεδόν όλες ήταν σε γυναίκες μεταξύ 15 και 30 ετών, τα επίπεδα νατρίου ήταν ≤ 130 μετά τη λήψη ακόμη και μόνο μίας δόσης της ουσίας με τα συμπτώματα να εμφανίζονται σε 2-12 ώρες [45]. Σοβαρή οξεία υπονατριαιμία από κοκαΐνη έχει επίσης αναφερθεί. Ο πιθανός μηχανισμός είναι η διέγερση έκκρισης ADH και η συνακόλουθη εκδήλωση SIADH [46].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία για την επαγωγή υπονατριαιμίας από διάφορες

τάξεις ψυχοτρόπων φαρμάκων: φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, αναφορές και σειρές περιπτώσεων, αναδρομικές μελέτες και, ίσως λιγότερο συχνά, προοπτικές και μελέτες παρατήρησης κοόρτης. Οι περισσότερες από αυτές συσχετίζουν την υπονατριαιμία με τα αντικαταθλιπτικά της ομάδας των SSRIs, την καρβαμαζεπίνη, την οξκαρβαζεπίνη και αντιψυχωσικά φάρμακα. Τα αντικαταθλιπτικά SSRIs καθώς και η βενλαφαξίνη από τους SNRIs είναι φάρμακα ευρύτατα διαδεδομένα και χρησιμοποιούμενα όχι μόνο σε ψυχιατρικούς ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με πολλά σωματικά νοσήματα, ιδιαίτερα χρόνια, όπως αυτοάνοσα/ρευματολογικά, κακοήγη νεοπλάσματα, αγγειακά, κ.ά. Επιπλέον, τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται μόνο στη σχιζοφρένεια αλλά και σε πολλές άλλες καταστάσεις, μεταξύ των οποίων σε ηλικιωμένους με άνοια για την αντιμετώπιση διαταραχών συμπεριφοράς και ψυχωσικών συμπτωμάτων.

Νοσηλεύόμενοι ασθενείς με υπονατριαιμία είναι συχνά ηλικιωμένοι με συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας και πολύπλοκα φαρμακευτικά σχήματα. Δεδομένης της ευρείας διάδοσης και χρήσης ψυχοτρόπων φαρμάκων καθώς και των σημαντικών επιπτώσεων που μπορεί να έχει η υπονατριαιμία, απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση και κατανόηση του ρόλου που μπορεί να διαδραματίζουν αυτά τα φάρμακα στην εμφάνιση της διαταραχής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A review. *J Intensive Care Med.* 2016;31(4):223-236.
2. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1340-1349.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119(7 suppl 1):S30-S35.
4. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):144-153.
5. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc.* 2006;4:10.
6. Gandhi S, McArthur E, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, Weir MA, Garg AX. Atypical antipsychotic medications and hyponatremia in older adults: a population-based cohort study. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:21.
7. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *J Geriatr Ment Health.* 2016;3(2):108-122.
8. Siegel AJ. Hyponatremia in psychiatric patients: Update on evaluation and management. *Harv Rev Psychiatry.* 2008;16(1):13-24.
9. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 Suppl 1):S1-S42.
10. Liamis G, Elisaf M. Hyponatremia induced by drugs. In: Simon E (ed) *Hyponatremia*. New York: Springer; 2013:p.111-126.
11. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf.* 1995;12(3):209-225.
12. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(1):12-27.
13. Verbalis JG. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience.* 2010;168(4):862-870.
14. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol.* 2009;29(3):196-215.
15. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol.* 1987;253(5 Pt 2):R671-R678.
16. Leibowitz SF, Eidelman D, Suh JS, Diaz S, Sladek CD. Mapping study of noradrenergic stimulation of vasopressin release. *Exp Neurol.* 1990; 110(3):298-305.

17. Brownfield MS, Greathouse J, Lorens SA, Armstrong J, Urban JH, Van de Kar LD. Neuropharmacological characterization of serotonergic stimulation of vasopressin secretion in conscious rats. *Neuroendocrinology*. 1988;47(4):277-283.
18. De Bicker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BGC. Antidepressants and the risk of hyponatremia: A class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536-547.
19. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med*. 2008;18(2):111-121.
20. Goldman MB. The assessment and treatment of water imbalance in patients with psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4(2):115-123.
21. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1535-1542.
22. Ball S. Hyponatremia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (eds) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279136/> [Accessed 11th July 2021].
23. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.e1-e8.
24. Sailer CO, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14514.
25. Londrillo F, Struglia F, Rossi A. Psychogenic polydipsia: a mini review with three case-reports. *Giorn Ital Psicopat*. 2011;17:445-449.
26. Goldman MB. Brain circuit dysfunction in a distinct subset of chronic psychotic patients. *Schizophr Res*. 2014;157(1-3):204-213.
27. Barlow ED, De Wardener HE. Compulsive water drinking. *Q J Med*. 1959;28(110):235-258.
28. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PAF, van Marum RJ, Egberts TCG. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf*. 2010;33(2):101-114.
29. Ittasakul P, Goldman MB. Hyponatremia in psychosis. In: Simon E (ed) *Hyponatremia*. New York: Springer; 2013:p.159-173.
30. Perestrelo J, Teixeira B. Psychogenic polydipsia and hyponatremia-A side effect of psychosis: a review with a case report. *J Bras Psiquiatr*. 2016;65(3):300-303.
31. Kowalski PC, Dowben JS, Keltner NL. Biological perspectives: hyponatremia: a side effect of psychosis. *Perspect Psychiatr Care*. 2014;50(4):221-223.

32. Guirguis E, Grace Y, Seetaram M. Management of hyponatremia: Focus on psychiatric patients. *US Pharm.* 2013;38(11):HS3-HS6.
33. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, Brenner R, Markowitz S, Sotelo J. Hyponatraemia associated with psychotropic medications. A review of the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(1-2):17-29.
34. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Antipsychotics and severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2019;60:71-77.
35. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2008;31(10):851-865.
36. Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PMJ, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas* 2013;76(4):357-363.
37. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(9):1618-1622.
38. Guay D. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors: clinical review. *Consult Pharmacist.* 2000;15:160-177.
39. Leth-Moller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Odum L, Gislason G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011200.
40. Jung Y-E, Jun T-Y, Kim K-S, Bahk W-M. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(7):437-443.
41. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: A review. *Epilepsia.* 1994;35(1):181-188.
42. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-inducing drugs. *Front Horm Res.* 2019;52:167-177.
43. Naharci IM, Bozoglu E, Karadurmus N, Karaman M, Kurt O, Doruk H. Rivastigmine associated hyponatremia in an older patient with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(7):1351-1352.
44. Pinto TE, Mokashi A, Cummings EA. Central diabetes insipidus and pain medications – a risky combination. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021;7(1):11.
45. Moritz ML, Kalantar-Zadeh K, Ayus JC. Ecstasy-associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2206-2209.
46. Pendergraft WF III, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1996-2005.

REVIEW

Hyponatremia and psychotropics: Causes and pathophysiologic mechanisms

T. Kyziridis

Consultant Psychiatrist, Third Department of Psychiatry, AUTH Medical School, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Hyponatremia is a pathophysiologic process indicating water excess. It is the commonest electrolyte disturbance in hospitalized patients and among the commonest in elderly community dwellers. Many cases are mild and asymptomatic but the more serious ones are clinically important because they are related to increased morbidity and mortality. The usual mechanism of hyponatremia is inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) but SIADH-related diagnosis of hyponatremia in psychiatric patients may delay due to the fact that its symptoms may be identical to those of primary psychiatric disorders or side-effects of many psychotropic drugs.

Almost all psychotropic drugs may cause hyponatremia and clinicians should bear this fact in mind. Nevertheless, based both on clinical experience and research data, antidepressants (more specifically, venlafaxine and selective serotonin-reuptake inhibitors), antipsychotics (particularly the older ones) and, among antiepileptics used in psychiatry, carbamazepine and oxcarbazepine seem to be mostly implicated. Among drugs of abuse, ecstasy must raise increased clinical suspicion. Apart from SIADH, other causative mechanisms of hyponatremia may include decreased threshold of antidiuretic hormone secretion and the enhancement of its effects in renal collecting ducts. Psychogenic polydipsia, usually observed in patients with schizophrenia spectrum disorders, may also cause hyponatremia even though increased water intake per se is seldom of such an extent that could lead to hyponatremia if renal function is normal.

In this paper, we briefly review the pathophysiologic mechanisms of hyponatremia and the psychotropic drugs that are more commonly implicated without mentioning epidemiological data or describing treatment methods. Our aim is to increase clinical vigilance of health care professionals and sensitize them to understand this side effect of many psychotropic drugs. Except for these drugs, we give data concerning drugs of abuse that may cause hyponatremia.

Keywords: Drugs of abuse, Hyponatremia, Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, Psychogenic polydipsia, Psychotropic drugs

T. Kyziridis. Hyponatremia and psychotropics: Causes and pathophysiologic mechanisms. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 363-380

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Θεοχάρης Κυζιρίδης, E-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νεφρική λειτουργία και βιοδείκτες: συνοπτική ανασκόπηση

Ε. Χελιώτη¹, Ν. Γελαδάς², Ε. Κουίδη³, Μ. Τσιρώνη⁴¹Νεφρολογικό Τμήμα-MTN, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ²Καθηγητής Εργοφυσιολογίας, Τ.Ε.Φ.Α.Α, ΕΚΠΑ,³Καθηγήτρια Αθλητιατρικής, ΤΕΦΑΑ, ΑΠΘ, ⁴Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Για χρόνια, η δυσλειτουργία των νεφρών είχε καθοριστεί σε δύο ξεχωριστές οντότητες, δηλαδή οξείες και χρόνιες νεφρικές παθήσεις. Αυτή η διχοτομική ταξινόμηση υποδηλώνει ότι οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη, φαινομενικά, δεν διασυνδέονταν. Ανεξάρτητα από την αιτία, η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αναγνωρίζεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο και επιταχυνόμενη εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Να σημειωθεί ότι ο επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας από οποιοδήποτε αίτιο και η εμφάνιση ONB συνδέονται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας 40-60%. Κατά συνέπεια η εύρεση και η χρησιμοποίηση δεικτών πρόωμης και έγκαιρης διάγνωσης της ONB είναι επιτακτική και επιβεβλημένη. Έχοντας διαγνώσει πρόωμα τη νεφρική βλάβη παρέχεται η δυνατότητα ταχείας και αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Ο ιδανικός βιολογικός δείκτης είναι αυτός που θέτει έγκαιρα τη διάγνωση, καθορίζει το αίτιο της βλάβης και την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης, προδικάζει τη σοβαρότητα της νόσου και τη θνητότητα, ενώ είναι απλός και οικονομικός στη χρήση του.

Λέξεις ευρετηρίου: νεφρική λειτουργία, οξεία νεφρική βλάβη, βιοδείκτες

Ε. Χελιώτη, Ν. Γελαδάς, Ε. Κουίδη, Μ. Τσιρώνη. Νεφρική λειτουργία και βιοδείκτες: συνοπτική ανασκόπηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(3): 381-395

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος των νεφρών στην ισορροπία των υγρών είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της βέλτιστης ενυδάτωσης, τόσο κατά τις συνθήκες ανάπαυσης όσο και κατά τις συνθήκες άσκησης. Απώλειες στο συνολικό νερό του σώματος (π.χ. αφυδάτωση) είναι επιζήμιες [1,2]. Επίσης, χρόνιες καταστάσεις με μειωμένο το συνολικό νερό του σώματος (π.χ. υποενυδάτωση) συνδέονται με σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία [3-5].

Η ομοιοστασία των υγρών διατηρείται μέσω μιας περίπλοκης ισορροπίας μεταξύ της εγγενούς συμπεριφοράς (π.χ. αναζήτηση νερού, απομάκρυνση από ιδιαίτερα θερμικό περιβάλλον) και ορμονικών μηχανισμών. Όταν τα υγρά καταναλώνονται ανεπαρκώς (δηλαδή λήψη υγρών από το στόματος ή πρόσληψη τροφής), η κατακράτηση νερού εξαρτάται από την απελευθέρωση ορμονών. Μια ορμόνη ζωτικής σημασίας για τη διαδικασία ρύθμισης των υγρών είναι η αργινινική βαζοπρεσίνη (AVP), γνωστή ως

αντιδιουρητική ορμόνη. Η απελευθέρωση της AVP πραγματοποιείται μέσω ενός feedbackτων οσμω- και τασευποδοχέων ως απάντηση στις μεταβολές της ωσμωτικότητας και της αρτηριακής πίεσης, αντίστοιχα [6-9]. Τυπικά η απελευθέρωση AVP συμβαίνει με οσμωτικότητα πλάσματος ~ 280mOsm/kg [8]. Αύξηση 1% της ωσμωτικότητας στο πλάσμα, προκαλεί αύξηση κατά 1,8 pg/mL της AVP. Επομένως, όταν οι απώλειες υγρών είναι μεγαλύτερες από τις προσλαμβανόμενες (δηλ. αφυδάτωση) αυξάνεται η οσμωτικότητα του πλάσματος και στη συνέχεια απελευθερώνεται η AVP. Ομοίως, όταν ο όγκος του αίματος μειώνεται, προκαλείται μείωση της αρτηριακής πίεσης, και κατά συνέπεια διεγείρεται η απελευθέρωση της AVP. Ωστόσο, είναι απαραίτητη μεγαλύτερη μείωση του όγκου του αίματος (10-20%) για την διέγερση της AVP σε σύγκριση με την οσμωτική ρύθμιση. Η δράση του AVP είναι ευρέως γνωστή, ωστόσο, η σημαντικότερη είναι η διατήρηση του νερού στους νεφρούς. Η AVP δρά στους V2 υποδοχείς των νεφρικών σωληναρίων και στα αθροιστικά σωληνάκια, διεγείροντας μέσω των καναλιών της ακουαπορίνης την επαναρρόφιση νερού από το αγγειακό σύστημα και την παραγωγή συμπυκνωμένων ούρων [5,7]. Η δράση του AVP στους V1a υποδοχείς που βρίσκονται στα τοιχώματα του αγγειακού συστήματος προκαλούν επίσης αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αυξάνοντας στη συνέχεια την καρδιαγγειακή σταθερότητα. Επίσης, η AVP διεγείρει το αίσθημα της δίψας, επομένως, όταν ο όγκος του αίματος και η οσμωτικότητα αυξηθούν, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη πρόληψη των υγρών και κατά συνέπεια μείωση της οσμωτικότητας και της έκκρισης

AVP. Η AVP έχει επιπλέον ρυθμιστικές δράσεις (π.χ., διέγερση απελευθέρωσης ACTH μέσω υποδοχέα V1b στην πρόσθια υπόφυση), έτσι ονομάστηκε και ορμόνη επιβίωσης [5,7]. Ως εκ τούτου, χρόνια αύξηση των επιπέδων της AVP λόγω ακατάλληλων στρατηγικών ενυδάτωσης έχει σημαντικές συνέπειες για την [6,3,5,9]. Υπάρχουν και άλλες ορμόνες υπεύθυνες για την ισορροπία των υγρών και συμπύκνωση των ούρων όπως η ρενίνη και η αλδοστερόνη, μέσω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης - αγγεοτενσίνης - αλδοστερόνης [10]. Ενδείξεις ενισχύουν τον ρόλο της σωστής κατανάλωση νερού για την άμβλυνση της εξάρτησης από τη ρύθμιση των ορμονικών επιπέδων και την πρόληψη της νεφρικής δυσλειτουργίας και νόσου [11].

ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Ο κλασσικός κλινικός ορισμός για την οξεία νεφρική βλάβη (ONB) ορίζεται από την μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) για μια περίοδο ωρών έως ημερών που οδηγεί στη συσσώρευση της κρεατινίνης και ουρίας αίματος [12]. Ωστόσο, ο μηχανισμός που προκαλεί αυτές τις αυξήσεις μπορεί να μεταβάλει δραστικά την κλινική θεραπεία και τον ορισμό αυτής της βλάβης. Η προνεφρική ONB εμφανίζεται ως συνέπεια μεταβολών της νεφρικής αιμάτωσης, οδηγώντας σε μεταβολές στη διήθηση μέσω των σπειραμάτων [12]. Αντίθετα, αντίσταση στην φυσιολογική ροή των ούρων από το ουροποιητικό μπορεί να προκαλέσει η μεταποφρακτική ONB. Τέλος, η νεφρική ONB είναι αποτέλεσμα δομικών μεταβολών, όπως είναι η σωληναριακή ή σπειραματική βλάβη [12]. Να σημειωθεί ότι ο

επιηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας από οποιοδήποτε αίτιο και η εμφάνιση ONB συνδέονται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας 40-60% [13].

Για χρόνια, η δυσλειτουργία των νεφρών είχε καθοριστεί σε δύο ξεχωριστές οντότητες, δηλαδή οξείες και χρόνιες νεφρικές παθήσεις. Αυτή η διχοτομική ταξινόμηση υποδηλώνει ότι οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη, φαινομενικά, δεν διασυνδέονταν. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, στοιχεία από επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η οξεία νεφρική βλάβη (ONB)) μπορεί να προκαλέσει χρόνια νεφρική νόσο. Ανεξάρτητα από την αιτία, η ONB αναγνωρίζεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο και επιταχυνόμενη εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου [14-16] καθώς αδρές ιστολογικές βλάβες επαναλαμβανόμενου χαρακτήρα ενδέχεται να προκαλέσουν οξεία νεφρική βλάβη, η οποία μπορεί να επιδεινώσει μακροχρόνια νεφρική δυσλειτουργία [17]. Η τελική επίδραση του οξέος τραυματισμού εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ βλαβών και μηχανισμών επιδιόρθωσης. Αδυναμία προσαρμοστικής επιδιόρθωσης και διαταραγμένη αναγέννηση συμβάλλουν σε μηχανισμούς που μπορεί να συνδέσουν οξεία βλάβη με χρόνιες βλάβες μετά από ONB.

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της νεφρικής βλάβης και καθορισμό της νεφρικής ανεπάρκειας, μέχρι πρόσφατα, υπήρχε μια έλλειψη ορισμού συναίνεσης. Ωστόσο, αυτό

αντιμετωπίστηκε, εν μέρει, με την έγκριση της έννοιας της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) που ταξινομεί την νεφρική βλάβη με βάση τις αλλαγές της κρεατινίνης (SCr) στον ορό, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς και/ή τις μεταβολές στην αποβολή των ούρων [18-20]. Αυτό ώθησε την ταξινόμηση των ασθενών, σε ιδιαίτερα οξείες συνθήκες, επιτρέποντας τη σύγκριση μεταξύ ομάδων, καθώς και τον καθορισμό της νεφρικής βλάβης, η οποία μπορεί να μην εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί εξωνεφρική υποστήριξη. Ιδιαίτερη σημασία έχει η παρατήρηση ότι η αύξηση της κρεατινίνης ορού αυξάνει την οξεία θνησιμότητα. Πλέον είναι σαφές ότι ο νεφρικός τραυματισμός, όπως ορίζεται από τα κριτήρια της ONB, αυξάνει τους μακροπρόθεσμους κινδύνους τόσο νοσηρότητας όσο και θνησιμότητας [21]. Υπάρχουν πολλές πιθανές ειδικές αιτίες της ONB, αλλά ο αριθμός παραγόντων μόνος τους ή σε συνδυασμό, μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Εδώ περιλαμβάνονται η μείωση του ενδοκυττάριου όγκου ως συνέπεια της ανεπαρκούς πρόσληψης υγρών και υπερβολικών απωλειών, η ραβδομυόλυση και η χρήση φαρμάκων όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Κατά συνέπεια μπορεί αυτοί οι παράγοντες να είναι συνηθισμένοι και μπορεί να φαίνεται σαν μία σχετικά αβλαβής «παρενέργεια», υπάρχει τώρα ένα ικανό σύνολο ενδεικτικών στοιχείων που στοχεύει στο γεγονός ότι ένα επεισόδιο ONB μπορεί να οδηγήσει σε μία κρίσιμη κατάσταση και μακροπρόθεσμα ενέχει έναν σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Να σημειωθεί ότι η SCr αποτελεί την βάση για τον ορισμό της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) ενώ ο

υπολογισμός μέσω διαφόρων εξισώσεων, του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) συμβάλει στην σταδιοποίηση των ασθενών με ΧΝΝ αλλά σε "σταθερή κατάσταση". Κατά συνέπεια η χρήση των παραπάνω παραμέτρων δεν είναι απολύτως εφαρμόσιμη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε οξείες καταστάσεις. Για το λόγο αυτό, η χρήση βιοδεικτών, ως πιθανοί δείκτες της νεφρικής δυσλειτουργίας, αναδύεται ως πιθανή οδός για την διερεύνηση του πραγματικού αιτίου που διατάραξε την νεφρική λειτουργία σε αθλητές υπό συνεχή άσκηση. Οποιοσδήποτε δυνητικά χρήσιμος υποψήφιος βιοδείκτης χρησιμοποιείται για την αναγνώριση και εξήγηση της ONB θα πρέπει ιδανικά να πληροί πολλά κριτήρια. Αυτά περιλαμβάνουν, την παροχή πληροφοριών για τον προσδιορισμό της μη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, και επίσης την διάκριση μεταξύ προνεφρικής αζωθαιμίας και ενδογενούς νεφρικής νόσου. Σαφώς και υπάρχουν αναγνωρισμένοι βιοδείκτες της ONB και έχουν ταξινομηθεί σε τρεις ομάδες: πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που υφίστανται σπειραματική διήθηση και συνεπώς αντανakλούν την σπειραματική λειτουργία, δείκτες βλάβης των σωληναρίων, όπως ένζυμα που απελευθερώνονται στα ούρα μετά από βλάβη των σωληναριακών κυττάρων, και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές οι οποίοι είτε απελευθερώνονται από τα νεφρικά κύτταρα, είτε από διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων.

Η εύρεση και η χρησιμοποίηση δεικτών πρώιμης και έγκαιρης διάγνωσης της ONB είναι επιτακτική και επιβεβλημένη. Έχοντας διαγνώσει πρώιμα τη νεφρική βλάβη

παρέχεται η δυνατότητα ταχείας και αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Ο ιδανικός βιολογικός δείκτης είναι αυτός που θέτει έγκαιρα τη διάγνωση, καθορίζει το αίτιο της βλάβης και την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης, προδικάζει τη σοβαρότητα της νόσου και τη θνητότητα, ενώ είναι απλός και οικονομικός στη χρήση του. Κάτι τέτοιο δεν έχει καταστεί ακόμη εφικτό, ωστόσο γίνονται ενέργειες προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Ενδεχομένως, με τη χρησιμοποίηση συνδυασμού δεικτών να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα.

NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin)

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 25 kDa που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των λιποκαλινών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται σε μικρές ποσότητες σε διάφορους ιστούς, όπως νεφρούς, πνεύμονες, στομάχο, κόλον. Ρυθμίζει τη λειτουργία των τοπικών διαύλων σιδήρου και δρα ως παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης των νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων. Εκφράζεται σε αυξημένες ποσότητες επί τραυματισμένων επιθηλίων και ιδιαίτερα στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Αποτελεί προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης ONB οφειλόμενης σε ισχαιμία, χρήση σκιαγραφικών και σήψη. Οι τιμές του NGAL αυξάνονται 1-3 ημέρες νωρίτερα από τις τιμές της κρεατινίνης. Σε πρώιμα στάδια οξείας βλάβης η αύξηση του NGAL προέρχεται από δύο διαφορετικές δεξαμενές, από τη συστηματική κυκλοφορία και τοπικά από τους νεφρούς. Σε ασθενείς ΜΕΘ με εγκατεστημένη νεφρική βλάβη έχει

διαπιστωθεί 100πλάσια αύξηση του NGAL στα ούρα και 10πλάσια αύξηση στο πλάσμα [22]. Επί πλέον, σε παθολογοανατομικό υλικό στους συγκεκριμένους ασθενείς βρέθηκε σημαντική συσσώρευση σεσημασμένου NGAL σε ποσοστό >50% των σωληναρίων. Συνεπώς, το NGAL αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη εγκατεστημένης οξείας νεφρικής βλάβης. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα σε ειδικές ομάδες ασθενών, όπως παιδιά και ενήλικες, που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε ασθενείς με επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρού, καθώς και σε νεαρούς ασθενείς με ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο [23]. Σε όσους ανέπτυξαν ONB, οι τιμές NGAL πλάσματος και ούρων ήταν σαφώς αυξημένες εντός 2–6 ωρών από την επέμβασή τους. Οι τιμές κρεατινίνης αυξήθηκαν 1–3 ημέρες αργότερα. Επομένως, οι μετρήσεις NGAL πλάσματος και ούρων αποτελούν και προγνωστικό δείκτη εγκατάστασης ONB. Μάλιστα, οι αυξημένες τιμές NGAL στις 2 ώρες από την έναρξη της βλάβης συνδέονται με τη βαρύτητα της βλάβης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα στις 12 ώρες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση της NGAL, όπως σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, νεοπλασίες και σε σύνδρομο SIRS (systemic inflammatory response syndrome), όπου υπάρχουν ήδη αυξημένες τιμές στο πλάσμα. Επίσης, σε λοιμώξεις του ουροποιητικού αυξάνονται οι τιμές NGAL ούρων. Αναμφισβήτητα, όμως, η αύξηση του NGAL είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ONB.

Cystatin C

Η cystatin C, μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη 13 kDa, ανήκει στην υπεροικογένεια των συστατινών με δράση αναστολέα πρωτεάσης κυστεΐνης. Παράγεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα του οργανισμού. Διηθείται από το σπείραμα, απορροφάται και καταβολίζεται πλήρως στα κύτταρα των εγγύς ουροφόρων σωληναρίων χωρίς να επανεκκρίνεται, έτσι ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες να βρίσκεται σε ελάχιστες ποσότητες στα ούρα. Βάσει αυτών των ιδιοτήτων, οι αυξημένες τιμές cystatin C στο πλάσμα μπορεί να θεωρηθούν ως δείκτης σπειραματικής λειτουργίας, ενώ στα ούρα ως δείκτης εγγύς σωληναριακής βλάβης και διάμεσης νόσου. Επί πλέον, οι τιμές δεν επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, αλλά πιθανόν αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Μελέτες σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς απέδειξαν ότι τα επίπεδα cystatin C στο πλάσμα αντικατοπτρίζουν πιο αξιόπιστα από την κρεατινίνη το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ενώ οι αυξημένες τιμές cystatin C μπορεί να βοηθήσουν στην πρόωμη διάγνωση σωληναριακής ONB [24]. Πρόωμη και επίμονη αύξηση της cystatin C των ούρων συνδέεται όχι μόνο με την ανάπτυξη αλλά και με τη βαρύτητα της ONB. Αν και οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, καθώς και η εξωγενής χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών, μπορεί να επηρεάσουν τις τιμές cystatin C, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ δεν υπάρχει αξιόλογη μεταβολή των τιμών της. Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός της cystatin C στα ούρα αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη πρόωμης διάγνωσης ONB.

KIM-1 (kidney injury molecule 1)

Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία υπερπαράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων μετά από οξεία βλάβη ισχαιμικής ή νεφροτοξικής αιτιολογίας. Σε γνωστή ONB, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης KIM-1 σε υλικό βιοψίας από εγγύς σωληνάκια, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στα ούρα διαφοροδιαγνώσκουν την ισχαιμική αιτιολογία βλάβη από την προνεφρική και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [25]. Σε ασθενείς όπου η νεφρική βλάβη τους προκλήθηκε από λήψη σκιαγραφικών ουσιών δεν παρατηρείται αύξηση των τιμών της. Αλλά και ως προγνωστικός δείκτης, η KIM-1 αποδείχθηκε αρκετά αποτελεσματική στη διάγνωση οξείας βλάβης, καθώς τα επίπεδά της είναι αυξημένα στα ούρα στους μισούς ασθενείς εντός δύο ωρών από την έναρξη της βλάβης και στο σύνολο των ασθενών στις 24 ώρες. Ένα πλεονέκτημα στη χρήση της KIM-1 ως προγνωστικού δείκτη αφορά στο γεγονός ότι η παραγωγή της οφείλεται μόνο στον προσβεβλημένο νεφρό και δεν παράγεται καθόλου από τη συστηματική κυκλοφορία. Επίσης, είναι ειδικός δείκτης για ισχαιμική και νεφροτοξική ONB, ενώ δεν μεταβάλλεται από λοιμώξεις του ουροποιητικού και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αντίθετα, οι τιμές της επηρεάζονται από νεφροτοξικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, γενταμυκίνη, ιώδιο, χρώμιο κ.ά.) και από φλεγμονώδη και ινώδη νοσήματα. Με βάση τα παραπάνω, η πρωτεΐνη KIM-1 εμφανίζεται ως ένας ακόμη διαγνωστικός δείκτης.

IL-18 (interleukin 18)

Η ιντερλευκίνη 18 είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται και αποδομείται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και ανιχνεύεται εύκολα στα ούρα σε ONB ισχαιμικής αιτιολογίας. Όπως και με τους προηγούμενους δείκτες, σε εγκατεστημένη ONB τα επίπεδα IL-18 είναι σημαντικά αυξημένα στα ούρα [26]. Οι τιμές της δεν αυξάνονται σε λοιμώξεις ουροποιητικού, χρόνια νεφρική νόσο και σε προνεφρική αζωθαιμία. Η IL-18 σε ασθενείς της ΜΕΘ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρώιμης έναρξης νεφρικής βλάβης καθώς αυξάνεται τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από την άνοδο της κρεατινίνης. Σε μελέτη ομάδας καρδιοχειρουργικών ασθενών που ανέπτυξαν ONB, η IL-18 ήταν ήδη αυξημένη 6 ώρες μετά από την επέμβαση, με μέγιστη τιμή στις 12 ώρες. Επί πλέον, πρώιμα αυξημένες τιμές IL-18 στα ούρα συνδέονται με τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης και με τη θνητότητα. Επομένως, και η IL-18 μπορεί να αποδειχθεί ένας δείκτης έγκαιρης διάγνωσης ONB. Το γεγονός ότι οι τιμές της αυξάνονται σε ενδοτοξιναιμία-σήψη, σε ανοσολογικά νοσήματα και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις θέτει κάποιους περιορισμούς στη χρήση της.

L-FABP (liver fatty acid binding protein)

Είναι μια πρωτεΐνη 14 kDa, που παράγεται κυρίως στα εγγύς και στα ευθέα σωληνάκια του νεφρού και σε μικρότερο βαθμό από το ήπαρ. Αρχικά, διαπιστώθηκε ότι οι τιμές της στα ούρα αυξάνονταν αξιοσημείωτα και αρκετά πρωιμότερα από τις τιμές κρεατινίνης σε ασθενείς που ανέπτυξαν

ONB μετά από χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. Σε ομάδα καρδιοχειρουργημένων παιδιών που ανέπτυξαν ONB, αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα L-FABP στα ούρα ήταν αυξημένα στις 4 ώρες μετά από την επέμβαση [27]. Πιθανά στο μέλλον να αποτελέσει έναν ακόμη δείκτη πρώιμης έναρξης ONB. Ωστόσο, η χρήση της περιορίζεται καθώς οι τιμές της αυξάνονται σε πρώιμα στάδια διαβητικής νεφροπάθειας, σε πολυκυστική νόσο των νεφρών, σε ιδιοπαθή σπειραματοσκλήρυνση αλλά και από αύξηση των τιμών του ηπατικού κλάσματος της L-FABP.

KLOTHO

Το γονίδιο Klotho αναγνωρίστηκε το 1997 από τους Kuro-o *et al* ως αντιγηραντικό γονίδιο [28]. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, αλλά στο όργανο που εκφράζεται πιο έντονα, είναι ο νεφρός και ειδικά στο άπω σωληνάριο, στο εγγύς σωληνάριο και στο αθροιστικό. Η Klotho είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που δρα ως συν-υποδοχέας για τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών-23 (FGF-23) [29]. Κατά μια έννοια αποκόπτεται και απελευθερώνεται στον εξωκυτταρικό χώρο από τις πρωτεάσες που βρίσκονται στο ADAM10 και ADAM17/21 της μεμβράνης. Αυτό οδηγεί σε διαλυτή Klotho όπου υπάρχει στο αίμα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στα ούρα [30]. Υπάρχει και μια άλλη διαλυτή πρωτεΐνη Klotho που είναι μικρότερη, αλλά η λειτουργία της δεν είναι πλήρως γνωστή. Ο ρόλος της διαλυτής Klotho στην ασθένεια και την επιδιόρθωση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η διαλυτή Klotho παρουσιάζει

χυμική δραστηριότητα καθώς τα ποντίκια με έλλειψη Klotho έχουν λειτουργικά ελλείμματα σε όργανα που δεν εκφράζουν Klotho. Άλλες αναφορές δείχνουν ότι η διαλυτή Klotho μπορεί να δράσει όχι μόνο ως συν-υποδοχέας και 'απαίτηση για τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF-23) αλλά μπορεί να δράσει και ανεξάρτητα από τον FGF23 και να αλληλεπιδράσει με τα μονοσιαλογαγλιόσιδια στις λιπιδικές θέσεις της μεμβράνης πλάσματος, μεταβάλλοντας την οργάνωση των λιπιδίων τους και διαμορφώνοντας βιολογικές οδούς που ρυθμίζουν το οξειδωτικό στρες, απόπτωση, ανανέωση βλαστικών κυττάρων, ινογένεση και αγγειογένεση [31,32]. Η διαλυτή Klotho μειώνει το οξειδωτικό στρες προάγοντας την ενδοπυρηνική μετάθεση των forkheadbox μεταγραφικών παραγόντων (FOXO), αποτρέποντας τη φωσφορυλίωσή τους και οδηγώντας σε υπερρύθμιση της δισμουτάσης του υπεροξειδίου του μαγγανίου (MnSOD). Καταστέλλει επίσης την ίνωση συνδέοντας τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα βήτα 1 (TGF-β) τύπου II, αποτρέποντας τη σύνδεση του TGF-β και αναστέλλοντας τη σηματοδότηση SMAD 2/3. Η διαλυτή Klotho είναι μία πλειοτροπική πρωτεΐνη που δρα ως παρακρινικός και ενδοκρινικός ορμονικός παράγοντας, τόσο στο νεφρό όσο και σε άλλα όργανα. Στο νεφρικό σωληνάριο, η Klotho ρυθμίζει τους συμμεταφορείς νατρίου-φωσφόρου, τα κανάλια ασβεστίου και τα κανάλια καλίου. Επίσης, η Klotho ανευρίσκεται σε πυρηνικό και κυτταροπλασματικό επίπεδο, όπου λειτουργεί ως αντιγηραντική πρωτεΐνη. Ο ρόλος της Klotho στη γήρανση και στον μεταβολισμό των φωσφόρου - ασβεστίου

γίνεται όλο και πιο κατανοητός [33]. Οι επιπτώσεις στην εξέλιξη της ΧΝΝ και των μη νεφρικών επιπλοκών του, υπήρξαν επίσης το επίκεντρο έντονης μελέτης τα τελευταία χρόνια καθώς και η σχέση που υπάρχει μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων της, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της πρόγνωσης της ΧΝΝ ή την χρήση της ως ισχυρού αντι-ινωτικού παράγοντα [34]. Όσον αφορά την ΟΝΒ, χαμηλά επίπεδα *klotho* ή παρουσία μειωμένων επιπέδων *Klotho* έχει αποδειχθεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα ΟΝΒ που προκαλούνται από ισχαιμία -επαναιμάτωση, ουρητική απόφραξη ή νεφροτοξικούς παράγοντες. Το 2010, ο Hu *et al* μέτρησαν *Klotho* ούρων σε 17 ασθενείς με ΟΝΒ και βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα σε σύγκριση με τις τιμές που λήφθηκαν σε 14 υγιείς εθελοντές [29].

FGF-23 (FibroblastGrowthFactor 23)

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF-23) είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο FGF23. Ο FGF23 είναι μέλος της οικογένειας αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, που έχει κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου. Αυτή η ρύθμιση επιτυγχάνεται με τη συντονισμένη ρύθμιση της νεφρικής διαχείρισης του φωσφόρου, του μεταβολισμού της βιταμίνης D και της έκκρισης της παραθυρεοειδούς ορμόνης [35]. Γενετικά νοσήματα και πειράματα σε ποντίκια έχουν δείξει ότι τόσο το όφελος όσο και η απώλεια της λειτουργίας του FGF23 στοχεύει κυρίως στα νεφρά. Ουσιαστικά ο

FGF23 αναγνωρίζεται ως μία φωσφορική ορμόνη, παρότι χρειάστηκε πάνω από μία δεκαετία για να αποκαλυφθεί ο μοριακός μηχανισμός πάνω στον οποίο βασίζεται η φωσφορική δράση του FGF23. Οι ασθενείς με νεφρική νόσο έχουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας του FGF23, αλλά και σε άλλους πληθυσμούς ασθενών και σε υγιή άτομα, τα επίπεδα του FGF23 αυξάνονται, μετά από αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου μέσω των διαιτητικών συνηθειών. Ανεπιθύμητη αύξηση του FGF23 έχει επιζήμια επίδραση σε πολλά όργανα και ιστούς και, το σημαντικότερο, είναι ότι αυτές οι παθολογικές αλλαγές πιθανότατα συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας [36]. Για παράδειγμα, στο πλαίσιο των καρδιακών παθήσεων, ο FGF23 εμπλέκεται στην ανάπτυξη παθολογικής υπερτροφίας που μπορεί να οδηγήσει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αυξημένες συγκεντρώσεις FGF23 μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε αλλαγές στην μικροκυκλοφορία, ιδιαίτερα μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα, και συνολικά αυτές οι καρδιαγγειακές αλλαγές μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την άρδευση των ιστών. Επιπλέον, ο FGF23 σχετίζεται με φλεγμονή και αυξημένο κίνδυνο φλεγμονής, με τον μεταβολισμό του σιδήρου και την ερυθροποίηση.

Η ρύθμιση των φωσφορικών και η επαναπορρόφηση τους από τους νεφρούς λαμβάνει χώρα στο εγγύς σωληνάριο, όπου εκεί εκφράζονται ο υποδοχέας FGFR1, 3 και 4, αλλά λιγότερο ο FGFR2 [37]. Πειράματα σε ποντίκια επιβεβαιώνουν ότι ο FGFR1 είναι ίσως ο πιο σημαντικός FGFR που μεσολαβεί στις δράσεις του FGF23 στο νεφρό. Η

ενδοκρινική σηματοδότηση του FGF23 απαιτεί την συν-έκφραση του υποδοχέα 1 του FGF και του συν-υποδοχέας α-Klotho (Klotho). Στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, ο FGF23 καταστέλλει την μεμβρανική έκφραση των νατριο-φωσφορικών συµμεταφορέων Npt2a και Npt2c που µεσολαβούν στην επαναρρόφηση των διηθηµένων φωσφορικών στα ούρα. Επιπλέον, ο FGF23 καταστέλλει στο εγγύς σωληνάριο την έκφραση της 1α-υδροξυλάσης, το ένζυµο κλειδί, υπεύθυνο για παραγωγή της βιταµίνης D. Στα άπω νεφρικά σωληνάκια, η σηματοδότηση του FGF23 ενεργοποιείται µε την κινάση χωρίς-λυσίνη 4, οδηγώντας σε αύξηση της νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου και νατρίου. Εποµένως, το FGF23 δεν προκαλεί µόνο φωσφατουρία, αλλά είναι και µια ασβέστιο- και νάτριο- ορµόνη, ένα εύρηµα που µπορεί να έχει σηµαντικές επιπτώσεις στην παθοφυσιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου. Πέρα από τις ενδοκρινικές, εξαρτώµενες από το Klotho λειτουργίες του FGF23, ο FGF23 µέσω της αυτόνοµης-/παρακρινικής οδού καταστέλλει την µεταγραφή της αλκαλικής φωσφατάσης στους µη ειδικούς ιστούς µέσω του Klotho ανεξάρτητα από την σηματοδότηση του FGFR3, οδηγώντας σε τοπική αναστολή της αποµετάλλωσης µέσω συσσώρευσης πυροφωσφορικών. Επιπλέον, ο FGF23 µπορεί να στοχεύσει την καρδιά µέσω ενός καταρράκτη σηματοδότησης ανεξάρτητου από το Klotho µε µεσολάβηση του FGFR4.

Αυξηµένα επίπεδα FGF23 έχουν παρατηρηθεί σε πολλαπλές µελέτες ασθενών µε ONB. Τα επίπεδα του FGF23 στο πλάσµα ήταν 5,6 φορές υψηλότερα σε ασθενείς µε ONB σε σύγκριση µε ασθενείς χωρίς ONB

[38]. Να σηµειωθεί ότι η αύξηση των επιπέδων του FGF23 που ανιχνεύθηκαν µε τον προσδιορισµό του cFGF23 (ακέραιο + τελικό C) µπορεί να αντικατοπτρίζει αυξηµένη παραγωγή FGF23 ή / και µειωµένη κάθαρση αλλά δεν πιστοποιήθηκαν πληροφορίες για τη βιοδραστικότητα του FGF23. Σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέµβαση, τα επίπεδα cFGF23 στο πλάσµα αυξήθηκαν σηµαντικά (~100-φορές) µετεγχειρητικά σε ασθενείς µε ONB έναντι αυτών χωρίς ONB, ενώ τα επίπεδα iFGF23 ήταν µέτρια (~2-διπλάσιο) υψηλότερα µετεγχειρητικά σε ασθενείς µε ONB έναντι ασθενών χωρίς ONB. Παρόµοια ευρήµατα παρατηρήθηκαν σε νεφροπάθεια µε φολικό οξύ σε ποντίκια. Ως εκ τούτου, και η παραγωγή και η κάθαρση του FGF23 µπορεί να επηρεαστεί στο ONB. Συνολικά, υπάρχουν αναδυόµενες ενδείξεις ότι ο FGF23 είναι µια πλειοτροπική ορµόνη, που συνδέει το οστό µε πολλά άλλα συστήµατα οργάνων.

suPAR (Soluble urokinase plasminogen activator receptor)

Ο διαλυτός ενεργοποιητής του υποδοχέα του πλασμινογόνου της ουροκινάσης (suPAR) είναι µια κυκλοφορούσα µορφή ενός φυσιολογικού και παθοφυσιολογικού σηµαντικού υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας, που εµπλέκεται σε φλεγµονή. Πρόσφατες µελέτες έδειξαν ότι ο suPAR είναι ένας πολλά υποσχόµενος βιοδείκτης, χρήσιµος για τη διάγνωση, την αξιολόγηση και την πρόγνωση πολλών ασθενειών [39]. Ο SuPAR είναι µια πρωτεΐνη της µεµβράνης, συνδεδεµένη µε γλυκοζυλφωσφατιδυλινোসιτόλη, η οποία

υπάρχει σε διάφορα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων, ενδοθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα λείων μυών, ινοβλάστες και μεγακαρυοκύτταρα, ενώ στη διαλυτή του μορφή βρίσκεται στο αίμα, ορός, ούρα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ο suPAR είναι από τις λίγες πρωτεΐνες που μοιάζουν με τρία δάχτυλα. Στην κρυσταλλογραφία, ο suPAR βρέθηκε να έχει τρεις θέσεις, όπου κάθε μία σχηματίζει πτυχώσεις δακτύλου τοποθετημένες με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργεί μια εσωτερική κοιλότητα και μια μεγάλη επιφάνεια. Η τρισδιάστατη δομή του SuPAR εξηγεί την ικανότητα αλληλεπίδρασης με πρωτεΐνες εξωκυττάριαςmatrixόπως η βιτρονεκτίνη, οι ιντεγκρίνες και άλλοι υποδοχείς. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μεσολαβούν στην επίδραση του suPAR με την πρωτεόλυση, τη μετανάστευση και την πρόσφυση των κυττάρων. Ο suPAR περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1990 ως δείκτης εξέλιξη του καρκίνου καθώς και δείκτης αρκετών μεταδοτικών νοσημάτων. Από τότε, ο suPAR μελετήθηκε στενά για την κλινική, διαγνωστική, προγνωστική αξία [40].

Στον τομέα της νεφρολογίας, οι προγνωστικοί δείκτες των νεφρικών παθήσεων είναι περιορισμένοι, αλλά αρκετοί δείκτες συνδέονται με τον τραυματισμό των ποδοκυττάρων γεγονός που μπορεί να έχει μεγάλη σημασία στην πρόβλεψη της πορείας της νόσου. Ο SuPAR, ως δείκτης τραυματισμού των ποδοκυττάρων, έχει εμπλακεί στην παθογένεια διαφόρων νεφρικών παθήσεων. Ενεργοποιεί τις αββ3 ιντεγκρίνες σταποδοκύτταρα, διεγείροντας τις

μικρές GTPase Rac-1 πρωτεΐνες, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την κινητικότητα και την εξάλειψη των ποδοκυττάρων. Ως εκ τούτου, ο suPAR επηρεάζει την οδό της ιντεγκρίνης αββ3, με αποτέλεσμα στην αδυναμία των ποδοκυττάρων να προσαρμοστούν σε φυσιολογικές συνθήκες. Αυτές οι επισημάνσεις οδηγούν σε έναν προτεινόμενο μηχανισμό πίσω από το οποίο osuPAR εμπλέκεται στην ανάπτυξη διαφορετικών παθολογιών, συμπεριλαμβανομένου της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS) και της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ) [41]. Δύο σημαντικές μελέτες με αρκετές χιλιάδες άτομα, έδειξαν ότι ο suPAR στο πλάσμα σχετίζεται με εκδήλωση νέας νεφρικής νόσου. Υψηλά επίπεδα suPAR συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πτώση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ασθενών με XNN. Αυτές οι μελέτες πρότειναν επίσης ότι ο suPAR ήταν ένας επαρκής προγνωστικός βιοδείκτης για XNN ακόμη και σε υγιή άτομα, αφού αύξηση των επιπέδων του suPAR συσχετίστηκαν με XNN ακόμη και πριν από την μείωση του eGFR. Η σχέση μεταξύ suPAR και άλλων νεφρικών παθήσεων υπήρξε το επίκεντρο πολλών μελετών. Τα επίπεδα suPAR συγκρίθηκαν σε διάφορα σπειραματικά νοσήματα. Μια μελέτη εξέτασε εάν τα επίπεδα suPAR ήταν χρήσιμα στην πρόβλεψη δευτερογενών νοσημάτων των νεφρών όπως FSGS, νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων ή ιδιοπαθή μεμβρανώδη νεφροπάθεια (Hayek *et al* 2019). Το συμπέρασμα ήταν ότι τα αυξημένο επίπεδα suPAR από μόνα τους δεν διέκριναν

τις τρεις παραπάνω οντότητες της νόσου. Μια άλλη μελέτη από την Ταϊβάν διερεύνησε την έκφραση του suPAR και διαπίστωσε ότι ήταν πολύ υψηλή στην νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων και χαμηλότερη στη χρόνια διάμεση νεφρίτιδα. Ωστόσο, ο suPAR είναι αυξημένος σε όλες τις εξεταζόμενες νεφρικές παθήσεις.

Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι τα κεντρικά στοιχεία της παθογένειας της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), που συνεπάγονται πολλαπλούς υποτύπους ανοσοκυττάρων [42]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο suPAR εμπλέκεται στην παθολογική οδό που συνδέει τον μυελό των οστών με την νεφρική βλάβη. Ο υποδοχέας του suPAR φυσιολογικά, εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε ποικιλία κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων, ποδοκυττάρων και, με επαγόμενη έκφραση, σε ανοσολογικά ενεργά κύτταρα όπως μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα[43]. Τα επίπεδα του suPAR έχουν ισχυρή προγνωστική αξία για την προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας

[44]. Η μακροχρόνια έκθεση σε αυξημένα επίπεδα suPAR επηρεάζει άμεσα τους νεφρούς μέσω παθολογικής ενεργοποίησης της ανβ3 ιντεγκρίνης που εκφράζεται στα ποδοκύτταρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της πρωτεϊνουρίας[45]. Ωστόσο, η επίδραση του suPAR στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα - τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο από οξεία νεφρική βλάβη - είναι ασαφής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι μεταβολές των βιοδεικτών σε ένα φαινομενικά «υγιή» και μη πληθυσμό, αποδεικνύει το σαφή ρόλο της οξείας φλεγμονής στη νεφρική δυσλειτουργία αλλά και τις αλληλοσυνδεόμενες πλειοτροπικές δράσεις αυτών των μορίων. Σημαντική είναι η εκπόνηση περαιτέρω μελετών σύγκρισης των βασικών τιμών των δεικτών και της γονιδιακής τους έκφρασης, ώστε να διευκρινισθεί η πιθανή προσαρμογή της νεφρικής λειτουργίας και οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Casa DJ, Stearns RL, Lopez RM, Ganio MS, McDermott BP, Walker Yeargin S, et al. Influence of hydration on physiological function and performance during trail running in the heat. *J Athl Train*. 2010 Mar-Apr;45(2):147-56.
2. Chevront SN, Kenefick RW. Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Compr Physiol*. 2014 Jan;4(1):257-85.
3. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):41-8.

4. García-Trabanino R, Jarquín E, Wesseling C, Johnson RJ, González-Quiroz M, Weiss I, et al. Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador--A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res.* 2015 Oct;142:746-55.
5. Johnson RJ, Stenvinkel P, Jensen T, Lanaspa MA, Roncal C, Song Z, et al. Metabolic and Kidney Diseases in the Setting of Climate Change, Water Shortage, and Survival Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug;27(8):2247-56.
6. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol.* 2013 Apr;9(4):223-39.
7. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev.* 2012 Oct;92(4):1813-64.
8. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976 Apr;42(4):613-20.
9. Share, L. Control of Vasopressin Release: An Old But Continuing Story. *Physiology*, 1996; 11, 7.
10. Thornton SN. Thirst and hydration: physiology and consequences of dysfunction. *Physiol Behav.* 2010 Apr 26;100(1):15-21.
11. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int.* 2013 Jul;84(1):45-53.
12. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2(2):1303-53.
13. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clin Kidney J.* 2012 Aug;5(4):297-302.
14. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):223-8.
15. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1361-9.
16. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int.* 2000 Jun;57(6):2423-33.
17. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):442-8.
18. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73.

19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
20. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 1):1-136.
21. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int*. 2006 Sep;70(6):1120-6.
22. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):610-21.
23. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):485-91.
24. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug;40(2):221-6.
25. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Mar;286(3):F552-63.
26. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):405-14.
27. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008 Feb;73(4):465-72.
28. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997 Nov 6;390(6655):45-51.
29. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW. *Klotho* deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int*. 2010 Dec;78(12):1240-51.
30. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of *Klotho* protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct*. 2004 Dec;29(4):91-9.
31. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and *Klotho*: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-33.
32. Ikushima M, Rakugi H, Ishikawa K, et al. Anti-apoptotic and anti-senescence effects of *Klotho* on vascular endothelial cells. *BiochemBiophys Res Commun*. 2006; 339:827-832
33. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging--lessons from *Klotho*-deficient mice. *Mech Ageing Dev*. 2010 Apr;131(4):270-5.

34. Ramos AM, Albalade M, Vázquez S, Caramelo C, Egido J, Ortiz A. Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients. *Kidney Int Suppl.* 2008 Dec;(111):S88-93.
35. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):429-35.
36. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2683-8.
37. Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Erben RG. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone.* 2012 Sep;51(3):621-8.
38. Christov M, Waikar SS, Pereira RC, Havasi A, Leaf DE, Goltzman D, et al. Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney Int.* 2013 Oct;84(4):776-85.
39. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(1):R63.
40. Mossanen JC, Pracht J, Jansen TU, Buendgens L, Stoppe C, Goetzenich A, et al. Elevated Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Proenkephalin Serum Levels Predict the Development of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 31;18(8):1662.
41. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011 Jul 31;17(8):952-60.
42. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, et al; Acute Dialysis Quality Initiative Consensus XIII Work Group. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb;27(2):371-9.
43. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers.* 2009;27(3):157-72.
44. Hahm E, Wei C, Fernandez I, Li J, Tardi NJ, Tracy M, et al. Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease. *Nat Med.* 2017 Jan;23(1):100-106.
45. Wei C, Li J, Adair BD, Zhu K, Cai J, Merchant M, et al. uPAR isoform 2 forms a dimer and induces severe kidney disease in mice. *J Clin Invest.* 2019 Apr 2;129(5):1946-1959.

REVIEW

Kidney function and biomarkers: a brief review**E. Helioti¹, N. Geladas², E. Kouidi³, M. Tsironi⁴**

¹Department of Nephrology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, ²Professor of Ergophysiology, School of Physical Education and Sport Science, University of Athens, ³Professor of Sports Medicine, Department of Physical Education and Sports Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, ⁴Professor of Internal Medicine, Department of Nursing, University of Peloponnese, Greece

ABSTRACT

For years, kidney dysfunction had been defined in two separate entities, namely acute and chronic kidney disease. This dichotomous classification suggests that acute and chronic renal failure did not appear to be interrelated. Regardless of the cause, acute kidney injury (AKI) is recognized as a significant risk factor for renal failure, which can lead to chronic kidney disease and accelerated progression to end-stage renal disease. It should be noted that the influence of renal function for any cause and the occurrence of AKI are associated with high morbidity and mortality rates of 40-60%. Consequently, finding and using biomarkers for early diagnosis of AKI is imperative. Having diagnose kidney damage early, provides the possibility of rapid and effective treatment. The ideal biological marker is the one that makes the diagnosis in time, determines the cause of the damage and the need for replacement therapy, predicts the severity of the disease and mortality, while it should be simple and economical to use.

Keywords: renal function, acute kidney injury, biomarkers

E. Helioti, N. Geladas, E. Kouidi, M. Tsironi. Kidney function and biomarkers: a brief review. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 381-395

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή: παράγοντες που την επηρεάζουν και κλινικές επιπτώσεις

Κωνσταντίνα Καλαθάκη, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή είναι συχνά ανεπαρκής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, και αυτό μπορεί να συμβάλει στον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, στην αύξηση των νοσηλείων και στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών. Τα αναφερόμενα ποσοστά συμμόρφωσης στα στην αντιδιαβητική αγωγή ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Πιο εύκολες αγωγές χορήγησης φαρμάκων και εξελίξεις σε σκευάσματα και συσκευές χορήγησης είναι μεταξύ στρατηγικών που φαίνεται να βελτιώνουν την συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή, ειδικά για τις ενέσιμες θεραπείες. Η ευκολία της χορήγησης μία φορά την εβδομάδα έναντι της εφάπαξ ημερησίως σχετίζεται με καλύτερη συμμόρφωση σε μελέτες πραγματικού κόσμου και μπορεί έτσι να οδηγήσει σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα στον διαβήτη τύπου 2. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

Λέξεις ευρετηρίου: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, συμμόρφωση, ομοιάζον με γλυκαγόνη πεπτιδιο-1, ινσουλίνη

Κ. Καλαθάκη, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου. Συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή: παράγοντες που την επηρεάζουν και κλινικές επιπτώσεις. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 396-409

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε παγκόσμιο επίπεδο, εκτιμάται ότι 415 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών έχουν σακχαρώδη διαβήτη και ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αντιπροσωπεύει έως και το 90% των περιπτώσεων σε χώρες υψηλού εισοδήματος [1]. Περίπου το 50% των ασθενών με ΣΔτ2 δεν επιτυγχάνουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, γεγονός που συχνά σχετίζεται με την κακή τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής [2,3]. Η μη βέλτιστη συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή

σχετίζεται με αυξημένη νοσοκομειακή περίθαλψη, διαβητικές επιπλοκές και μεγαλύτερη χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης [4-7]. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η συμμόρφωση αναφέρεται «στον βαθμό στον οποίο η συμπεριφορά των ατόμων (συμπεριλαμβανομένης της λήψης φαρμάκων) συμβαδίζει με τις συστάσεις ενός παρόχου υγειονομικής περίθαλψης». Η συμμόρφωση περιλαμβάνει την έναρξη της θεραπείας, την εφαρμογή του θεραπευτικού πλάνου καθώς και τη διακοπή του [8-9]. Παρόλο που δεν υπάρχει επίσημη ομοφωνία ως προς τα ιδανικά επίπεδα συμμόρφωσης, γενικά, ένα ποσοστό της τάξης του 80% θεωρείται ικανοποιητικό για οποιαδήποτε θεραπεία για τον ΣΔτ2 ώστε να είναι αποτελεσματική [10], καθώς συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο θνητότητας και νοσηρότητας [11].

Από την άλλη πλευρά, μη συμμόρφωση στη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή συμβαίνει όταν ένας ασθενής δεν ξεκινάει ή δε συνεχίζει την αγωγή που έχει προταθεί από έναν επαγγελματία υγείας. Η μη συμμόρφωση, επομένως, είναι ένα χαρακτηριστικό της συμπεριφοράς του ασθενούς η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μη επίτευξη των επιθυμητών γλυκαιμικών στόχων που με τη σειρά της, έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής ασθενών με ΣΔτ2 [12]. Η μη συμμόρφωση στην αγωγή με αντιδιαβητικά φάρμακα κυμαίνεται από 53 έως 65% για το πρώτο έτος θεραπείας και είναι ακόμη χαμηλότερη μετά από 2 έτη παρακολούθησης [13]. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 27 μελετών ο επιπολασμός της συμμόρφωσης κυμαινόταν μεταξύ 38,5 και 93,1% [14].

Μια μετα-ανάλυση συνέκρινε τα ποσοστά συμμόρφωσης σε διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων σε άτομα με ΣΔτ2 και διαπιστώθηκε ότι η συμμόρφωση στην αγωγή με σουλφονουλουρίες και θειαζολιδινεδιόνες ήταν καλύτερη από ότι στην αγωγή με μετφορμίνη, αλλά χαμηλότερη από ότι στην αγωγή με αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 [15]. Επίσης, σε μια άλλη μελέτη, όπου περιελάμβανε άτομα που ξεκίνησαν ανάλογα του ομοιάζον με γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), η συμμόρφωση στα ανάλογα GLP-1 φάνηκε να ποικίλει ανάμεσα στους εκπροσώπους της κατηγορίας: η μέση συμμόρφωση ήταν σημαντικά διαφορετική για τη ντουλαγλουτιδίδη (72%), τη λιραγλουτιδίδη (67%) και την εβδομαδιαία εξενατιδίδη (61%) [16].

Σε μελέτη οι Gordon *et al.*, [17] χρησιμοποιώντας πραγματικά δεδομένα από 33.849 ασθενείς με ΣΔτ2 στο Ηνωμένο Βασίλειο, βρήκαν ότι τα φάρμακα που σχετιζόνταν με λιγότερες υπογλυκαιμίες καθώς και με απώλεια βάρους ήταν αυτά με τη μικρότερη πιθανότητα για μη συμμόρφωση, κάτι το οποίο με τη σειρά του συνδέθηκε με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Οι Edelman και Polonsky έδειξαν ότι η μη συμμόρφωση στη λαμβανόμενη αγωγή ενδέχεται να εξηγεί ένα σημαντικό ποσοστό της διαφοράς που παρατηρείται μεταξύ των μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και της κθημερινής κλινικής πρακτικής ως προς τη μείωση της HbA1c [18].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην πτωχή συμμόρφωση αφορούν σε μεγάλο ποσοστό τους ίδιους τους ασθενείς, όπως το γεγονός ότι ξεχνάνε να λάβουν την αγωγή τους ή ότι επιλέγουν συνειδητά να παραλείψουν δόσεις φαρμάκων [19,20]. Επίσης, η συμπεριφορά των ιατρών μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή, όταν συνταγογραφούν περίπλοκα σχήματα [21-23] και δεν εξηγούν επαρκώς τα οφέλη και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής, όταν δε λαμβάνουν υπόψιν τον τρόπο ζωής του ασθενούς ή προβλήματα που εγείρονται από το κόστος της αγωγής [19,20]. Μία συστηματική ανασκόπηση 36 μελετών, στην οποία αξιολογήθηκε η συμπεριφορά σε σχέση με τη θεραπεία ανάμεσα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) και ΣΔτ2, επισήμανε τα ακόλουθα εμπόδια στη συμμόρφωση: πολυπλοκότητα στο θεραπευτικό σχήμα (όπως χορήγηση περισσότερων του ενός αντιδιαβητικών φαρμάκων, ανάγκη διχοτόμησης των δισκίων ή αναρρόφησης δόσεων ινσουλίνης), συχνότητα δόσεων μεγαλύτερη από δύο φορές ημερησίως καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες και ύπαρξη φόβου για αυτές [21].

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την κακή συμμόρφωση αποτελούν η ηλικία, οι οικονομικές δυσκολίες, η επαγγελματική δραστηριότητα και η έλλειψη οικογενειακής ή κοινωνικής υποστήριξης [24]. Τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης μπορούν επίσης να δημιουργήσουν εμπόδια στην τήρηση του θεραπευτικού πλάνου περιορίζοντας την πρόσβαση σε αυτό, διατηρώντας υψηλό

κόστος αγοράς φαρμάκων ή συμμετοχής σε αυτά, και περιορίζοντας τη λίστα των φαρμάκων που μπορούν να συνταγογραφηθούν [19,20].

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Μελέτες έδειξαν ότι η κακή συμμόρφωση στην από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή σχετίζεται με υψηλότερη HbA1c [25,26]. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη, σε 11.272 άτομα και μέση παρακολούθηση 5,4 χρόνια, έδειξε ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος επιδεινώθηκε με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς με χαμηλή συμμόρφωση [27]. Μια άλλη μελέτη, έδειξε ότι η παρουσία καλύτερης συμμόρφωσης στη θεραπεία με ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔτ2 συσχετίστηκε με μειωμένη εμφάνιση υπογλυκαιμίας [28]. Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ γλυκαιμικού ελέγχου και συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή καταδείχθηκε και σε μελέτες που αφορούσαν τις νεότερες αντιδιαβητικές αγωγές και συγκεκριμένα τα ανάλογα GLP-1 [29-36] δείχνοντας ότι η συμμόρφωση στην αγωγή σχετιζόταν με μειωμένη HbA1c.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης ότι τα ποσοστά ανάπτυξης χρόνιων επιπλοκών, μικροαγγειοπάθειας και μακροαγγειοπάθειας, στο ΣΔτ2 μειώνονται όταν βελτιώνεται η συμμόρφωση [37]. Συγκεκριμένα η υψηλή συμμόρφωση στην

αντιδιαβητική αγωγή συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [38], ακρωτηριασμών των κάτω άκρων και αμφιβληστροειδοπάθειας, επισκέψεων στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) και νοσηλειών [38]. Μια μετα-ανάλυση [39] 8 μελετών σε σύνολο 318.125 ατόμων, έδειξε ότι τα άτομα με καλή συμμόρφωση είχαν κατά 10% χαμηλότερη συχνότητα νοσηλειών και κατά 28% χαμηλότερα ποσοστά θανάτων από όλες τις αιτίες όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα των ατόμων με χαμηλή συμμόρφωση.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΣΔτ2 που πραγματοποιήθηκε στην Ταιβάν, η κακή συμμόρφωση στα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Οι ασθενείς με πτωχή συμμόρφωση είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, σε σχέση με εκείνους που ακολούθησαν τη θεραπεία (σχετικός κίνδυνος: 1,11, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,01-1,23), εόρημα που παρέμεινε στατιστικά σημαντικό σε ένα ευρύ φάσμα υποομάδων, συμπεριλαμβανομένων ασθενών χωρίς υπέρταση ή ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου [40].

Σε μελέτη, που αφορούσε 54.505 ασθενείς μέσης ηλικίας 60 ετών, οι Simpson et al., έδειξαν ότι η καλή συμμόρφωση σχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακής ή μακροαγγειακής διαβητικής επιπλοκής (σχετικός κίνδυνος: 0,96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,92-1,00, $p=0,05$) [39]. Επίσης, μελέτη των Yeon-Yong Kim et al., σε 65.067 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔτ2, σχετικά

με την επίδραση της συμμόρφωσης στην αγωγή στη θνησιμότητα και στις νοσηλείες για καρδιαγγειακή νόσο, έδειξε ότι η θνησιμότητα ήταν 1,45 φορές περισσότερη στην ομάδα των ασθενών με τη χαμηλότερη συμμόρφωση (<20%), σε σχέση με τους ασθενείς με τη μεγαλύτερη συμμόρφωση ($\geq 80\%$) (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,36-1,54) [41]. Τέλος, η κακή συμμόρφωση στην από του στόματος αντιδιαβητική, αντιυπερτασική και υπολιπιδαιμική αγωγή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, σε μια μελέτη, η οποία περιελάμβανε 11.532 ασθενείς. Συγκεκριμένα, η κακή συμμόρφωση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για νοσηλεία (σχετικός κίνδυνος: 1,58, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,38-1,81) και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (σχετικός κίνδυνος: 1,81, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,46-2,23, $p<0,001$) [42].

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ

Αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔτ2 έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καλής συμμόρφωσης στην αντιδιαβητική αγωγή και μείωσης των ποσοστών νοσοκομειακής περίθαλψης ή επισκέψεων στο ΤΕΠ [43-47]. Επιπλέον, η συμμόρφωση στην τήρηση της αγωγής συσχετίζεται με χαμηλότερο κόστος υγειονομικής περίθαλψης σε ασθενείς με ΣΔτ2 σε μεγάλες αναδρομικές αναλύσεις [46-48]. Μελέτη, στις ΗΠΑ, με ανάλυση δεδομένων από 13.428 ασθενείς με ΣΔτ2 και διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους, έδειξε ότι τόσο η συμμόρφωση στη θεραπεία με ινσουλίνη όσο και η χρήση πένας (αντί φιαλιδίου και

σύριγγας) συσχετίστηκαν με μειωμένα ποσοστά νοσοκομειακής περίθαλψης [43]. Το αποτέλεσμα ήταν πιο έντονο στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν πένα ινσουλίνης και είχαν καλή συμμόρφωση, έναντι εκείνων που χρησιμοποιούσαν φιαλίδια και δεν είχαν καλή συμμόρφωση, με το ποσοστό νοσηλείας να μειώνεται κατά 0,36/ασθενή/έτος ($p < 0,01$). Ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν, επίσης, καλύτερος στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν πένα ινσουλίνης με καλή συμμόρφωση, ενώ το συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των υπό εξέταση ομάδων [43]. Οι Osborn *et al.*, [49] και οι Di Bonaventura *et al.*, [50] έδειξαν ότι η συμμόρφωση σχετίστηκε με λιγότερες επισκέψεις στα ΤΕΠ καθώς και με λιγότερες επισκέψεις σε ιδιώτες ιατρούς. Οι Wei *et al.*, [51] έδειξαν ότι η συμμόρφωση στη λαμβανόμενη θεραπεία σχετίστηκε με λιγότερες επισκέψεις στα ΤΕΠ και μικρότερο αριθμό νοσηλείων. Οι Hadjiyianni *et al.*, [52] έδειξαν ότι οι μέρες νοσηλείας ήταν μειωμένες για τους ασθενείς που συνέχιζαν τη θεραπεία τους, σε σχέση με αυτούς που τη διέκοπαν κατά διαστήματα ή τη σταματούσαν, όμως, χωρίς να ισχύει το ίδιο και για τις επισκέψεις εκτός νοσοκομείου.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι τα ποσοστά μη συμμόρφωσης στη θεραπεία με ινσουλίνη κυμαίνονται από 20% [53] έως 38% [54]. Ανάλογα ποσοστά μη συμμόρφωσης στη θεραπεία με ινσουλίνη (23%) σε άτομα με ΣΔτ2 έδειξε η ανάλυση δεδομένων από 6.222 άτομα από τη βάση

δεδομένων των Βετεράνων (Veterans Affairs) [55] ενώ μεγαλύτερο ποσοστό, της τάξης του 29%, βρέθηκε σε μελέτη σε 1.099 άτομα (DARTS/MEMO) [56]. Στην ανάλυση από τη βάση δεδομένων των Βετεράνων, η συμμόρφωση στην ινσουλίνη ήταν παρόμοια είτε αυτή χρησιμοποιούνταν μόνη της, είτε σε συνδυασμό με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες [55]. Πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη των Peyrot *et al.*, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τηλεφωνική έρευνα σε 1.530 άτομα που ελάμβαναν ινσουλίνη (180 άτομα με ΣΔτ1 και 1.530 με ΣΔτ2), έδειξε ότι το 33% των ατόμων ανέφεραν παράλειψη δόσης ινσουλίνης, με μέσο όρο 3,3 ημερών τον τελευταία μήνα. Η μη συμμόρφωση ήταν υψηλότερη στην Ιαπωνία (44%), ακολούθησαν οι ΗΠΑ (42%), το Ηνωμένο Βασίλειο (41%), η Γερμανία (40%), η Κίνα (33%), η Τουρκία (24%), η Ισπανία (23%) και η Γαλλία (19%) [57].

Αν και υπάρχουν πολλές μελέτες για τους παράγοντες που επηρεάζουν στοιχεία της θεραπείας για το ΣΔ γενικά, υπάρχουν λίγες μελέτες για τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ατόμων με διαβήτη στη θεραπεία με ινσουλίνη. Μία μελέτη που έγινε σε έφηβους με ΣΔτ1, έδειξε ότι ο κυριότερος παράγοντας που ανέφεραν ήταν ότι ξεχνούσαν να κάνουν την ένεση τους και ότι ξεχνούσαν να πάρουν μαζί τους την ινσουλίνη [58]. Οι Polonsky *et al.* έδειξαν ότι το ποσοστό παράλειψης δόσεων ινσουλίνης σε γυναίκες με ΣΔτ1 ήταν 31% και αφορούσε όλο το ηλικιακό φάσμα [59]. Τα άτομα που παρέλειπαν δόσεις είχαν άστατες διατροφικές συνήθειες, συνέδεαν τη χρήση ινσουλίνης με την πρόσληψη βάρους και φοβούνταν την υπογλυκαιμία [59].

Σε μια έρευνα σε 502 άτομα που ελάμβαναν ενέσιμη αγωγή με ινσουλίνη για ΣΔτ1 ή ΣΔτ2, οι Peyrot *et al.*, ανέφεραν ότι το ποσοστό σκόπιμης παράλειψης της ινσουλίνης ήταν >57%, ενώ τακτική παράλειψη αναφέρθηκε σε ποσοστό 20%. Η μη συμμόρφωση στην ινσουλίνη ήταν πιο συχνή μεταξύ ατόμων που δε συμμορφώνονταν και σε άλλες πτυχές της διαχείρισης του διαβήτη. Στους παράγοντες κινδύνου για μη συμμόρφωση περιλαμβάνονταν η νεαρή ηλικία, το χαμηλό εισόδημα και ο αριθμός των ενέσεων/ημέρα. Στην ίδια μελέτη οι ερωτηθέντες ανέφεραν ότι οι ενέσεις ινσουλίνης παρεμπόδιζαν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και ανέφεραν πόνο ή αίσθημα ντροπής σχετικά με την ένεση, και για το λόγο αυτό παρέλειπαν τη χορήγηση ινσουλίνης [60].

Μια ιδιαίτερα σημαντική καινοτομία, που συνέβαλε στην καλύτερη συμμόρφωση στην ινσουλίνη ήταν η εισαγωγή των πενών ινσουλίνης για τη θεραπευτική διαχείριση του ΣΔ το 1987 [61]. Σε μια μελέτη, σε 1.156 άτομα με ΣΔτ2 στις Η.Π.Α. την περίοδο 2001–2002, μετρήθηκε η συμμόρφωση κατά τη μετάβαση από τη χρήση φιαλιδίου και σύριγγας, στην προγεμισμένη πένα ινσουλίνης. Με το φιαλίδιο και τη σύριγγα, βρέθηκε ότι η συμμόρφωση ήταν 36,1%, ενώ αυξήθηκε στο 54,6% με τα προγεμισμένα στυλό [61]. Σε μια άλλη μελέτη με άτομα με ΣΔτ2, η συμμόρφωση ήταν της τάξης του 59% με τη χρήση φιαλιδίου και σύριγγας, ενώ αυξήθηκε στο 68% με τα προγεμισμένα στυλό ινσουλίνης. Αυτή η αύξηση της συμμόρφωσης συσχετίστηκε με λιγότερες υπογλυκαιμίες, λιγότερες επισκέψεις στα επείγοντα λόγω υπογλυκαιμίας, λιγότερες επισκέψεις στο

ιατρό και χαμηλότερο κόστος που σχετίζεται με την υπογλυκαιμία [61,62]. Επίσης, σε μελέτη που συμμετείχαν 4.088 άτομα με ΣΔτ2 που ξεκίνησαν θεραπεία με ινσουλίνη, η συμμόρφωση ήταν υψηλότερη με τη χρήση του στυλό ινσουλίνης, παρά με το φιαλίδιο/σύριγγα (54,6% έναντι 45,2%, αντίστοιχα) [63], ενώ μια μελέτη που διερευνήσε συγκεκριμένα τη μετάβαση από τη χρήση φιαλιδίου και σύριγγας σε προγεμισμένα στυλό με γλαργινική ινσουλίνη, σε 3.893 άτομα με ΣΔτ2, έδειξε ότι η συμμόρφωση ήταν επίσης υψηλότερη με το στυλό σε σύγκριση με το φιαλίδιο [64] με παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο και στις δύο ομάδες [64].

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ GLP-1

Είναι γνωστό ότι τα ανάλογα GLP-1 βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο, προάγουν την απώλεια βάρους και έχουν χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας [65]. Καθώς όλοι οι διαθέσιμοι παράγοντες απαιτούν υποδόρια ένεση (όπως και η ινσουλίνη), η συμμόρφωση στην αγωγή με τα ανάλογα GLP-1 φαίνεται να αυξάνεται μέσω απλών δοσολογικών σχημάτων και συσκευών ένεσης. Πράγματι, οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 αποτελούν ένα καλό παράδειγμα του πώς οι τεχνολογικές εξελίξεις μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη συμμόρφωση στα αντιδιαβητικά φάρμακα σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Καθώς η κατηγορία των αναλόγων GLP-1 συνεχώς εξελίσσεται, τα σχήματα χορήγησης τους έχουν γίνει πιο εύκολα ως προς τη συχνότητα και τον τρόπο χορήγησής τους. Για παράδειγμα, αρχικά, για την

χορήγηση της εξενατίδης απαιτούνταν δύο ενέσεις την ημέρα. Ωστόσο, η ανάπτυξη σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης έδωσε τη δυνατότητα χορήγησης της εξενατίδης μία φορά την εβδομάδα. Νεότερα ανάλογα GLP-1, όπως η ντουλαγλουτίδη και η αλμπιγλουτίδη, έχουν και αυτά παρατεταμένη διάρκεια δράσης και μπορούν να χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα. Η λιραγλουτίδη και η λιξιενατίδη εξακολουθούν να απαιτούν χορήγηση μία φορά την ημέρα.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με την χορήγηση εξενατίδης, η ικανοποίηση από τη θεραπεία (που αξιολογήθηκε με βάση το Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – status (DTSQ-s) και η ποιότητα ζωής (Impact of Weight on Quality of Life – Lite), βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από 30 με 52 εβδομάδες θεραπείας [66]. Σε μια σειρά τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με ΣΔτ2 αναδείχθηκε ότι η εβδομαδιαία ντουλαγλουτίδη σχετιζόταν με μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη θεραπεία (αξιολογηθείσα με το DTSQ-s και το DTSQ – change) και αντίληψη της υπογλυκαιμίας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την εξενατίδη [67]. Παρομοίως, και η λιραγλουτίδη σχετίστηκε με μεγαλύτερη ικανοποίηση (DTSQ-c και DTSQ-s) και μεγαλύτερη μείωση της αντίληψης της υπογλυκαιμίας, σε σχέση με την εξενατίδη [68].

Σε μια μελέτη στις ΗΠΑ, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη προσκόλληση των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με ντουλαγλουτίδη (1 φορά/εβδομάδα) σε σχέση με την λιραγλουτίδη (καθημερινή χορήγηση) και τέλος την εξενατίδη (1 φορά/εβδομάδα).

Συγκεκριμένα, κατά τη μελέτη, το ποσοστό αλλαγής σε άλλη αντιδιαβητική θεραπεία ήταν 11,4% στην ομάδα των ασθενών που λάμβανε εξενατίδη σε σύγκριση με μόνο 6,6% στην ομάδα των ασθενών που λάμβανε ντουλαγλουτίδη ($p=0,0001$) [69]. Στην ίδια μελέτη, το ποσοστό συμμόρφωσης στους 6 μήνες (ορίζεται ως η απουσία κενού στην εκτέλεση συνταγογράφησης άνω των 60 ημερών) ήταν 51,6%, 64,4% και 73,8% για την εξενατίδη, τη λιραγλουτίδη και τη ντουλαγλουτίδη αντίστοιχα [69]. Σε μια αναδρομική μελέτη, που χρησιμοποίησε δεδομένα από 3.623 ασθενείς με ΣΔτ2, η λιραγλουτίδη (μία φορά την ημέρα) συσχετίστηκε με σημαντικά καλύτερη συμμόρφωση σε σχέση με την εξενατίδη (δύο φορές την ημέρα) [70].

Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι τα τρία πιο σημαντικά χαρακτηριστικά που επηρέαζαν τις προτιμήσεις των ασθενών ήταν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η αποτελεσματικότητα και η συχνότητα δόσεων, ενώ το μέγεθος της βελόνας, το μέγεθος της συσκευής και ο απαιτούμενος χρόνος προετοιμασίας ήταν λιγότερο σημαντικοί παράγοντες [71]. Η συχνότητα της χορηγούμενης ένεσης (εβδομαδιαία ή καθημερινή) αναγνωρίστηκε ως το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των αναλόγων GLP-1 σε μια έρευνα για τις προτιμήσεις των ασθενών στην οποία συμμετείχαν 184 ασθενείς με ΣΔτ2 που δεν είχαν λάβει ποτέ ενέσιμη αγωγή. Οι προτιμήσεις για όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των αναλόγων GLP-1 (όπως ο τύπος της συσκευής χορήγησης) εξαρτιούνταν από τη συχνότητα των ενέσεων [72].

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, τα ευρήματα μιας άλλης μελέτης, στο Ηνωμένο Βασίλειο που περιελάμβανε 243 ασθενείς με ΣΔτ2 που δεν είχαν ξαναλάβει ενέσιμη αγωγή, η οποία σκοπό είχε να εκτιμήσει τις προτιμήσεις για διάφορα χαρακτηριστικά των αναλόγων GLP-1 (συχνότητα δόσεων, μεταβολή στη HbA1c, αλλαγή στο σωματικό βάρος, τύπος συσκευής χορήγησης, συχνότητα ναυτίας, συχνότητα υπογλυκαιμίας). Η μελέτη έδειξε ότι όταν οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα ήταν μικρές, ο τρόπος χορήγησης και η συχνότητα χορήγησης ήταν τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά για τους ασθενείς αυτούς. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς προτίμησαν τη ντουλαγλουτίδη σε σχέση με τη λιραγλουτίδη (83,1% έναντι 16,9%, $p < 0,0001$). Τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν τη σημασία που δίνουν οι ασθενείς που λαμβάνουν ενέσιμη θεραπεία στη συχνότητα των δόσεων και στο σύστημα χορήγησης [73].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή είναι συχνά ανεπαρκής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, και αυτό μπορεί να συμβάλει στον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, στην αύξηση των νοσηλείων και στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών. Τα αναφερόμενα ποσοστά συμμόρφωσης στα στην αντιδιαβητική αγωγή ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Πιο εύκολες αγωγές χορήγησης φαρμάκων φαίνεται να βελτιώνουν την συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή, ειδικά για τις ενέσιμες θεραπείες. Συγκεκριμένα, η εβδομαδιαία χορήγηση των νεότερων αντιδιαβητικών παραγόντων σχετίζεται με καλύτερη συμμόρφωση σε μελέτες πραγματικού κόσμου σε άτομα με ΣΔτ2. Αυξάνοντας τα ποσοστά συμμόρφωσης είναι δυνατή η επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου, η μείωση του κινδύνου νοσηλείας και των επιπλοκών του διαβήτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: IDF; 2015.
2. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med.* 2009;122(5):443–453.
3. Guo XH. The value of short-and long-acting glucagon-like peptide-1 agonists in the management of type 2 diabetes mellitus: experience with exenatide. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):61–76.
4. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther.* 2011;33(1):74–109.
5. Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clin Ther.* 2010;32(7):1308–1319.

6. Ayyagari R, Wei W, Cheng D, Pan C, Signorovitch J, Wu EQ. Effect of adherence and insulin delivery system on clinical and economic outcomes among patients with type 2 diabetes initiating insulin treatment. *Value Health*. 2015;18(2):198–205.
7. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Chiou HY, Chiu WT. Nonadherence of oral antihyperglycemic medication will increase risk of end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2051.
8. Do You Know the Difference Between These Adherence Measures? [Internet]. *Pharmacy Times*. 2021 Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/do-you-know-the-difference-between-these-adherence-measures>
9. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1588–1595 Bradley C, Eschwge E, de Pablos-Velasco P et al. Predictors of quality of life and other patient-reported outcomes in the PANORAMA multinational study of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:267–276.
10. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728–740
11. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32:725–737.
12. Bradley C, Eschwge E, de Pablos-Velasco P et al. Predictors of quality of life and other patient-reported outcomes in the PANORAMA multinational study of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:267–276.
13. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728–740.
14. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32:725–737.
15. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1040–1043.
16. Alatorre C, Fernandez Lando L, Yu M et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:953–961.
17. Gordon J, McEwan P, Idris I, Evans M, Puelles J. Treatment choice, medication adherence and glycemic efficacy in people with type 2 diabetes: a UK clinical practice database study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1):e000512.
18. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control. *Diabetes Care* 2017;40:1469–1478.
19. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–497.

20. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304–314.
21. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes a systematic review of the literature. Diabetes Educ. 2007;33(6):1014–1029.
22. Marzec LN, Maddox TM. Medication adherence in patients with diabetes and dyslipidemia: associated factors and strategies for improvement. Curr Cardiol Rep. 2013;15(11):418.
23. Odegard PS, Gray SL. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus. Diabetes Educ. 2008;34(4):692–697.
24. Tiv M, Viel JF, Mauny F, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French population-based study. PLoS One. 2012;7(3):e32412
25. Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, et al. Medication adherence and racial differences in A1C control. Diabetes Care. 2008;31(5):916–921.
26. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. Diabetes Care. 2004;27(12):2800–2805.
27. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. Ann Pharmacother. 2014;48(5):562–570.
28. Cobden D, Lee WC, Balu S, Joshi AV, Pashos CL. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2007;27(7):948–962.
29. Lin J, Lingohr-Smith M, Fan T. Real-world medication persistence and outcomes associated with basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist free-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes in the US. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:19–29.
30. Levin PA, Wei W, Zhou S, Xie L, Baser O. Outcomes and treatment patterns of adding a third agent to 2 OADs in patients with type 2 diabetes. J Manag Care Spec Pharm. 2014;20(5):501–512.
31. Durden E, Lenhart G, Lopez-Gonzalez L, Hammer M, Langer J. Predictors of glycemic control and diabetes-related costs among type 2 diabetes patients initiating therapy with liraglutide in the United States. J Med Econ. 2016;19(4):403–413.
32. Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. Adv Ther. 2015;32(4):341–355.
33. Carls GS, Tuttle E, Tan RD, et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1RA and DPP4 therapies in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2017;40(11):1469–1478.
34. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, et al. Oneyear metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. Diabetes Metab. 2010;36(5):381–388.

35. Varanasi A, Chaudhuri A, Dhindsa S, et al. Durability of effects of exenatide treatment on glycemic control, body weight, systolic blood pressure, C-reactive protein, and triglyceride concentrations. *Endocr Pract.* 2011;17(2):192–200.
36. Ivanyi T, Fovenyi J, Faludi P, et al. Long-term effects of adding exenatide to a regimen of metformin and/or sulfonylurea in type 2 diabetes: an uncontrolled, open-label trial in Hungary. *Clin Ther.* 2012;34(6):1301–1313.
37. Park IS, Sohn HS. Effect of medicine adherence on the occurrence of cerebrovascular disorders in diabetes mellitus patients. *Epidemiol Health* 33:e2011 001.
38. Curtis SE, Boye KS, Lage MJ, Garcia-Perez L-E. Medication adherence and improved outcomes among patients with type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2017; 23:e208–e214.
39. Simpson S., Lin M. and Eurich D., 2016. Medication Adherence Affects Risk of New Diabetes Complications. *Annals of Pharmacotherapy*, 50(9), pp.741-746.
40. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Chiou HY, Chiu WT. Nonadherence of oral antihyperglycemic medication will increase risk of end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2051.
41. Kim Y, Lee J, Kang H, Park S. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
42. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836–1841.
43. Ayyagari R, Wei W, Cheng D, Pan C, Signorovitch J, Wu EQ. Effect of adherence and insulin delivery system on clinical and economic outcomes among patients with type 2 diabetes initiating insulin treatment. *Value Health.* 2015;18(2):198–205.
44. Boye KS, Garcia-Perez LE, Curtis S, Lage MJ. Association between adherence to glucose-lowering agents and outcomes among patients age > 65 with type 2 diabetes. Poster presented at: 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2016; New Orleans, LA.
45. Curtis S, Boye KS, Lage MJ, et al. Increased adherence to glucose-lowering agents is associated with improvements in acute care outcomes. Poster presented at: 76th Scientific Session of the American Diabetes Association; June 10–14, 2016; New Orleans, LA.
46. Juarez DT, Tan C, Davis J, Mau M. Factors affecting sustained medication adherence and its impact on healthcare utilization in patients with diabetes. *J Pharm Health Serv Res.* 2013;4(2):89–94.
47. Nguyen H, Cappell K, Nelson J, Chu BC, Johnston S. Retrospective study of the association between adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy and hospitalization risk and costs. Poster presented at: 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2016; New Orleans, LA.

48. Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. *Adv Ther.* 2015;32(4):341–355.
49. Osborn CY, Gonzalez JS. Measuring insulin adherence among adults with type 2 diabetes. *J Behav Med.* 2016;39(4):633–641.
50. Wei W, Pan C, Xie L, Baser O. Real-world insulin treatment persistence among patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2014;20(1):52–61.
51. Hadjiyianni I, Desai U, Suzuki S, et al. Basal insulin persistence, associated factors, and outcomes after treatment initiation: a retrospective database study among people with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):149–166.
52. DiBonaventura M, Wintfeld N, Huang J, Goren A. The association between nonadherence and glycated hemoglobin among type 2 diabetes patients using basal insulin analogs. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:873–882.
53. Brown JB, Nichols GS, Glauber HS, Bakst A. Ten-year follow-up of antidiabetic drug use, nonadherence, and mortality in a defined population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 1999; 21: 1045–1057.
54. Rajagopalan R, Joyce A, Smith D, Ollendorf D, Murray FT. Medication compliance in type 2 diabetes patients: Retrospective data analysis (Abstact). *Value Health.* 2003; 6: 328.
55. Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycemic control: How well do adults follow prescriptions for insulin? *Diabetes Care.* 2005; 26: 78–83.
56. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM.* 2007; 100: 345–350.
57. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med.* 2012; 29: 682–689.
58. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1836–1841.
59. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer RA et al. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care.* 1994; 17: 1178–1185.
60. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Luther LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010; 33: 240–245.
61. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: An analysis of third-party managed care claims data. *Clin Ther.* 2006; 28: 1712– 1725.

62. Cobden D, Lee WC, Balu S, Joshi AV, Pashos CL. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 948–962.
63. Lee LJ, Li Q, Reynolds MW, Pawaskar MD, Corrigan SM. Comparison of utilization, cost, adherence, and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiating rapid-acting insulin analog with prefilled pen versus vial/ syringe. *J Med Econ*. 2011; 14: 75–86.
64. Xie L, Zhou S, Wei W, Gill J, Pan C, Baser O. Does pen help? A real-world outcomes study of switching from vial to disposable pen among insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15: 230–236.
65. Dalsgaard NB, Brønden A, Vilsbøll T, Knop FK. Cardiovascular safety and benefits of GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(3):351–363.
66. Best J.H., Boye K.S., Rubin R.R., Cao D., Kim T.H., Peyrot M. Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily. *Diabet. Med*. 2009;26:722–728.
67. Reaney M, Yu M, Lakshmanan M, Pechtner V, van Brunt K. Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD-1 and AWARD-3 clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(9):896–903.
68. Schmidt W, Christiansen J, Hammer M, Zychma M, Buse J. Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. *Diabetic Medicine*. 2011;28(6):715–723.
69. Alatorre C, Fernandez Lando L, Yu M, Brown K, Montejano L, Juneau P, et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:953–961.
70. Malmenäs M, Bouchard JR, Langer J. Retrospective real-world adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-daily liraglutide 1.8 mg or twice-daily exenatide 10 µg. *Clin Ther*. 2013;35(6):795–807.
71. Qin L, Chen S, Flood E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment attributes important to injection-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: a multinational preference study. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):321–334.
72. Hauber AB, Nguyen H, Posner J, Ervin C, LaRue S, Kalsekar I. Patient preferences for frequency of glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) injections in the treatment of type 2 diabetes. *Value Health*. 2014;17(3):A255.
73. Gelhorn HL, Poon JL, Davies EW, Paczkowski R, Curtis SE, Boye KS. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1611–1622.

REVIEW

Adherence to antihyperglycemic medications: risk factors and clinical consequences

Constantina Kalathaki, Athanasia K. Papazafiropoulou

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Adherence to antihyperglycemic medications is often suboptimal in patients with type 2 diabetes, and this can contribute to poor glycemic control, increased hospitalization, and the development of diabetic complications. Reported adherence rates to antihyperglycemics vary widely among studies. More convenient drug-administration regimens and advances in formulations and delivery devices are among strategies shown to improve adherence to antihyperglycemic therapy, especially for injectable therapy. The convenience of once-weekly versus once-daily administration is associated with better adherence in real-world studies and may thus lead to improved clinical outcomes in type 2 diabetes. The purpose of this review is to summarize the existing literature data on adherence to antidiabetic treatment and the factors that affect it.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, adherence, glucagon-like peptide 1, insulin

C. Kalathaki, A.K. Papazafiropoulou. Adherence to antihyperglycemic medications: risk factors and clinical consequences. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 396-409

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού στον πόνο και στη λειτουργική ανικανότητα ασθενών με οσφυαλγία: μία ανασκόπηση της αρθρογραφίας

Ε. Γιάννου, Δ. Ελβατζόγλου, Μ. Μάρα, Ζ. Δημητριάδης

Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οσφυαλγία ορίζεται κάθε άλγος το οποίο εντοπίζεται στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ανεξάρτητα από την αιτία που το προκαλεί και συχνά συνοδεύεται από μυϊκές τάσεις, βραχύνσεις και νευροδυναμική δυσλειτουργία. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της λειτουργικής ικανότητας του ατόμου και συνεπώς την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του. Η νευροδυναμική θεραπεία έχει στόχο την αποκατάσταση της ομοιόστασης μέσα και γύρω από το νευρικό σύστημα και την ενίσχυση της πλαστικότητας μέσω της κινητοποίησης του νευρικού ιστού και των δομών που το περιβάλλουν. Η κινητοποίηση νευρικού ιστού είναι μια συνηθισμένη θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με οσφυαλγία και στοχεύει στη βελτίωση της κινητικότητας του νευρικού ιστού, μέσω αλληλεπίδρασης τμημάτων του νευρικού και του μυοσκελετικού συστήματος. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η μελέτη της αποτελεσματικότητας των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού στον πόνο και στην ανικανότητα ασθενών με οσφυαλγία. Τα ευρήματα των 10 ερευνών που εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν δείχνουν βελτίωση των παραμέτρων της έντασης του πόνου και της λειτουργικής ικανότητας μετά την εφαρμογή νευροδυναμικής θεραπείας. Παρόλο που οι τεχνικές κινητοποίησης του νευρικού ιστού βρέθηκαν αποτελεσματικές από μόνες τους, τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα είναι καλύτερα όταν συνδυάζονται και με άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού φαίνεται ότι μπορούν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των κλινικών που αναζητούν πιο ολοκληρωμένη και αποτελεσματική παρέμβαση για οσφυαλγικούς ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: οσφυαλγία, νευροδυναμική, slump test, SLR, φυσιοθεραπεία

Ε. Γιάννου, Δ. Ελβατζόγλου, Μ. Μάρα, Ζ. Δημητριάδης. Η αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού στον πόνο και στη λειτουργική ανικανότητα ασθενών με οσφυαλγία: μία ανασκόπηση της αρθρογραφίας. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(3): 410-433

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οσφυαλγία αποτελεί ένα εκ των συνηθέστερων νευρομυοσκελετικών προβλημάτων, απασχολώντας μεγάλο μέρος

του γενικού πληθυσμού. Η έναρξη της μπορεί να γίνει με αιφνίδιο τρόπο ή σταδιακά και ο μηχανισμός πρόκλησης των συμπτωμάτων μπορεί να σχετίζεται με ανατομικές δομές όπως τις νευρικές ρίζες, τους μυς, την περιτονία, τα οστά, τις αρθρώσεις, τους

μεσοσπονδύλιους δίσκους ή τα σπλαχνικά όργανα. Κύριο σύμπτωμα της κλινικής αυτής κατάστασης είναι ο πόνος, ο οποίος μπορεί να εκδηλώνεται τοπικά και να συνδυάζεται με ευαισθησία της περιοχής ή να αντανακλά στα κάτω άκρα, με αποτέλεσμα να οδηγεί συχνά σε λειτουργική ανικανότητα [1-3]. Οι δύο βασικότερες κατηγοριοποιήσεις της πάθησης σχετίζονται με την ύπαρξη έγκυρης ιστικής διάγνωσης (ειδικής ή μη ειδικής αιτιολογίας) και με τη χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων (οξεία, υποξεία, χρόνια). Οι παράγοντες κινδύνου που αφορούν την πρόκληση οσφυαλγίας συνήθως είναι επαγγελματικοί, προσωπικοί και ψυχοκοινωνικοί [4]. Η θεραπεία εμπεριέχει ποικιλία ιατρικών, φυσικοθεραπευτικών ή άλλων παρεμβάσεων [5].

Μία από τις συνήθεις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις αποτελεί η κινητοποίηση νευρικού ιστού που βασίζεται στις αρχές της νευροδυναμικής. Η νευροδυναμική σχετίζεται με τις εμβιομηχανικές και μορφολογικές λειτουργίες του νευρικού συστήματος, καθώς και με τη φυσιολογία του [6]. Για την επίτευξη της φυσιολογικής κινητικότητας του νευρικού συστήματος πρέπει να εκτελούνται επιτυχώς τρεις μηχανικές λειτουργίες, η επιμήκυνση, η ολίσθηση και η συμπίεση. Η κινητοποίηση νευρικού ιστού στηρίζεται σε αυτές τις λειτουργίες και μέσω αυτής προκαλείται κίνηση μεταξύ των νευρικών δομών και του μηχανικού περιβάλλοντος, με αποτέλεσμα τη μείωση των νευρικών πιέσεων και την αποκατάσταση της λειτουργικότητας. Ο νευρικός ιστός, που ουσιαστικά αποτελεί τη βάση του νευρικού συστήματος, συχνά εμφανίζει ορισμένα προβλήματα. Σε αυτά

εντάσσονται οι δυσλειτουργίες μηχανικού περιβάλλοντος, οι νευρικές δυσλειτουργίες και οι δυσλειτουργίες νευρωμένων ιστών, καθεμία από τις οποίες χωρίζεται σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες [6]. Η κινητοποίηση νευρικού ιστού περιλαμβάνει ένα σύνολο τεχνικών που έχουν σχεδιαστεί για να αποκαταστήσουν την πλαστικότητα του νευρικού συστήματος και την ικανότητα του νευρικού ιστού να τίθεται υπό τάση και να διατείνεται, παρέχοντας ταυτόχρονα ανακούφιση από τον πόνο και λειτουργική βελτίωση σε νευρομυοσκελετικές διαταραχές. Όταν χρησιμοποιείται ως νευροδυναμική θεραπεία, πρωταρχικός στόχος είναι η προσπάθεια αποκατάστασης της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ της κίνησης των νευρικών ιστών και του μηχανικού περιβάλλοντος, οδηγώντας σε μείωση των ενδογενών πιέσεων στο νευρικό ιστό και προωθώντας τη βέλτιστη φυσιολογική λειτουργία του. Στα οφέλη εφαρμογής αυτής της μεθόδου ενδεχομένως περιλαμβάνεται η διευκόλυνση της ολίσθησης των νεύρων, η αποφυγή της νευρικής παγίδευσης και της διασποράς επιβλαβών ουσιών, η αυξημένη νευρική αιμάτωση και η βελτίωση της αξονικής μεταφοράς των νευρικών ώσεων [7].

Η εφαρμογή τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό στοιχείο της φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης ασθενών με οσφυαλγία. Ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα αποδίδονται σε ριζοπάθεια [8], κάτι το οποίο μπορεί σε σημαντικό βαθμό να φανεί μέσω θετικών νευροδυναμικών δοκιμασιών, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη νευρικής εμπλοκής [9]. Στη διεθνή αρθρογραφία παρουσιάζονται αρκετές

αξιόλογες έρευνες που μελετούν τα θεραπευτικά αποτελέσματα των τεχνικών κινητοποίησης του νευρικού ιστού σε ασθενείς με οσφυαλγία. Η συγκέντρωση αυτών των πληροφοριών και η κριτική συζήτηση των ερευνητικών αποδείξεων που δίνουν στην επιστημονική κοινότητα μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της αποτελεσματικότητας αυτών των τεχνικών και να βελτιώσει τον κλινικό συλλογισμό στην διαχείριση ασθενών με οσφυαλγία. Ως εκ τούτου, σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η κριτική συζήτηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της κινητοποίησης νευρικού ιστού στον πόνο και την ανικανότητα ασθενών με οσφυαλγία.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΣΤΗΝ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ

Η αναζήτηση αρθρογραφίας πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar. Για να περιληφθούν οι μελέτες στην παρούσα ανασκόπηση θα έπρεπε α) να είναι πειραματικές, β) να έχουν δημοσιευτεί σε έγκριτα περιοδικά από το 2006 και μετά, γ) να περιλαμβάνουν ασθενείς με οσφυαλγία, δ) η μία τουλάχιστον ομάδα ασθενών να έχει δεχθεί νευροδυναμική θεραπεία, ε) να περιλαμβάνουν ένα τουλάχιστον μέτρο έκβασης σχετικά με τον πόνο ή την ανικανότητα και στ) να έχουν δημοσιευτεί στην Ελληνική ή Αγγλική γλώσσα. Για την αναζήτηση των μελετών χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως low back pain, neurodynamics, neurodynamic treatment,

neural mobilization, slider, tensioner, pain, disability. Στην ανασκόπηση περιλήφθηκαν ως επί το πλείστον μελέτες οι οποίες συνέκριναν τις τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού με άλλες παρεμβάσεις που δε σχετίζονται με την κινητοποίηση νευρικού ιστού. Επιπλέον, αποκλείστηκαν οι περιπτώσιακές μελέτες. Οι έρευνες οι οποίες συγκεντρώθηκαν είχαν σχέση με οσφυαλγία ενηλίκων και το δείγμα των μελετών αφορούσε αποκλειστικά άτομα με οσφυαλγία και με ύπαρξη νευροπαθοδυναμικής. Τελικά, η αναζήτηση οδήγησε σε 10 σχετικές έρευνες οι οποίες αναλύονται παρακάτω.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ

Η αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού σε ασθενείς με οσφυαλγία παρουσιάζεται σε σημαντικό αριθμό ερευνών (Πίνακας Ι). Μία χαρακτηριστική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τη Sahar [10] με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των ειδικών τεχνικών κινητοποίησης και των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού για ποικίλες παραμέτρους σε άτομα με χρόνια οσφυαλγία. Συμμετείχαν 60 ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες. Στην πρώτη εφαρμόστηκε θεραπεία μέσω τεχνικών αρθρικής κινητοποίησης της οσφύς και ειδικό ασκησιολόγιο, ενώ στη δεύτερη εφαρμόστηκε ακριβώς το ίδιο πρόγραμμα σε συνδυασμό με τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού. Πραγματοποιήθηκαν 6 συνεδρίες σε χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων. Ο πόνος αξιολογήθηκε με την Αριθμητική Κλίμακα

του Πόνου (Numerical Pain Rating Scale, NPRS). Όσον αφορά την πρώτη ομάδα, παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($p<0.05$) καθώς μετά την εφαρμογή θεραπείας ο μέσος όρος της βαθμολογίας των ασθενών στην NPRS ήταν $3,03\pm 1,88$. Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($p<0.05$) παρουσιάστηκε και στη δεύτερη ομάδα, όπου μετά την εφαρμογή θεραπείας ο μέσος όρος της βαθμολογίας των ασθενών στην NPRS ήταν $1,83\pm 1,83$. Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στη δεύτερη ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από την πρώτη ($Mdiff=1.2$, $p<0.01$).

Σε μία άλλη μελέτη των Colakovic και Andic [11] συμμετείχαν 60 άτομα με ριζιτικό πόνο στην οσφυ που χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας έλαβαν ασκήσεις κινητοποίησης νευρικού ιστού και οσφυϊκής σταθεροποίησης, ενώ της δεύτερης πραγματοποίησαν ενεργητικές ασκήσεις για την οσφυ και τα κάτω άκρα, όπως και ασκήσεις σταθεροποίησης της οσφυϊκής μοίρας. Το θεραπευτικό πρόγραμμα διήρκεσε 4 εβδομάδες και πραγματοποιήθηκαν συνολικά 12 συνεδρίες. Η ένταση του πόνου των ασθενών αξιολογήθηκε πριν και μετά το τέλος του θεραπευτικού προγράμματος μέσω καταγραφής της βαθμολογίας τους στην οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale, VAS). Η πρώτη ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($Mdiff=7.61$, $p<0.001$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη δεύτερη ομάδα ($Mdiff=6.7$, $p<0.001$). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά

μεγαλύτερη από τη δεύτερη ($Mdiff=0.91$, $p<0.05$).

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη από τον Waleed [12] σκοπός ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού και των τεχνικών αρθρικής κινητοποίησης της οσφύς σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία λόγω ριζοπάθειας. Οι 60 ασθενείς που συμμετείχαν χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες, από τις οποίες η πρώτη έλαβε αποκλειστικά θεραπεία μέσω κινητοποίησης νευρικού ιστού, ενώ η δεύτερη θεραπεία μέσω τεχνικών αρθρικής κινητοποίησης της οσφύς. Οι θεραπείες διήρκεσαν 6 εβδομάδες και πραγματοποιήθηκαν συνολικά 18 συνεδρίες. Η ένταση του πόνου των ασθενών αξιολογήθηκε με την κλίμακα VAS πριν και μετά το τέλος των παρεμβάσεων. Η πρώτη ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($Mdiff=4.93$, $p<0.05$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη δεύτερη ομάδα ($Mdiff=6.17$, $p<0.05$). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στη δεύτερη ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από την πρώτη ($Mdiff=1.24$, $p<0.01$).

Σε μία μελέτη των Tambekar *et al* [13] στόχος ήταν να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης του νευρικού ιστού όπως περιγράφονται από τον Butler και των τεχνικών άρσης του κάτω άκρου όπως περιγράφονται από τον Mulligan. Το δείγμα περιλάμβανε 31 ασθενείς με οσφυαλγία σχετιζόμενη με ριζοπάθεια και χωρίστηκε σε δύο ομάδες των 16 και 15 ατόμων αντίστοιχα. Στην πρώτη ομάδα ακολουθήθηκε θεραπεία

μέσω κινητοποίησης κατά Mulligan και στη δεύτερη μέσω κινητοποίησης νευρικού ιστού σύμφωνα με τα πρότυπα του Butler. Η ένταση του πόνου αξιολογήθηκε με την κλίμακα VAS πριν την έναρξη της θεραπείας, μετά τη λήξη της και 24 ώρες έπειτα από την τελευταία αξιολόγηση (follow-up). Από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση των επιπέδων του πόνου των ασθενών της πρώτης (Mdiff=1.31, $p<0.05$) και της δεύτερης ομάδας (Mdiff=1.87, $p<0.05$). Για το διάστημα από την έναρξη της θεραπείας έως το follow-up δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση του πόνου στην πρώτη (Mdiff=0.25, $p>0.05$) και στη δεύτερη ομάδα (Mdiff=0.2, $p>0.05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου μεταξύ των δύο ομάδων για τα διαστήματα από την έναρξη έως τη λήξη της θεραπείας (Mdiff=0.39, $p>0.05$) και από την έναρξη της θεραπείας έως το follow-up (Mdiff=0.05, $p>0.05$).

Στην έρευνα των Sharma και Sheth [14] με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της κινητοποίησης νευρικού ιστού στον πόνο και στη λειτουργικότητα ατόμων με ριζοπάθεια και οσφυϊκό πόνο για διάστημα μεγαλύτερο από 3 εβδομάδες επιλέχθηκε ένα δείγμα 24 ατόμων. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες, από τις οποίες η πρώτη υποβλήθηκε σε συντηρητική και νευροδυναμική θεραπεία, ενώ η δεύτερη δέχτηκε αποκλειστικά συντηρητική θεραπεία. Αξιολογήθηκε ο πόνος των ασθενών κατά την ηρεμία και κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας με την κλίμακα NPRS. Η πρώτη ομάδα παρουσίασε στατιστικώς

σημαντική μείωση του πόνου κατά την ηρεμία (Mdiff=1.13, $p<0.05$) και κατά τη δραστηριότητα (Mdiff=2.7, $p<0.05$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη δεύτερη ομάδα όσον αφορά τον πόνο κατά την ηρεμία (Mdiff=0.34, $p<0.05$) και κατά τη δραστηριότητα (Mdiff=1.13, $p<0.05$). Ο πόνος κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας μετά τη θεραπεία παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην πρώτη ομάδα έναντι της δεύτερης ($p<0.05$), ενώ ο πόνος κατά την ηρεμία δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p>0.05$).

Οι Mustofa *et al* [15] μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της κινητοποίησης νευρικού ιστού σε συνδυασμό με συντηρητική φυσικοθεραπεία σε σύγκριση με την αποκλειστική εφαρμογή συντηρητικής φυσικοθεραπείας. Επιλέχθηκαν συνολικά 14 ασθενείς με οσφυϊκό πόνο που ακτινοβολούσε στο κάτω άκρο, με βασική αιτία κάποιο μηχανικό πρόβλημα και χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ισάριθμες ομάδες. Όσοι εντάχθηκαν στην πρώτη ομάδα έλαβαν θεραπεία η οποία συμπεριλάμβανε συντηρητική φυσικοθεραπεία σε συνδυασμό με κινητοποίηση νευρικού ιστού, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας υποβλήθηκαν αποκλειστικά σε συντηρητική φυσικοθεραπεία. Πραγματοποιήθηκαν 5 συνεδρίες και το πρόγραμμα διήρκεσε 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν μέσω της κλίμακας NPRS πριν και μετά τη θεραπεία. Η πρώτη ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου (Mdiff=4.28, $p<0.05$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη

δεύτερη ομάδα ($M_{diff}=2.57$, $p<0.05$). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από τη δεύτερη ($M_{diff}=1.71$, $p<0.05$).

Μία άλλη μελέτη του Alatawi [16] είχε ως στόχο να καθορίσει την αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού σε σύγκριση με την αποκλειστική εφαρμογή ασκήσεων σταθεροποίησης της οσφύς και κρουστικού υπερήχου (radial Extracorporeal Shock Wave Therapy, rESWT) σε 30 ασθενείς με χρόνια πόνο στην οσφύ λόγω ριζοπάθειας, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ισοάριθμες ομάδες. Στις δύο ομάδες ασθενών εφαρμόστηκαν ασκήσεις σταθεροποίησης της οσφύς και κρουστικός υπερήχος, ενώ μόνο στην πρώτη εφαρμόστηκαν επιπρόσθετα και τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού. Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 12 συνεδρίες σε διάστημα 6 εβδομάδων. Οι μετρήσεις για την ένταση του πόνου έγιναν με την κλίμακα NPRS τρεις φορές στη συνολική διάρκεια της έρευνας, η πρώτη πριν την έναρξη των θεραπειών, η δεύτερη στο μέσο αυτών και η τελευταία στο τέλος του θεραπευτικού προγράμματος. Η πρώτη ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου από την έναρξη μέχρι το μέσο της θεραπείας ($M_{diff}=1.6$, $p<0.001$), από την έναρξη μέχρι τη λήξη της ($M_{diff}=4.67$, $p<0.001$) και από το μέσο έως τη λήξη της ($M_{diff}=3.07$, $p<0.001$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη δεύτερη ομάδα από την έναρξη μέχρι το μέσο της θεραπείας ($M_{diff}=1.07$, $p<0.01$), από την έναρξη μέχρι τη λήξη της ($M_{diff}=3.33$, $p<0.01$) και από το μέσο έως τη λήξη της ($M_{diff}=2.26$, $p<0.01$). Για το

διάστημα από την έναρξη έως τη λήξη των θεραπειών, με βάση τη σύγκριση των ευρημάτων φάνηκε πως η πρώτη ομάδα παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση της έντασης του πόνου σε σχέση με τη δεύτερη.

Μία άλλη μελέτη ιδίων δοκιμαζόμενων από τους Poluan *et al* [17] είχε στόχο τον προσδιορισμό της επίδρασης των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού στο επίπεδο του πόνου σε ασθενείς με οσφυαλγία μυογενούς αιτιολογίας. Στο δείγμα εντάχθηκαν 20 ασθενείς οι οποίοι δέχτηκαν τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού με βάση τη θέση της δοκιμασίας slump σε 6 συνεδρίες. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με την κλίμακα VAS, κατά την έναρξη, στο ενδιάμεσο και στο τέλος του θεραπευτικού προγράμματος. Παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου από την έναρξη έως το μέσο του προγράμματος ($M_{diff}=9.2$, $p<0.001$) και από την έναρξη έως τη λήξη του ($M_{diff}=21.6$, $p<0.001$).

Σε μία έρευνα των Thomas και Hotwani [18] μελετήθηκε η επίδραση της διαλείπουσας έλξης της λεκάνης με ή χωρίς την εφαρμογή τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού από τον ίδιο τον ασθενή στην ένταση του πόνου σε 74 ασθενείς με οσφυαλγία λόγω ριζοπάθειας, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ισοάριθμες ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε αποκλειστικά διαλείπουσα έλξη λεκάνης και η δεύτερη διαλείπουσα έλξη λεκάνης σε συνδυασμό με τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού, ενώ οι θεραπείες διήρκησαν 2 εβδομάδες. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε πριν την έναρξη και μετά το τέλος του θεραπευτικού προγράμματος με την κλίμακα VAS. Η πρώτη

ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($M_{diff}=27.3mm$, $p<0.001$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη δεύτερη ομάδα ($M_{diff}=38.1mm$, $p<0.001$). Με βάση τη σύγκριση των ευρημάτων φάνηκε πως η δεύτερη ομάδα παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση της έντασης του πόνου σε σύγκριση με την πρώτη.

Τέλος, μία παρόμοια πρόσφατη έρευνα πραγματοποιήθηκε από τους Kurtetal [19] και είχε σκοπό τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της ηλεκτροθεραπείας και της κινητοποίησης νευρικού ιστού στα επίπεδα του πόνου σε οσφυαλγικούς ασθενείς. Συμμετείχαν συνολικά 41 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, των 20 και των 21 ατόμων. Το 80% του δείγματος ανέφερε χρόνιο οσφυϊκό πόνο και το υπόλοιπο 20% οξύ πόνο. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας έλαβαν κινητοποίηση νευρικού ιστού και εκτέλεσαν ενεργητική έκταση γόνατος και ραχιαία κάμψη ποδοκνημικής από τη θέση της δοκιμασίας slump. Στη δεύτερη ομάδα πραγματοποιήθηκε ηλεκτροθεραπεία, χρησιμοποιήθηκαν ζεστά επιθέματα, διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός TENS και υπέρηχος. Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 15 συνεδρίες σε χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε στην αρχή και στο τέλος του θεραπευτικού προγράμματος με την κλίμακα VAS. Η πρώτη ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($M_{diff}=2.89$, $p<0.05$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη δεύτερη ομάδα ($M_{diff}=1.68$, $p<0.05$). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα

ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από τη δεύτερη ($M_{diff}=1.21$, $p<0.05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΙΚΑΝΟΤΗΤΑ

Ομοίως με την ένταση του πόνου, η αρθρογραφία προσφέρει ένα σημαντικό αριθμό μελετών που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της κινητοποίησης νευρικού ιστού στην λειτουργική ανικανότητα των ασθενών με οσφυαλγία (Πίνακας 1). Οι έρευνες αυτές, έχουν επίσης μελετήσει και τις μεταβολές στην ένταση του πόνου και έχουν ήδη αναφερθεί και παραπάνω. Ωστόσο στην συνέχεια αναλύονται τα αποτελέσματά τους σχετικά με τη λειτουργική ανικανότητα των ασθενών με οσφυαλγία.

Στην μελέτη της Sahar [10], το επίπεδο ανικανότητας των ασθενών με οσφυαλγία αξιολογήθηκε με τον τροποποιημένο δείκτη ανικανότητας Oswestry (modified Oswestry Disability Index, m-ODI) τόσο πριν όσο και μετά τις παρεμβάσεις. Όσον αφορά την ομάδα στην οποία εφαρμόστηκαν τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης στην οσφύ και ειδικές ασκήσεις, παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας ($p<0.05$), καθώς μετά την εφαρμογή θεραπείας ο μέσος όρος της βαθμολογίας των ασθενών στο m-ODI ήταν $28,4\pm 6,87$. Οι ασθενείς που ακολούθησαν το ίδιο πρόγραμμα σε συνδυασμό με τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού παρουσίασαν επίσης στατιστικώς σημαντική βελτίωση ($p<0.05$), καθώς μετά την εφαρμογή θεραπείας ο μέσος όρος της βαθμολογίας τους στο m-ODI ήταν

23,9±4,9. Ωστόσο, η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα που δέχτηκε τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από της άλλης ομάδας (Mdiff=4.5, $p<0.01$).

Στην έρευνα των Colakovic και Andic [11], χρησιμοποιήθηκε μία κλίμακα λειτουργικότητας για την αξιολόγηση του δείγματος, σύμφωνα με την οποία η βαθμολογία 0 αντιστοιχεί σε αμετάβλητη κατάσταση, η βαθμολογία 2 σε ελάχιστη βελτίωση, η βαθμολογία 3 σε ικανοποιητική λειτουργική βελτίωση, η βαθμολογία 4 σε καλή βελτίωση και ικανοποιητική λειτουργική αποκατάσταση, η βαθμολογία 5 σε καλή αποκατάσταση, η βαθμολογία 6 σε διακοπή της θεραπείας και τέλος η βαθμολογία 7 σε ανάγκη για περαιτέρω ιατρική περίθαλψη. Το 46,6% των ασθενών που δέχτηκαν νευρική κινητοποίηση και κινησιοθεραπεία και το 33,3% αυτών που έλαβαν αποκλειστικά κινησιοθεραπεία βαθμολογήθηκαν με 4 με βάση την παραπάνω κλίμακα. Επομένως, φάνηκε πως η λειτουργική ικανότητα των ασθενών της ομάδας που δέχτηκε νευρική κινητοποίηση και κινησιοθεραπεία βελτιώθηκε περισσότερο από αυτή της άλλης ομάδας.

Στη μελέτη του Waleed [12] η λειτουργικότητα αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο ODI. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της ομάδας που δέχτηκε τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού (Mdiff=18.8, $p<0.05$). Στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας φάνηκε και στους ασθενείς που

δέχτηκαν τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης της οσφύος (Mdiff=22.14, $p<0.05$). Ωστόσο, η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα που δέχτηκε τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης της οσφύος ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από της ομάδας που δέχθηκε τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού (Mdiff=3.34, $p<0.01$).

Οι Sharma και Sheth [14] αξιολόγησαν την ανικανότητα με την κλίμακα ODI. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της ομάδας που έλαβε συντηρητική και νευροδυναμική θεραπεία (Mdiff=2.4, $p<0.05$). Για την ομάδα που δέχτηκε αποκλειστικά συντηρητική θεραπεία δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών μετά την εφαρμογή του θεραπευτικού προγράμματος (Mdiff=0.66, $p>0.05$). Η λειτουργικότητα μετά τη θεραπεία παρουσίασε στατιστικώς σημαντικότερη βελτίωση στην ομάδα που έλαβε συντηρητική και νευροδυναμική θεραπεία (Mdiff=1.74, $p<0.05$).

Στην έρευνα των Mustofa *et al* [15] χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο ODI για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της ομάδας που έλαβε θεραπεία μέσω ασκήσεων McKenzie, τεχνικών Maitland, υπέρυθρη ακτινοβολία και νευρική κινητοποίηση ισχιακού νεύρου (Mdiff=30.51, $p<0.05$). Για την ομάδα που δέχτηκε το ίδιο θεραπευτικό πρόγραμμα χωρίς την νευρική κινητοποίηση του ισχιακού νεύρου παρατηρήθηκε επίσης στατιστικώς σημαντική

βελτίωση της ανικανότητας ($M_{diff}=9.81$, $p<0.05$). Ωστόσο, η βελτίωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε και νευρική κινητοποίηση ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη ($M_{diff}=20.7$, $p<0.05$).

Στη μελέτη του Alatawi [16] η λειτουργικότητα των ασθενών αξιολογήθηκε 3 φορές με το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο ανικανότητας Oswestry (MODQ). Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών που δέχτηκαν ασκήσεις σταθεροποίησης της οσφύς, κρουστικό υπέρηχο και τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού, για τα διαστήματα από την έναρξη μέχρι το μέσο της θεραπείας ($M_{diff}=12.59$, $p<0.001$), από την έναρξη μέχρι τη λήξη της ($M_{diff}=17.04$, $p<0.001$) και από το μέσο της έως τη λήξη της ($M_{diff}=4.45$, $p<0.001$). Στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας παρατηρήθηκε και στους ασθενείς που δέχτηκαν αποκλειστικά ασκήσεις σταθεροποίησης της οσφύς και κρουστικό υπέρηχο, αλλά μόνο για το διάστημα από την έναρξη έως τη λήξη του θεραπευτικού προγράμματος ($M_{diff}=5.46$, $p<0.01$). Για τα διαστήματα από την έναρξη μέχρι το μέσο της θεραπείας ($M_{diff}=3.2$, $p>0.05$) και από το μέσο της έως τη λήξη της ($M_{diff}=2.26$, $p>0.05$) δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας. Για το διάστημα από την έναρξη έως τη λήξη των θεραπειών, φάνηκε πως η πρώτη ομάδα παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργικής ανικανότητας σε σχέση με τη δεύτερη.

Οι Thomas και Hotwani [18] χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο ODI για

την αξιολόγηση της λειτουργικής ανικανότητας των ασθενών. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της ομάδας που έλαβε αποκλειστικά διαλείπουσα έλξη λεκάνης ($M_{diff}=12.42$, $p<0.001$). Στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας φάνηκε και στους ασθενείς που δέχτηκαν διαλείπουσα έλξη λεκάνης σε συνδυασμό με τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού ($M_{diff}=25$, $p<0.001$). Ωστόσο, η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα που δέχτηκε διαλείπουσα έλξη λεκάνης σε συνδυασμό με τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού με βάση τα ευρήματα ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με της ομάδας που έλαβε αποκλειστικά διαλείπουσα έλξη λεκάνης ($M_{diff}=12.58$, $p<0.05$).

Τέλος, στην έρευνα των Kurt *et al* [19] χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα ODI για τον έλεγχο της λειτουργικής ανικανότητας των ασθενών. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας της ομάδας όπου εφαρμόστηκε κινητοποίηση νευρικού ιστού, ενεργητική έκταση γόνατος και ραχιαία κάμψη ποδοκνημικής από τη θέση της δοκιμασίας slump ($M_{diff}=24.9$, $p<0.05$). Στατιστικώς σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε και στους ασθενείς που έλαβαν ηλεκτροθεραπεία, ζεστά επιθέματα και διαδερμικό ηλεκτρικό νευρικό ερεθισμό TENS ($M_{diff}=14.46$, $p<0.05$). Η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα που δέχτηκε κινητοποίηση νευρικού ιστού, ενεργητική έκταση γόνατος και ενεργητική ραχιαία κάμψη ποδοκνημικής ήταν στατιστικώς σημαντικά

μεγαλύτερη από της άλλης ομάδας (Mdiff=10.44, $p<0.05$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μεταξύ των ερευνών που συγκεντρώθηκαν εντοπίστηκαν διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά του δείγματος, δηλαδή την ηλικία και το φύλο των συμμετεχόντων, τη χρονιότητα της οσφυαλγίας (οξεία ή χρόνια) και την αιτιολογία της, τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αξιολόγηση, τον αριθμό των συνεδριών, το συνολικό διάστημα διάρκειας της θεραπείας και τις θεραπευτικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν σε κάθε ομάδα ασθενών. Η ένταση του πόνου εξετάστηκε σε όλες τις έρευνες που μελετήθηκαν [10-19] και βρέθηκε και στις 10 από αυτές ότι μετά την εφαρμογή τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού παρουσιάζεται στατιστικώς σημαντικά βελτιωμένη. Η λειτουργική ικανότητα των οσφυαλγικών ασθενών παρουσίασε επίσης στατιστικώς σημαντική βελτίωση και στις 8 έρευνες [10-12,14-16,18,19] στις οποίες αξιολογήθηκε. Από τα ευρήματα προέκυψε ακόμη πως οι τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού είτε ως αποκλειστική θεραπεία [12,13,17,19] είτε συνδυαστικά με κάποια άλλη μέθοδο [10,11,14-16,18] είναι αποτελεσματικότερες στη βελτίωση των συμπτωμάτων σε σχέση με άλλες μεθόδους που δεν περιλαμβάνουν εφαρμογή νευροδυναμικής θεραπείας. Τη μόνη εξαίρεση αποτελεί η μελέτη του Waleed [12], από την οποία προέκυψε πως οι τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης της οσφύος ήταν

αποτελεσματικότερες από τις τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού.

Οι τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού περιλαμβάνουν ένα σύνολο μεθόδων που έχουν σχεδιαστεί για να αποκαταστήσουν την πλαστικότητα του νευρικού συστήματος και την ικανότητα του νευρικού ιστού να τίθεται υπό τάση παρέχοντας ταυτόχρονα ανακούφιση από πόνο και λειτουργική βελτίωση σε νευρομυοσκελετικές διαταραχές. Μέσω αυτών γίνεται προσπάθεια αποκατάστασης της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ της κίνησης των νευρικών ιστών και του μηχανικού περιβάλλοντος, οδηγώντας σε μείωση των ενδογενών πιέσεων στο νευρικό ιστό και προωθώντας τη βέλτιστη φυσιολογική λειτουργία του. Στα οφέλη εφαρμογής αυτής της μεθόδου ενδεχομένως περιλαμβάνεται η διευκόλυνση της ολίσθησης των νεύρων, η αποφυγή της νευρικής παγίδευσης και της διασποράς επιβλαβών ουσιών, η αυξημένη νευρική αιμάτωση και η βελτίωση της αξονικής μεταφοράς των νευρικών ώσεων. Τα παραπάνω αποτελούν τους αιτιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους βασίζεται η νευροδυναμική θεραπεία [7].

Τα συμπεράσματα της παρούσας ανασκόπησης έρχονται σε συμφωνία με τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης των Basson *et al* [20]. Στην έρευνα αυτή [20] μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού σε ενήλικες ασθενείς με νευρομυοσκελετικά προβλήματα, όπως η οσφυαλγία με ακτινοβολούμενο πόνο στα κάτω άκρα, η αυχεναλγία με αναφερόμενο πόνο στα άνω άκρα και το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Σε

όλες τις μελέτες που αφορούσαν την οσφυαλγία υπήρχε μία ομάδα ασθενών όπου εφαρμόστηκε κινητοποίηση νευρικού ιστού η οποία περιλάμβανε είτε ενεργητικές και παθητικές τεχνικές ολίσθησης και τάσης είτε τεχνικές ανοίγματος στην περιοχή της οσφύς. Πριν την έναρξη και μετά το τέλος της θεραπείας αξιολογήθηκαν ο πόνος και η λειτουργικότητα των ασθενών. Μετά από μετά-ανάλυση φάνηκε ότι κάθε είδος νευροδυναμικής θεραπείας που εφαρμόστηκε είχε θετική επίδραση στον πόνο και τη λειτουργικότητα σε ασθενείς με οσφυαλγία, όταν συγκρίθηκε με φυσικά μέσα, ασκήσεις ή τεχνικές κινητοποίησης της οσφύς. Ωστόσο, στην συστηματική ανασκόπηση των Basson *et al* [20] το δείγμα περιλάμβανε ασθενείς με ανομοιογενή νευρομυοσκελετικά προβλήματα, σε αντίθεση με την παρούσα ανασκόπηση όπου συγκεντρώθηκαν μελέτες στις οποίες εξετάζονταν αποκλειστικά οσφυαλγικοί ασθενείς.

Μία άλλη παρόμοια συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε από τους Neto *et al* [7] οι οποίοι εξέτασαν την αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού στο κάτω τεταρτημόριο του σώματος, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με οσφυαλγία. Στις μελέτες που περιλήφθηκαν χρησιμοποιούνταν τεχνικές τάσης, ολίσθησης ή συνδυασμός αυτών και αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητά τους στον πόνο και στην λειτουργικότητα. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού είτε πραγματοποιήθηκαν μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες οδήγησαν σε μείωση του πόνου και βελτίωση της λειτουργικότητας σε άτομα με οσφυαλγία,

ερχόμενη σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης. Σε αντίθεση όμως με την παρούσα ανασκόπηση, όπου περιλήφθηκαν έρευνες αποκλειστικά με οσφυαλγικούς ασθενείς, στις μελέτες που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση των Neto *et al* [7] συμπεριλήφθηκαν μελέτες που περιλάμβαναν και υγιή άτομα. Οι διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες σε κάθε ανασκόπηση, τα διαφορετικά κριτήρια επιλογής και το γεγονός ότι από την δημοσίευση των συστηματικών ανασκοπήσεων των Neto *et al* [7] και των Basson *et al* [20] έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές νέες μελέτες καθιστά τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης σχετικά καινοτόμα και μπορούν να λειτουργήσουν συμπληρωματικά των άλλων ανασκοπήσεων.

Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει την κινητοποίηση νευρικού ιστού ως μία αποτελεσματική παρέμβαση για τη μείωση του πόνου και της ανικανότητας σε ασθενείς με οσφυαλγία. Οι τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού μπορούν να έχουν θετικές επιδράσεις ως μονοθεραπεία, ωστόσο για καλύτερα αποτελέσματα θα πρέπει να συνδυάζονται και με άλλες μεθόδους σε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα αποκατάστασης. Οι έρευνες που αναλύθηκαν συστήνουν την αξιοποίηση των θέσεων δύο δοκιμασιών, της δοκιμασίας άρσης τεταμένου σκέλους (SLR) και της δοκιμασίας slump, οι οποίες ενδείκνυνται για τη θεραπεία των οσφυαλγικών ασθενών. Ακόμη, σε ορισμένες περιπτώσεις που κρίνεται ωφέλιμο από τον θεραπευτή, μπορεί να γίνει και συνδυασμός διαφορετικών νευροδυναμικών τεχνικών μεταξύ τους, όπως τεχνικές ολίσθησης και τάσης ή τεχνικές ανοίγματος και κλεισίματος.

Στην πλειοψηφία των ερευνών σε αυτή την ανασκόπηση υποστηρίζεται ότι μπορεί να υπάρξει βελτίωση των συμπτωμάτων μέσα σε χρονικό διάστημα 3-4 εβδομάδων θεραπείας.

Η έρευνα στον τομέα της επίδρασης των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού σε ασθενείς με οσφυαλγία μπορεί να εξελιχθεί με διάφορους τρόπους στο μέλλον. Ορισμένες προτάσεις περιλαμβάνουν την πραγματοποίηση μελετών με μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος καθώς και την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού σε μεγαλύτερο βάθος χρόνου. Σημαντικό θα

ήταν επίσης να μελετηθούν διαφορετικοί παράμετροι εφαρμογής των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού όπως η συχνότητα των συνεδριών και η διάρκεια εφαρμογής τους. Χρήσιμο ακόμη θα ήταν να μελετηθούν οι ίδιες τεχνικές σε άλλους πληθυσμούς κλινικού ενδιαφέροντος και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες καθώς και η πραγματοποίηση περισσότερων μελετών σε ασθενείς με οξεία οσφυαλγία για τους οποίους η αρθρογραφία είναι περιορισμένη. Ανάλογα ευρήματα μπορούν να οδηγήσουν σε βαθύτερη γνώση της αποτελεσματικότητας αυτών των τεχνικών και σε συνεπακόλουθη καλύτερη λήψη κλινικών αποφάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Violante FS, Mattioli F, Bonfiglioli R. Low-back pain. *HandbClinNeurol*. 2015;131:397-410.
2. Koes BW, Van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006; 332(7555):1430-1434.
3. Allegri M, Montella S, Salici F, Valente A, Marchesini M, Compagnone C, Baciarello M, Manfredini ME, Fanelli G. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Res*. 2016; 5:1530.
4. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Woolf A. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*. 2018; 391(10137):2356–2367.
5. Κοτζαηλίας ΔΑ. Φυσικοθεραπεία σε παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος. 1η εκδ. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων & Περιοδικών; 2016.
6. Shacklock M. *Clinical Neurodynamics: A new system of musculoskeletal treatment*. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier; 2005.
7. Neto T, Freitas SR, Marques M, Gomez L, Andrade R, Oliveira R. Effects of lower body quadrant neural mobilization in healthy and low back pain populations: A systematic review and meta-analysis. *MusculoskeletalSciPract*. 2017; 27:14-22.
8. Efsthathiou MA, Stefanakis M, Savva C, Giakas G. Effectiveness of neural mobilization in patients with spinal radiculopathy: A critical review. *J BodywMovTher*. 2015; 19(2):205–212.
9. Nee RJ, Jull GA, Vincenzino B, Coppieters MW. The Validity of Upper-Limb Neurodynamic Tests for Detecting Peripheral Neuropathic Pain. *JOSPT*. 2012; 42(5):413–424.

10. Sahar MA. Efficacy of Neural Mobilization in Treatment of Low Back Dysfunctions. *Journal of American Science*. 2011; 7(4):566-573.
11. Colakovic H, Andic D. Effects of neural mobilization on pain, straight leg raise test and disability in patients with radicular low back pain. *Journal of Health Sciences*. 2013;3(2):109-112.
12. Waleed SEM. Effect of Neural Mobilization Versus Spinal Manipulation in Patients with Radicular Chronic Low Back Pain. *European Journal of Scientific Research*. 2015; 131(1):122-132.
13. Tambekar N, Sabnis S, Phadke A, Bedekar N. Effect of Butler's neural tissue mobilization and Mulligan's bent leg raise on pain and straight leg raise in patients of low back ache. *J BodywMovTher*. 2015;20(2):280-285.
14. Sharma SS, Sheth MS. Effect of neurodynamic mobilization on pain and function in subjects with lumbosacral radiculopathy. *Medicine Science International Medical Journal*. 2018; 7(1):5-8.
15. Mustofa KSM, Lamia SI, Karim R, Islam N, Bayzid B, Sajib S. Effectiveness of Neural Mobilization for the Treatment of Radiating Low Back Pain. *JOP*. 2019;2(1):1-11.
16. Alatawi SW. Effectiveness of neural mobilization in the management of chronic low back pain with radiculopathy: a randomized controlled trial. *IJPHY*. 2019; 6(5):217-223.
17. Poluan WY, Aras D, Rini I. Effect of neural mobilization on pain level changes among myogenic low back pain patients. *JPCS*. 2020; 1-4.
18. Thomas S, Hotwani R. Effectiveness of intermittent pelvic traction with and without self neural tissue mobilization in lumbar radiculopathy. *IJPR*. 2019; 7(3):3069-3076.
19. Kurt V, Aras O, Buker N. Comparison of conservative treatment with and without neural mobilization for patients with low back pain: A prospective, randomized clinical trial. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2020; 9(14):1-7.
20. Basson A, Olivier B, Ellis R, Coppieters M, Stewart A, Mudzi W. The Effectiveness of Neural Mobilization for Neuromusculoskeletal Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2017; 47(9):593-615.

Πίνακας Ι. Ευρήματα ερευνών στις οποίες μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των τεχνικών κινητοποίησης νευρικού ιστού στον πόνο και στη λειτουργική ανικανότητα σε ασθενείς με οσφυαλγία.

ΕΡΕΥΝΑ	ΔΕΙΓΜΑ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Sahar (2011) [10]	60 ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία Α/Θ: 22/38 30-60 ετών 1 ^η ομάδα: 30 άτομα, ηλικία 44,2±6,16 έτη 2 ^η ομάδα: 30 άτομα, ηλικία 42,93±5,73 έτη <u>m-ODI</u> >10%	<u>1^η ομάδα</u> 5 λεπτά προθέρμανση στην αρχή της θεραπείας. Τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης της οσφύς (οπισθοπρόσθια κινητοποίηση III και IV βαθμού). Κινησιοθεραπεία (άρσεις λεκάνης, βαθιά καθίσματα) 2 σετ 10 επαναλήψεων για κάθε άσκηση. (6 συνεδρίες, 3 εβδομάδες) <u>2^η ομάδα</u> 5 λεπτά προθέρμανση στην αρχή της θεραπείας. Τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης της οσφύς (οπισθοπρόσθια κινητοποίηση III και IV βαθμού). Κινησιοθεραπεία (άρσεις λεκάνης, βαθιά καθίσματα) 2 σετ 10 επαναλήψεων για κάθε άσκηση. Ασκήσεις νευρικής τάσης από θέση SLR με βάση τους Butler&Jones (5 επαναλήψεις διάρκειας 30 δευτερολέπτων έκαστη). (6 συνεδρίες, 3 εβδομάδες)	NPRS, m-ODI	<u>Πόνος</u> Όσον αφορά την 1 ^η ομάδα, παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($p<0.05$) καθώς μετά την εφαρμογή θεραπείας ο μέσος όρος της βαθμολογίας των ασθενών στην NPRS ήταν 3,03±1,88. Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου ($p<0.05$) παρουσιάστηκε και στη 2 ^η ομάδα, όπου μετά την εφαρμογή θεραπείας ο μέσος όρος της βαθμολογίας των ασθενών στην NPRS ήταν 1,83±1,83. Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στη 2 ^η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από την 1 ^η ($M_{diff}=1.2$, $p<0.01$). <u>Ανικανότητα</u> Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους ασθενείς της 1 ^{ης} ομάδας παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση ($M_{diff}=28.4$, $p<0.05$). Οι ασθενείς της 2 ^{ης} ομάδας παρουσίασαν επίσης στατιστικώς σημαντική βελτίωση ($M_{diff}=23.9$, $p<0.05$). Ωστόσο, η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στην 2 ^η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από της 1 ^{ης} ομάδας ($M_{diff}=4.5$, $p<0.01$).

Colakovic και Andic (2013) [11]	60 ασθενείς με ριζιτικό πόνο στην οσφυ A/Θ: 27/33 32-60 ετών 1^η ομάδα: 30 άτομα, ηλικία 42,3±6 έτη, VAS 8.77±0.86 2^η ομάδα: 30 άτομα, ηλικία 43,1±6,4 έτη, VAS 8.95±0.85	<u>1^η ομάδα</u> Νευρικές ολισθήσεις από θέση SLR (3 σετ των 10 επαναλήψεων). Ασκήσεις οσφυϊκής σταθεροποίησης με βάση τον Kabath. (12 συνεδρίες, 4 εβδομάδες - 3 συνεδρίες την εβδομάδα) <u>2^η ομάδα</u> Ενεργητικές ασκήσεις οσφύος & κάτω άκρων. Ασκήσεις οσφυϊκής σταθεροποίησης με βάση τον Kabath. (12 συνεδρίες, 4 εβδομάδες - 3 συνεδρίες την εβδομάδα)	VAS, κλίμακα αξιολόγησης της λειτουργικότητας	<u>Πόνος</u> Η 1^η ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου (Mdiff=7.61, p<0.001). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη 2^η ομάδα (Mdiff=6.7, p<0.001). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στην 1^η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από τη 2^η (Mdiff=0.91, p<0.05). <u>Ανικανότητα</u> Το 46.6% των ασθενών της 1^{ης} ομάδας και το 33.3% της 2^{ης} βαθμολογήθηκαν με 4 με βάση την παραπάνω κλίμακα. Επομένως, φάνηκε πως η λειτουργική ικανότητα των ασθενών της 1^{ης} ομάδας βελτιώθηκε περισσότερο από αυτών της 2^{ης} ομάδας.
--	---	--	--	--

Waleed (2015) [12]	60 ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία παρουσία ριζοπάθειας (O5-I1) > 3 μήνες Α/Θ 30-50 ετών 1 ^η ομάδα: 30 άτομα, ηλικία 44,2±6,16 έτη, VAS 7.96±1.42 2 ^η ομάδα: 30 άτομα, ηλικία 42,93±5,73 έτη, VAS 8±1.08	<u>1^η ομάδα</u> Τεχνικές νευρικής τάσης και ολίσθησης από θέση SLR και slump (3 φορές την εβδομάδα, 6 εβδομάδες) <u>2^η ομάδα</u> Τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης της οσφύς V βαθμού κατά Maitland (3-4 επαναλήψεις κάθε χειρισμού, 30-60s ξεκούραση μεταξύ των χειρισμών) (3 φορές την εβδομάδα, 6 εβδομάδες)	VAS, ODI	<u>Πόνος</u> Η 1 ^η ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου (Mdiff=4.93, p<0.05). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη 2 ^η ομάδα (Mdiff=6.17, p<0.05). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στη 2 ^η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από την 1 ^η (Mdiff=1.24, p<0.01). <u>Ανικανότητα</u> Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της 1 ^{ης} ομάδας (Mdiff=18.8, p<0.05). Στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας φάνηκε και στους ασθενείς της 2 ^{ης} ομάδας (Mdiff=22.14, p<0.05). Ωστόσο, η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στη 2 ^η ομάδα που δέχτηκε τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης της οσφύς ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από της 1 ^{ης} ομάδας (Mdiff=3.34, p<0.01).
---------------------------	---	--	----------	---

Tambekar et al (2015) [13]	31 ασθενείς με οσφυαλγία παρουσία ριζοπάθειας με ακτινοβολο ύμενο πόνο στο κάτω άκρο (πάνω από το γόνατο) ≤ 1 μήνα A/Θ: 16/15 >18 ετών 1^η ομάδα: 16 άτομα, ηλικία 34,06$\pm$8,28 έτη, VAS 3.68$\pm$1.25 cm 2^η ομάδα: 15 άτομα, ηλικία 32,26$\pm$4,81 έτη, VAS 4$\pm$0.75 cm	<u>1^η ομάδα</u> Κινητοποίηση κατά Mulligan (3 επαναλήψεις) <u>2^η ομάδα</u> Κινητοποίηση νευρικού ιστού σύμφωνα με τον Butler - Τεχνικές νευρικής ολίσθησης και τάσης (διατήρηση για 10s, 3 επαναλήψεις)	VAS	<u>Πόνος</u> Από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση των επιπέδων του πόνου των ασθενών της 1ης (Mdiff=1.31, $p<0.05$) και της 2ης ομάδας (Mdiff=1.87, $p<0.05$). Για το διάστημα από την έναρξη της θεραπείας έως το follow-up δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση του πόνου στην 1η (Mdiff=0.25, $p>0.05$) και στη 2η ομάδα (Mdiff=0.2, $p>0.05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου μεταξύ των δύο ομάδων για τα διαστήματα από την έναρξη έως τη λήξη της θεραπείας (Mdiff=0.39, $p>0.05$) και από την έναρξη της θεραπείας έως το follow-up (Mdiff=0.05, $p>0.05$).
--	---	---	------------	---

Sharma και Sheth (2018) [14]	24 ασθενείς με οσφυαλγία > 3 εβδομάδες A/Θ: 11/13 25-50 ετών <u>1η ομάδα</u> 12 άτομα, ηλικία 38,50±5,73 έτη, NPRS κατά την ηρεμία 2.58±1.00, NPRS κατά τη δραστηριότητα 6.34±1.16, m-ODI 41.67±2.67 <u>2η ομάδα</u> 12 άτομα, ηλικία 37,55±7,59 έτη, NPRS κατά την ηρεμία 2.42±1.24, NPRS κατά τη δραστηριότητα 5.83±1.47, m-ODI 41.33±3.23	<u>1η ομάδα</u> Εφαρμογή ζεστών επιθεμάτων στην περιοχή της οσφύς από πρηνή κατάκλιση για 10min Ασκήσεις οσφυϊκής σταθεροποίησης (10 επαναλήψεις) Ισομετρικές ασκήσεις οσφύς (10 επαναλήψεις) Τεχνικές νευρικής ολίσθησης και τάσης από θέση SLR (6 συνεδρίες, καθημερινά) <u>2η ομάδα</u> Εφαρμογή ζεστών επιθεμάτων στην περιοχή της οσφύς από πρηνή κατάκλιση για 10min Ασκήσεις οσφυϊκής σταθεροποίησης (10 επαναλήψεις) Ισομετρικές ασκήσεις οσφύς (10 επαναλήψεις) (6 συνεδρίες, καθημερινά)	NPRS, m-ODI	<u>Πόνος</u> Η 1η ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου κατά την ηρεμία (Mdiff=1.13, p<0.05) και κατά τη δραστηριότητα (Mdiff=2.7, p<0.05). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη 2η ομάδα όσον αφορά τον πόνο κατά την ηρεμία (Mdiff=0.34, p<0.05) και κατά τη δραστηριότητα (Mdiff=1.13, p<0.05). Ο πόνος κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας μετά τη θεραπεία παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην 1η ομάδα έναντι της 2ης (p<0.05), ενώ ο πόνος κατά την ηρεμία δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (p>0.05). <u>Ανικανότητα</u> Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της 1ης ομάδας (Mdiff=2.4, p<0.05). Για τη 2η ομάδα δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών μετά την εφαρμογή του θεραπευτικού προγράμματος (Mdiff=0.66, p>0.05). Η λειτουργικότητα μετά τη θεραπεία παρουσίασε στατιστικώς σημαντικότερη βελτίωση στην 1η ομάδα (Mdiff=1.74, p<0.05).
-------------------------------------	--	--	--------------------	---

Mustofa et al (2019) [15]	14 ασθενείς με οσφυαλγία και ακτινοβολο ύμενο πόνο στο Κ.Α. A/Θ: 10/4 18-60 ετών <u>1η ομάδα</u> 7 άτομα, Μ.Ο. ηλικίας 42 έτη, NPRS 6.42 <u>2η ομάδα</u> 7 άτομα, Μ.Ο. ηλικίας 45 έτη, NPRS 6.14	<u>1η ομάδα</u> Ασκήσεις McKenzie (10 επαναλήψεις έκαστη). Τεχνικές οσφυϊκής κινητοποίησης κατά Maitland I-IV βαθμού (5min). Εφαρμογή υπέρυθρης ακτινοβολίας (10min). Τεχνικές μαλακών μορίων - εν τω βάθει εγκάρσια ανάτριψη, θωπείες (3 min). Ασκήσεις νευρικής κινητοποίησης - κινητοποίηση ισχιακού νεύρου μέσω των κλάδων του (κνημιαίο και περονιαίο νεύρο) πραγματοποιήθηκαν με τους ασθενείς χαλαρούς σε ύπτια θέση, με τα πόδια σταυρωμένα και τα χέρια στο πλάι, ο κορμός και τα ισχία ήταν σε ουδέτερη θέση (5 επαναλήψεις) (5 συνεδρίες, 2 εβδομάδες) <u>2η ομάδα</u> Ασκήσεις McKenzie (10 επαναλήψεις έκαστη). Τεχνικές οσφυϊκής κινητοποίησης κατά Maitland I-IV βαθμού (5 min). Εφαρμογή υπέρυθρης ακτινοβολίας (10 min). Τεχνικές μαλακών μορίων - εν τω βάθει εγκάρσια ανάτριψη, θωπείες (3 min). (5 συνεδρίες, 2 εβδομάδες)	NPRS, ODI	<u>Πόνος</u> Η 1η ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου (Mdiff=4.28, p<0.05). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη 2η ομάδα (Mdiff=2.57, p<0.05). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στην 1η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από τη 2η (Mdiff=1.71, p<0.05). <u>Ανικανότητα</u> Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της 1ης ομάδας (Mdiff=30.51, p<0.05). Για τη 2η ομάδα παρατηρήθηκε επίσης στατιστικώς σημαντική βελτίωση της ανικανότητας (Mdiff=9.81, p<0.05). Η λειτουργικότητα μετά τη θεραπεία παρουσίασε στατιστικώς σημαντικότερη βελτίωση στην 1η ομάδα σε σχέση με τη 2η ομάδα (Mdiff=20.7, p<0.05).
---	---	---	------------------	--

Alatawi (2019) [16]	30 ασθενείς με χρόνιο πόνο στην οσφυ	<u>1η ομάδα</u> Ασκήσεις οσφυϊκής σταθεροποίησης:	NPRS, MODQ	<u>Πόνος</u>
	Α/Θ >18 ετών	Διατάσεις των ισχίων μέχρι το επίπεδο του στήθους, διατάσεις αποειδούς και οπίσθιων μηριαίων από ύπτια θέση, διατάσεις στροφών της οσφυϊκής μοίρας και του κατώτερου τμήματος του κορμού καθώς και άρσεις λεκάνης.		Η 1η ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου από την έναρξη μέχρι το μέσο της θεραπείας (Mdiff=1.6, p<0.001), από την έναρξη μέχρι τη λήξη της (Mdiff=4.67, p<0.001) και από το μέσο έως τη λήξη της (Mdiff=3.07, p<0.001). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη 2η ομάδα από την έναρξη μέχρι το μέσο της θεραπείας (Mdiff=1.07, p<0.01), από την έναρξη μέχρι τη λήξη της (Mdiff=3.33, p<0.01) και από το μέσο έως τη λήξη της (Mdiff=2.26, p<0.01).
	<u>1η ομάδα</u> 15 άτομα, ηλικία 52,27±14,30 έτη, NPRS 6.47±1.06, MODQ 43.71±3.16	Κρουστικός υπέρηχος στην περιοχή της οσφύς με τους ασθενείς σε πρηνή κατάκλιση. Εκτελέστηκαν 2 χιλιάδες χτυπήματα (7/1s με συχνότητα 5 Hz και ενέργεια 0.10 mJ/mm ²).		<u>Ανικανότητα</u>
	<u>2η ομάδα</u> 15 άτομα, ηλικία 54,87±14,53 έτη, NPRS 6.20±0.78, MODQ 44.66±4.58	Τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού από τον φυσικοθεραπευτή και από τον ίδιο τον ασθενή: Ασκήσεις ολίσθησης και τάσης από τη θέση SLR και slump. (12 συνεδρίες, 6 εβδομάδες)		Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της 1ης ομάδας για τα διαστήματα από την έναρξη μέχρι το μέσον της θεραπείας (Mdiff=12.59, p<0.001), από την έναρξη μέχρι τη λήξη της (Mdiff=17.04, p<0.001) και από το μέσον της έως τη λήξη της (Mdiff=4.45, p<0.001). Στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας παρατηρήθηκε και στη 2η ομάδα μόνο για το διάστημα από την έναρξη έως τη λήξη του θεραπευτικού προγράμματος (Mdiff=5.46, p<0.01). Για τα διαστήματα από την έναρξη μέχρι το μέσον της θεραπείας (Mdiff=3.2, p>0.05) και από το μέσον της έως τη λήξη της (Mdiff=2.26, p>0.05) δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας.
		<u>2η ομάδα</u>		
		Ασκήσεις οσφυϊκής σταθεροποίησης:		
		Διατάσεις των ισχίων μέχρι το επίπεδο του στήθους, διατάσεις αποειδούς και οπίσθιων μηριαίων από ύπτια θέση, διατάσεις στροφών της οσφυϊκής μοίρας και του κατώτερου τμήματος του κορμού καθώς και άρσεις λεκάνης.		
		Κρουστικός υπέρηχος στην περιοχή της οσφύς με τους		

		ασθενείς σε πρηγή κατάκλιση. Εκτελέστηκαν 2 χιλιάδες χτυπήματα (7/1s με συχνότητα 5 Hz και ενέργεια 0.10 mJ/mm²). (12 συνεδρίες, 6 εβδομάδες)		
Poluan et al (2019) [17]	20 ασθενείς με μυογενή οσφυαλγία A/Θ: 8/12 30-59 ετών VAS 67.35±7.081	Τεχνικές κινητοποίησης νευρικού ιστού από τη θέση slump σε όλο το δείγμα (6 συνεδρίες)	VAS	<u>Πόνος</u> Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου από την έναρξη έως το μέσο του προγράμματος (Mdiff=9.2, p<0.001) και από την έναρξη έως τη λήξη του (Mdiff=21.6, p<0.001).

Thomas και Hotwani (2019) [18]	74 ασθενείς με οσφυαλγία λόγω ριζοπάθειας A/Θ 18-60 ετών ODI $\geq 20\%$ <u>1^η ομάδα</u> 37 άτομα, VAS 58.59$\pm$13.02, ODI 43.14$\pm$12.96 <u>2^η ομάδα</u> 37 άτομα, VAS 61.70$\pm$17.35, ODI 48.95$\pm$18.42	<u>1^η ομάδα</u> Διαλείπουσα έλξη λεκάνης για 20min (10s έλξη, 10s χαλάρωση) <u>2^η ομάδα</u> Διαλείπουσα έλξη λεκάνης για 20min (10s έλξη, 10s χαλάρωση) με ταυτόχρονη κινητοποίηση νευρικού ιστού από τον ίδιο τον ασθενή (2 εβδομάδες)	VAS, ODI	<u>Πόνος</u> Η 1^η ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου (Mdiff=27.3, $p<0.001$). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη 2^η ομάδα (Mdiff=38.1, $p<0.001$). <u>Ανικανότητα</u> Στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών της 1^{ης} ομάδας (Mdiff=12.42, $p<0.001$). Στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας φάνηκε και στους ασθενείς της 2^{ης} ομάδας (Mdiff=25, $p<0.001$). Ωστόσο, η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στη 2^η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από της 1^{ης} ομάδας (Mdiff=12.58, $p<0.05$).
--------------------------------	---	--	----------	--

Kurt et al (2020) [19]	41 ασθενείς με οσφυαλγία, 20% με οξεία & 80% με χρόνια Α/Θ: 22/19 >18 ετών <u>1^η ομάδα</u> 20 άτομα, ηλικία 39,45±8,55 έτη, VAS 5.15±1.69, ODI 42.70±15.56 <u>2^η ομάδα</u> 21 άτομα, ηλικία 38,33±9,70 έτη, VAS 5.52±2.46, ODI 45.40±14.06	<u>1^η ομάδα</u> Κινητοποίηση νευρικού ιστού, ενεργητική έκταση γόνατος και ραχιαία κάμψη ποδοκνημικής από τη θέση slump (10 επαναλήψεις/ 1 min) (15 συνεδρίες, 3 εβδομάδες) <u>2^η ομάδα</u> Ηλεκτροθεραπεία, ζεστά επιθέματα, διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός TENS (80-180 Hz) για 20 min και υπέρηχος για 3 min με συχνότητα 1 MHz. (15 συνεδρίες, 3 εβδομάδες)	VAS, ODI	<u>Πόνος</u> Η 1^η ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου (Mdiff=2.89, p<0.05). Στατιστικώς σημαντική μείωση του πόνου παρουσιάστηκε και στη 2^η ομάδα (Mdiff=1.68, p<0.05). Ωστόσο, η μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε στην 1^η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από τη 2^η (Mdiff=1.21, p<0.05). <u>Ανικανότητα</u> Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας της 1^{ης} ομάδας (Mdiff=24.9, p<0.05). Στατιστικώς σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε και στους ασθενείς της 2^{ης} ομάδας (Mdiff=14.46, p<0.05). Η βελτίωση της λειτουργικότητας που παρατηρήθηκε στην 1^η ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από της 2^{ης} ομάδας (Mdiff=10.44, p<0.05).
-------------------------------	--	--	-----------------	--

REVIEW

The effectiveness of neural mobilization techniques in pain and disability in patients with low back pain: a literature review

E. Giannou, D. Elvatzoglou, M. Mara, Dimitriadis

Physiotherapy Department, School of Health and Caring Professions, University of Thessaly, Lamia, Greece

ABSTRACT

Low back pain is defined as any pain that is located in the lumbar spine, regardless of the cause and is often accompanied by muscle tension, shortening and neurodynamic dysfunction. As a result, the patients' functional capacity is limited causing a deterioration of their quality of life. Neurodynamic therapy aims to restore homeostasis in and around the nervous system and enhance plasticity by mobilizing the nervous tissue and the surrounding structures. Neural mobilization is a common therapeutic intervention in patients with low back pain which is aimed at improving the mobility of nervous tissue through the interaction of parts of the nervous and the musculoskeletal system. The purpose of this review was to determine the effectiveness of neural mobilization techniques in pain and disability in patients with low back pain. The findings of 10 studies showed an improvement in the parameters of pain intensity and functional capacity after neurodynamic intervention. Neural mobilization techniques have been proven to be effective when used as an exclusive therapeutic intervention, though their therapeutic effects are superior when combined with other therapeutic methods. Neural mobilization seems to be a great therapeutic choice for clinicians seeking more comprehensive and effective interventions for low back pain patients.

Keywords: low back pain, neurodynamics, slump test, SLR, physical therapy

E. Giannou, D. Elvatzoglou, M. Mara, Dimitriadis. The effectiveness of neural mobilization techniques in pain and disability in patients with low back pain: a literature review. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 410-433

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αναγκαιότητα στρατηγικού management - ορθού προγραμματισμού στην υγεία την εποχή της πανδημίας COVID 19

Πελαγία Τσιτσάνη

Παιδίατρος, MSc Εφαρμοσμένη Γενετική/Βιοτεχνολογία, MSc Δημόσια Διοίκηση/Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας, Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν. Πέλλας, Ν.Μ. Έδεσσας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παροχή των υπηρεσιών υγείας είναι ένα εξελισσόμενο σύστημα, καθώς τα επιδημιολογικά και δημογραφικά δεδομένα μεταβάλλονται δυναμικά και νέες τεχνικές αναπτύσσονται με ραγδαίους ρυθμούς. Επιπλέον, αναδύεται η ανάγκη να ικανοποιηθεί ο προοδευτικά ολοένα και πιο συνειδητοποιημένος και απαιτητικός ασθενής-χρήστης. Το άρθρο θέτει την επιβεβλημένη ανάγκη, εν μέσω μιας σφοδρής πανδημίας, να καλλιεργηθούν στα σύγχρονα νοσοκομεία οι αρχές του management, δηλαδή της επιχειρησιακής διαχείρισης με επιστημονικό τρόπο και μετρήσιμα αποτελέσματα. Σε μεγάλο βαθμό απουσιάζει από τα ελληνικά νοσοκομεία τόσο ο στρατηγικός σχεδιασμός με στοχοθεσία και προγραμματισμό, όσο και ο καθορισμός προτύπων για τη μεθοδευμένη αντιπαραβολή μεταξύ στόχων και παραγόμενων αποτελεσμάτων. Επιπλέον, δεν καλλιεργούνται ικανοποιητικά οι καλές πρακτικές διοίκησης του ανθρώπινου δυναμικού σε όλους τους εμπλεκόμενους κλάδους (διοικητικός, υγειονομικός, τεχνικός). Ακόμη, οι managers των νοσοκομείων θα πρέπει να είναι διοικητικοί επιστήμονες με εξειδικευμένες γνώσεις στην ορθολογική κατανομή των χρηματοοικονομικών πόρων και του έμψυχου δυναμικού. Ταυτόχρονα όμως τα νοσοκομεία χρειάζονται και ηγέτες με όραμα, ικανούς να εμπνεύσουν την «οργανωσιακή κουλτούρα» με αυθόρμητη δέσμευση των εργαζομένων στο πλάνο δράσης και στην τήρηση των αρχών ποιότητας.

Λέξεις ευρετηρίου: Προγραμματισμός, management, υπηρεσίες υγείας, διοίκηση, πανδημία COVID 19

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ορθός προγραμματισμός είναι απαραίτητο εργαλείο στη διοίκηση όλων των οργανισμών/επιχειρήσεων, συμπεριλαμβανομένων και των οργανισμών υγείας. Η ανάπτυξη και εφαρμογή του στρατηγικού προγραμματισμού σχετίζεται με το μέγεθος του οργανισμού, την πολυπλοκότητα των πόρων και τη διαφοροποίηση των παρεχόμενων υπηρεσιών[1].

Η επιστημονική διαχείριση (management) και ο ορθός προγραμματισμός αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την επιβίωση των οργανισμών στο διαρκώς μεταβαλλόμενο παγκοσμιοποιημένο περιβάλλον. Οι οργανισμοί υγείας παγκοσμίως δεν έχουν επαρκώς εξελιχθεί σε πιο προχωρημένα, «τελευταίας λέξης» επίπεδα προγραμματισμού, όπως συμβαίνει σε μη υγειονομικούς οργανισμούς και επιχειρήσεις [2]. Ιδιαίτερα στα δημόσια νοσοκομεία, οι μέθοδοι του management καθυστερούν να εκσυγχρονιστούν, καθώς εξαρτώνται απόλυτα από πολιτικές αποφάσεις [3]. Το management χρησιμοποιεί μεθόδους προσμέτρησης της αποτελεσματικότητας των υπηρεσιών του νοσοκομείου (ποιοτική διάσταση στην παροχή φροντίδας υγείας, κλινική βελτίωση-αποκατάσταση), αλλά και της αποδοτικότητας του (ποσοτική διάσταση, ορθολογική οικονομική διαχείριση).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ MANAGEMENT

Η οργάνωση και διοίκηση είναι δύο έννοιες που απασχολούν την επιστημονική βιβλιογραφία και τις ερευνητικές μεθόδους. Ο

όρος «οργάνωση» αναφέρεται σε μια οντότητα, όπως για παράδειγμα μια μονάδα υγείας (νοσοκομείο), ένα πανεπιστήμιο ή μια ομάδα μπάσκετ. Ωστόσο, έχει δοθεί και δεύτερη ερμηνεία που αφορά τις σχέσεις μεταξύ των επιμέρους στοιχείων της οντότητας αυτής, ώστε να επιτευχθούν ομαλά και αρμονικά οι στόχοι που τίθενται. Κατά συνέπεια η έννοια της οργάνωσης ταυτίζεται με την έννοια του οργανισμού [4]. Έτσι :

- Οργανισμός: αποτελείται από ανθρώπους οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και οδηγούνται στην πραγμάτωση συγκεκριμένων σκοπών και στόχων.
- Στόχοι: κάθε οργανισμός οφείλει να θέτει στόχους προς επίτευξη.
- Συστήματα: ο οργανισμός εκτός από υλικούς και άυλους πόρους, διαθέτει και συγκεκριμένη διάκριση των ρόλων των μελών και κατανομή των καθηκόντων.
- Χρονικός ορίζοντας: ο οργανισμός έχει συνέχεια στον χρόνο και υπάρχει χρονοδιάγραμμα για την ολοκλήρωση των στόχων[5]. Η χρονική διάσταση μπορεί να αποτελέσει και ανταγωνιστικό πλεονέκτημα, όταν λαμβάνονται πρωτοβουλίες που προλαβαίνουν τους ανταγωνιστές[6].

Η «διοίκηση» έγκειται στο γεγονός της εκτέλεσης πολλών εργασιών μαζί και ως εκ τούτου κάποιος συντονίζει, έχοντας την ευθύνη, τις εργασίες των άλλων. Φυσικά ευρέως χρησιμοποιείται η αγγλική ορολογία του όρου, το management που αποδίδεται ως: διαχείριση, διοίκηση, διεύθυνση, οργάνωση, και επί της ουσίας αποτελεί την επιστημονική

προσέγγιση των ανωτέρω λειτουργιών [7]. Η διοίκηση ενός οργανισμού είναι αποτελεσματική όταν εκπληρώνει τους στόχους που έχει προσχεδιάσει στρατηγικά. Το γενικό «όραμα» για τους οργανισμούς υγείας είναι η βέλτιστη προσφορά υπηρεσιών υγείας με ταυτόχρονη ικανοποίηση των αναγκών των ασθενών-χρηστών. Επιπλέον, ο επιτυχημένος manager αναζητά το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα με το ελάχιστο δυνατό κόστος [2].

Για να επιτευχθεί η ανάπτυξη της διοίκησης του οργανισμού υγείας μέσω του management, εφαρμόζονται συγκεκριμένα στάδια που είναι άρρηκτα συνδεδεμένα μεταξύ τους:

→ Προγραμματισμός: συγκεκριμενοποιούνται οι στόχοι και σχεδιάζονται οι δράσεις. Τίθενται προτεραιότητες, καθορίζονται οι πολιτικές, αναπτύσσονται τα σχέδια δράσης και προσδιορίζονται οι διαδικασίες. Η διεξαγωγή του προγραμματισμού δεν είναι στατική αλλά εξελίσσεται δυναμικά σε «στρατηγικό σχεδιασμό» και «επιχειρησιακό σχέδιο», ανάλογα με τα δεδομένα του εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος [1].

→ Οργάνωση: διαμορφώνονται οι δομές και τα απαραίτητα εργαλεία για την υλοποίηση του προγραμματισμού. Επιπλέον, ο manager αποσαφηνίζει τα καθήκοντα, αναθέτει τις αρμοδιότητες και προσδιορίζει τους ρόλους. Επιβλέπει φυσικά και τις απαιτούμενες εγκαταστάσεις καθώς και τα υλικά που θα χρειαστούν (τοποθεσία, εξοπλισμός, ενέργεια, πρώτες ύλες).

→ Διεύθυνση - συντονισμός : απαραίτητη προϋπόθεση για την οργάνωση είναι η προσέλκυση, εκπαίδευση και κατανομή ενεργού ανθρώπινου δυναμικού. Η επιτυχής επικοινωνία των εμπλεκομένων μερών, τόσο από την ανώτερη διοίκηση «προς τα κάτω» όσο και αντίστροφα, θα καθορίσουν την πραγμάτωση της αποστολής.

→ Έλεγχος: αξιολογούνται οι επιδόσεις, εντοπίζονται οι αποκλίσεις αλλά και προτείνονται διαρθρωτικές αλλαγές, αν και όπου χρειάζονται. Ανάλογη με τη διαδικασία ελέγχου είναι και η «ανάλυση χάσματος», όπου διερευνάται η τυχόν ύπαρξη «χάσματος» μεταξύ στρατηγικών επιδιώξεων και πραγματικών επιτευγμάτων [6].

Θεμελιώδης στις παραπάνω λειτουργίες είναι η λήψη των αποφάσεων, σε όλα τα στάδια του management [8]. Τονίζεται επίσης, πως το management περιλαμβάνει εξορισμό τη μέτρηση των αποτελεσμάτων της παραγωγικής διαδικασίας προσφοράς του αγαθού (υγεία) με βάση διεθνή πρότυπα και δείκτες (standards) [6].

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

Το management εισάγει μια νέα αντίληψη στην διοίκηση και τον σχεδιασμό του νοσοκομείου, απαιτώντας την αύξηση της παραγωγικότητας και αποδοτικότητας στην παροχή υπηρεσιών υγείας και φροντίδας στο κοινωνικό σύνολο. Σε αυτό το πρίσμα, τίθενται συγκεκριμένες προτεραιότητες και στόχοι προς εκπλήρωση [9].

Οι υπηρεσίες των νοσοκομείων είναι πολλές και ποικίλες, το πεδίο των εργασιών

είναι ευρύ και απαιτείται συντονισμός πολλών εξειδικευμένων κλάδων. Για τον επιτυχημένο manager η πολυπλοκότητα υποδηλώνει ότι οι σχέσεις μεταξύ των μερών είναι πιο σημαντικές από τα ίδια τα μέρη, και προϋποθέτει σχολαστική μελέτη του εσωτερικού περιβάλλοντος του νοσοκομείου. Το ζητούμενο δεν είναι απλώς η καλή συνεργασία, αλλά η παραγωγή πολύτιμων, νέων και απρόβλεπτων δυνατοτήτων που δεν είναι εγγενείς σε κανένα από τα μέρη, αν ενεργούσαν μόνο τους [10].

Υπάρχουν προκλήσεις, γεγονότα και κλιμακούμενες κρίσεις που πρέπει ανά πάσα στιγμή να επιλυθούν, προκειμένου να μην επηρεαστεί η ομαλή λειτουργία της υγειονομικής μονάδας. Συχνά, επιβάλλεται η λήψη δύσκολων αποφάσεων που θα καθορίσουν την μελλοντική πορεία του οργανισμού [11]. Συνεπώς, οι μονάδες υγείας είναι πολύπλοκα κοινωνικά συστήματα που καλούνται να είναι «προσαρμοστικά», δηλαδή να ανταποκρίνονται σε αιφνίδιες διακυμάνσεις [12]. Επισημαίνονται κάποιες ιδιαιτερότητες και χαρακτηριστικά που έχουν οι μονάδες υγείας:

- Έχουν αυξημένη παρέμβαση από το κράτος.
- Ο ασθενής δεν λαμβάνει αποφάσεις, αλλά συναινεί ή όχι στις ιατρικές οδηγίες. Ο γιατρός ενδέχεται να προκαλεί υπερβάλλουσα ζήτηση ή να ασκεί αμυντική ιατρική.
- Υπάρχει ένταση εργασίας, καθώς και επαγγελματική εξουθένωση.

- Γίνεται επιμερισμός της εξουσίας ως εκτελεστικής (διοικητικοί) και επαγγελματικής (υγειονομικοί).
- Ο διοικητής του νοσοκομείου καλείται να αναλάβει ρόλο manager/ηγέτη και είναι κατεξοχήν αρμόδιος για την εκπλήρωση της αποστολής.

Η υγεία είναι το υπέρτατο αγαθό, ανήκει σε όλους και κανένας δεν μπορεί να στερήσει το δικαίωμα στην πρόσβαση του. Η κρατική παρέμβαση στα νοσοκομεία είναι άμεση και συνεχής, καθώς και η χρηματοδότηση θα πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες. Στους οργανισμούς άλλων κλάδων, ο χρήστης - πελάτης γίνεται συμπαραγωγός της υπηρεσίας, καθώς συμμετέχει στην παραγωγή της με ιδέες, προτάσεις και απαιτήσεις [13]. Ο ασθενής όμως δεν είναι γνώστης των θεραπειών, των εναλλακτικών επιλογών και των πιθανών επιπλοκών και δεν αντιλαμβάνεται επαρκώς την κατάσταση της υγείας του, οπότε δε συμμετέχει ισότιμα στην λήψη των αποφάσεων [14]. Ακόμα ευλόγως κατανοητή είναι η ένταση που επικρατεί, καθώς οι συνθήκες στον εργασιακό χώρο του νοσοκομείου περιλαμβάνουν ανθρώπινες αλληλεπιδράσεις, συναισθήματα πόνου και ντροπής, γρήγορη λήψη αποφάσεων και βαρύνουσα σημασία των επιλογών [15].

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ & ΗΓΕΣΙΑ.

Η διοίκηση του οργανισμού απαιτεί από τον ηγέτη/ manager να λάβει μια σειρά από αποφάσεις, να χαράξει τις κατευθύνσεις, να προγραμματίσει. Σίγουρα ο σύγχρονος ηγέτης/ manager, ανεξάρτητα από τα

ατομικά χαρακτηριστικά του, οφείλει να αναπτύξει δράση προσανατολισμένη στο «όραμα» του νοσοκομείου, οπότε πρέπει να διακρίνεται από διορατικότητα, να προσβλέπει στο μέλλον και να προβλέπει για αυτό [6].

Σε οργανωσιακό επίπεδο, ο ηγέτης/manager κατέχει τεχνικές δεξιότητες, έχει δηλαδή στη φαρέτρα του την τεχνοκρατική κατάρτιση και εργαλειοθήκη που απαιτεί η αποτελεσματική διοίκηση [16]. Ουσιώδεις θεωρούνται οι επικοινωνιακές και διαπροσωπικές δεξιότητες του ηγέτη, ώστε να παρακινεί, να καθοδηγεί, να οργανώνει και να βελτιώνει το προσωπικό του, όπως και να βελτιώνεται και ο ίδιος. Οι σημαντικότερες αρετές του manager είναι η εξωστρέφεια και η γρήγορη λήψη αποφάσεων, ικανή να ανατρέψει δύσκολες καταστάσεις [17]. Η απόφαση είναι η έκφραση της θέλησης και βούλησης ενός ατόμου ή μιας ομάδας ατόμων που έχουν εξουσία και αποφασίζουν για μια σειρά από ζητήματα που αφορούν τον οργανισμό - επιχείρηση. Ο ηγέτης οφείλουν να οδηγήσουν το νοσοκομείο στην ανάπτυξη και εξέλιξη και όχι στην στασιμότητα και την κοινωνική απαξίωση, στοιχεία επικίνδυνα για έναν οργανισμό υγείας [18]. Κατά συνέπεια, ο ηγέτης/manager του νοσοκομείου θα χρειαστεί:

- Ικανότητα συνολικής θεώρησης και αντίληψης της τρέχουσας κατάστασης.
- Συναισθηματική νοημοσύνη (Emotional Intelligence, EQ). Επικοινωνεί και εμπνέει το προσωπικό του, ακούει, συνομιλεί, ανταλλάσει απόψεις, κερδίζει το σεβασμό με την παιδεία και την εργατικότητα του.

- Τεχνογνωσία στην αποτελεσματική κατανομή των δεδομένων πόρων για την υλοποίηση των στρατηγικών.
- Δυνατότητα επίβλεψης της σχέση του οργανισμού με άλλους ενδιαφερόμενους παράγοντες και ομάδες συμφερόντων (stakeholders) και εξομάλυνσης των συγκρούσεων[19].

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ

Το οργανόγραμμα του νοσοκομείου αναπαριστά σχηματικά την αρχιτεκτονική και το σκελετό του οργανισμού. Είναι το γράφημα που αποτυπώνει τη δόμηση του οργανισμού, όπου καταγράφεται η διάρθρωση των ομάδων ομοειδών λειτουργιών και των αντίστοιχων υποομάδων, και σχηματοποιείται η αλληλεπίδραση που έχουν με στόχο την εκπλήρωση της αποστολής του οργανισμού.

Ο manager ξεκινά από το οργανόγραμμα των υπηρεσιών και προγραμματίζει προσβλέποντας στην εξέλιξη, καθώς οργανισμοί που έχουν αναπτυξιακές προοπτικές και αντιπαλεύουν την στασιμότητα απολαμβάνουν πολλά οφέλη[8]. Η σημασία του προγραμματισμού φαίνεται από τα παρακάτω:

- Θέτονται στόχοι που πρέπει να επιτευχθούν πάση θυσία.
- Γίνεται προσπάθεια περιορισμού του ρίσκου και της αβεβαιότητας.

- Χαράζεται μεθοδικά η επιχειρησιακή στρατηγική και συντονίζονται οι δράσεις.
- Εισάγονται στη φιλοσοφία της διοίκησης οι θεματικές της αποδοτικότητας και παραγωγικότητας.
- Δεν σπαταλιέται άσκοπα χρόνος που είναι απαραίτητος για την υλοποίηση διαδικασιών.
- Κάθε δραστηριότητα - ενέργεια έχει μια αρχή και ένα τέλος, γεγονός που διευκολύνει τον έλεγχο της εν λόγω δράσης και την απόδοση των ευθυνών.

Στο πρώτο στάδιο του προγραμματισμού καθορίζονται οι στόχοι και σκοποί του οργανισμού. Στο δεύτερο στάδιο, παρουσιάζονται οι εναλλακτικές λύσεις σε περίπτωση που δεν καταστεί εφικτός ο αρχικός προγραμματισμός, με στόχο την αύξηση της ευελιξίας και φυσικά της αποτελεσματικότητας. Στο σημείο αυτό, αναλύεται το εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον, μέσα στο οποίο δραστηριοποιείται το νοσοκομείο. Πρόκειται για την SWOT ανάλυση, απαραίτητο εργαλείο επιχειρησιακού σχεδιασμού. Εν συνεχεία, το κρισιμότερο στάδιο είναι η επιλογή της καλύτερης μεθόδευσης για την εκτέλεση του σχεδιασμού. Η επίτευξη του αριστερού αποτελέσματος εξαρτάται απόλυτα από την προεργασία των προηγούμενων βημάτων. Τέλος, το πλάνο υλοποιείται, με βάση πάντα τα βήματα προγραμματισμού όπως διαμορφώθηκαν [20].

Στην εποχή του σφοδρού πανδημικού φαινομένου COVID 19, τα ελληνικά νοσοκομεία τελούν υπό πίεση να

νοσηλεύσουν αποτελεσματικά και με επιστημονική τεκμηρίωση τους ασθενείς που νοσούν από COVID 19, να προστατεύσουν την ασφάλεια των ασθενών και του προσωπικού, να περιορίσουν την ενδονοσοκομειακή διασπορά και την πιθανότητα ιατρικών λαθών. Ταυτόχρονα καλούνται να παρέχουν στην κοινωνία πρόσβαση σε έγκυρες πληροφορίες, να ελέγξουν το κόστος, να διαφυλάξουν τα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα των αρρώστων και πάντα να συμμορφώνονται με το νόμο [21].

ΧΡΗΣΗ SWOT ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ

Η SWOT ανάλυση (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) αποτελεί δημοφιλές τεχνικό εργαλείο της επιστήμης του management [17]. Η ανάλυση SWOT εντοπίζει στο εσωτερικό του οργανισμού τα δυνατά σημεία και τις αδυναμίες και στο εξωτερικό περιβάλλον τις ευκαιρίες και απειλές. Πιο διεξοδικά, γίνεται από τον manager ενδελεχής σπουδή του εσωτερικού περιβάλλοντος με καταγραφή των πλεονεκτημάτων του οργανισμού, των διαθέσιμων υποδομών και εγκαταστάσεων. Συνακολούθως, εκτιμάται τόσο το μικρο-περιβάλλον όσο και το μακροπεριβάλλον, εντός των οποίων αναπτύσσει το νοσοκομείο τις λειτουργίες του. Ο διοικητής του νοσοκομείου μπορεί να στηρίξει το στρατηγικό σχέδιο περιορισμού της πανδημίας στη SWOT ανάλυση. Ένα θεωρητικό μοντέλο SWOT ανάλυσης [6] που θα μπορούσε να εφαρμοστεί στην τρέχουσα συγκυρία δίνεται στους πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1. Παράγοντες εσωτερικού περιβάλλοντος νοσοκομείου.

Πλεονεκτήματα	Αδυναμίες
Υψηλής κατάρτισης ανθρώπινο δυναμικό	Ένταση εργασίας
Αρχές management στη διοίκηση-Διοίκηση ποιότητας	Ανεπάρκεια προσωπικού, ιδιαίτερα νοσηλευτριών
Διευθυντές κλινικών με εμπειρία από το εξωτερικό	Εργασιακή εξουθένωση
Υπαρξη κοινωνικής υπηρεσίας	Μη επαρκής προστατευτικός εξοπλισμός
Υπαρξη ψυχολόγων	Οικονομικά ελλείμματα
Φήμη και αξιοπιστία στην κοινωνία	Υψηλά κόστη λειτουργίας βιοϊατρικού εξοπλισμού
Καλές κτιριακές εγκαταστάσεις	Ανάγκη για δημιουργία περισσότερων κλινών
Παροχή υπηρεσιών υγείας σε όλους τους πολίτες και σε ευάλωτες ομάδες	Οργανικά κενά στις παθολογικές κλινικές & στη ΜΕΘ

Πίνακας 2. Παράγοντες εξωτερικού περιβάλλοντος νοσοκομείου.

Ευκαιρίες	Κίνδυνοι
Συνεργασία με λοιπές υγειονομικές δομές του νομού	Πανδημία ως ανεξέλεγκτη και απρόβλεπτη καταστροφή
Συνεργασία με Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της περιφέρειας	Δημοσιονομικοί περιορισμοί, μειωμένες προσλήψεις
Προσέλκυση νέων επιστημόνων λόγω των ανωτέρω συνεργασιών (φοιτητές, νοσηλευτές κ.α.)	Οικονομική κρίση
Ανάπτυξη IT τμήματος με προοπτικές στις υπηρεσίες τηλεϊατρικής	Αλλαγές στην τεχνολογία
Έκτακτες επιδοτήσεις από το κράτος και Ευρωπαϊκά προγράμματα	Επιδημιολογική επιβάρυνση, διαφοροποιήσεις νοσηρότητας στην περιοχή ευθύνης
Ανάπτυξη νέας τεχνολογίας και εξειδικευμένων υπηρεσιών	Αυξημένες απαιτήσεις των ασθενών-χρηστών
Διασύνδεση με τοπική αυτοδιοίκηση και συνεργασία μαζί της για την προσφορά οικίσκων και άλλων διαθέσιμων χώρων για εφεδρείες στην πανδημία	Χρονοβόρες γραφειοκρατικές διαδικασίες σε σχέση με τη Κεντρική Κυβέρνηση
Ανάληψη προγράμματος ποιότητας-πιστοποίηση	Δίκτυο προμηθευτών με χρέη

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ SWOT ΑΝΑΛΥΣΗ

Η παραπάνω ανάλυση θα βοηθήσει στην κατάρτιση επίσημου διαχειριστικού σχεδίου με έμφαση στους ακόλουθους τομείς:

- Έλεγχος αποθεμάτων υλικοτεχνικού εξοπλισμού, έγκαιρες παραγγελίες με επίσπευση κανονιστικών διαδικασιών (ειδικότερα στην πανδημία: απορρυπαντική τεχνολογία, τεχνολογία χορήγησης διάφορων μορφών οξυγόνου, στολές αυξημένης προστασίας, κ.α.).
- Συνεργασία με λοιπούς τοπικούς υγειονομικούς φορείς για καθορισμό συμπληρωματικών υπηρεσιών και καταμερισμό εργασίας, διασύνδεση και συντονισμός των γειτονικών μονάδων (π.χ. τα νοσοκομεία του ίδιου νομού διαχωρίζουν τις COVID με μη - COVID κλινικές).
- Κατάρτιση χάρτη υποχρεώσεων προς τους ασθενείς - χρήστες αλλά και επικοινωνία μαζί τους (π.χ. μέσω βιντεοκλήσεων για περαιτέρω παρακολούθηση της υγείας τους μετά το εξιτήριο, ενημέρωση συγγενών κ.α.)
- Εφαρμογή διοίκησης ποιότητας με καθορισμό προτύπων απόδοσης, μέτρηση απόδοσης και σύγκριση με διεθνή πρότυπα, με αποτέλεσμα την αναβάθμιση του κύρους του νοσοκομείου και μεγιστοποίηση του κοινωνικού οφέλους.
- Ανάπτυξη συστημάτων διασφάλισης ποιότητας με πρόσληψη ειδικοτήτων που

εκλείπουν (οικονομολόγοι υγείας, μηχανικοί πληροφορικής).

- Ενίσχυση του προσωπικού και προσθήκη ανθρώπινου δυναμικού με εξειδικευμένη γνώση για τη διαχείριση της πανδημίας (εντατικολόγοι, μοριακοί βιολόγοι κ.α.)
- Ουσιαστική σύνδεση πολιτικής και διοίκησης. Οι θετικές δράσεις δε θα γίνονται πεδίο πολιτικών αντιπαραθέσεων και δε θα ανατρέπονται ή ακυρώνονται στις αλλαγές των διοικητών, υπουργών και κυβερνήσεων, γεγονός που αποτελεί διαχρονικό δομικό πρόβλημα στη Δημόσια Διοίκηση στη χώρα μας [6, 13].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι οργανισμοί υγείας είναι από τη φύση τους σύνθετοι, λόγω του ιδιαίτερου προϊόντος που παράγουν (το αγαθό «υγεία»), των πολλαπλών εισροών (ανθρώπινο κεφάλαιο σε ετερόκλητους κλάδους δραστηριότητας, υλικοτεχνικοί πόροι, χωροταξικές υποδομές), καθώς και της απρόβλεπτης φύσης της ασθένειας και της αναπηρίας. Επιπλέον, το μεταβαλλόμενο εξωτερικό περιβάλλον (τεχνολογικές εξελίξεις, επιδημιολογικές προκλήσεις, οικονομικές και ανταγωνιστικές πιέσεις) προαπαιτεί από τη διοίκηση δομημένο πλάνο δράσης.

Οι διοικήσεις των νοσοκομείων καλούνται να συγκρατήσουν τα κόστη, να συντονίσουν με σύνεση τη διαφοροποίηση των εργασιών και να εξισορροπήσουν την ικανότητα ανταπόκρισης (capacity) του οργανισμού στη ζήτηση [22]. Επιπλέον η παραγόμενη υπηρεσία, η φροντίδα υγείας

αποτελεί κοινωνικό αγαθό και θεμελιώδες δικαίωμα όλων των πολιτών αδιακρίτως. Ο πολίτης σύμφωνα με τις αρχές του management θεωρείται ως ωφελούμενος-καταναλωτής, ως λήπτης και αποδέκτης των υπηρεσιών και επιδιώκει τη μεγιστοποίηση της χρησιμότητας που λαμβάνει από τη συναλλαγή του με την υπηρεσία υγείας [23]. Η ενδυνάμωση του ασθενή-χρήστη, η έκφραση της γνώμης του και η αξιολόγηση της υπηρεσίας από την πλευρά του αποτελεί βασική συνιστώσα «ποιότητας» [24]. Η πανδημία αποδεικνύει περίτρανα την

αναγκαιότητα οι ηγέτες των νοσοκομείων να καλλιεργήσουν τη στρατηγική σκέψη και να επωφεληθούν από τις εμπειρίες του επιχειρηματικού τομέα στο management και τον ορθό προγραμματισμό.

Εν κατακλείδι, «τη σημερινή εποχή υγειονομικοί οργανισμοί που δεν διαθέτουν σαφή στρατηγική, είναι καταδικασμένοι στην καλύτερη περίπτωση στη μετριότητα και στη χειρότερη στην αποτυχία, με αποτέλεσμα φτωχή ποιότητα ζωής για την κοινότητα» [10].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rodríguez Perera Fde P, Peiró M. Strategic planning in healthcare organizations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Aug; 65(8):749-54.
2. Zuckerman AM. Advancing the state of the art in healthcare strategic planning. *Front Health Serv Manage*. 2006 Winter;23(2):3-15.
3. Lynn J. Building an integrated methodology of learning that can optimally support improvements in healthcare. *BMJ Qual Saf*. 2011 Apr;20 Suppl 1(Suppl_1):i58-61.
4. Σαϊτης Χ. Οργάνωση και διοίκηση της εκπαίδευσης. Ιδιωτική Εκδ, Αθήνα, 2011.
5. Hillebrand B., Kok RA, Biemans WG. Theory-testing using case studies: a comment on Johnston, Leach, and Liu. *Industrial Marketing Management* 2001 Nov; 30(8): 651-657.
6. Πολύζος Ν. Διοίκηση & Οργάνωση Υπηρεσιών Υγείας. Εκδ, Κριτική, Αθήνα, 2014.
7. Κατσαρός Γ., Τύπας Γ. Εισαγωγή στη Διοικητική Επιστήμη. Εκδ, Gutenberg, Αθήνα, 2003.
8. Τζωρτζάκης, Κ. & Τζωρτζάκη, Α. Αρχές Μάρκετινγκ, η ελληνική προσέγγιση. Εκδ, Rosili, Αθήνα, 2002 .
9. Τσακλάγκανος Α., Σπάθης Χ. Χρηματοοικονομική Λογιστική Σύμφωνα με τα Διεθνή Λογιστικά Πρότυπα. Εκδ. Αδελφοί Κυριακίδη, Αθήνα, 2018.
10. Swayne L, Juncan DW, Ginter, PM. *Strategic Management of Healthcare Organisations*. 5th Ed, Blackwell Publishing Ltd, 2008.
11. Τούντας Γ. Η έννοια της ποιότητας στην ιατρική και τις υπηρεσίες υγείας. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 2003 Σεπ-Οκτ; 20(5): 532-546.
12. Ratnapalan S, Lang D. Health Care Organizations as Complex Adaptive Systems. *Health Care Manag (Frederick)*. 2020 Jan/Mar;39(1):18-23.
13. Χυτήρης, Σ. & Άννινος, Ν. Διοίκηση & Ποιότητα Υπηρεσιών. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. 2015. Διαθέσιμο σε: www.kallipos.gr
14. Clark C, Harrison C, Gibb S. Developing a conceptual framework of entrepreneurial leadership: a systematic literature review and thematic analysis. *International Review of Entrepreneurship*. 2019 Nov 30;17(3):347-384.

15. Koinis A, Giannou V, Drantaki V, Angelaina S, Stratou E, Saridi M. The Impact of Healthcare Workers Job Environment on Their Mental-emotional Health. Coping Strategies: The Case of a Local General Hospital. *Health Psychol Res.* 2015 Apr 13; 3(1):1984.
16. Hadley, S., Hart, T. and Welham, B. Review of public financial management diagnostics for the health sector. 2020 London: Overseas Development Institute. Available from: https://cdn.odi.org/media/documents/200217_pfm_health_paper_final_web.pdf
17. Langabeer RJ, Helton J. Health care operations management, Second edition. Burlington, MA : Jones & Bartlett Learning, 2016.
18. Δικαίος Κ, Κουτούζης Μ, Πολύζος Ν, Σιγάλας Ι, Χλέτσος Μ. Βασικές αρχές διοίκησης διαχείρισης (management) υπηρεσιών υγείας. Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα, 1999.
19. Ξηροτύρη - Κουφίδου, Σ. Διοίκηση Ανθρωπίνων Πόρων, κτίζοντας τα θεμέλια για τη στρατηγική διοίκηση των ανθρώπων. Εκδ, Ανικούλα, Αθήνα, 2010.
20. Montana P, Charnov B. Μάνατζμεντ. Εκδ, Κλειδάριθμος, Αθήνα, 2002.
21. Helms MM, Ahmadi M. Information Technology (IT) and the Healthcare Industry: A SWOT Analysis. *International Journal Of Healthcare Information Systems And Informatics.* 2008 Jan; 3(1):75-92.
22. Alleyne J, Jumaa MO. Building the capacity for evidence-based clinical nursing leadership: the role of executive co-coaching and group clinical supervision for quality patient services. *J Nurs Manag.* 2007 Mar;15(2):230-43.
23. Υφαντόπουλος Γ. Τα Οικονομικά της Υγείας, Θεωρία και Πολιτική. 2η Έκδοση. Εκδ, Τυπωθήτω, Αθήνα, 2018.
24. Aggarwal A, Aeran H, Rathee M. Quality management in healthcare: The pivotal desideratum. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019 Apr-Jun;9(2):180-182.

REVIEW

The necessity of strategic management-proper planning in Healthcare during the COVID 19 pandemic

Pelagia Tsitsani

Consultant Pediatrician, MSc Applied Genetics/ Biotechnology, MSc Public Administration/Healthcare Management, Pediatric Clinic, General Hospital of Pella, Edessa Hospital Unit, Greece

ABSTRACT

The provision of health services is an evolving system, as epidemiological and demographic data are changing dynamically and new techniques are being developed rapidly. In addition, there is an emerging need to satisfy the increasingly aware and demanding patient-user. The article discusses the necessity, during the COVID 19 pandemic, to further develop the principles of management in a scientific way and with measurable results in Healthcare. To a large extent, Greek hospitals lack both strategic planning with specific goals, as well as the setting of standards for the scientifically structured comparison between goals and actual achievements. In addition, good practices of human resources management in all sectors involved (administrative, health, technical) are not effectively cultivated. In addition, hospital managers should be administrative scientists with specialized knowledge in the coherent distribution of financial and human resources. At the same time, however, hospitals require leaders with vision, able to inspire "organizational culture" resulting to spontaneous commitment of employees to the action plan and adherence to quality principles.

Keywords: Programming, management, Healthcare, administration, COVID 19 pandemic

P. Tsitsani. The necessity of strategic management-proper planning in Healthcare during the COVID 19 pandemic. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 434-444

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Θρομβοεμβολικά επεισόδια και ΙΦΝΕ

Ε. Σκουλούδης, Π. Κουρκούλης, Σ. Βρακάς, Γ. Μιχαλόπουλος

Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια έξαρσης της φλεγμονής του γαστρεντερικού σωλήνα που χαρακτηρίζονται, σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία, από την απρόσφορη ανοσοαπόκριση στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Τα ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν δύο τύπους νόσου κατά κύριο λόγο, που διαφοροποιούνται από τη θέση και το βάθος προσβολής τους στο τοίχωμα του εντέρου. Η ελκώδης κολίτιδα (UC) περιλαμβάνει τη διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Τις περισσότερες φορές η UC προσβάλλει το ορθό (πρωκτίτιδα), αλλά μπορεί να επεκταθεί μέχρι το κατάν (αριστερή ελκώδης κολίτιδα) ή να προσβάλλει το κόλον εγγύτερα της σπληνικής καμπής και μέχρι ακόμα και το τυφλό, ως επί το πλείστον κατά συνέχεια ιστού (εκτεταμένη κολίτιδα). Η νόσος του Crohn (CD) δύναται να προκαλέσει διατοιχωματική φλεγμονή σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα αλλά επηρεάζει συχνότερα τον τελικό ειλέο και το κόλον. Και οι δύο προαναφερθέντες τύποι ΙΦΝΕ ταξινομούνται βάσει της κλινικής, εργαστηριακής, απεικονιστικής και ενδοσκοπικής βαρύτητάς τους (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) αλλά και την εντόπιση τους στο πεπτικό σύστημα. Εκτός από το γαστρεντερικό σωλήνα, τόσο η νόσος CD όσο και η UC παρουσιάζουν πολλαπλές και ποικίλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως η αρθροπάθεια, οι αρθρίτιδες, η μεταβολική νόσος των οστών, οι οφθαλμικές εκδηλώσεις, οι παθήσεις του δέρματος, η προσβολή των ήπατος-παγκρέατος-χοληδόχου κύστης, οι νευρολογικές διαταραχές, η καρδιαγγειακή νόσος, η αναπνευστική νόσος και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ). Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στα ΘΕΕ που σχετίζονται με τα ΙΦΝΕ και τα οποία αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας των ασθενών.

Λέξεις ευρετηρίου: ΙΦΝΕ, ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn, θρομβοεμβολικά επεισόδια

Ε. Σκουλούδης, Π. Κουρκούλης, Σ. Βρακάς, Γ. Μιχαλόπουλος. Θρομβοεμβολικά επεισόδια και ΙΦΝΕ. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(3): 445-455

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το θέμα αυτής της ανασκόπησης είναι τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και η συσχέτιση τους με τα θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία αποτελούν σοβαρό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών. Τα φλεγμονώδη νοσήματα του

εντέρου (ΙΦΝΕ) χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια έξαρσης της φλεγμονής του γαστρεντερικού σωλήνα που χαρακτηρίζονται, σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία, από την απρόσφορη ανοσοαπόκριση στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Είναι γνωστό ότι τα ΙΦΝΕ

χαρακτηρίζονται από ανίατη χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντέρου με ποικίλο αριθμό και διάρκεια επεισοδίων έξαρσης εν μέσω περιόδων ύφεσης. Η συστηματική αυτή καθαυτή χρόνια φλεγμονή είναι ένας ισχυρός προθρομβωτικός παράγοντας. Πιο συγκεκριμένα η ανασκόπηση αναφέρεται στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ καθώς και ο συσχετισμός τους με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η ενεργός φλεγμονή μέσω της αύξησης των κυτταροκινών χρόνιας φλεγμονής οδηγεί τελικά στην αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η γενετική προδιάθεση, όπως η ανεπάρκεια του παράγοντα V Leiden της πρωτεΐνης S, της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι οδηγίες για την προληπτική θεραπεία, που σύμφωνα με μελέτη του 2013 περίπου το 30-40% των γαστρεντερολόγων που διαχειρίζονται ασθενείς με UC ή CD δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες. Τα ΘΕΕ είναι επίσης από τις σημαντικότερες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ο σχετικός κίνδυνος της ΘΕΕ στην εγκυμοσύνη αυξάνεται 4 έως 6 φορές σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες και 5 φορές μετά τον τοκετό σε σύγκριση με αυτόν της περιόδου πριν από τον τοκετό. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε προφυλακτική δόση μειώνει τον κίνδυνο ΘΕΕ σε φαρμακευτικά και χειρουργικά θεραπευόμενους ασθενείς κατά 60-70%. Η διαταραχή πήξης που σχετίζεται με τον COVID-19 έχει συνδεθεί με κακή πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας

(ICU), την ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη και τη θνησιμότητα. Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των ΘΕΕ για άτομα υψηλού κινδύνου. Στο τέλος, αναλύονται οι θεραπείες των ΙΦΝΕ και ποιές από αυτές, όπως τα κορτικοστεροειδή, συχνά έχουν πολλές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου VTE καθώς και αυτές που μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE, όπως τα αντι-TNFα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης των Bernstein *et al.* [1], που ερεύνησαν τον κίνδυνο θρόμβωσης στα ΙΦΝΕ, συνολικά 5529 ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκρίθηκαν με άτομα που επιλέχθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:10 από τον γενικό πληθυσμό μεταξύ 1984 και 1997. Σε αυτή τη μελέτη, προσδιορίστηκε ότι ο κίνδυνος της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) ήταν 3 έως 3,5 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος δεν επηρεάστηκε από το φύλο ή τον τύπο ΙΦΝΕ (UC ή CD). Αντίθετα, ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ηλικίας κάτω των 40 ετών βρέθηκε να είναι 6 φορές υψηλότερος από αυτόν των ατόμων της ίδιας ηλικίας στον γενικό πληθυσμό.

Οι Grainge *et al* [2] ανέφεραν επίσης σημαντικά ευρήματα στην αναδρομική μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε σε 13 756 ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αν και ο γενικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ ήταν 3,6 φορές

υψηλότερος από αυτών των μαρτύρων, ο κίνδυνος αυξήθηκε έως και 8,4 φορές κατά τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης και 6,5 φορές παρουσία χρόνιας ενεργού νόσου. Αν και ο κίνδυνος ΘΕΕ μειώθηκε κατά την περίοδο ύφεσης, ήταν και πάλι 2,1 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ περιλαμβάνονται οι γνωστοί γενικοί παράγοντες θρομβοφιλίας, όπως η εγκυμοσύνη, οι θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης και τα αντισυλληπτικά, η παρουσία κακοήθειας, το μεταβολικό σύνδρομο, η επίκτητη και κληρονομική θρομβοφιλία, τα αεροπορικά ταξίδια, η παχυσαρκία, η προχωρημένη ηλικία και το κάπνισμα. Επιπλέον, ειδικά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ η υπερομοκυστεϊναιμία (μειωμένο φυλικό οξύ, B6, B12 λόγω δυσασπορρόφησης), η παρουσία κεντρικής φλεβικής γραμμής, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η ακινητοποίηση, η θεραπεία με στεροειδή καθώς και η ενεργή/επιπλεγμένη/εκτεταμένη νόσος, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης [2].

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

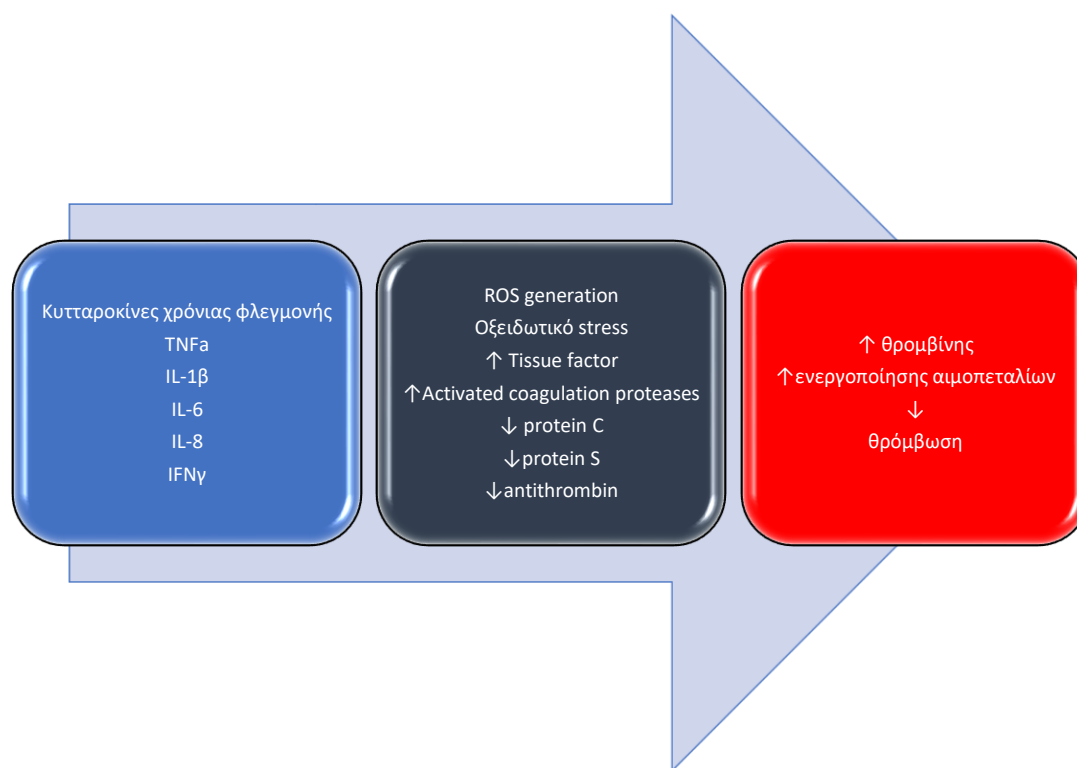
Είναι γνωστό ότι τα ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται από ανίατη χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντέρου με ποικίλο αριθμό και διάρκεια επεισοδίων έξαρσης εν μέσω περιόδων ύφεσης. Η συστηματική αυτή καθαυτή χρόνια φλεγμονή

είναι ένας ισχυρός προθρομβωτικός παράγοντας [3].

Μεταβολίτες αραχιδονικού οξέος (όπως προσταγλανδίνη E2, θρομβοξάνη A2 (TXA2) και λευκοτριένιο B4), κυταροκίνες (όπως παράγοντας νέκρωσης όγκου [TNF-α], ιντερφερόνη γ, και ιντερλευκίνες [IL-1, IL-2 και IL-8]), ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) και τα μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης είναι μεταξύ των μεσολαβητών που έχουν σημαντικούς ρόλους στην επιδείνωση της χρόνιας φλεγμονής. Ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων αυξάνει τη συσσώρευση και τη διέγερση των θρομβοκυττάρων, [4] ενώ η ιντερλευκίνη 8 αυξάνει τη συστολή των λείων μυών. Έχει αποδειχθεί ότι η θρομβοξάνη A2 αυξάνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, ειδικά στη CD, ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου [5]. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1 η ενεργός φλεγμονή μέσω της αύξησης των κυταροκινών χρόνιας φλεγμονής οδηγεί τελικά στην αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Προηγούμενες αναφορές για γενετικούς κινδύνους ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις, όπως η ανεπάρκεια του παράγοντα V Leiden [6] της πρωτεΐνης S, της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης. Από την μία πλευρά μελέτες έχουν δείξει πως το ποσοστό μονογονιδιακών μεταλλάξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι ανάλογο του ποσοστού μεταλλάξεων στον γενικό πληθυσμό αλλά από την άλλη, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης C, της



Σχήμα 1. Επίδραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην επαγωγή της θρόμβωσης. (TNFα: Tumor necrosis alpha, IL: Interleukin, IFNγ: Interferon γ, ROS: Reactive Oxygen Species)

πρωτεΐνης S καθώς επίσης και του παράγοντα V Leiden ειδικά κατά την περίοδο έξαρσης των ασθενών με ΙΦΝΕ μειώθηκαν αισθητά. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι ο κίνδυνος ΘΕΕ στον γενικό πληθυσμό επηρεάζεται όχι μόνο από τον μονογονιδιακό κίνδυνο, αλλά και τον πολυγονιδιακό κίνδυνο, ο οποίος αναφέρεται στην επίδραση πολλών θέσεων, συχνά μικρής ατομικής επίδρασης, σε ολόκληρο το γονιδίωμα [7].

ΤΥΠΟΙ ΤΕΕ - VTE / ΑΤΕ

Η ανάπτυξη ενός θρομβοεμβολικού συμβάντος είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [8]. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει την εν

τω βάθει φλεβοθρόμβωση, την πνευμονική εμβολή, τη θρομβοφλεβίτιδα καθώς και τη θρόμβωση σε φλεβικές τοποθεσίες όπως η κοίλη φλέβα και η μεσεντέρια φλέβα. Η αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει την ισχαιμική καρδιακή νόσο / έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και την προσβολή άλλων αρτηριών.

Σε μια Ευρωπαϊκή μελέτη κοόρτης (European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2016, 28:) καταγράφηκαν συγκεντρωτικά τα ποσοστά ΘΕΕ των προαναφερθέντων κατηγοριών μεταξύ 84 ασθενών όπως φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί. Η εμφάνιση ΘΕΕ έχει σημαντικό αντίκτυπο στο ποσοστό θνησιμότητας [9] καθώς μέχρι και το 25% των ασθενών με

ΙΦΝΕ και θρομβοεμβολικά επεισόδια κατέληξαν κατά τη διάρκεια του επεισοδίου [10].

ΙΦΝΕ, ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ, ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΙΤΗΡΙΟ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, όπως έγινε σαφές, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη φαρμακευτική προφύλαξη για ασθενείς με ΙΦΝΕ που χρήζουν νοσηλεία. Η κλασσική ηπαρίνη ή η LMWH είναι η βάση της προφυλακτικής θεραπείας. Με αυτόν τον τρόπο, ο κίνδυνος θρόμβωσης μειώνεται κατά 50%. Τα οφέλη από άλλα προληπτικά μέτρα, όπως οι κάλτσες ελαστικής συμπίεσης, η πρώιμη κινητοποίηση και η προσεκτική χρήση και φροντίδα των ενδοφλέβιων γραμμών είναι αμφιλεγόμενα μέτρα. Κλασικά, η προφυλακτική θεραπεία διακόπτεται όταν οι ασθενείς παίρνουν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ωστόσο, φαίνεται λογικό να συνεχιστεί η προφυλακτική θεραπεία με LMWH για κάποιο χρονικό διάστημα μετά το εξιτήριο, επειδή η δραστηριότητα της νόσου συνεχίζεται και κατά τη διάρκεια της πρώιμης περιόδου ύφεσης. Η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΝΕ [11]. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με μελέτη του 2013 περίπου το 30-40% των γαστρεντερολόγων που διαχειρίζονται ασθενείς με UC ή CD δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες [12].

ΙΦΝΕ, ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ

Τα ΘΕΕ είναι από τις σημαντικότερες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Παρά την χαμηλή συχνότητα εμφάνισης με 1 έως 2 περιστατικά ΘΕΕ ανά 1000 εγκυμοσύνες (και σχετικές περιόδους λοχείας), παραμένουν η κύρια αιτία της μητρικής θνησιμότητας κατά την εγκυμοσύνη στις ανεπτυγμένες χώρες [13] και μία από τις αιτίες μακροχρόνιων νευρολογικών νοσημάτων όπως το μετα-θρομβωτικό σύνδρομο [14,15-18]. Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, συμπεριλαμβανομένης της υπερπηκτικότητας, των ορμονικά επαγόμενων αλλαγών στη φλεβική αιματική ροή, τη μηχανική απόφραξη από τη μήτρα και τον αγγειακό τραυματισμό, συμβάλλουν στην αύξηση της σχετιζόμενης με τη θρόμβωση νοσηρότητας [19]. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ο σχετικός κίνδυνος της ΘΕΕ στην εγκυμοσύνη αυξάνεται 4 έως 6 φορές σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες και 5 φορές μετά τον τοκετό σε σύγκριση με αυτόν της περιόδου πριν από τον τοκετό [14,16]. Οι σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη αλλαγές στις φυσιολογικές παραμέτρους, επιστρέφουν στα επίπεδα πριν από την εγκυμοσύνη σε μεταβλητούς χρόνους κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, αλλά ορισμένες από αυτές δεν επανέρχονται μέχρι και τις 6 έως 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό [16-18]. Η Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε προφυλακτική δόση μειώνει τον κίνδυνο ΘΕΕ σε φαρμακευτικά και χειρουργικά θεραπευόμενους ασθενείς κατά 60-70% [20]. Η LMWH έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική στον έγκυο πληθυσμό [21]. Επομένως, η χρήση

προφυλακτικών μέτρων ΘΕΕ συνιστάται με LMWH σε έγκυες γυναίκες με ΙΦΝΕ που υποφέρουν από υποτροπή ή / και εισάγονται στο νοσοκομείο για αυτήν. Όλες οι γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε τεκμηριωμένη αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΘΕΕ στην πρώιμη εγκυμοσύνη ή πριν από την εγκυμοσύνη. Αυτή η αξιολόγηση πρέπει να επαναληφθεί εάν η γυναίκα εισαχθεί στο νοσοκομείο για οποιονδήποτε λόγο και πάλι μετά τον τοκετό [22].

ΙΦΝΕ-COVID ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η λοίμωξη με COVID-19 μπορεί να σχετίζεται με ανωμαλίες στις παραμέτρους πήξης (π.χ. D-dimers, χρόνος προθρομβίνης, μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης, προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους / ινωδογόνου και αριθμός αιμοπεταλίων) που είναι συνεπείς με φλεγμονώδεις αλλαγές που προκαλούνται κατά τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη [23]. Η διαταραχή πήξης που σχετίζεται με τον COVID-19 έχει συνδεθεί με κακή πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU), την ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη και τη θνησιμότητα [24]. Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των ΘΕΕ για άτομα υψηλού κινδύνου. Σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη που νοσηλεύονται, η συχνότητα εμφάνισης ΘΕΕ κυμαίνεται από 5% έως 15% και μπορεί να μειωθεί αποτελεσματικά κατά το ήμισυ έως τα δύο τρίτα με κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη [25]. Σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο, η

συχνότητα εμφάνισης DVT κυμαίνεται από 13% έως 31% χωρίς θρομβοπροφύλαξη. Ομοίως, ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί σε 10,9% έως 15,5% με LMWH ή χαμηλής δόσης μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Μεταξύ των νοσοκομειακών ασθενών με COVID-19, το 23,9% αναπτύσσει παρ' όλα αυτά ΘΕΕ παρά τη προφύλαξη με LMWH [26]. Ωστόσο, η επίδραση της λοίμωξης από COVID-19 στην πήξη ή στην εξέλιξη της θρόμβωσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΙΦΝΕ παραμένει αβέβαιη. Με βάση πρόσφατες μελέτες, η λοίμωξη SARS-CoV-2 ενδέχεται να μην επιδεινώνει το ποσοστό των επιπλοκών του θρομβοεμβολισμού σε ασθενείς με IBD. Μία προτεινόμενη εξήγηση είναι ότι τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ασθενών με ΙΦΝΕ πιθανόν να έχουν κατασταλτική επίδραση στην φλεγμονώδη απόκριση και πνευμονία που προκαλούνται από τον COVID-19 και κατ' επέκταση στα ΘΕΕ που οφείλονται στον ίδιο ιό. Ο ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα ΙΦΝΕ, όπως η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη πιθανόν να χρησιμεύουν ως επιπρόσθετη επιλογή για τη θεραπεία του COVID-19. Η νοσηλεία από μόνη της ως παράγων, όπως επισημάνθηκε, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [27]. Επομένως, είναι λογικό να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με COVID-19 και προϋπάρχουσα ΙΦΝΕ. Από την άλλη πλευρά, είναι αναγκαίες περισσότερες μελέτες επικεντρωμένες στον μηχανισμό και τα αποτελέσματα της υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με COVID-19 και ταυτόχρονη ΙΦΝΕ για την αποσαφήνιση της εικόνας.

ΙΦΝΕ, ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο VTE από χρήση αμινοσαλικυλικών είναι περιορισμένα. Χρησιμοποιούνται συχνά στα ΙΦΝΕ και έχουν αποδειχθεί ότι τα αμινοσαλικυλικά όπως η μεσαλαμίνη και η σουλφασαλαζίνη αναστέλλουν την αυθόρμητη και επαγόμενη από τη θρομβίνη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [28].

Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη και η 6-μεροπτοπουρίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* [29]. Αν και αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE, απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα αξιολογήσουν συγκεκριμένα αυτόν τον συσχετισμό εντός του πληθυσμού των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Τα κορτικοστεροειδή τα οποία επίσης χρησιμοποιούνται συχνά για την πρόκληση ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή ΙΦΝΕ, συχνά έχουν πολλές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου VTE [30]. Σε μια μετα-ανάλυση του 2018 από τους Sarlos *et al* [31], η χρήση κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων VTE στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (OR: 2,2, 95% CI: 1,7-2,9). Ο μηχανισμός πιθανά σχετίζεται με την περίσσεια κορτιζόλης, καθώς οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE από αυξημένη παραγωγή προπηκτικών παραγόντων και μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα [32]. Αυτό προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία καθώς στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης

συμβάντων VTE, συχνά χορηγούνται κορτικοστεροειδή [33].

Αντίθετα, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως τα αντι-TNFα πιστεύεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE. Το 2011, οι Yoshida *et al* [34] διαπίστωσαν ότι σε μοντέλα προκλητής κολίτιδας ποντικών, ο TNFα συμμετείχε στενά στην υπερπηκτική κατάσταση. Αυτό οδήγησε έκτοτε στη θεωρία ότι η αναστολή του TNFα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο VTE στον πληθυσμό ασθενών με ΙΦΝΕ. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση ενός κέντρου, η χρήση φαρμάκων κατά του TNFα είχε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης VTE (OR: 0,2, 95% CI: 0,04-0,99), ενώ η χρήση κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με μια τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου VTE [35]. Χρησιμοποιώντας μια εθνική βάση δεδομένων ασφάλισης των Ηνωμένων Πολιτειών, οι Higgins *et al* [36] διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν βιολογικούς παράγοντες είχαν περίπου πέντε φορές λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν συμβάν VTE σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν κορτικοστεροειδή. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη από τους Ananthakrishnan *et al* [37] που αξιολόγησαν συμβάντα VTE μετά τη νοσηλεία, υποδηλώνοντας ότι η αντι-TNFα θεραπεία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο VTE. Όσον αφορά τα νεότερα βιολογικά φάρμακα, όπως το vedolizumab (αντι-ιντεγκρίνη) και το ustekinumab (αντι-ιντερλευκίνη) δεν υπάρχουν αρκετά παρόμοια δεδομένα με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η αξιολόγηση μέσω μελετών της επίδρασής τους στην πήξη.

Τα τελευταία χρόνια, μια νέα κατηγορία φαρμάκων, οι αναστολείς μικρών μορίων, προστέθηκε στο οπλοστάσιο της θεραπείας των ΙΦΝΕ. Το tofacitinib, ένας αναστολέας JAK 1 & 3, είναι μια πρόσφατα εγκεκριμένο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής UC. Πρόσφατα δεδομένα ασφαλείας από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) έχουν δείξει ότι δόσεις των 10 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE. Αυτό το εύρημα, ωστόσο, παρατηρήθηκε σε μια μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα άνω των 50 ετών με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε μια πρόσφατη post-hoc ανάλυση ασθενών με UC που έλαβαν tofacitinib, 5 ασθενείς είχαν VTE σε σύγκριση με 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Κατά την εξέταση των ποσοστών επίπτωσης, παρατηρήθηκε DVT σε 0,04 ασθενείς / 100 ασθενείς, ενώ παρατηρήθηκε ΠΕ σε 0,16 ασθενείς / 100 ασθενείς. Σημειωτέον, όλοι οι ασθενείς με tofacitinib που είχαν VTE, λάμβαναν επίσης 10mg δύο φορές την ημέρα και είχαν επιπλέον παράγοντες κινδύνου για VTE. Παρόλο που τα δεδομένα ασφαλείας είναι

προς το παρόν περιορισμένα, όλοι οι ασθενείς με tofacitinib θα πρέπει ιδανικά να λαμβάνουν μειωμένη δόση με 5mg δύο φορές ημερησίως, και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση αυτού του φαρμάκου σε ηλικιωμένους ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για VTE [38].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ΘΕΕ εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας για αυτούς τους ασθενείς. Ποσοστό μέχρι και το 25% των ασθενών με ΙΦΝΕ και ΘΕΕ καταλήγουν κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι συγκεκριμένα 3 έως 3,5 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με αυτόν του γενικού πληθυσμού. Η κλασική ηπαρίνη ή η LMWH είναι η βάση της προφυλακτικής θεραπείας καθώς με αυτόν τον τρόπο, ο κίνδυνος θρόμβωσης μειώνεται κατά 50%. Η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):430-4.
2. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010 Feb 20;375(9715):657-63.
3. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005 Nov;131(4):417-30.

4. Wardle TD, Hall L, Turnberg LA. Platelet activating factor: release from colonic mucosa in patients with ulcerative colitis and its effect on colonic secretion. *Gut*. 1996 Mar;38(3):355-61.
5. Tezel A, Demir M. Inflammatory bowel disease and thrombosis. *Turk J Haematol*. 2012 Jun;29(2):111-9.
6. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98(6):1247-51.
7. Klarin D, Busenkell E, Judy R, Lynch J, Levin M, Haessler J, et al. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet*. 2019 Nov;51(11):1574-1579.
8. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986 Feb;61(2):140-5.
9. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2272-80.
10. Zazos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13863-78.
11. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al.. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239-54.
12. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jan;47(1):e1-6.
13. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):5-12.
14. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697-706.
15. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al.. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Jul;31(7):611-620.
16. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost*. 2011 Aug;106(2):304-9.
17. Abdul Sultan A, Tata LJ, Grainge MJ, West J. The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e70310.
18. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):691-703.
19. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Jun;24(3):339-52.
20. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.

21. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):401-7.
22. Grille S, Vitureira G, Morán R, Retamosa L, Alonso V, Gómez LM, et al. Compliance with the 2009 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines for venous thromboembolic disease prophylaxis in pregnancy and postpartum period in Uruguay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Apr;29(3):252-256.
23. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.
25. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007 Sep;132(3):936-45.
26. Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care*. 2002 Jun;17(2):95-104.
27. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):835-848.e6.
28. Carty E, MacEay M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Sep;14(9):1169-79.
29. Thomas G, Skrinska VA, Lucas FV. The influence of glutathione and other thiols on human platelet aggregation. *Thromb Res*. 1986 Dec 15;44(6):859-66.
30. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):743-52.
31. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Szabo I, Illes A, et al. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 Mar 28;12(4):489-498.
32. van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):481-8.
33. Ananthakrishnan AN, Donaldson T, Lasch K, Yajnik V. Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Patient: Challenges and Opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jun;23(6):882-893.
34. Yoshida H, Yilmaz CE, Granger DN. Role of tumor necrosis factor- α in the extraintestinal thrombosis associated with colonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Nov;17(11):2217-23.
35. Desai RJ, Gagne JJ, Lii J, Liu J, Friedman S, Kim SC. Comparative risk of incident venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease initiating tumour necrosis factor- α inhibitors or nonbiologic agents: a cohort study. *CMAJ*. 2017 Nov 27;189(47):E1438-E1447.
36. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;13(2):316-21.
37. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Mar 28;26(12):1231-1241.

38. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Nov;50(10):1068-1076.

REVIEW

Thromboembolic events in inflammatory bowel disease

E. Skouloudis, P. Kourkoulis, S. Vrakas, G. Michalopoulos

Department of Gastreenterology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by recurrent episodes of exacerbation of gastrointestinal inflammation characterized, according to the prevailing theory, by an inadequate immune response to the intestinal microflora. IBD include two types of disease, which differ in their location and depth of inflammation in the intestinal wall. Ulcerative colitis (UC) involves diffuse inflammation of the mucosa of the colon. UC most commonly affects the rectum (proctitis), but can extend to the descending colon (left ulcerative colitis) or affect the colon up to the splenic flexure and even the cecum, mostly subsequent tissue (extensive colitis). Crohn's disease (CD) can cause segmental inflammation in any part of the gastrointestinal tract but most often affects the terminal ileum and colon. Both of the above mentioned types of IBD are classified based on their clinical, laboratory, imaging and endoscopic severity (mild, moderate or severe) and their location in the digestive tract. In addition to the gastrointestinal tract, both CD and UC disease present with multiple and varied extraintestinal manifestations, such as arthritis, metabolic bone disease, ocular manifestations, skin diseases, and liver-pancreas disease, gallbladder disease, neurological disorders, cardiovascular disease, respiratory disease and thromboembolic events (TEE). In this review we will refer to the thromboembolic episodes related to IBD which are an important factor in morbidity and mortality of patients.

Keywords: IBD, ulcerative colitis, Crohns disease, thromboembolic episodes

E. Skouloudis, P. Kourkoulis, S. Vrakas, G. Michalopoulos. Thromboembolic events in inflammatory bowel disease. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 445-455

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

COVID-19 και εγκυμοσύνη

Δ. Μητσάκου, Σ. Γκριτζέλη, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Λάρισας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πανδημία από τον ιό SARS-CoV-2 έχει επηρεάσει τις ζωές μας σε κάθε τομέα. Τα αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν τη νόσο συνεχώς αυξάνονται και η επιστημονική κοινότητα τρέχει με φρενήρεις ρυθμούς προκειμένου να επεξεργαστεί τον τεράστιο όγκο των δεδομένων και να δώσει απαντήσεις. Το πεδίο της νόσου COVID-19 με την εγκυμοσύνη αποτελεί ένα τεράστιο κεφάλαιο με πολλά ανεξερευνήτα μονοπάτια. Οι αλλαγές που συμβαίνουν στην εγκυμοσύνη σίγουρα επηρεάζουν την ανοσιακή απάντηση των γυναικών στη νόσο, ωστόσο το πώς και το σε τι βαθμό επιδρούν παραμένουν άγνωστα. Η παρούσα εργασία δημιουργήθηκε με αφορμή την αντιμετώπιση εγκύων γυναικών που βρέθηκαν θετικές στον ιό SARS-CoV-2 κατά την προσέλευσή τους στην Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας προκειμένου να γεννήσουν. Αποτελεί μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση με δεδομένα από την παγκόσμια βιβλιογραφία που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19 και την ανοσιακή απάντηση στην εγκυμοσύνη.

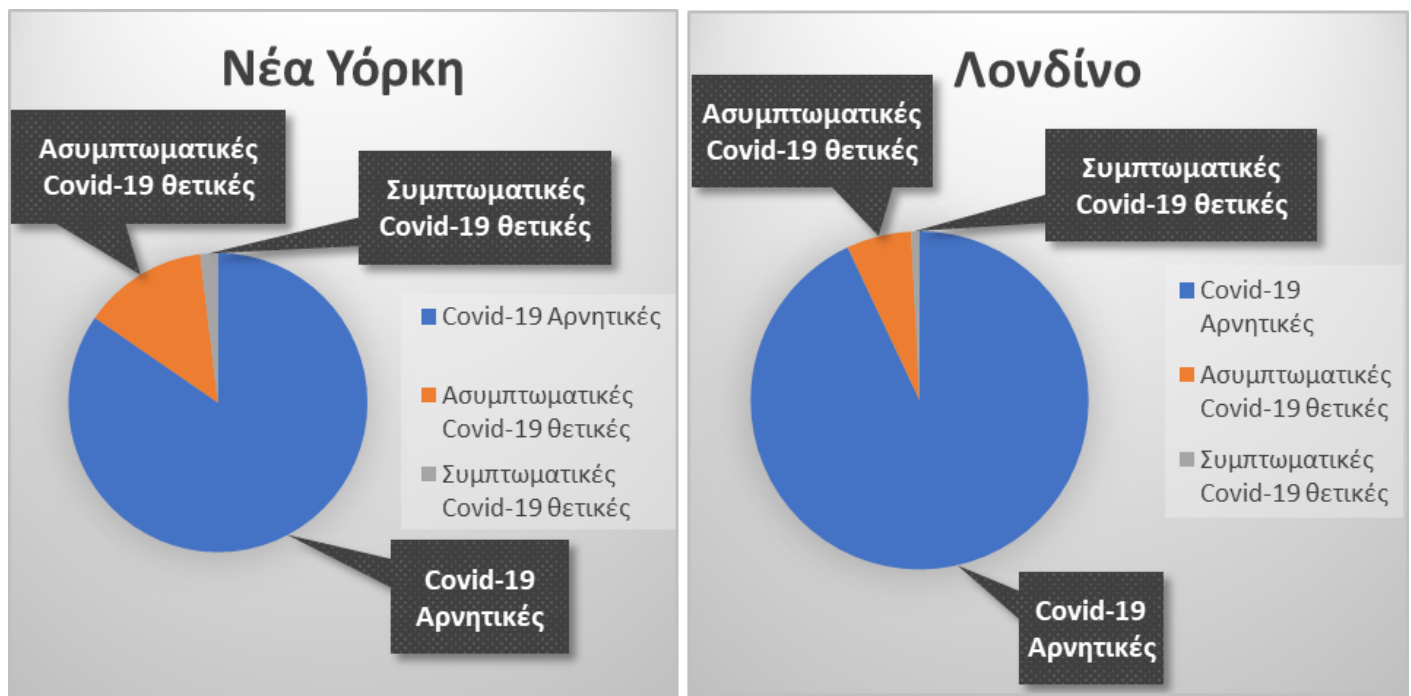
Λέξεις ευρετηρίου: COVID-19, SARS-CoV-2, εγκυμοσύνη, ανοσιακή απάντηση στην εγκυμοσύνη

Δ. Μητσάκου, Σ. Γκριτζέλη, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος. COVID-19 και εγκυμοσύνη. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 456-462

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα χρόνο μετά την έναρξη της πανδημίας από τον SARS-CoV-2 υπάρχουν ακόμη πολλές ανεξερευνήτες πτυχές, ειδικά στο πεδίο της νόσου COVID-19 με την εγκυμοσύνη. Στην πλειοψηφία των μελετών που έχουν δημοσιευτεί σχετικά με τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνονται περιπτώσεις γυναικών που παρουσίασαν συμπτώματα και βρέθηκαν θετικές κατόπιν ελέγχου. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, οι εγκυμονούσες γυναίκες ανήκουν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου, με

την πιθανότητα να νοσήσουν πιο σοβαρά να είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, δύο δημοσιεύσεις, η πρώτη από το New York-Presbyterian Allen Hospital and Columbia University Irving Medical Center [1] και η δεύτερη από Portland Hospital for Women and Children στο Λονδίνο, συμπεριέλαβαν εγκυμονούσες γυναίκες που βρέθηκαν τυχαία θετικές στη νόσο [2]. Συγκεκριμένα, στα δύο αυτά κέντρα γινόταν έλεγχος ρουτίνας σε όλες τις γυναίκες που εισήχθησαν για να γεννήσουν, με τεστ

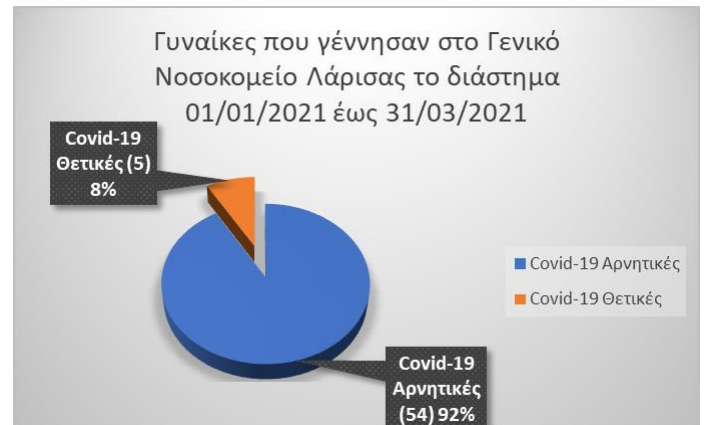


Διάγραμμα 1. Επίπτωση της νόσου από τον ιό SARS-CoV-2 στις μελέτες της Νέας Υόρκης και του Λονδίνου [2].

PCR ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος. Από το 15,4% των θετικών γυναικών στην Νέα Υόρκη και το 7% των θετικών γυναικών στο Λονδίνο το 88% ήταν ασυμπτωματικές [2]. Είναι πιθανό λοιπόν οι περιπτώσεις που περιγράφονται στην βιβλιογραφία να αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό των θετικών εγκύων γυναικών με αποτέλεσμα η ακριβής κλινική επίπτωση της ασυμπτωματικής νόσου να είναι άγνωστη (Διάγραμμα 1).

ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ

Στην Μαιευτική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας διενεργούνται τεστ PCR ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος για τον



Διάγραμμα 2. COVID-19 Θετικές και Αρνητικές Γυναίκες στην Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Γ.Ν.Λ.

SARS-CoV-2 ως ρουτίνα σε κάθε γυναίκα που πρόκειται να γεννήσει είτε προγραμματισμένα είτε έκτακτα. Από τις 59 γυναίκες που γέννησαν από τον Ιανουάριο του 2021 έως και τον Μάρτιο του 2021, 5 βρέθηκαν θετικές στον έλεγχο και όλες ήταν



Διάγραμμα 3. Τρόπος τοκετού στις COVID-19 (+) γυναίκες.

ασυμπτωματικές κατά την εισαγωγή τους. Και οι 5 γυναίκες ήταν τελειόμηνες (Διάγραμμα 2). Οι 2 γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό, ενώ οι υπόλοιπες 3 με καισαρική τομή (Διάγραμμα 3). Καμία από τις γυναίκες δεν παρουσίασε συμπτώματα κατά τις 4 ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο μετά τον τοκετό.

Αξιίζει να σημειώσουμε ότι ακόμη τρεις εγκυμονούσες γυναίκες που παρακολουθούσε η κλινική μας βρέθηκαν θετικές σε τυχαίο έλεγχο κατά την διάρκεια του 3ου τριμήνου. Ήταν ασυμπτωματικές, ενώ αρνητικοποίησαν πριν τον τοκετό. Οι δύο γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό και η μια με καισαρική τομή, λόγω αδυναμίας εξέλιξης του τοκετού. Δεν παρουσίασαν καμία επιπλοκή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό.

Τα νεογνά από όλες τις γυναίκες γεννήθηκαν αρνητικά στον ιό SARS-CoV-2, ενώ νοσηλεύτηκαν προληπτικά στην μονάδα νεογνών. Κανένα δεν παρουσίασε συμπτώματα κατά την διάρκεια της νοσηλείας του.

ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι αλλαγές που συμβαίνουν φυσιολογικά στο ανοσιακό σύστημα της γυναίκας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζουν, όπως είναι αναμενόμενο, την ανοσιακή απάντησή της σε λοιμώξεις και ειδικά σε ιούς. Η φλεγμονώδης αντίδραση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης διαφοροποιείται ως εξής:

1. Ο πληθυσμός των CD4+ T-λεμφοκυττάρων μετατοπίζεται υπέρ του Th2 φαινότυπου σε σχέση με την υπεροχή του Th1 φαινότυπου που επικρατεί εκτός εγκυμοσύνης. Η επικράτηση των Th2 προάγει την χυμική ανοσιακή απάντηση, «αποδυναμώνοντας» την κυτταρική ανοσιακή απάντηση. Ως εκ τούτου η ικανότητα του οργανισμού να αποκρίνεται σε ιογενείς λοιμώξεις, μειώνεται λόγω της μειωμένης ικανότητάς του να «σκοτώνει» τα κύτταρα που μολύνονται από τους ιούς μέσω της κυτταρικής ανοσίας. Το ενδιαφέρον με τον SARS-CoV-2 έγκειται στο γεγονός ότι στην παθογένεια της σοβαρής νόσου εμπλέκεται η υπέρμετρη ενεργοποίηση των Th1 και Th2 κυττάρων [3]. Είναι πιθανό ότι η αύξηση των Th2 λεμφοκυττάρων κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης αμβλύνει την στείρα φλεγμονή, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την σοβαρότητα της νόσου [4].

2. Ο πληθυσμός των NK-κυττάρων (Natural Killer Cells) μειώνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα NK-κύτταρα συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση για την αντιμετώπιση των ιογενών λοιμώξεων. Η μείωση, επομένως αυτού του πληθυσμού επηρεάζει την ικανότητα του οργανισμού να αποκρίνεται επαρκώς στους ιούς που τον

προσβάλλουν. Ωστόσο, ο ρόλος που παίζει η πτώση του αριθμού των NK-κυττάρων είναι άγνωστο αν έχει κλινικές επιπτώσεις στην νόσο COVID-19 στις εγκυμονούσες γυναίκες [3].

3. Ο πληθυσμός των πλασματοκυτταροειδών δένδριτικών κυττάρων (plasmacytoid dendritic cells-pDCs) μειώνεται στην κυκλοφορία των γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η παραγωγή ιντερφερονών τύπου I που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση έναντι των ιογενών λοιμώξεων, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα κύτταρα αυτά. Συγκεκριμένα, μελέτες που έγιναν σε εγκυμονούσες γυναίκες με λοίμωξη από τον ιό H1N1 έδειξαν ότι τα pDCs που παράγονταν είχαν εξασθενημένη δράση έναντι στον ιό. Αυτός πιστεύεται ότι ήταν και ένας από τους λόγους που η πανδημία του H1N1 το 2009 επηρέασε τόσο σοβαρά τις εγκύους. Οι εγκυμονούσες γυναίκες είχαν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσηλευτούν εξαιτίας της γρίπης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [3].

4. Τα επίπεδα της προγεστερόνης αυξάνονται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η προγεστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη με ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, ενώ έχει επίσης και την ικανότητα να ενισχύει την αποκατάσταση των πνευμόνων μετά από βλάβες που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης. Τα υψηλά επίπεδα της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δρουν δυνητικά ευεργετικά για την «επούλωση» των πνευμόνων μετά από ιογενείς πνευμονίες. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την κατανόηση του ρόλου της προγεστερόνης αλλά και άλλων ορμονών,

συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και των ανδρογόνων, οι οποίες μπορεί να συμβάλουν στην ανοσιακή απάντηση και αντιμετώπιση της λοίμωξης COVID-19 [3].

5. Η έκφραση των Toll-like receptors (TLRs) στην εγκυμοσύνη είναι διαφορετική. Η λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 προκαλεί πυρόπωση των κυττάρων ξενιστών και απελευθέρωση DAMPs, τα οποία μπορεί να είναι σύνδεσμοι TLR, ενισχύοντας την φλεγμονώδη απάντηση. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο το πώς η διαφοροποιημένη έκφραση των TLRs στην εγκυμοσύνη επηρεάζει την ανοσιακή απάντηση στην νόσο COVID-19 [3].

Οι διαφοροποιήσεις του ανοσιακού συστήματος της γυναίκας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που περιγράψαμε σίγουρα επηρεάζουν την κλινική εκδήλωση της νόσου, ενώ θα παίξουν ρόλο στην θεραπεία και την πρόληψή της. Ωστόσο, αυτό που θα πρέπει να διευκρινιστεί είναι το αν οι μεταβολές αυτές προστατεύουν ή έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας στην εγκυμοσύνη.

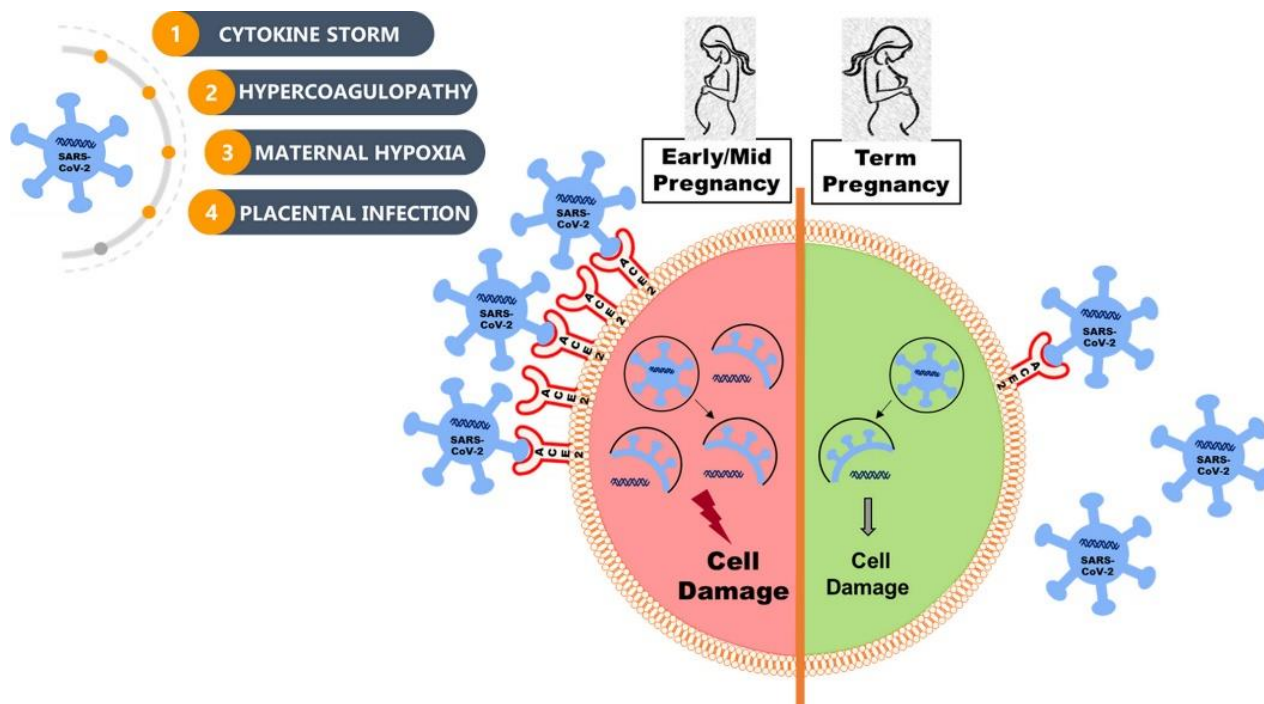
ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΟ 3ο ΤΡΙΜΗΝΟ vs. ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΟ 1ο ΚΑΙ 2ο ΤΡΙΜΗΝΟ

Ο CDC προειδοποιεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό στις γυναίκες που είναι θετικές στον ιό. Σε μια έρευνα που συμπεριέλαβε γυναίκες με λοίμωξη κατά τον 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ήταν αυξημένα. Μια άλλη δημοσιευμένη έρευνα συμπεριέλαβε θετικές στον ιό γυναίκες στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης που είχαν

συμπτώματα πνευμονίας. Δέκα από τις δεκαοκτώ γυναίκες γέννησαν πρόωρα [5]. Μια μεγαλύτερη έρευνα από την Νέα Υόρκη μελέτησε 155 θετικές γυναίκες στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Το 41% αυτών των γυναικών ήταν ασυμπτωματικές και βρέθηκαν τυχαία θετικές κατά τον έλεγχο ρουτίνας. Τα ποσοστά του πρόωρου τοκετού στις ασυμπτωματικές θετικές γυναίκες ήταν χαμηλά και πολύ μικρότερα σε σύγκριση με τις συμπτωματικές γυναίκες.

Ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει βλάβες στην λειτουργία του πλακούντα είτε μέσω της φλεγμονώδους αντίδρασης και υπερέκφρασης κυτοκινών είτε μέσω άμεσης βλάβης στα κύτταρα του πλακούντα. Ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE2) ως κυτταρικό υποδοχέα, ως μέσο

δηλαδή για να εισέλθει στα κύτταρα και να προκαλέσει βλάβη [6]. Κατά την διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου υπάρχει μεγαλύτερη έκφραση του ACE2 υποδοχέα στα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα και επομένως αυξάνονται οι πιθανότητες η λοίμωξη από τον ιό να προκαλέσει σοβαρότερες βλάβες, συγκριτικά με την λοίμωξη στο τελευταίο τρίμηνο που η έκφραση του ACE2 υποδοχέα είναι μικρότερη και άρα η είσοδος του ιού στα κύτταρα του πλακούντα περιορίζεται [4]. Η λοίμωξη λοιπόν στα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, αποβολών, προεκλαμψίας και υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διευκρινιστεί ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η έκφραση των ACE2 υποδοχέων στο πρώτο-δεύτερο τρίμηνο vs. στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης [4].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αλλαγές στην ανοσιακή απάντηση των γυναικών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σίγουρα επηρεάζουν την βαρύτητα της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2. Φαίνεται επίσης ότι η έκβαση της νόσου και οι επιπλοκές της εξαρτώνται άμεσα και από το τρίμηνο που συνέβη η λοίμωξη. Τα

δεδομένα από την κλινική μας, αν και πολύ λίγα σε αριθμό, συμφωνούν με αρκετές έρευνες της διεθνούς βιβλιογραφίας που συμπεριελάμβαναν έλεγχο ρουτίνας για τον ιό σε όλες τις γυναίκες που επρόκειτο να γεννήσουν. Από αυτές 8% ήταν θετικές, χωρίς συμπτώματα από τη νόσο και χωρίς επιπλοκή στην εγκυμοσύνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2163-2164.
2. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Pattisson K, O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):296-297.
3. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303-318.
4. Hanna N, Hanna M, Sharma S. Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *Am J Reprod Immunol*. 2020 Nov;84(5):e13317.
5. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Jun;139:103122.
6. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020 Sep 15;99:45-49.
7. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021 Apr 19;193(16):E540-E548.

REVIEW

COVID-19 and pregnancy**D. Mitsakou, S. Gkritzeli, S. Kouvelas, G. Kontopoulos**

Obstetrics and Gynecology Department, General Hospital of Larisa, Greece

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus pandemic has affected our lives in every area. The unanswered questions about the disease are constantly increasing and the scientific community is running at a frantic pace in order to process the huge amount of data and give answers. COVID-19 disease in pregnancy is a huge chapter with many unexplored paths. The changes that occur in pregnancy certainly affect the immune response of pregnant women to the disease, however it is unknown in what way these changes affect them. The present review was created on the occasion of the treatment of pregnant women who tested positive for the SARS-CoV-2 virus during their arrival at the Obstetrics and Gynecology Clinic of the General Hospital of Larissa in order to give birth. It is a brief literature review with data from the world literature related to COVID-19 disease and the immune response in pregnancy.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, immune response in pregnancy

D. Mitsakou, S. Gkritzeli, S. Kouvelas, G. Kontopoulos. COVID-19 and pregnancy. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 456-462

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Εγκυμοσύνη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ευθυμία Ι. Θανασά,¹ Ιωάννης Κ. Θανασάς²¹Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σχετιζόμενο με την εγκυμοσύνη οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μια ασυνήθιστη, αλλά δυνητικά καταστροφική επιπλοκή, με σημαντικά αυξημένα ποσοστά μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο παθογενετικός μηχανισμός μέχρι σήμερα δεν έχει διευκρινισθεί απόλυτα. Η αθηροσκληρωτική νόσος τόσο εκτός, όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί την κύρια αιτία εμφράγματος του μυοκαρδίου σε νεαρές γυναίκες. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλείται από σχηματισμό θρόμβου που ακολουθεί τη ρήξη «ευάλωτης» αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η διάγνωση δεν είναι εύκολη. Ο θωρακικός πόνος που συνήθως συνοδεύεται από δύσπνοια αποτελεί το κύριο κλινικό γνώρισμα. Επίσης, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, οι βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης, η υπερηχοκαρδιογραφία και η στεφανιαία αγγειογραφία συμβάλουν σημαντικά στην επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στην κύηση αποτελεί μοναδική κλινική πρόκληση. Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τη χρήση των θρομβολυτικών φαρμάκων, της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης, της επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και της βέλτιστης φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων στην εγκυμοσύνη είναι περιορισμένα. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται η ανασκόπηση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στην κύηση, αναφορικά κυρίως με τη διάγνωση και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης, η έγκαιρη και ορθή εφαρμογή των οποίων μπορεί να αποφέρει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τη μητέρα και το έμβρυο και το νεογνό.

Λέξεις ευρετηρίου: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκυμοσύνη, διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόγνωση

Ε.Ι. Θανασά, Ι.Κ. Θανασάς. Εγκυμοσύνη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 463-483

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη καρδιακές παθήσεις αποτελούν σημαντική απειλή τόσο για την ασφαλή έκβαση της εγκυμοσύνης και του τοκετού, όσο και για τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή υγεία αυτών των γυναικών. Εκτιμάται σήμερα ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η

καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου κατά την κύηση και τον τοκετό, με τη μητρική θνησιμότητα να αφορά στο 26.5% των θανάτων που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη [1]. Η συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών παθήσεων στις έγκυες αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια,

κυρίως λόγω της αύξησης των ορίων ηλικίας που οι σύγχρονες γυναίκες επιλέγουν να τεκνοποιήσουν, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακές επιπλοκές [2]. Εκτιμάται ότι η ηλικιακή ομάδα μεταξύ 25 και 29 ετών παρουσιάζει τον χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών, αποτελώντας την καλύτερη ηλικία για την επίτευξη εγκυμοσύνης σε αυτές τις ασθενείς, ενώ οι ηλικίες < 20 ετών ή ≥ 35 ετών αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών [3]. Καθώς η διαθέσιμη βιβλιογραφία για τη διαχείριση αυτών των εγκύων μέχρι σήμερα παραμένει περιορισμένη, η άμεση διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται κυρίως σε συστάσεις που προέρχονται από μη έγκυες γυναίκες [4]. Πρόσφατες αναφορές για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της μητρικής νόσου από την αρχή της κύησης και της συγγενούς καρδιοπάθειας των νεογνών έδειξαν ότι η καρδιαγγειακή νόσος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο συγγενών καρδιακών παθήσεων στα νεογνά [5].

Στο παρόν άρθρο με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία επιχειρείται η ανασκόπηση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στην εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με τη διάγνωση και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η έγκαιρη και ορθή εφαρμογή των οποίων μπορεί να αποφέρει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τη μητέρα και το έμβρυο – νεογνό.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας η οποία προκαλείται από την ταχεία δημιουργία θρόμβου πάνω σε μία αθηρωματική πλάκα και πυροδοτείται από την τυχαία ρήξη της κάψας της. Η κατάργηση της στεφανιαίας κυκλοφορίας και η συνεπακόλουθη έλλειψη παροχής οξυγόνου στο αντίστοιχο τμήμα του μυοκαρδίου προκαλεί νέκρωση με σχηματισμό ουλής, η οποία προκαλεί διαταραχή στην λειτουργική ικανότητα της καρδιάς, ενώ διατηρεί απλά την ανατομική ακεραιότητα της αριστερής κοιλίας (έμφραγμα μυοκαρδίου τύπου 1) [6]. Το 2000, το Αμερικανικό Κολέγιο και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας επαναπροσδιόρισαν τον ορισμό του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, με την καρδιακή τροπονίνη να αποτελεί τον προτιμώμενο βιοδείκτη τραυματικής βλάβης του μυοκαρδίου [7]. Σήμερα η απουσία οξείας αθηροθρομβωτικής διαταραχής της πλάκας συνιστά μια ετερογενή οντότητα – υπότυπο της νόσου, γνωστή ως έμφραγμα μυοκαρδίου τύπου 2 [8]. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 2 αποτελεί για πολλούς ίσως την πιο αμφιλεγόμενη διάγνωση η οποία ορίζεται ως νέκρωση του μυοκαρδίου με ενδείξεις ισχαιμίας, λόγω ανισορροπίας προσφοράς – ζήτησης οξυγόνου του μυοκαρδίου στο πλαίσιο μιας άλλης οξείας ασθένειας [9].

Ο κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αν και είναι μικρός σε νεαρές γυναίκες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω των φυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν, συμπεριλαμβανομένης και της

υπερπηκτικότητας αυξάνεται σημαντικά [10]. Ωστόσο όμως, παρά την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο μετά τον τοκετό, [11] το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στις έγκυες αποτελεί μια ασυνήθιστη, αλλά δυνητικά καταστροφική επιπλοκή, με σημαντικά αυξημένα ποσοστά μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας [12]. Το σχετιζόμενο με την εγκυμοσύνη οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 3 έως 10 περιπτώσεις ανά 100000 γεννήσεις και σχετίζεται με μητρική θνησιμότητα από 5% έως 7% και με σοβαρούς κινδύνους για το αναπτυσσόμενο έμβρυο [13]. Πρόσφατα, ο Smilowitz και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους που περιελάμβανε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο μετά τον τοκετό έδειξαν ότι η σταδιακή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ταυτόχρονα υψηλά ποσοστά μητρικής θνησιμότητας αφορούσε σε μία περίπτωση ανά 12400 νοσηλείες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η περαιτέρω επιστημονική έρευνα σχετικά με την πρόληψη και τη βέλτιστη διαχείριση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κρίνεται απαραίτητη και επιβεβλημένη [14].

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η εγκυμοσύνη από μόνη της φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την

Αρτηριοσκληρωτική νόσος

Σπασμός στεφανιαίων αγγείων

Υπερθυρεοειδισμός

Προχωρημένη μητρική ηλικία

Μαύρη φυλή

Υπέρταση

Θρομβοφιλία

Σακχαρώδης διαβήτης

Υπερλιπιδαιμία

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Αιμορραγία μετά τον τοκετό

Προεκλαμψία και η εκλαμψία

Κατάχρηση ουσιών

Επιλόχεια κατάθλιψη

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στην εγκυμοσύνη.

εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αν και οι ακριβείς αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί μέχρι σήμερα δεν έχουν απόλυτα αποσαφηνισθεί [15]. Εκτιμάται ότι ο σχετικός κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά την εγκυμοσύνη είναι τριπλάσιος έως τετραπλάσιος σε σύγκριση με τα ποσοστά των μη εγκύων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας [16]. Η αθηροσκληρωτική νόσος τόσο εκτός, όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (πίνακας 1) αποτελεί την κύρια αιτία για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε νεαρές γυναίκες [17,18]. Παρόμοια, ο σπασμός των στεφανιαίων

αγγείων ο οποίος σπάνια συμβαίνει σε μη έγκυες γυναίκες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την άμεση περίοδο μετά τον τοκετό θεωρείται μία από τις κυριότερες αιτίες του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [19]. Επίσης, έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία περίπτωση εγκύου με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, στο οποίο εκτιμάται ότι σημαντικό ρόλο έχει διαδραματίσει η υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και ο μη ελεγχόμενος υπερθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [20].

Επίσης, η προοδευτική αύξηση της ηλικίας της μητέρας εκτιμάται ότι μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο για ισχαιμική καρδιακή πάθηση και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νέες γυναίκες [21]. Ο Satoh και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα της προερχόμενης από την Ιαπωνία μελέτης τους έδειξαν ότι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αφορά συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας 30 έως 34 ετών (μέση ηλικία 33 έτη) που βρίσκονται στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και αμέσως μετά τον τοκετό [22]. Πιο πρόσφατα το 2015, ο Moussa και οι συνεργάτες του από τη δικής τους εμπειρία έδειξαν ότι ο υψηλότερος κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αφορά σε γυναίκες της μαύρης φυλής άνω των 35 ετών, ενώ στις λευκές γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών ο κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι πέντε φορές υψηλότερος σε σχέση με τις νεότερες γυναίκες της ίδιας φυλής [23]. Επιπλέον, η υπέρταση, η θρομβοφιλία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η καρδιακή ανεπάρκεια, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η μετάγγιση, η αιμορραγία μετά

τον τοκετό, οι μεταγεννητικές λοιμώξεις, η προεκλαμψία και η εκλαμψία, η χρήση ουσιών, το κάπνισμα και η επιλόχεια κατάθλιψη αποτελούν ανεξάρτητους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αμέσως μετά τον τοκετό [24-26].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι παράγοντες κινδύνου που ευνοούν την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη στο επίπεδο των στεφανιαίων αγγείων, μέσω της οποίας συντελείται η είσοδος στον έσω αγγειακό χιτώνα των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυττάρων μαζί με τα σωματίδια λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Στη συνέχεια, τα μακροφάγα προσλαμβάνουν την οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη και, καθώς μέσω φλεγμονώδους διαδικασίας μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα δημιουργείται η λωρίδα λίπους, με τελικό αποτέλεσμα τη διαμόρφωση αθηρωματικής πλάκας, η οποία ολοκληρώνεται με το σχηματισμό της ινώδους κάψας από μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα. Οι αθηρωματικές πλάκες με λεπτό ινώδες κάλυμμα και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά σύστασης αποτελούν τις εύθραυστες και λεγόμενες «ευάλωτες» πλάκες, η ρήξη των οποίων οδηγεί στη συγκέντρωση αιμοπεταλίων στην περιοχή και στο σχηματισμό θρόμβου σε μία ή περισσότερες στεφανιαίες αρτηρίες, ενώ πολύ πιθανή είναι και η πρόκληση αγγειοσπασμού στο σημείο. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αιφνίδια και

κρίσιμη μείωση της αιματικής ροής στην περιοχή της καρδιάς η οποία προκαλεί άλλοτε άλλου βαθμού οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία και την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Στην περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου η νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων προκαλεί μια ισχυρή τοπική φλεγμονώδη αντίδραση και σχηματισμό ουλής μέσα σε μερικές εβδομάδες [27,28].

Στις γυναίκες, τα ενδογενή φυσιολογικά βιολογικώς ενεργά οιστρογόνα (17 - β - οιστραδιόλη) έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν στον περιορισμό της καρδιακής απόπτωσης, με αποτέλεσμα να μειώνεται το μέγεθος του εμφράγματος [29]. Οι διαφορές μεταξύ των φύλων αναφορικά με τη νεκρωτική βλάβη στο μυοκάρδιο εκτιμάται ότι επεκτείνεται και πέρα από την οξεία φάση, καθώς οι άνδρες τείνουν να έχουν μεγαλύτερη ανεπιθύμητη αναδιαμόρφωση από τις γυναίκες [30]. Παρόμοια, οι φυσιολογικές αλλαγές που υφίσταται ο οργανισμός των εγκύων γυναικών εκτιμάται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ο σχετικός κίνδυνος είναι σημαντικά μεγαλύτερος για έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 1, καθώς μόνο το 2% των περιπτώσεων οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλείται από σπασμό των στεφανιαίων αγγείων. Παρά ταύτα, τα υψηλά επίπεδα της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτρόπου ορμόνης που χαρακτηρίζουν την φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσουν παροδική θυρεοτοξίκωση της κύησης και να αυξήσουν τη δραστηριότητα της θυροξίνης. Εκτιμάται σήμερα ότι τόσο η

«φυσιολογική» θυρεοτοξίκωση της κύησης, όσο και η υπερλειτουργία του θυρεοειδή αδένος - υπερθυρεοειδισμός, με αυξημένη δραστηριότητα θυροξίνης αυξάνουν την ευαισθησία των αγγειοσυσταλτικών στη νορεπινεφρίνη η οποία είναι δυνατό να οδηγήσει σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και την εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [31].

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι εύκολη. Η άτυπη συμπτωματολογία της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στις έγκυες που πολλές φορές μπορεί να είναι παρόμοια με τις αλλαγές που φυσιολογικά συμβαίνουν κατά την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης και ο χαμηλός βαθμός υποψίας της νόσου σε νέους ασθενείς καθιστούν τη διάγνωση λιγότερο σαφή [32]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων που συνήθως αφορούν στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή στην περίοδο μετά τον τοκετό το κύριο χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα είναι ο θωρακικός πόνος [33]. Ο πόνος συνήθως είναι έντονος, σταθερός, έχει συσφιγκτικό χαρακτήρα με οπισθοστερνική εντόπιση και μπορεί να επεκτείνεται σε όλο τον θώρακα, τον τράχηλο, την κάτω γνάθο ή τον αριστερό βραχίονα [34]. Ο θωρακικός πόνος συνήθως συνοδεύεται από δύσπνοια και άλλα κοινά συμπτώματα, όπως είναι η εφίδρωση, η ναυτία, η ωχρότητα, η ανησυχία και ενίοτε οι διάρροιες, ενώ στις μισές και πλέον περιπτώσεις εκτιμάται ότι τα πρόδρομα

1. Ιστορικό**2. Κλινικά ευρήματα:**

- θωρακικός πόνος
- δύσπνοια
- εφίδρωση
- ναυτία
- ωχρότητα
- ανησυχία
- διάρροιες

3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα**4. Βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης****5. Υπερηχοκαρδιογραφία****6. Στεφανιαία αγγειογραφία**

Πίνακας 2. Διαγνωστική προσέγγιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στην εγκυμοσύνη.

συμπτώματα υπάρχουν από τις προηγούμενες ημέρες [35].

Πέραν του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης που αναμφίβολα προσφέρουν σημαντικά στη διαγνωστική διερεύνηση αυτών των εγκύων, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, οι βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης, η υπερηχοκαρδιογραφία και η στεφανιαία αγγειογραφία (πίνακας 2), συμβάλουν σημαντικά στην επιβεβαίωση της διάγνωσης. Καθοριστικής σημασίας στην αναγνώριση της οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Ευρήματα, όπως είναι η κατάσπαση του ST, η παροδική ανάσπαση του ST, η αναστροφή

του T και ο συνδυασμός αυτών μπορεί να είναι συμβατά με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, λαμβάνοντας πάντα υπόψη ότι οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις μπορεί να εξελίσσονται και ότι οι αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να ερμηνεύονται με βάση τα κλινικά ευρήματα και τις περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις. Έτσι, ενώ η ανάσπαση του ST δεν παρατηρείται ποτέ στην φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη και απαιτεί άμεση περαιτέρω διερεύνηση προκειμένου να αποκλειστεί η ισχαιμία του μυοκαρδίου, [36] η κατάσπαση του ST, η αναστροφή του T και η απόκλιση του αριστερού άξονα μπορεί να αποτελέσουν φυσιολογικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα στις έγκυες. Η παροδική κατάσπαση του ST αποτελεί το συχνότερο εύρημα και συνήθως είναι αποτέλεσμα της χορήγησης αναισθησίας, άγχους, υπεραερισμού κατά τη διάρκεια του τοκετού και μετά από τη χορήγηση οξυτοκίνης [37].

Σε κάθε περίπτωση υποψίας οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ο προσδιορισμός των βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη και μυοκαρδιακό κλάσμα της κρεατινικής κινάσης) κρίνεται απαραίτητος. Στις έγκυες, εκτός των περιπτώσεων προεκλαμψίας και υπερτασικής νόσου που μπορεί να συσχετίζονται με ήπια αύξηση της τροπονίνης, η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης στον ορό απουσία υπέρτασης είναι σχεδόν πάντα ενδεικτική πρωτογενούς στεφανιαίου συμβάντος [37]. Τα επίπεδα της τροπονίνης δεν παρατηρούνται ποτέ αυξημένα στην ομαλά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη, σε αντίθεση με το μυοκαρδιακό

κλάσμα της κρεατινικής κινάσης το οποίο μπορεί να αυξηθεί έως και 4 φορές τις πρώτες 24 ώρες μετά τον τοκετό [38]. Η τροπονίνη, το βασικό μειονέκτημα της οποίας είναι η καθυστέρηση 6 ωρών στην άνοδο της τιμής από την έναρξη των συμπτωμάτων, έχει αντικαταστήσει το μυοκαρδιακό κλάσμα της κρεατινικής κινάσης (Creatine Kinase MB – CKMB) στην ανίχνευση της μυοκαρδιακής νέκρωσης, λόγω της υψηλής ευαισθησίας. Η αυξανόμενη ευαισθησία των καρδιακών τροπονινών σήμερα εκτιμάται ότι μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστική σύγχυση και αυξημένο κίνδυνο για κλινικά ψευδώς θετικά αποτελέσματα [39], προτείνοντας υψηλότερα όρια και ενσωμάτωση και άλλων καρδιακών διαγνωστικών εξετάσεων στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων [40], τα οποία όμως μέχρι σήμερα παραμένουν μη βέλτιστα και μη πρακτικά [41].

Το υπερηχοκαρδιογράφημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μια εύκολη και επιτρεπτή διαγνωστική εξέταση, με την οποία είναι δυνατό να διαπιστωθεί παθολογική τμηματική υποκινησία ή ακινησία του τοιχώματος του μυοκαρδίου σε έγκυες με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [42]. Παρόμοια, οι τμηματικές διαταραχές της τοιχωματικής πάχυνσης και της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας, οι οποίες προηγούνται των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων δεν αποτελούν σε καμία περίπτωση μέρος των φυσιολογικών αλλαγών του καρδιαγγειακού συστήματος που χαρακτηρίζουν την ομαλά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη, αλλά αντίθετα υποδηλώνουν ισχαιμία ή τραυματισμό του μυοκαρδίου [43]. Φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η αυξημένη

προφόρτιση σε συνδυασμό με τη μειωμένη περιφερειακή αντίσταση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της καρδιακής παροχής, με αποτέλεσμα την ήπια υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Παρόμοια, οι έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία ή υπερτασική νόσο της κύησης, καθώς και οι έγκυες που κυοφορούν διδυμα ή τρίδυμα εμφανίζουν αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με επιπλέον αύξηση της μυϊκής μάζας και ήπια υπερτροφία, μεταβολές που εύκολα μπορούν να απεικονισθούν στην υπερηχογραφική εξέταση της καρδιάς [44]. Εκτιμάται σήμερα ότι η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, όχι μόνο στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά και για την άμεση απεικόνιση των μηχανικών επιπλοκών αυτού, όπως είναι η οξεία ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας [43].

Έτσι, οι μη συμβατές με την εγκυμοσύνη ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, τα αυξημένα επίπεδα της τροπονίνης στον ορό απουσία υπέρτασης και οι απεικονιζόμενες στην ηχοκαρδιογραφία τμηματικές διαταραχές της τοιχωματικής πάχυνσης και της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας αποτελούν διαγνωστικά ευρήματα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στις έγκυες, η επιβεβαίωση της οποίας χρήζει εκτέλεσης στεφανιαίας αγγειογραφίας [45]. Η στεφανιαία αγγειογραφία παραμένει η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου [46,47]. Η έκθεση του εμβρύου σε ιονισμένη ακτινοβολία σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την εκτέλεση

αυτής της δυνητικά σωτήριας παρέμβασης, τόσο για την υγεία της εγκύου, όσο και για την υγεία του εμβρύου [48]. Παρόλα αυτά όμως, είναι απαραίτητο να επισημανθεί ότι η απεικόνιση κατά την εξέταση φυσιολογικών στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί συχνό εύρημα στις έγκυες και δεν μπορεί να αποκλείσει την οξεία ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου [49]. Το 2014, με παλαιότερη μελέτη ο Elkayam και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι τα παθολογικά ευρήματα της στεφανιαίας αγγειογραφίας σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά την κύηση χαρακτηρίζονται από χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αρτηριοσκλήρωσης, η οποία είναι κοινή αιτία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και υψηλή συχνότητα εμφάνισης σπασμού των στεφανιαίων αγγείων, αλλά και φυσιολογικών στεφανιαίων αρτηριών [50].

Η αναγκαιότητα επείγουσας διάγνωσης της νόσου με βάση τα διαθέσιμα κριτήρια θέτουν σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου από πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις που εκδηλώνονται με παρόμοια συμπτωματολογία. Η πιο κοινή πάθηση που πρώτη πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι η πνευμονική εμβολή, η συχνότητα της οποίας αυξάνεται στην εγκυμοσύνη [51]. Επίσης, παθολογικές καταστάσεις της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία, η εκλαμψία και η υπερτασική νόσος, αλλά και καταστάσεις που επιδεινώνονται από την κύηση, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση πρέπει να περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της νόσου [52]. Παρόμοια, η εμβολή αμνιακού υγρού, η εμβολή από αέρα, η

σηπτική καταπληξία, το πνευμονικό οίδημα, η ρήξη μήτρας, η ατονία της μήτρας, η επιληψία και άλλες παθολογικές καταστάσεις είναι χρήσιμο να συμπεριλαμβάνονται στη διαγνωστική φαρέτρα της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [53]. Σπανιότερα, η καρδιοπάθεια Takotsubo είναι δυνατό να προκαλέσει σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στην περίοδο μετά τον τοκετό [54].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί μοναδική κλινική πρόκληση (πίνακας 3). Για την αποτελεσματική διαχείριση και τη διασφάλιση της βέλτιστης φροντίδας της εγκύου με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η στενή συνεργασία μεταξύ των μαιευτήρων – γυναικολόγων, των καρδιολόγων, των νεογνολόγων και των αναισθησιολόγων κρίνεται απαραίτητη τόσο για την έγκυο, όσο και για το έμβρυο και το νεογνό. Ιδανικά η έγκυος το καλύτερο είναι να νοσηλευθεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας και να καταρτιστεί σχέδιο για την επείγουσα παράδοση ενός δυνητικά βιώσιμου εμβρύου σε περίπτωση ξαφνικής επιδείνωσης της κατάστασής της [55]. Παρόλο που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα πολλές περιπτώσεις αντιμετώπισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary

1. Φαρμακευτική αγωγή:

- μορφίνη
- νιτρογλυκερίνη
- ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- αναστολείς β – υποδοχέων
- αντιπηκτικά φάρμακα

2. Θρομβόλυση**3. Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση****4. Επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης****5. Χρόνος τοκετού****6. Τρόπος τοκετού**

Πίνακας 3. Θεραπευτική προσέγγιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στην εγκυμοσύνη.

Artery Bypass Graft – CABG) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι περισσότερες γνώσεις σχετικά με το θέμα βασίζονται σε αναφορές περιπτώσεων, με απουσία μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Επίσης, ακόμη λιγότερα είναι τα δημοσιευμένα δεδομένα για τη χρήση των θρομβολυτικών φαρμάκων, τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) και τη βέλτιστη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων στην εγκυμοσύνη [56].

Η καταλληλότερη φαρμακευτική αγωγή για έγκυες ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένει άγνωστη, αν και γενικά δεν πρέπει να διαφέρει από τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου,

χρησιμοποιώντας μορφίνη, νιτρογλυκερίνη, ασπιρίνη, αναστολείς των β – υποδοχέων και αντιπηκτικά φάρμακα [18]. Τα δεδομένα από τη χρήση της νιτρογλυκερίνης στην κύηση είναι περιορισμένα. Γενικά η χρήση της είναι ασφαλής, αν και έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία λίγες περιπτώσεις επιβράδυνσης του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού [57]. Παρόμοια εκτιμάται ότι οι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (έως 150 mg/ημέρα) αναστέλλουν τη σύνθεση της θρομβοξανθίνης και δρουν προστατευτικά – αντιαιμοπεταλιακά, ενώ οι υψηλές δόσεις έχουν συσχετιστεί με εμβρυϊκές επιπλοκές, όπως περιγεννητική θνησιμότητα, καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου και αιμορραγίες σε έγκυο και νεογνό [58]. Πρόσφατες μετα – αναλύσεις στην καρδιολογία δείχνουν ότι οι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης θα μπορούσαν να μειώσουν κατά 18% περίπου τα σοβαρά αγγειακά συμβάντα, εκτιμώντας ταυτόχρονα ότι η βελτιστοποίηση της κλινικής αποτελεσματικότητας των χαμηλών δόσεων ασπιρίνης πρέπει να αξιολογηθεί επίσημα σε μελλοντικές δοκιμές και μελλοντικά δοκιμαστικά πρωτόκολλα [59].

Επίσης, λίγα είναι γνωστά σήμερα για την ασφάλεια άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στην κύηση, συμπεριλαμβανομένης της κλοπιδογρέλης και της τικλοπιδίνης. Οι περιορισμένες δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν σε αναφορές περιπτώσεων περιγράφουν τη χρήση χαμηλών δόσεων κλοπιδογρέλης από την 18η εβδομάδα [60] και τη χρήση τικλοπιδίνης από τις 38 εβδομάδες της κύησης, χωρίς αρνητικές συνέπειες για τη

μητέρα ή το έμβρυο – νεογνό [61]. Επίσης, τα δεδομένα από τη χρήση του Ticagrelor στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη είναι ανύπαρκτα. Το Ticagrelor είναι μια νέα κατηγορία αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα που χρησιμοποιείται ως δευτερογενής πρόληψη σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [62]. Πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη έδειξε ότι η χρήση συνδυασμού Ticagrelor με ακετυλοσαλικυλικό οξύ φέρεται να είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη νέου θρομβοεμβολικού επεισοδίου μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με τη χρήση κλοπιδογρέλης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος [63]. Παρόμοια, η μέχρι σήμερα εμπειρία υποδηλώνει ότι πολλοί από τους αναστολείς των β – υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένης της προπρανολόλης, της ατενολόλης, της λαβεταλόλης και της μετοπρολόλης, είναι γενικά ασφαλείς στην εγκυμοσύνη, χωρίς όμως να μπορούν να αποκλειστούν επιπλοκές, όπως η εμβρυική βραδυκαρδία ή ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και ο πρόωρος τοκετός [13].

Η κλινική εμπειρία με θρομβολυτική θεραπεία στην εγκυμοσύνη είναι περιορισμένη. Τα μέχρι τώρα στοιχεία βασίζονται σε αναφορές ή σειρές περιπτώσεων και όχι σε κλινικές δοκιμές. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη για τη μητέρα και το έμβρυο πρέπει να σταθμιστούν, αλλά σε κάθε περίπτωση η ενδοφλέβια θρομβόλυση δεν πρέπει να θεωρείται απόλυτη αντένδειξη ακόμη και στην αρχή της εγκυμοσύνης [64]. Συνήθως στις έγκυες η χρήση θρομβολυτικών παραγόντων αφορά στην αντιμετώπιση της μαζικής πνευμονικής εμβολής ή της θρόμβωσης προσθετικών καρδιακών

βαλβίδων, [65] ενώ θρομβολυτική θεραπεία για την αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαρμόστηκε σε λίγες μόνο περιπτώσεις [66]. Γενικά, η χρήση θρομβολυτικών παραγόντων στην εγκυμοσύνη εκτιμάται σήμερα ότι σχετίζεται με σχετικά χαμηλό ποσοστό επιπλοκών, οι οποίες σε κάθε περίπτωση όμως πρέπει να αντισταθμίζονται με τον κίνδυνο που απορρέει από τις σοβαρές κλινικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [67]. Εκτός από την σχετικά υψηλή θνησιμότητα που σχετίζεται με αυτές τις καταστάσεις, άλλες ενδείξεις για την θεραπευτική επιλογή της θρομβόλυσης έναντι της χειρουργικής αντιμετώπισης (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης) δεν είναι σαφείς στην πλειονότητα των αναφορών [68]. Εκτιμάται ότι ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, η αυξημένη μητρική θνησιμότητα, ο αυξημένος κίνδυνος έκλυσης πρόωρου τοκετού και η εμβρυική απώλεια αποτελούν επιπλοκές της θρομβολυτικής θεραπείας που σαφώς έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία [69]. Η θρομβόλυση πιθανότατα αποτελεί αντένδειξη σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, καθώς μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση με την επέκταση του ενδομυϊκού αιματώματος [70].

Η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (Percutaneous coronary intervention – PCI) κατά την κύηση έχει τεκμηριωθεί καλά τα τελευταία χρόνια, θεωρείται ασφαλής και παραμένει η θεραπεία εκλογής για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [71]. Σε κάθε περίπτωση όμως, ο μειωμένος σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας που παρατηρείται

μετά από τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση έναντι της θρομβόλυσης πρέπει να αντισταθμιστεί με τον κίνδυνο της ιονίζουσας ακτινοβολίας για το έμβρυο. Τα δημοσιευμένα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι οι θεράποντες γιατροί που θα κληθούν να διαχειρισθούν την επείγουσα αυτή κατάσταση ενδέχεται να μην είναι εξοικειωμένοι με το μέγεθος των κινδύνων της ακτινοβολίας στο έμβρυο, το οποίο εκτιμάται ότι είναι υψηλότερο κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης [72]. Η εξωτερική θωράκιση της κοιλιάς είναι μια συνήθης πρακτική που εφαρμόζεται στις έγκυες για την αποφυγή της έκθεσης του εμβρύου στην ακτινοβολία, αλλά ενδέχεται η αξία της να είναι περιορισμένη, καθώς η δόση που απορροφάται από το έμβρυο είναι αποτέλεσμα εσωτερικής διασποράς και όχι άμεσης ακτινοβολίας του εμβρύου [72]. Παρόλα αυτά όμως, σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων η εγκυμοσύνη από μόνη της δεν πρέπει να αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για την έκθεση σε ιατρική ακτινοβολία, συμπεριλαμβανομένης της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης για την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [73]. Σήμερα, η διαδερμική αγγειοπλαστική με χρήση μεταλλικού stent, [74] ή με χρήση ενδοαορτικού μπαλονιού για τη βελτίωση της εξόδου της αριστερής κοιλιάς και της στεφανιαίας αιμάτωσης θεωρείται επίσης ασφαλής [75].

Η χειρουργική επαναγγείωση με τη βοήθεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (Coronary Atrery Bapyss Grafting – CABG) στην εγκυμοσύνη είναι σπάνια, αφού για την αντιμετώπιση των περισσότερων εγκύων με

οξεία ισχαιμική καρδιακή νόσο συστήνεται η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση [76]. Κύρια ένδειξη φαίνεται να αποτελεί ο αυτόματος σπασμός των στεφανιαίων αγγείων, αφού η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση σε αυτές τις ασθενείς σχετίζεται με χαμηλό ποσοστό επιτυχίας και υψηλή πιθανότητα επιπλοκών [77]. Αν και εκατοντάδες περιπτώσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης έχουν αναφερθεί στην μέχρι σήμερα βιβλιογραφία από τότε που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το 1959, η επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης στην εγκυμοσύνη μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση στην καθημερινή κλινική πρακτική [78]. Εκτιμάται ότι με τις σημαντικές βελτιώσεις που έχουν σημειωθεί τα τελευταία χρόνια η μητρική θνησιμότητα και η θνησιμότητα του εμβρύου είναι παρόμοια με εκείνη του γενικού πληθυσμού και αφορά στο 1.7% έως 3% και 9.5% έως 19%, αντίστοιχα [79]. Με βάση τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα εκτιμάται ότι η καρδιακή χειρουργική είναι εγγενώς επικίνδυνη τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο με ποσοστά θνησιμότητας κοντά στο 10% και 30%, αντίστοιχα [80]. Οι συγγενείς δυσπλασίες εκτιμάται ότι εμφανίζονται συχνότερα στις περιπτώσεις εκείνες που η επέμβαση πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης [81]. Σχετικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και τη διαχείριση της αναισθησίας σε συνδυασμένη καισαρική τομή και χειρουργική καρδιακή επέμβαση στην εγκυμοσύνη οι διαθέσιμες

πληροφορίες είναι λίγες και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων [82].

Τέλος, ο κύριος σκοπός της κατά περίπτωση εφαρμοζόμενης θεραπείας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να είναι η αναβολή του τοκετού, εάν αυτό είναι εφικτό, για δύο έως τρεις εβδομάδες, καθώς οι αυξημένες αιμοδυναμικές απαιτήσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού αυξάνουν τη ζήτηση του μυοκαρδίου, τον κίνδυνο ισχαιμίας και τη μητρική θνησιμότητα [46]. Το είδος του τοκετού που θα επιλεγεί εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την αιμοδυναμική κατάσταση της εγκύου. Ο κολπικός τοκετός σχετίζεται με λιγότερη απώλεια αίματος και μικρότερο κίνδυνο μόλυνσης, ενώ η καισαρική τομή μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης και θρομβοεμβολικής νόσου. Η καισαρική τομή υπό περιοχική αναισθησία φαίνεται να προτιμάται στην περίπτωση σοβαρής καρδιακής νόσου, όπως είναι η σοβαρή στένωση της αορτής και η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση προκειμένου να αποφευχθούν οι παρατεταμένες αιμοδυναμικές πιέσεις που σχετίζονται με τον κολπικό τοκετό, αλλά και σε κάθε περίπτωση μαιευτικής ιατρικής ένδειξης. Η έκλυση πρόωρου τοκετού μπορεί να έχει θέση σε βιώσιμο έμβρυο, αντισταθμίζοντας πάντα τον κίνδυνο της προωρότητας με τον κίνδυνο των μητρικών και εμβρυικών επιπλοκών από τη συνέχιση της εγκυμοσύνης [60]. Η χρήση ωκυτοκίνης και τα παράγωγα εργονοβίνης πρέπει να αποφεύγονται, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σπασμού των στεφανιαίων αγγείων [83].

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου μη μαιευτικής αιτιολογίας που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [84]. Παρόμοια, έγκυρα δημοσιευμένα δεδομένα για την υγεία της μητέρας και του παιδιού στο Ηνωμένο Βασίλειο αναφέρουν αυξητική τάση της συχνότητας του μητρικού θανάτου από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στην εγκυμοσύνη κατά τις τρεις τελευταίες τριετίες [85]. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στις έγκυες το οποίο συνήθως αφορά στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης εκτιμάται σήμερα ότι σχετίζεται με τριπλάσια έως τετραπλάσια θνησιμότητα σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας [86]. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα από την ομάδα του Akçay δείχνουν ότι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή στην άμεση περίοδο μετά τον τοκετό σχετίζεται με υψηλή επίπτωση μητρικών και εμβρυϊκών επιπλοκών. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές συμβαίνουν συχνότερα κατά τη διάρκεια των ενδεδειγμένων επεμβατικών θεραπευτικών παρεμβάσεων για την άμεση και αποτελεσματική διαχείριση της νόσου [87].

Παρόμοια, ο Burchill και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, στόχος της οποίας ήταν να προσδιορίσει την περιγεννητική έκβαση σε έγκυες γυναίκες με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο ή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου πριν από την

εγκυμοσύνη, έδειξαν ότι οι συγκεκριμένες κατηγορίες εγκύων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι συγγραφείς εκτίμησαν ότι οι έγκυες με στεφανιαία αθηροσκλήρωση διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιακών επεισοδίων [88]. Πρόσφατα το 2017, ο Havakuk και οι συνεργάτες του από τη δικής τους εμπειρία, σκοπός της οποίας ήταν η μελέτη μεγάλου αριθμού εγκύων με αυτόματο σπασμό των στεφανιαίων αγγείων έδειξαν ότι η κατάσταση σχετίζεται με υψηλή συχνότητα μειωμένου κλάσματος εξώθησης και την εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο και το νεογνό. Η καρδιογενής καταπληξία (24%), η ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της εγκύου (28%), η ανάγκη επείγουσας διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (28%) και η ανάγκη επείγουσας χειρουργικής παράκαμψης της στεφανιαίας αρτηρίας (27.5%) αποτέλεσαν τις κύριες επιπλοκές, με μητρική και περιγεννητική θνησιμότητα η οποία εκτιμήθηκε στο 4% και 2.5%, αντίστοιχα [77].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε παγκόσμιο επίπεδο και σε αντίθεση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες οι καρδιαγ-

γειακές παθήσεις παραμένουν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στα νεαρά άτομα. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά την εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι μια σπάνια μη μαιευτική, αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή, με σημαντικά αυξημένα ποσοστά μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι ζωτικής σημασίας. Η καλή και πλήρη επιστημονική κατάρτιση της ομάδας των ιατρών που θα κληθούν να διαχειρισθούν την επείγουσα αυτή κατάσταση κρίνεται απαραίτητη, προκειμένου να αποφευχθεί η επιδείνωση της υποκείμενης νόσου και να διασφαλισθεί η ομαλότερη έκβαση της εγκυμοσύνης. Κρίνεται αναγκαίο σήμερα όλοι οι επαγγελματίες υγείας, και ιδιαίτερα εκείνοι του τμήματος των επειγόντων περιστατικών, καθώς και το υγειονομικό προσωπικό του μαιευτηρίου να μπορούν να αναγνωρίζουν τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου και τα σημεία - συμπτώματα της νόσου, προκειμένου η έγκαιρη διάγνωση να μπορεί να εξασφαλίσει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα τόσο για την υγεία της μητέρας, όσο και για την υγεία του εμβρύου και του νεογνού [89].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ACOG Practice Bulletin No. 212 Summary: Pregnancy and Heart Disease. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(5): 1067 – 1072.
2. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High – Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(4): 396 – 410.
3. Fu Q, Lin JH. Effect of maternal age on pregnancy outcome in patients with structural heart disease. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2018; 53(4): 221 – 226.
4. ACOG Practice Bulletin No. 211 Summary: Critical Care in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(5): 1063 – 1066.
5. Li MM, Zhang BY, Shi GS, Guo HY, Li SS, Wu WT, et al. Association between congenital heart disease and maternal disease in early pregnancy in women of childbearing age. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2019; 40(9): 1130 – 1133.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33(20): 2551 – 2267.
7. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959 – 969.
8. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(14): 1846 – 1860.
9. Collinson PO. Type 2 myocardial infarction. *Heart.* 2015; 101(2): 89 – 90.
10. Lameijer H, Lont MC, Buter H, van Boven AJ, Boonstra PW, Pieper PG. Pregnancy –related myocardial infarction. *Neth Heart J.* 2017; 25(6): 365 – 369.
11. Loskutov OA, Zhezher AO, Sulimenko YM. Clinical case of successful management of acute myocardial infarction during pregnancy. *Wiad Lek.* 2019; 72(2): 298 – 301.
12. Kennedy BB, Baird SM. Acute Myocardial Infarction in Pregnancy: An Update. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016; 30(1): 13 – 24.
13. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med.* 1996; 125(9): 751 – 762.
14. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Zhong J, Weinberg CR, Reynolds HR, Bangalore S. Acute Myocardial Infarction During Pregnancy and the Puerperium in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(10): 1404 – 1414.

15. Cauldwell M, Baris L, Roos – Hesselink JW, Johnson MR. Ischaemic heart disease and pregnancy. *Heart*. 2019; 105(3): 189 – 195.
16. Sabatine MS, Jaffer FA, Staats PN, Stone JR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 28 – 2010. A 32 – year – old woman, 3 weeks post partum, with substernal chest pain. *N Engl J Med*. 2010; 363(12): 1164 – 1173.
17. Firoz T, Magee LA. Acute myocardial infarction in the obstetric patient. *Obstet Med*. 2012; 5(2): 50 – 57.
18. Edupuganti MM, Ganga V. Acute myocardial infarction in pregnancy: Current diagnosis and management approaches. *Indian Heart J*. 2019; 71(5): 367 – 374.
19. Lameijer H, Kampman MA, Oudijk MA, Pieper PG. Ischaemic heart disease during pregnancy or post – partum: systematic review and case series. *Neth Heart J*. 2015; 23(5): 249 – 257.
20. Wang L, Yang J, Zheng J, Gu X. Acute myocardial infarction in pregnancy: spasm caused by hyperthyroidism? *J Int Med Res*. 2019; 47(5): 2269 – 2273.
21. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*. 1999; 282(16): 1519 – 1522.
22. Satoh H, Sano M, Suwa K, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H. Pregnancy – related acute myocardial infarction in Japan: a review of epidemiology, etiology and treatment from case reports. *Circ J*. 2013;77(3):725 – 733.
23. Moussa HN, Movahedian M, Leon MG, Sibai BM. Acute Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Dissection in the Postpartum Period. *AJP Rep*. 2015; 5(2): e093 – 6.
24. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population – based study. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(3): 480 – 484.
25. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population – based study. *Circulation*. 2006; 113(12): 1564 – 1571.
26. Tripathi B, Kumar V, Pitiliya A, Arora S, Sharma P, Shah M, et al. Trends in Incidence and Outcomes of Pregnancy – Related Acute Myocardial Infarction (From a Nationwide Inpatient Sample Database). *Am J Cardiol*. 2019; 123(8): 1220 – 1227.
27. Pepine CJ. New concepts in the pathophysiology of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989; 64(4): 2B – 8B.
28. Otsuki S, Sabaté M. Drug – eluting stents and acute myocardial infarction: A lethal combination or friends? *World J Cardiol*. 2014; 6(9): 929 – 938.
29. Bouma W, Noma M, Kanemoto S, Matsubara M, Leshnower BG, Hinmon R, et al. Sex – related resistance to myocardial ischemia – reperfusion injury is associated with high constitutive ARC expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298(5): H1510 – 1517.

30. Dunlay SM, Roger VL. Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9(4): 267 – 276.
31. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 38(4): 345 – 350.
32. Dominique Chassard, Eric Bonnefoy. Comment prendre en charge une femme enceinte atteinte d'une coronaropathie. *Le praticien en anesthésie réanimation*. 2013; 17(4): 174 – 179.
33. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population – based study. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(3): 480 – 484.
34. Loskutov OA, Zhezher AO, Sulimenko YM. Clinical case of successful management of acute myocardial infarction during pregnancy. *Wiad Lek*. 2019; 72(2): 298 – 301.
35. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012; 126(5): 579 – 588.
36. Ismail S, Wong C, Rajan P, Vidovich MI. ST – elevation acute myocardial infarction in pregnancy: 2016 update. *Clin Cardiol*. 2017; 40(6): 399 – 406.
37. Moran C, Ni Bhuinneain M, Geary M, Cunningham S, McKenna P, Gardiner J. Myocardial ischaemia in normal patients undergoing elective Caesarean section: a peripartum assessment. *Anaesthesia*. 2001; 56(11): 1051 – 1058.
38. Shivvers SA, Wians FH Jr, Keffer JH, Ramin SM. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(1 Pt 1): 122.
39. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high – sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta – analysis. *BMJ*. 2015; 350: h15.
40. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 2015; 131(23): 2041 – 2050.
41. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and relative kinetic changes of high – sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012; 58(1): 209 – 218.
42. Schmutz A, Quaas P, Grundmann S. Chest pain at 32 weeks' gestation: pregnancy – related spontaneous coronary artery dissection. *Anaesthesist*. 2016; 65(9): 690 – 695.
43. Muscholl MW, Oswald M, Mayer C, von Scheidt W. Prognostic value of 2D echocardiography in patients presenting with acute chest pain and non – diagnostic ECG for ST – elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2002; 84(2 – 3): 217 – 225.

44. Ghossein – Doha C, Peeters L, van Heijster S, van Kuijk S, Spaan J, Delhaas T, et al. Hypertension after preeclampsia is preceded by changes in cardiac structure and function. *Hypertension*. 2013; 62(2): 382 – 390.
45. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. What Clinicians Should Know About Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90(8): 1125 – 1130.
46. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz – Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(24): 3147 – 3197.
47. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non – ST – elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 130(25): e344 – 426.
48. Damilakis J, Theocharopoulos N, Perisinakis K, et al. Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001; 104: 893 – 897.
49. Oshima Y, Yamasaki K, Otsuki A, Nakasone M, Endo R, Moriyama N, et al. Peripartum myocardial infarction associated with coronary spasm and acquired protein S deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(48): e18108.
50. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, et al. Pregnancy – associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014; 129(16): 1695 – 1702.
51. Lee R, Carr D. Pregnancy – associated spontaneous coronary artery dissection (PASCAD): An etiology for chest pain in the young peripartum patient. *CJEM*. 2018; 20(S2): S64 – S69.
52. Nelson – Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. London: Informa Healthcare, 2010.
53. Brennan MC, Moore LE. Pulmonary embolism and amniotic fluid embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013; 40(1): 27 – 35.
54. Ruiz S, Martinez – Marin M, Luque P, Nassar N, Oros D. Takotsubo cardiomyopathy after cesarean section: A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(2): 392 – 396.
55. Diakite S, Radi FZ, Zarzur J, Cherti M. Myocardial infarction in a pregnant woman revealing a transitional deficit in protein S: a rare case report. *Pan Afr Med J*. 2019; 34: 27.
56. Kealey A. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. *Can J Cardiol*. 2010; 26(6): 185 – 189.
57. Wilson AM, Boyle AJ, Fox P. Management of ischaemic heart disease in women of child – bearing age. *Intern Med J*. 2004; 34(12): 694 – 697.

58. Rutherford JD. Coronary artery disease in the childbearing age. In: Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac Problems in Pregnancy Diagnosis and Management of Maternal and Fetal Heart Disease*. 3rd edn. New York: Wiley – Liss Inc; 1998. pp. 121 – 130.
59. Navaratnam K, Alfirevic Z, Pirmohamed M, Alfirevic A. How important is aspirin adherence when evaluating effectiveness of low – dose aspirin? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 219: 1 – 9.
60. Cuthill JA, Young S, Greer IA, Oldroyd K. Anaesthetic considerations in a parturient with critical coronary artery disease and a drug – eluting stent presenting for caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2005; 14(2): 167 – 171.
61. Rezig K, Diar N, Walcker JL. Myocardial infarction, pregnancy and anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2000; 19(7): 544 – 548.
62. Verbruggen M, Mannaerts D, Muys J, Jacquemyn Y. Use of ticagrelor in human pregnancy, the first experience. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015. pii: bcr2015212217.
63. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta – Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non – ST – Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2015; 116(5): 809 – 817.
64. Landais A, Chaumont H, Dellis R. Thrombolytic Therapy of Acute Ischemic Stroke during Early Pregnancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27(2): e20 – e23.
65. Sousa Gomes M, Guimarães M, Montenegro N. Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(14): 2418 – 2428.
66. Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Med*. 2013; 6(3): 105 – 111.
67. Bessereau J, Desvignes O, Huon B, Roudaut JY, Picault L, Blanc JJ. Case report of a successful pregnancy following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007; 100(11): 955 – 958.
68. Srinivas BC, Moorthy N, Kuldeep A, Jeevan H, Chandrasekaran D, Manjunath CN. Thrombolytic therapy in prosthetic valve thrombosis during early pregnancy. *Indian Heart J*. 2012; 64(1): 74 – 76.
69. Ho VT, Dua A, Lavingia K, Rothenberg K, Rao C, Desai SS. Thrombolysis for Venous Thromboembolism During Pregnancy: A Literature Review. *Vasc Endovascular Surg*. 2018; 52(7): 527 – 534.
70. Cenkowski M, daSilva M, Bordun KA, Hussain F, Kirkpatrick ID, Jassal DS. Spontaneous dissection of the coronary and vertebral arteries post – partum: case report and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12: 122.
71. Kuba K, Wolfe D, Schoenfeld AH, Bortnick AE. Percutaneous Coronary Intervention in Pregnancy: Modeling of the Fetal Absorbed Dose. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019; 2019: 8410203.
72. Dauer LT, Thornton RH, Miller DL, Damilakis J, Dixon RG, Marx MV, et al; Society of Interventional Radiology Safety and Health Committee; Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe Standards of Practice Committee. Radiation management for interventions using fluoroscopic or computed

tomographic guidance during pregnancy: a joint guideline of the Society of Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe with Endorsement by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23(1): 19 – 32.

73. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): e210 – e216.

74. Pierre – Louis B, Singh P, Frishman WH. Acute inferior wall myocardial infarction and percutaneous coronary intervention of the right coronary during active labor: a clinical report and review of the literature. *Cardiol Rev*. 2008; 16(5): 260 – 268.

75. Samalavicius RS, Puodziukaite L, Radaviciute I, Norkiene I, Urbonas K, Misiuriene I, et al. Prophylactic use of an intra – aortic balloon pump in a high – risk patient with peripartum cardiomyopathy requiring cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2018; 33: 67 – 71.

76. Nwiloh JO, Oduwole AM. Off Pump Coronary Artery Bypass Surgery for Multivessel Disease in Pregnancy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 22(1): 57 – 59.

77. Havakuk O, Goland S, Mehra A, Elkayam U. Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(3). pii: e004941.

78. Janion – Sadowska A, Sadowski M, Zandecki L, Kurzawski J, Polewczyk A, Janion M. Pregnancy after myocardial infarction and coronary artery bypass grafting - is it safe? *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2014; 10(1): 29 – 31.

79. Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C, Caruso A, Pomini P. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61(1): 259 – 268.

80. Shook LL, Barth WH Jr. Cardiac Surgery During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2020; 63(2): 429 – 446.

81. Parry AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61(6): 1865 – 1869.

82. Weinberg L, Ong M, Tan CO, McDonnell NJ, Lo C, Chiam E. Spontaneous coronary artery dissection in pregnancy requiring emergency caesarean delivery followed by coronary artery bypass grafting. *Anaesth Intensive Care*. 2013; 41(2): 251 – 255.

83. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task Force and the European Society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of Sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart rhythm Association and the Heart rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099 – 2140.

84. Ackerman CM, Platner MH, Spatz ES, Illuzzi JL, Xu X, Campbell KH, et al. Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(6): 582.e1 – 582.e11.
85. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. The Seventh Report of the Confidential Enquires into Maternal Death in the United Kingdom 2007. See [http://www.cemach.org.uk/getattachment/26dae364-1fc9-4a29-a6cbafb3f251f8f7/Saving-Mothers%E2%80%99-Lives-2003-2005-\(Full-report\).aspx](http://www.cemach.org.uk/getattachment/26dae364-1fc9-4a29-a6cbafb3f251f8f7/Saving-Mothers%E2%80%99-Lives-2003-2005-(Full-report).aspx) (last checked 11 February 2011).
86. Argentiero D, Savonitto S, D'Andrea P, Iacovelli F. Ticagrelor and tirofiban in pregnancy and delivery: beyond labels. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 49(1): 145 – 148.
87. Akçay M, Meriç M, Gedikli Ö, Yüksel S, Şahin M. Acute anterior myocardial infarction in the 36th week of pregnancy: A successful stepwise treatment approach. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018; 46(8): 702 – 705
88. Burchill LJ, Lameijer H, Roos – Hesselink JW, Grewal J, Ruys TP, Kulikowski JD, et al. Pregnancy risks in women with pre – existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome. *Heart*. 2015; 101(7): 525 – 529.
89. Robinson JR. Pregnancy – Related Coronary Artery Dissection: Recognition of a Life Threatening Process. *Dimens Crit Care Nurs*. 2018; 37(2): 62 – 68.

REVIEW

Pregnancy and acute myocardial infarction

Efthymia I. Thanasa,¹ Ioannis K. Thanasis²

¹Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ²Department of Obstetrics – Gynecology of General Hospital in Trikala, Trikala, Greece

ABSTRACT

Pregnancy-associated acute myocardial infarction is an unusual but potentially devastating complication, with significantly increased rates of maternal and perinatal morbidity and mortality. The pathogenetic mechanism to date has not been fully elucidated. Atherosclerosis is the leading cause of myocardial infarction in young women, both outside and during pregnancy. Myocardial infarction is caused by a thrombus formation that follows the rupture of a "vulnerable" atherosclerotic plaque in the coronary arteries. Diagnosis is not easy. Chest pain that is usually accompanied by shortness of breath is the main clinical feature. Also, electrocardiogram, biochemical markers of myocardial necrosis, echocardiography and coronary angiography contribute significantly to the confirmation of the diagnosis. Treating acute coronary syndrome in pregnancy is a unique clinical challenge. Published data on the use of thrombolytic drugs, percutaneous coronary artery bypass grafting, coronary artery bypass graft surgery, and optimal treatment of ischemic heart disease in pregnancy are limited. This article attempts to review the acute myocardial infarction in pregnancy, mainly regarding the diagnosis and the basic principles of treatment, the timely and correct application of which can bring the best possible result for the mother and the fetus and the newborn.

Keywords: Acute myocardial infarction, pregnancy, diagnosis, management, prognosis

E.I. Thanasa, I.K. Thanasis. Pregnancy and acute myocardial infarction. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 463-483

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η παθολογία, διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet

Αλέξιος Λιοσάτος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική ΑΠΘ, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Μπεχτσέτ είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης αγγειακή νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες βλάβες στους βλεννογόνους (άφθες στο στόμα και τα γεννητικά όργανα), το δέρμα, τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί σε όλες τις ηλικίες, αλλά συχνότερα μεταξύ 25-35 ετών. Στην αιτιοπαθογένεια της νόσου πιστεύεται ότι εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, καθώς και τροποποιημένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Δεν υπάρχουν παθογνωμονικές εργαστηριακές εξετάσεις ή κλινικά ευρήματα για τη νόσο, συνεπώς η διάγνωση βασίζεται στην προσεκτική κλινική εξέταση και στον συνδυασμό κλινικών ευρημάτων, ενώ είναι σύνηθες η διάγνωση να καθυστερεί σημαντικά σε σχέση με την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος της νόσου. Η θεραπεία της νόσου βασίζεται σε τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητικά-ανοσοκατασταλτικά και άλλα φάρμακα, ανάλογα με τα συστήματα που έχουν προσβληθεί. Τα στοματικά έλκη είναι καθολικό εύρημα και συνήθως η πρώτη κλινική εκδήλωση του ABD, ενώ η οδοντιατρική φροντίδα και η καλή στοματική υγιεινή συμβάλλουν στη βελτίωση των συμπτωμάτων και στην πιο ήπια εκδήλωση του συνδρόμου. Βασισμένος στη δυνατότητα αναγνώρισης των ενδοστοματικών βλαβών και την τακτική παρακολούθηση του ασθενή, ο εκπαιδευμένος οδοντίατρος μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου, προς όφελος της υγείας και της ποιότητας ζωής του ασθενή, δεδομένης της νοσηρότητας και της δυνητικής θνητότητας της νόσου. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παράθεση βασικών γνώσεων που αφορούν το σύνδρομο στη διεθνή βιβλιογραφία και να συμβάλει στην απαραίτητη εκπαίδευση του κλινικού οδοντιάτρου σχετικά με το σύνδρομο αυτό.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet

Α. Λιοσάτος. Η παθολογία, διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 484-506

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Μπεχτσέτ (Adamantides-Behcet disease-ABD) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης αγγειακή νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που

μπορεί να βλάψει όλα σχεδόν τα συστήματα του ανθρώπινου σώματος [1-3]. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες βλάβες στους βλεννογόνους (άφθες στο στόμα και τα

γεννητικά όργανα), το δέρμα, τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα [2,4-8]. Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, νευρικό και πεπτικό σύστημα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή ασθένεια, ακόμα και τον θάνατο, ενώ οι οφθαλμικές βλάβες μπορούν να οδηγήσουν σε τύφλωση [2,3].

Το ABD εντάσσεται στα αυτοφλεγμονώδη και όχι στα αυτοάνοσα νοσήματα, αν και η παθοφυσιολογία του μοιράζεται κοινά στοιχεία και με τις δυο κατηγορίες [2,8,9].

Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Έλληνα οφθαλμίατρο **Βενέδικτο Αδαμαντιάδη**, που περιέγραψε νόσο με υποτροπιάζουσα ιριδίτιδα, άφθες ενδοστοματικά και στα γεννητικά όργανα και αρθρίτιδα το 1930 [10].

Ο Τούρκος δερματολόγος **Χουλουσί Μπεχτσέτ** ολοκλήρωσε την περιγραφή του συνδρόμου με την τριάδα συμπτωμάτων: άφθες στο στόμα και στα γεννητικά όργανα και ραγοειδίτιδα οφθαλμών το 1937 [10,11]. Ωστόσο στη διεθνή βιβλιογραφία το σύνδρομο απαντάται συχνότερα ως νόσος ή σύνδρομο Μπεχτσέτ [12].

Η μετάδοση της νόσου μπορεί να είναι μόνο κάθετη (από τη μητέρα προς το έμβρυο), συνεπώς η νόσος δεν είναι μεταδοτική [4].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος απαντάται σε όλο τον πλανήτη, αλλά συχνότερα στην Άπω και

Μέση Ανατολή και τις Μεσογειακές χώρες [1,13]. Για παράδειγμα ο επιπολασμός της νόσου στον ενήλικο ιαπωνικό πληθυσμό υπολογίζεται περίπου 30 φορές υψηλότερος από αυτόν των ΗΠΑ και της Ευρώπης, με τον εκτιμώμενο συνολικό αριθμό ασθενών στην Ιαπωνία να φτάνει τις 16.300 και 925 νέες περιπτώσεις να προστίθενται κάθε χρόνο [14].

Τις χώρες της Άπω-Μέσης Ανατολής και τις Μεσογειακές χώρες διέσχισε ο αρχαίος «Δρόμος του Μεταξιού» και εικάζεται ότι σε αυτή τη διαδρομή διαδόθηκαν από εμπόρους και νομαδικά φύλα γονίδια που σχετίζονται με προδιάθεση στην εμφάνιση της νόσου, όπως το γονίδιο του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA-B51 [3]. Στις χώρες του «Δρόμου του Μεταξιού», ο επιπολασμός είναι 1-10 ανά 10,000 κατοίκους, ενώ στη Ν.Αμερική και το Ηνωμένο Βασίλειο υπολογίζεται μόλις σε 1-2 ανά 1,000,000 [15].

Το ABD προσβάλλει ανθρώπους όλων των ηλικιών, αλλά συχνότερα εκδηλώνεται σε ηλικίες μεταξύ 25-35 ετών [1,3]. Απαντάται σπάνια σε παιδική ηλικία και μετά τα 50 έτη, ενώ σε άντρες ηλικίας κάτω των 25 ετών εκδηλώνεται με βαρύτερη μορφή [6,16]. Η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη για τους άντρες [1], ενώ οι άνδρες και οι νεότεροι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπών [2].

Ας αναφερθεί ότι η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα συγκριτικά απαντάται πολύ συχνότερα, στο 20% του πληθυσμού, ενώ στα παιδιά μπορεί να φτάσει το 39% [17-20].

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Πιστεύεται ότι στην αιτιοπαθογένεια της νόσου εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, καθώς και τροποποιημένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος [4,21].

Γενετικοί παράγοντες

Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού στους ασθενείς με ABD φτάνει σε κάποιες χώρες μέχρι το 18.2%, κάτι που δείχνει ότι ο γενετικός παράγοντας πιθανά παίζει ρόλο στην αιτιοπαθογένεση του ABD [3].

Το αντιγόνο HLA-B51 εντοπίζεται στο 20% περίπου των υγιών ανθρώπων και στο 50-80% των ασθενών με ABD [5,6,22]. Άλλοι γενετικοί προδιαθεσιακοί παράγοντες που διερευνώνται είναι αλληλόμορφα γονίδια του παράγοντα TNF, και των πρωτεϊνών Ταρκαι MICA. Οι πρωτεΐνες MICA μάλιστα φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην αντιγονο-παρουσιαστική λειτουργία στους βλεννογόνους [3,4,23].

Τα γονίδια που ευθύνονται για προδιάθεση σε εκδήλωση ABD γενικότερα θεωρείται ότι εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 6, μεταξύ της περιοχής των γονιδίων του TNF και του HLA-B και HLA-C [23,24].

Μικροβιακοί παράγοντες - Ιογενείς παράγοντες

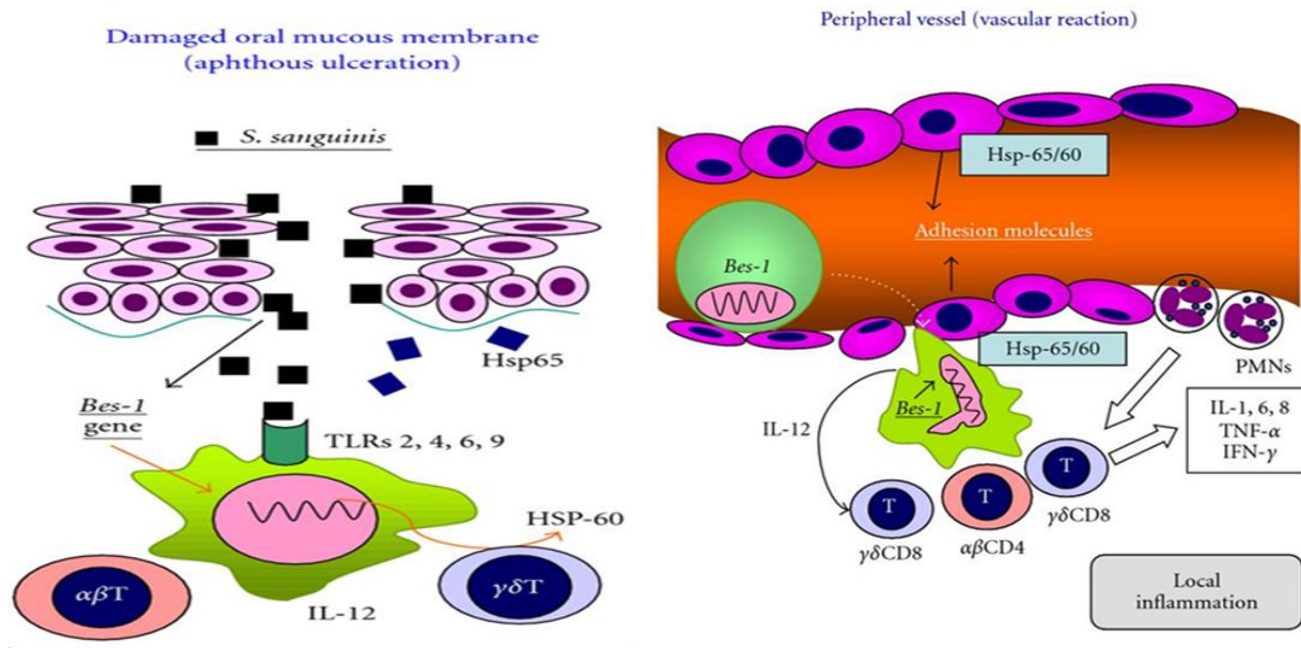
Η έρευνα του ABD δείχνει πιθανό ρόλο κατά την οδοντιατρική θεραπεία ή αντιγόνων, ιδιαίτερα μικροοργανισμών όπως του ιού του έρπη ή στρεπτόκοκκων στην παθογένεση της νόσου [8,25,26].

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς εμφανίζουν επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία απέναντι σε στρεπτοκόκκους, ενώ οι τίτλοι αντισωμάτων του ορού απέναντι σε στρεπτόκοκκους βρέθηκαν αυξημένοι σε ασθενείς με ABD [27-31], το δε ποσοστό των στρεπτόκοκκων (όπως *S. Sanguinis*, *S. Mitis*, *S. mutans* κλπ) στη μικροβιακή χλωρίδα ασθενών με ABD βρέθηκε σημαντικά αυξημένο [5,29,32-34].

Η κακή στοματική υγιεινή, η περιοδοντίτιδα, η παρουσία χρόνιας αμυγδαλίτιδας ανευρίσκονται συχνά σε στόματα ασθενών με ABD, όπως και αυξημένα ποσοστά τερηδονισμένων δοντιών. Αυτά ενισχύουν την πιθανότητα ρόλου των μικροβίων ως πιθανούς εξωγενείς εκλυτικούς παράγοντες [8, 27-29]. Έχει επίσης διαπιστωθεί από έρευνες πως αποκαθιστώντας την ισορροπία της μικροβιακής χλωρίδας με την οδοντιατρική φροντίδα και τη βελτίωση της στοματικής υγιεινής αυξήθηκε και η επούλωση των στοματικών ελκών [35,36]. Άλλωστε το DNA του ιού του απλού έρπη (HSV-1) ανιχνεύτηκε στο σάλιο του 43% των ασθενών με ABD και μόνο στο 14% των υγιών πληθυσμών. Στους ασθενείς με ABD και εκδηλώσεις από το νευρολογικό σύστημα παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα T-λεμφοκυττάρων και αντισωμάτων ενάντια στον ιό του έρπη [37-39].

Τροποποιήσεις του ανοσιακού μηχανισμού

Σε ασθενείς με ABD παρατηρούνται μια σειρά τροποποιήσεων του ανοσιακού μηχανισμού. Μεταξύ άλλων ρόλο φαίνεται



Εικόνες 1, 2. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης αφθών μέσω αλληλεπίδρασης ιών και βακτηρίων, πρωτεϊνών και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [5].

ότι παίζει η ομοιότητα τμημάτων των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) με πρωτεΐνες ιών και βακτηρίων. Οι HSPs είναι μόρια που παράγονται από τα κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες καταστάσεις κυτταρικού stress [40]. Τα τμήματά τους όμως που συνδέονται με τα επιφανειακά αντιγόνα των T-λεμφοκυττάρων μοιάζουν και με τμήματα πρωτεϊνών ιών και βακτηρίων όπως οι HSV, είδη στρεπτόκοκκων και mycobacteria. Έτσι μπορεί να προκληθεί τροποποιημένη απόκριση των λεμφοκυττάρων και άρα του ανοσιακού μηχανισμού, συμβάλλοντας στην εκδήλωση των βλαβών [41-45].

Οι Διαμεμβρανικοί Υποδοχείς της ομάδας των TLR (που σχετίζονται με την αναγνώριση συστατικών από βακτήρια, ιούς, μύκητες κλπ) συγκεκριμένων αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα) εμφανίζονται υπερνεργο-

ποιημένοι. Φαίνεται ότι αλληλεπιδρούν με αντιγόνα-μόρια μικροβίων όπως οι πρωτεΐνες του γονιδίου Bes-1, οι Hsp-60 και Hsp-65, τροποποιώντας την ανοσιακή απάντηση. (Εικόνες 1,2) [5]

Οι ουδετεροφιλικές λειτουργίες της χημειοταξίας και φαγοκυττάρωσης είναι αυξημένες στους ασθενείς με ABD [46,47], ενώ τα μονοκύτταρα παρουσιάζουν υπερπαραγωγή TNF- α , IL-6, and IL-8 [4]. Οι βλάβες του συνδρόμου, ιδιαίτερα αυτές των βλεννογόνων, είναι διηθημένες από περιαγγειακά μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα, κάτι που χαρακτηρίζει τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου [5,30,48]. Οι τιμές των IL-1, IL-8 and TNF- α ανευρίσκονται αυξημένες στον ορό των ασθενών. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών ανευρίσκεται αυξημένη η IL-6 ενώ ασθενείς με εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς παράγουν αυξημένα επίπεδα IL-2 από τα

CD4+ κύτταρα [49,50]. Παρατηρούνται ανοσοσυμπλέγματα που δημιουργούνται μέσω της λειτουργίας T-λεμφοκυττάρων και πλασμοκυττάρων και σχετίζονται με τις βλάβες επί ABD, προσδίδοντας χαρακτηριστικά ενεργοποίησης αυτοάνοσων μηχανισμών [4,20]. Έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρουσία αντικαρδιολιπιδικών αντισωμάτων που σχετίζονται με τα φαινόμενα αγγειίτιδας και θρομβώσεων [1,2,4,51-53].

Τέλος το stress και η κατάθλιψη επηρεάζουν αρνητικά τους μηχανισμούς ομοιόστασης, άμυνας κι επιούλωσης των βλαβών. Άλλωστε μπορεί επιπλέον να οδηγήσουν σε παραμέληση της στοματικής υγιεινής, σε κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ, που παίζουν επιπλέον επιβαρυντικό ρόλο στην εκδήλωση, εξέλιξη και συχνότητα υποτροπών της νόσου [8,54].

Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι συγκεκριμένα αντιγόνα, πιθανά μικροβιακής προέλευσης, σε ένα γενετικά ευαίσθητο άτομο υποβάλλονται σε φαγοκυττάρωση και αντιγονοπαρουσίαση, ενεργοποιούν τα αμυντικά κύτταρα του οργανισμού και την παραγωγή κυτοκινών μέσα από μια αντίδραση καταρράκτη, προκαλούν αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και συγκέντρωση των αμυντικών κυττάρων, προκαλώντας την εκδήλωση των βλαβών του συνδρόμου [3,55,56].

Έχει διατυπωθεί επίσης η θεωρία ότι η παθογένεση του ABD σχετίζεται με τη δράση παραγόντων και την πρόκληση από τη σύνδεση μεταξύ αντιγόνων αυτών των

παραγόντων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων αντίδρασης υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (τύπου IV), διαμεσολαβούμενης από την ιντερλευκίνη IL-12 [4,7].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η πρώτη εκδήλωση της νόσου συνήθως είναι οι ενδοστοματικές άφθες και στην εξέλιξή της μπορεί να εμφανιστούν υποτροπιάζουσες βλάβες στους βλεννογόνους (άφθες στο στόμα και τα γεννητικά όργανα), το δέρμα, τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα [8].

Το 2008, δημοσιεύτηκαν τα δεδομένα 2488 ασθενών με ABD σε 27 χώρες. Το 98.1% των ασθενών είχε εκδηλώσει στοματικές άφθες, 76,9% άφθες στα γεννητικά όργανα, 71,9% δερματικές εκδηλώσεις, οφθαλμικές βλάβες το 53.7%, συμπτώματα από τις αρθρώσεις το 50,5%, από το νευρικό σύστημα 15,3%, βλάβες των αγγείων (όπως εν τω βάθει φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, επιφανειακή φλεβίτιδα ή ανευρύσματα) 18.2%, γαστρεντερικές εκδηλώσεις 6,3%. Επιπλοκές από την καρδιά ή τους πνεύμονες εκδήλωσε ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών [7,57]. Πιο αναλυτικά:

Εκδηλώσεις της νόσου από τους βλεννογόνους

Οι ενδοστοματικές άφθες είναι το πιο κοινό εύρημα, πανομοιότυπες με αυτές που εμφανίζονται σε άλλες ασθένειες αλλά και στο 25% του υγιούς πληθυσμού: σαφώς περιγεγραμμένα έλκη στρόγγυλου ή οβάλ

σχήματος, με κιτρινωπή-γκριζολευκωπή νεκρωτική βάση και περιβαλλόμενα από ερυθματώδη άλω. Εμφανίζονται είτε μεμονωμένες είτε 2 ή περισσότερες ταυτόχρονα, συνήθως διαμέτρου 1 χιλ. έως 2 εκ, που υποχωρούν μετά από 1-2 εβδομάδες, αλλά με τάση να υποτροπιάζουν. Εντοπίζονται με σειρά συχνότητας στα χείλη, τις παρειές, τη γλώσσα, τα ούλα, την υπερώα, τις αμυγδαλές και τον φάρυγγα (εικόνα 3) [7,20,21,28,57-59,60].



Εικόνα 3. Άφθες στο κάτω χείλος [28].

Τα έλκη στα γεννητικά όργανα είναι συνήθως μεγαλύτερα (>1 εκ), επουλώνονται πιο αργά. Είναι δυνατό επίσης να παρατηρηθούν άφθες περιπρωκτικά και στον επιπεφυκότα. Πέρα από άφθες μπορεί να παρατηρηθούν στους βλεννογόνους άλλα έλκη, διαβρώσεις, ερύθημα, πορφύρα και αιμορραγικές βλάβες [21,57,61].

Δερματικές εκδηλώσεις

Οι πιο κλασικές, συνήθεις και υποτροπιάζουσες βλάβες είναι η ψευδοθυλακίτιδα και η βλάβη τύπου οζώδους

ερυθήματος. Η ψευδοθυλακίτιδα είναι μια αγγειίτιδα που χαρακτηρίζεται από φλύκταινες που περιβάλλονται από ερυθματώδη άλω και μοιάζει με τη νεανική ακμή. Η βλάβη τύπου οζώδους ερυθθήματος χαρακτηρίζεται από επώδυνα υποδόρια ερυθματώδη πολλαπλά οζίδια [21,57,62].

Άλλες σπάνιες δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικές άφθες, το σκληρό ερύθημα, την κυτταρίτιδα του Μπεχτσέτ, το γαγγραινώδες πυόδερμα και την πυώδη δερματίτιδα [57].

Οφθαλμικές βλάβες

Οι οφθαλμικές βλάβες σε ασθενείς με ABD εμφανίζονται συνήθως 3 έως 4 χρόνια μετά την εμφάνιση στοματικών και γεννητικών βλαβών [3]. Οι πιο χαρακτηριστικές εκδηλώσεις του οφθαλμικού ABD είναι η ιριδοκυκλίτιδα (πρόσθια ραγοειδίτιδα), η αγγειίτιδα του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού και αμφιβληστροειδοπάθεια του οπίσθιου τμήματος [3].

Επίσης είναι δυνατό να εμφανιστούν επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, κερατοειδίτιδα, ατροφία του αμφιβληστροειδή, διάφορα είδη αγγειίτιδας κι αιμορραγιών του οπίσθιου τμήματος, καταρράκτης, γλαύκωμα, οπτική ατροφία, μόνιμες βλάβες στην ωχή κηλίδα, παροδικές παραλύσεις της 6ης κι 7ης εγκεφαλικής συζυγίας, κεντρικά οφθαλμικά σκοτώματα, οπτική θηλίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής [3,63-66]. Αυτές οι βλάβες μπορούν να εξελιχθούν σε αγγειακές νεκρώσεις, μεγάλη απώλεια όρασης, ακόμα

και τύφλωση [8,57]. Σε μια ιαπωνική έρευνα, το 50% των ασθενών με οφθαλμικά συμπτώματα παρουσίαζε οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/200, αν και αυτά τα ποσοστά σε άλλες έρευνες και άλλες χώρες πέφτουν μέχρι το 9% [3,67].

Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Η πιο συνήθης μυοσκελετική εκδήλωση είναι η αρθραλγία κι έπειτα η αρθρίτιδα (συνήθως μη διαβρωτική), που εκδηλώνεται συνήθως ως μονοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα (σπάνια ως πολυαρθρίτιδα) και προσβάλλει συχνότερα τις αρθρώσεις του γόνατος, του αστραγάλου και του καρπού [57, 68-70].

Στην πλειοψηφία των ασθενών η αρθρίτιδα διαρκεί λιγότερο από 2 εβδομάδες, ενώ υποτροπές παρατηρούνται 10% των ασθενών. Είναι δυνατό ωστόσο να διαρκέσουν χρόνια ή να εκδηλωθούν με τη μορφή σοβαρών διαβρωτικών μορφών αρθρίτιδας [2,71-74].

Επιπλοκές του νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ABD

Παρουσιάζονται στο 5% των ασθενών με ABD, και στο 75-80% αυτών εκδηλώνεται με εμπλοκή του ΚΝΣ [75]. Η κλασική εκδήλωση από το ΚΝΣ είναι η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Μπορεί να εκδηλωθούν επίσης πονοκέφαλοι, επιληπτικές κρίσεις, καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, αφασία, ημιπληγία, ημιανοψία, άνοια, αλλαγές προσωπικότητας, πολλαπλή μονονευρίτιδα και διάφορες δυσλειτουργίες

του εγκεφάλου, της παρεγκεφαλίδας, των κρανιακών νεύρων και του νωτιαίου μυελού [57, 76-78]. Οι νευρολογικές επιπλοκές οδηγούν σε θνησιμότητα άνω του 50% των νοσούντων, ενώ με θεραπεία η θνητότητα της νόσου περιορίζεται στο 5-10% [79].

Εκδηλώσεις από το πεπτικό σύστημα

Έλκη στον γαστρεντερικό σωλήνα, συνήθως στην περιοχή τυφλού και τελικού ελκούς, αλλά και στο παχύ έντερο, με συμπτώματα όπως αιμορραγίες, απόφραξη και διατρήσεις ελκών, κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, αιματοχεσία, οξεία κοιλία λόγω διάτρησης έλκους, αλλά και οπισθοστερνικός πόνος, δυσφαγία, αιματέμεση, γαστρίτιδα, ανάλογα με την εντόπιση των βλαβών κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα [57,80]. Οι ασθενείς με BD και έλκη στον στοματοφάρυγγα και τον οισοφάγο μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές ουλές που μπορεί να οδηγήσουν σε στοματοφαρυγγική στένωση, με προβλήματα στην κατάποση και την αναπνοή [8,60].

Άλλες

Μπορεί επίσης να παρουσιαστούν αγγειίτιδες όλων των αγγείων, θρομβώσεις και ανευρύσματα, να εκδηλωθούν πνευμονική αγγειίτιδα, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή και περικαρδίτιδα, οιδηματώδης αλλά μη επώδυνη Επιδιδυμίτιδα και επώδυνη ορχίτιδα [57,81]. Τέλος, η αμυλοείδωση είναι ασυνήθιστη αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή και

μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια [82].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Καθυστέρηση στη διάγνωση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ABD με νευρολογικές εκδηλώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα [3,83]. Στην ενεργή φάση της νόσου ανευρίσκονται εργαστηριακά ευρήματα μη ειδικά, όπως αυξημένα επίπεδα CRP, ΤΚΕ, συστατικά του συμπληρώματος (C3, C4, και C9) ακαι ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgA, και IgM), αλλά δεν μπορούν να αξιοποιηθούν για τη διάγνωση [21]. Εφόσον δεν υπάρχουν ειδικά παθολογικά εργαστηριακά τεστ και βιοδείκτες και η διάγνωση βασίζεται στην προσεκτική κλινική εξέταση [84,85]. Στο ABD λείπουν επίσης παθολογικά κλινικά χαρακτηριστικά [2,86,87].

Η διάγνωση του ABD βασίζεται σε έναν αστερισμό πρωτεύοντων και δευτερευόντων κλινικών ευρημάτων που μπορεί να εκδηλωθούν ταυτόχρονα ή σε διαφορετικούς χρόνους. Ιστορικά, το ABD χαρακτηρίζεται από την τριάδα ελκών (αφθών) του στόματος και των γεννητικών οργάνων, οφθαλμικών και δερματικών βλαβών, όπως εξάνθημα τύπου οζώδους ερυθήματος και ακμής [88,89]. Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου ενδέχεται να μην εκδηλωθούν ταυτόχρονα, καθιστώντας έτσι ακόμη πιο δύσκολη τη διάγνωση του ABD. Κατά συνέπεια, μπορεί να χρειαστεί ένα μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από την εμφάνιση οποιωνδήποτε χαρακτηριστικών κλινικών χαρακτηριστικών που θα επέτρεπαν

μια οριστική διάγνωση [90-92]. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο δια της εις άτοπον απαγωγής και με βάση τα διεθνή κριτήρια για την ταξινόμηση της νόσου ως ABD [1].

Παλιότερα εφαρμόζονταν για τη διάγνωση τα κριτήρια των Mason-Barnes, που περιελάμβαναν 3 μείζονα ή 2 μείζονα και 2 ελάσσονα κριτήρια για τη διάγνωση πλήρους ABD. Τα μείζονα ήταν οι άφθες στην παρειά, θρομβοφλεβίτιδα, βλάβες στο γαστρεντερικό, το δέρμα και τους οφθαλμούς. Ενδοστοματικές άφθες και 1 ακόμα κριτήριο έδιναν διάγνωση ατελούς/μερικού ABD [93].

Σήμερα εφαρμόζονται 3 συστήματα κριτηρίων για την ταξινόμηση μιας νόσου ως σύνδρομο ABD, το ιαπωνικό (της Ιαπωνικής Επιτροπής για την έρευνα της νόσου Behcet), το σύστημα της ISG (της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης για τη νόσο Behcet) και τα ICBΔ (Διεθνή Κριτήρια για τη νόσο Behcet) [85]. Περισσότερο εφαρμόζονται τα κριτήρια του ISG και τα ICBΔ, με τα τελευταία να θεωρούνται πιο ευαίσθητα [2,85,86,87].

Με βάση τα ιαπωνικά κριτήρια το ABD ταξινομείται σε πλήρη, ατελή, ύποπτο και πιθανό τύπο ABD. Ο πλήρης τύπος διαγιγνώσκεται με την παρουσία και των τεσσάρων κυρίων κριτηρίων, δηλαδή στοματική, δερματική, οφθαλμική ή γεννητική εκδήλωση της νόσου. Ο ατελής τύπος μπορεί να διαγνωστεί με βάση τα προαναφερθέντα τέσσερα κύρια κριτήρια, ή με βάση την οφθαλμική εμπλοκή συν ένα από τα άλλα τρία κύρια κριτήρια [3].

Τα διαγνωστικά κριτήρια του ISG είναι υποτροπιάζουσες στοματικές άφθες, με

Πίνακας 1. Πίνακας ταξινόμησης μιας νόσου ως ABD, ανάλογα με τα συστήματα κριτηρίων που εφαρμόζονται σήμερα

	Ιαπωνικά κριτήρια	ISG	ICBD
Στοματικές άφθες	+	Απαραίτητο εύρημα	2 πόντοι
Άφθες στα γεννητικά όργανα	+	+	2 π.
Δερματικές βλάβες	+	+	1 π.
Ραγοειδίτιδα	+	+	2 π.
Τεστ παθέργειας	-	+	1 π.
Νευρολογικές βλάβες	-	-	1 π.
Αγγειακές εκδηλώσεις	-	-	1 π.

Απαιτούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου με βάση τα:

Ιαπωνικά κριτήρια: 4 μείζονα για διάγνωση πλήρους συνδρόμου και 3 μείζονα κριτήρια ή ραγοειδίτιδα + 1 ακόμα μείζον κριτήριο για διάγνωση ατελούς συνδρόμου

ISG: ενδοστοματικές άφθες + 2/4 ακόμα κλινικά ευρήματα

ICBD: 4 ή περισσότεροι πόντοι.

τουλάχιστον 3 επεισόδια σε 12 μήνες + 2 από τα επόμενα κριτήρια: υποτροπιάζουσες άφθες των γεννητικών οργάνων, οφθαλμικές βλάβες (ραγοειδίτιδα ή αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδή), δερματικές βλάβες (τύπου οζώδους ερυθήματος, ακμής, βλατιδο-

φλυκταινώδεις βλάβες ή ψευδοθυλακίτιδα), θετικό τεστ παθέργειας 24-48 ώρες μετά τη διενέργειά του) [3,62,94,95].

Για τα νέα διεθνή κριτήρια για την ταξινόμηση της νόσου ως ABD (ICBD), οι

οφθαλμικές βλάβες και οι άφθες στη στοματική κοιλότητα και τα γεννητικά όργανα προσθέτουν από δυο πόντους, ενώ οι δερματικές βλάβες, οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ και τα αγγεία 1 πόντο, όπως και το θετικό τεστ παθέργειας. Ένα σκορ ≥ 4 πόντους ταξινομείται ως ABD [87] (Πίνακας 1).

Το Τεστ παθέργειας συνεπάγεται την λογική εισαγωγή μιας αποστειρωμένης βελόνας 20 έως 22 gauge στο αγγειακό δέρμα σε βάθος 5 mm. Το τεστ θεωρείται θετικό εάν αναπτυχθεί ερυθρηματώδης βλατίδα >2 χιλ στο σημείο δοκιμής μετά από 48 ώρες και και η θετικότητα αποτελεί ισχυρή ένδειξη παρουσίας της νόσου, αν και ποσοστό θετικότητας μειώνεται 5 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου [5,7,62,96,97].

Όπως προτείνεται από τα κριτήρια, αυτή η δοκιμή δεν είναι θετική σε κάθε ασθενή με BD. Μελέτες διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό θετικής δοκιμασίας για παθήσεις σε ασθενείς με BD όταν η βελόνα βυθίστηκε για πρώτη φορά στο σάλιο του ασθενούς, η πλειονότητα των οποίων περιείχε είδη στρεπτοκοκκων, παρά με φυσιολογικό ορό. Αυτό το εύρημα σχετίστηκε με αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου απέναντι σε στρεπτοκοκκικά είδη [5,7].

ΣΧΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕ ΑΛΛΑ ΑΦΘΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Γενικά, υπάρχει ανάγκη διαφοροδιάγνωσης από άλλα αφθώδη νοσήματα, κυρίως από την Υποτροπιάζουσα Αφθώδη Στοματίτιδα (ΥΑΣ) [62].

Παραμένει άγνωστο αν το ABD μοιράζεται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς την υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα (ΥΑΣ), της οποίας ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό ποικίλλει μεταξύ 5 και 60% [98].

Από αυτά που είναι γνωστά, όπως και στο ABD, έτσι και στην ΥΑΣ έχει συσχετιστεί με αρκετά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, μεταξύ των οποίων το HLA-B51 που σχετίζεται και με το ABD, αλλά και με τα HLA-A2, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B52 κ.ά [99]. Και στην ΥΑΣ φαίνεται να παίζει ρόλο η γενετική προδιάθεση, καθώς όταν και οι δυο γονείς την εκδηλώνουν, η πιθανότητα να την εκδηλώσει και το παιδί είναι 90%, ενώ όταν κανένας γονιός δεν την εκδηλώνει, η πιθανότητα να την εκδηλώσει το παιδί είναι μόνο 20% [100]. Η ΥΑΣ επίσης έχει συσχετιστεί με τα T-λεμφοκύτταρα, τον TNF- α [101,102], τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ HSP-65 και HSP-60 και με τροποποιήσεις του ανοσοποιητικού που σχετίζονται με αντισώματα ή τις (IL)-1 β , IL-2, and IL-6 [100,103-105].

Οι άφθες τύπου ΥΑΣ μπορεί να συνδυάζονται με συστηματικά νοσήματα, όπως κοιλιοκάκη, νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα, ανεπάρκεια βιταμίνης B12, σιδηροπενική αναιμία, HIV / AIDS, κυκλική ουδετεροπενία, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και φυσικά ABD [20,106,107].

Οι άφθες της ΥΑΣ μοιάζουν με αυτές του ABD, απλά στο ABD υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μεγάλων αφθών. Αν ένας ασθενής με διεγνωσμένη ΥΑΣ παρουσιάσει επιδείνωση της νόσου μετά την

τρίτη δεκαετία ζωής του, θα έπρεπε να διερευνηθεί η πιθανότητα ύπαρξης ABD και άλλων υποκείμενων νοσημάτων [20].

Η διάγνωση της ΥΑΣ θα γίνει εφόσον αποκλειστούν βλάβες από άλλα οργανικά συστήματα, που προϋποθέτει έλεγχο για γαστρεντερικά, αιματολογικά, δερματικά συμπτώματα, παρουσία πυρετού κ.ά. Με την ΥΑΣ επίσης φαίνεται να σχετίζεται η πρόσφατη διακοπή καπνίσματος [7,101].

Κατά τη λήψη ιστορικού πρέπει να διερευνηθεί η λήψη φαρμάκων, συγκεκριμένων διατροφικών συστατικών και χρήση προϊόντων στοματικής υγιεινής που σχετίζονται με την εμφάνιση αφθών, όπως και πρόσφατες λοιμώξεις [7,100].

Ξηροί καρποί και μπαχαρικά, γλουτένη και όξινα φρούτα, το λαουρυλοθειικό νάτριο (SLS) στην οδοντόκρεμα ή νερό που περιέχει νιτρικά άλατα μπορεί να παίξουν ρόλο στην εμφάνιση αφθών. Τα δόντια και οι οδοντοστοιχίες ελέγχονται για πιθανή πρόκληση τοπικού ερεθισμού στους βλεννογόνους [108].

Σε επίμονες ελκωτικές βλάβες (>3 εβδομάδες) με άτυπη εμφάνιση αυξάνεται η πιθανότητα παρουσίας λοίμωξης και μπορεί να χρειαστούν ειδικές εξετάσεις για ανίχνευση μικροβίων, ιών ή μυκήτων [7].

Σε σύγκριση με τους υγιείς ή τους ασθενείς με ΥΑΣ, στο ABD έχει ανιχνευθεί υψηλός τίτλος αντισωμάτων κατά του Σακχαρομύκητα *cerevisiae* (αντισώματα ASCA), αν και δεν είναι παθογνωμονικό εύρημα (το 70% των ασθενών με νόσο Crohn

και το 15% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είναι επίσης, θετικά σε ASCA) [20,107].

Οι ενδοσκοπικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση από αυτοάνοσα του γαστρεντερικού όπως η νόσος του Crohn [109].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τα στοματικά έλκη (άφθες) είναι βασική και συνήθως η πρώτη κλινική εκδήλωση του ABD, οι άφθες μπορεί να επιμολυνθούν δευτερογενώς από βακτήρια, ενώ οι ασθενείς με ABD παρουσιάζουν αυξημένη ανοσοαπόκριση στους στοματικούς στρεπτόκοκκους. Όλα αυτά τονίζουν τη σημασία της καλής στοματικής υγιεινής [7].

Οι οδοντιατρικές θεραπείες μπορεί να προκαλέσουν ενδοστοματικές άφθες σε ευάλωτους πληθυσμούς, ενώ η οδοντιατρική φροντίδα σε συνδυασμό με την καλή στοματική υγιεινή μακροπρόθεσμα μειώνουν την εμφάνισή τους. Επίσης είναι σημαντικός ο επανέλεγχος για την επανενεργοποίηση σε ό,τι αφορά τη στοματική υγιεινή, καθώς φαίνεται ότι η βελτίωση της στοματικής υγιεινής βελτιώνεται πρόσκαιρα μετά την επίσκεψη στον οδοντίατρο αλλά επιστρέφει στους 6 μήνες στα πρότερα επίπεδα [25].

Η διατήρηση της στοματικής υγιεινής, η αποφυγή ερεθιστικών παραγόντων και τροφών πρέπει να συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς, το μικροτραύμα και η κακή υγιεινή μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση στοματικών ελκών [2,110]. Είναι σημαντικό οι ασθενείς να επανεξετάζονται κάθε 1-6 μήνες ανάλογα με

την εμπλοκή των συστημάτων και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων [2].

Η αντιμετώπιση πολλών φλεγμονωδών νόσων είναι παρόμοια και συχνά ξεκινά με τη χρήση τοπικών στεροειδών, αναλγητικών και αντιμικροβιακών θεραπειών, πέρα από την σχολαστικότητα στην στοματική υγιεινή και την κατάλληλη χρήση φθορίου [7]. Δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς συστηματικά φάρμακα, για ορισμένους αρκεί τοπική θεραπεία για τη διαχείριση των συμπτωμάτων [57]. Τα τοπικά αντισηπτικά και τα τοπικά αντιβιοτικά μπορεί να είναι χρήσιμα για τα συμπτώματα των αφθών, για την αποφυγή επιμόλυνσης [110]. Τα κορτικοστεροειδή, τοπικά και συστηματικά αποτελούν βασική θεραπευτική επιλογή [111].

Για τη θεραπεία ελκών του στόματος και των γεννητικών οργάνων χορηγούνται τοπικά φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή (όπως αλοιφή τριαμσινολόνης), ΜΣΑΦ, αντιμικροβιακά (π.χ. τετρακυκλίνη, μινοκυκλίνη, πενικιλίνη, χλωρεξιδίνη), ανοσοκατασταλτικά (π.χ. πιμεκρόλιμους και κυκλοσπορίνη-Α) και επιφανειακοί παράγοντες (όπως σουκραλφάτη) [14,21,59,62,80]. Ωστόσο φαίνεται ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, τόσο ενηλίκων όσο ανηλίκων, χρειάζεται συστηματική θεραπεία [85]. Όταν οι τοπικοί παράγοντες αποτυγχάνουν να είναι αποτελεσματικοί ή επί παρουσίας υποτροπιάζοντων ενδοστοματικών ελκών, επιλέγεται να χορηγείται καταρχάς κολχικίνη ως συστηματικό φάρμακο κι έπειτα τα κορτικοστεροειδή [2,57,111].

Χορηγούνται επίσης ΜΣΑΦ, και ανοσοκατασταλτικά (κυκλοφωσφάμιδη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη-Α) και ιντερφερόνη-α (IFN-α). Νεότερες βιολογικές θεραπείες με απρεμιλάστη, αναστολείς των TNFα (ετανερσέπτη), IL-6 (τοσιλιζουμάμπη) και IL-1 (ανακίνα και κανακινουμάμπη) ο αναστολέας ιντερλευκίνης-17 σεκουκινουμάμπη και ο αναστολέας ιντερλευκίνης-12/23 χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο [1,2,111]. Αξίζει να αναφερθεί ότι το 75% των ασθενών αντιμετωπίζονται με συνδυασμούς φαρμάκων [1].

Η θεραπεία με αντιπηκτικά δεν είναι πλατιά αποδεκτή, υπάρχουν συγκεκριμένες απόλυτες αντενδείξεις αλλά αυτά χορηγούνται σε ασθενείς με θρόμβωση του ΚΝΣ [112-114].

Χρησιμοποιούνται επίσης με καλά αποτελέσματα η θαλιδομίδη (παρά τις σοβαρές παρενέργειες από το νευρικό σύστημα), καθώς αναστέλλει την αγγειογένεση και μειώνει τη δραστηριότητα του TNF-α [1,85,115], συστηματικά αντίκκα [62], συστηματικά αντιβιοτικά όπως η μινοκυκλίνη (που μειώνει όχι μόνο την ανάπτυξη των στρεπτόκοκκων, αλλά και την παραγωγή κυτοκινών από ενεργοποιημένα Τ κύτταρα) [28], η βενζαθινική πενικιλίνη σε συνδυασμό με κολχικίνη [116,117], η δαψόνη (αντιβιοτικό κι επιπλέον αντιουδετεροφιλικό φάρμακο, με καλά αποτελέσματα στις βλάβες των βλεννογόνων, πιθανώς λόγω των αντιουδετεροφικών ιδιοτήτων της) [100,102,118], η ερυθρομυκίνη [62] και η σουλφασαλαζίνη (φάρμακο που συνδυάζει αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες) [14,85,115].

Σε δερματοβλεννογόνιες εκδηλώσεις, θα απαιτηθεί συστηματική θεραπεία με κολχικίνη, συστηματικά κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, ινδομεθακίνη (ΜΣΑΦ), κυκλοφωσφαμίδη, δαψόνη [21,119].

Σε ασθενείς με οφθαλμικά και νευρολογικά συμπτώματα χορηγούνται –καταρχάς– συστηματικά κορτικοστεροειδή [21].

Για τις εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό συστήνονται σε πρώτη φάση η σουλφασαλαζίνη, τα κορτικοστεροειδή, η αζαθειοπρίνη, οι ανταγωνιστές του TNFα ή η θαλιδομίδη [115].

Τα περισσότερα από τα προαναφερθέντα φάρμακα άλλωστε επιστρατεύονται και για τη θεραπεία της ΥΑΣ [6,20].

Η συχνή ανίχνευση του ιού του απλού έρπη στο σάλιο και τα έλκη των γεννητικών οργάνων και του γαστρεντερικού συστήματος σε ασθενείς με ABD, υποδεικνύουν πιθανό ρόλο του ιού. Είναι πιθανός επίσης ο ρόλος ενδογενών και εξωγενών ρετροϊών στην τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Πράγματι μερικές φορές η χορήγηση αντιϊκών (ακυκλοβίρη, φασικλοβίρη) μπορεί να δώσει θετικά αποτελέσματα [37,120-122].

Σε ασθενείς με επιλοκές σε ζωτικά συστήματα, η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών μειώνεται 2-5 χρόνια μετά την υποχώρηση των βλαβών, ανάλογα και με την ηλικία, το φύλο του ασθενούς, τη σοβαρότητα της εμπλοκής και την έκταση της βλάβης [2].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα αφορούν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού, για παράδειγμα το 5-8% Αμερικανών πολιτών [123], ενώ οι εκδηλώσεις αυτών των νοσημάτων από το στόμα είναι συχνό και συχνά το πρώτο κλινικό εύρημα, με τον οδοντίατρο να είναι σε θέση να συμβάλει στην έγκαιρη αναγνώριση βλαβών των στοματικών βλεννογόνων και την πιθανή σχέση τους με συστηματικά νοσήματα [7].

Το ίδιο ισχύει και για το αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο ABD, καθώς το πρώτο κλινικό εύρημα της νόσου συνήθως είναι οι άφθες. Ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού εμφανίζει κατά διαστήματα άφθες και συχνά ανατρέχει στον οδοντίατρο για περίθαλψη και ανακούφιση. Οι ασθενείς μπορεί να είναι τόσο παιδιά όσο και ενήλικες. Το σύνδρομο ABD απαντάται σχετικά σπάνια, ωστόσο στην Ελλάδα, ίσως και γιατί η χώρα βρίσκεται εντός ορίων του «Δρόμου του Μεταξιού», τα περιστατικά είναι σχετικά συχνά. Ενδεικτικά να αναφέρουμε ότι στην Ελλάδα μεταξύ 1991-2007 καταγράφηκαν 202 ασθενείς, δηλαδή ποσοστό περίπου 1:50.000 του γενικού πληθυσμού [124].

Ενώ παραμένουν πολλά ακόμα να διερευνηθούν και να αποδειχθούν όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια της νόσου, είναι γεγονός ότι η νόσος μπορεί να προσβάλει σχεδόν όλα τα συστήματα του οργανισμού, να υποβαθμίσει την ποιότητα ζωής και σε ορισμένες περιπτώσεις να αποβεί θανατηφόρα.

Πέρα από τη συμβολή του οδοντίατρου στην ανακούφιση και

αντιμετώπιση των ενδοστοματικών βλαβών, οι ασθενείς με υποτροπιάζουσες ενδοστοματικές βλάβες πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, να δίνεται έμφαση και να καταγράφονται όλα τα νέα στοιχεία στο ιστορικό, καθώς οι άφθες μπορεί να αποτελούν πρόωπη εκδήλωση του συνδρόμου, οπότε μπορεί ο οδοντίατρος να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου. Η

οριστική διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί συστηματική παρακολούθηση για χρόνια, συνδυασμό εξετάσεων και συνεργασία ειδικοτήτων. Ο ενημερωμένος οδοντίατρος, χάρη στη δυνατότητα σχετικά πιο συστηματικής παρακολούθησης του ασθενή μπορεί να αναβαθμίσει τον ρόλο του στη διάγνωση, προς όφελος της υγείας και της ποιότητας ζωής του ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vaiopoulos AG, Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG, C Zouboulis CC. Juvenile Adamantiades-Behçet Disease *Dermatology* 2016;232(2):129-36.
2. Vaiopoulos AG, Kapsimali V, Kanakis MA, Vaiopoulos G, Samarkos M, Zouboulis CC et al. The frequency of arthritis in Adamantiades-Behçet's disease in Greek patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):416-420.
3. Duranni K, Papaliadis GN. The genetics of Adamantiades-Behçet's disease. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):73-9.
4. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol*. 2003;192(3):149-55.
5. Kaneko F, Togashi F, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K et al. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:681956.
6. Taylor J, Glenny AM, Walsh T, Brocklehurst P, Riley P, Gorodkin R et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9):CD011018
7. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12(3 Suppl):265-82.
8. Senusi A, Higgins S, Fortune F. The influence of oral health and psycho-social well-being on clinical outcomes in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1873-1883.
9. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):687-698.
10. Zouboulis CC, Kaklamanis P. Early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:691-692.

11. Hung CH, Lee JH, Chen ST, Hang YH, Lin YT, Wang LC et al. Young children with Behçet disease have more intestinal involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(2):225-9.
12. Cheng OT. Behçet disease, Adamantiades-Behçet disease, or Hippocrates-Adamantiades-Behçet disease? *Chest*. 2002;122(1):381-2
13. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44(11): 2686-92
14. Fujikawa S, Suemitsu T. Behçet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39(2):285-9.
15. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Jimenez-Hernandez C, Riebeling-Navarro C, Nava-Zavala A et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev* 2010;9(4):241-5.
16. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1984;43(6): 783-9
17. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;33(3):400-6.
18. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):278-83.
19. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49(5):409-12.
20. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):281-97.
21. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors *J EADV* 2001;15:126-136
22. Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, Shiina T, Mizuki N, Ohno S et al. The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001;58(2):77-82.
23. Muzuki N, Ota M, Kimura S, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: A strong association of six GCT repetitions with Behcet's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-303.
24. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress- regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12445-50.
25. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behcet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med* 2009;38(5):410-415

26. Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y. Close association of *Streptococcus sanguis* and Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95(12):1261–1267
27. Kaneko F, Kaneda T, Ohnishi O, Kishiyama K, Takashima I, Fukuda H et al. Infection allergy in Behcet's disease. *Jpn J Allergol* 1978;27: 440-50.
28. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Medical Journal* (1997) 38(6):444–454.
29. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H. Association of salivary *S. mutans* colonization and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behcet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2009;27(53): 32–36.
30. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease. *British Journal of Dermatology* 1985;113(3):303–312.
31. Mizushima Y, Hoshi K, Matsuda T, Takahashi M, Takada H, Kuribayashi S et al. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease – a multicenter study. *Journal of Rheumatology* 1989;16(4):506–511.
32. Yokota K, Hayashi S, Araki Y, Isogai E, Kotake S, Yoshikawa K et al. Characterization of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behcet's disease, *Microbiology and Immunology* 1995;39(9):729– 732.
33. Isogai E, Ohno S, Takashi K, Yoshikawa K, Tsurumizu T, Isogai H et al. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behcet's disease. *Bifidobacterium Microflora*. 1990;9:27–41.
34. Isogai E, Ohno S, Kotake S. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behcet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Archives of Oral Biology* 1990;35:43–48.
35. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniewski F, Paster B, Fortune F. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol* 2015;7:27150
36. Arabaci T, Kara C, Cinek Y. Relationship between periodontal parameters and Behcet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis. *J Periodont Res* 2009;44(6):718–725
37. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179–183
38. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A. Natural killer cell activity, interferon gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;79:28–30
39. Gnodratnamo F, Riggio MP, Way D. Search for human herpes virus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue *J Oral Pathol Med* 1997;26(4):192-7

40. Jindal S, Dudani AK, Singh B, Harley CB, Gupta RS. Primary structure of a human mitochondrial protein homologous to the bacterial and plant chaparonins and to the 65- kilodalton mycobacterial antigen. *Mol Cell Biol* 1989;9:2279–2283
41. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, Van Der Zee R, Hasan A et al. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65- kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. *J Immunol* 1993;151:2273–2282
42. Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y et al. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1996;347:789–794
43. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kDa heat shock protein, "Streptococcus sanguis" and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434–1441
44. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997;108:204–212
45. Haas W, Pereira P, Tonegawa S Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 1993;11:637–685
46. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128–133
47. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995;38:426–433
48. Lew W, Chang JY, Jung JY, Bang D. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behcet's disease. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):505-11.
49. Wang R, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:599–602.
50. Akoglu T, Direskeneli H, Yazici H, Lawrence R. TNF, soluble IL-2R and soluble CD8 in Behcet's disease. *J Rheumatol* (1990) 17:1107–1108.
51. Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behcet's disease. *Lancet* 1986;2(8516):1154
52. Orem A, Cimsit G, Deger O. Auto antibodies against oxidatively modified low density lipoprotein in patients with Behcet's disease. *Dermatology* 1999;198:243–246
53. Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1993;128:281–284.
54. Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. *JEADV* 2003;17(6): 670–675

55. Emmi L, Brugnolo F, Salvati G, Marchione T. Immunopathological aspects of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* (1995) 13:687-91.
56. Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behcet's disease. *J Dermatol* 1994;21:474-80.
57. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M et al. How to deal with Behcet's disease in daily practice. *Int J Rheum Dis* 2010;13(2):105-16.
58. Kim D, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behcet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994;11:95-101.
59. Meador R, Ehrlich G, Feld JMV. Behcet's disease: immunopathologic and therapeutic aspects. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:47-54.
60. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behcet's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 2009;156: 1-11
61. Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evereklioglu C. Clinical features of Behcet's disease in children. *International Journal of Dermatology* 2006;45:713 -716
62. De Carvalho VO, Abagge KT, Giraldi S, Kamoi TO, Assahide MK, Neto JF et al. Behcet disease in a child- emphasis on cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(5):57-62.
63. Hussein MA, Eissa IM, Dahab AA. Vision-Threatening Behcet's Disease: Severity of Ocular Involvement Predictors. *J Ophthalmol* 2018;2018:9518065.
64. James DG, Spiteri MA. Behcet's disease. *Ophthalmology* 1982;89:1279-84.
65. Pamir MN, Kansu T, Erben A, Zileli T. Papilledema in Behcet's syndrome. *Arch Neurol* 1981;38:643-5.
66. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behcet disease. *J Glaucoma* 2004;13:441-4.
67. Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD. The ocular manifestations of Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1813-7.
68. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ. Joint manifestations in Behcet's Disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum* 1998;65:299-307.
69. Nadji A, Davatchi F, Shahram F, Jamshidi A, Chams C, Akbarian M. The comparison of Ankylosing spondylitis in Behcet's Disease and normal population. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:449-53.
70. Bicer A. Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease. *Patholog Res Int* (2012) 2012:653806
71. Taarit CB, Ben Turki S, Ben Maiz H. Rheumatologic manifestations of Behcet's disease: report of 309 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:1049-55.

72. Frikha F, Marzouk S, Kaddour N, Frigui M, Bahloul Z. Destructive arthritis in Behcet's disease: a report of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis* 2009;12:250-5.
73. Aydin G, Keles I, Atalar E, Orkun S. Extensive erosive arthropathy in a patient with Behcet's disease: case report. *Clin Rheumatol* 2005;24:645-7.
74. Daoud L, Hamdi W, Azzouz D, Ghannouchi MM, Kchir MM. Erosive arthritis in a patient with Behcet's disease. *Tunis Med* 2011;89:573-4.
75. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behcet syndrome. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1703-23.
76. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989;40:265-269.
77. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical pattern of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999;122:2171-82.
78. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro Behcet's Disease, a review. *Neurologist* 2005;11:80-89.
79. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet's syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82:60- 76.
80. Karadag O, Bolec EC. Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology(Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii108-iii117.
81. Morelli S, Perrone C, Ferrante L, Sgreccia A, Priori R, P Voci P et al. Cardiac involvement in Behcet's Disease. *Cardiology* 1997;88:513-7.
82. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Amyloidosis in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:1586-9.
83. Devlin T, Gray L, Allen NB, Friedman AH, Tien R, Morgenlander JC. Neuro-Behcet's disease: Factors hampering proper diagnosis. *Neurology* 1995;45:1754-7.
84. Kronborg C, Mahar PD, Kelly R. Should we keep changing diagnostic criteria for Behcet's disease? *Dermatology* 2014;228:1-4.
85. Nanthapaisal S, Klein NJ, Ambrose N, Eleftheriou D, Brogan PA. Paediatric Behcet's disease: a UK tertiary centre experience. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2509-16.
86. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
87. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):338-47

88. O'Duffy JD, Taswell HF, Elvebeck LR. HLA antigens in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1976;3:1-3.
89. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'Amaro J, Muftuoglu M. HLA antigens in Behcet's disease: A reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980;39:344-8.
90. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty eight cases of juvenile-onset Adamantiades- Behcet's disease in Germany. *Dermatology* 1999;199: 15-19.
91. De Albuquerque PR, Terreri MT, Len CA, Hilario MO: Behcet's disease in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78: 128-132.
92. Choi JY, Park SY, Hwang IO, Lee YH: Neuro- Behcet disease presented diplopia with hemiparesis following minor head trauma. *Korean J Pediatr* 2012;55: 354-357.
93. Mason RM, Barnes CG. Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;28:95-103.
94. Kirino Y, Nakajima H. Clinical and Genetic Aspects of Behçet's Disease in Japan. *Intern Med* 2019;58(9): 1199-1207.
95. Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for Behcet's Disease. *Pathology Research International* 2012;2012:5.
96. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatrics* 1998;132: 721-725.
97. Johnson EF, Hawkins DM, Gifford LK, Smidt AC. Recurrent Oral and Genital Ulcers in an Infant: Neonatal Presentation of Pediatric Behçet Disease. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):714-7.
98. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Oral Diseases* 2006;12(1):1-21
99. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet* 2008;35(6):427-32.
100. Riera Matute G, Riera Alonso E. Recurrent aphthous stomatitis in rheumatology. *Reumatol Clin* 2011;7(5):323-8.
101. Wardhana, Datau EA . Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med Indones* 2010;42(4):236-40.
102. O'Neill I, Scully C. Biologics in oral medicine: ulcerative disorders. *Oral Dis* 2013;19(1):37-45
103. Hasan A, Shinnick T, Mizushima Y, Van Der Zee R, Lehner T. Defining a T-cell epitope within HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 2002;128(2):318-25.
104. Meighani G, Aghamohammadi A, Javanbakht H, Abolhassani H, Jafari SM, Nikayin S et al. Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011;10(4):289-93.

105. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WER, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* 2002;3(5):302-5.
106. Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases* 2011;17(8):755-70.
107. Krause I, Monselise Y, Milo G, Weinberger A. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies—a novel serologic marker for Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(4 Suppl 26):S21-4.
108. Gupta SK, Gupta RC, Seth AK, Gupta AB, Bassin JK, Gupta DK et al. Epidemiological evaluation of recurrent stomatitis, nitrates in drinking water, and cytochrome b5 reductase activity. *Am J Gastroenterol* 1999;94(7):1808-12.
109. Hung CH, Lee JH, Chen ST, Yang YH, Lin YT, Wang LC et al. Young children with Behcet disease have more intestinal involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):225-9.
110. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behcet's disease. *Oral Dis* 2006;12(2):145-51.
111. Ambrose NL, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behcet syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:79-89.
112. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A et al: Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol* 2014;261: 1662-1676.
113. Ozen S, Eroglu FK: Pediatric-onset Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25: 636-642.
114. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *Journal of Rheumatology* 2004;31(7):1362-1368.
115. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. EULAR recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
116. M. Calguneri, I. Ertenli, S. Kiraz, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Rheumatology International* 1996;192:125-128.
117. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H, The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007;25(4): 27-33.
118. Ghathe JV, Jorizzo JL. Behcet disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
119. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-471.

120. Sohn S, Bang D, Lee ES Kwon HJ, Lee SI, Lee S. Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behcet's disease symptoms in ICR mice. *Br J Dermatol* 2001;145:799– 804.
121. Davies UM, Palmer RG, Denman AM. Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behcet's syndrome: a randomized double-blinded trial. *Br J Rheumatol* 1988;27:300–302.
122. McIntosh RS, Huggins ML, Kontogiannis V, Tighe PJ, Powell RJ. Retroviral activity in Behcet's syndrome and systemic lupus erythematosus detected by PCR-based reverse transcriptase assay. *Rheumatol Int* 2001;21:53–57.
123. Committee, A.D.C., Autoimmune Diseases Research Plan. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Disease 2002;NIH Publication No. 03-5140.
124. Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N, Kaklamanis Ph. The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiadis-Behcet's disease in Greece. *JEADV* 2010;24:434–438.

REVIEW

The pathology, diagnosis and treatment of Adamantiadis-Behcet syndrome

Alexios Liosatos

Dental Surgeon, Postgraduate student at the Aristotle University of Thessaloniki - Hospital Dentistry, Laboratory of Oral and Maxillofacial Surgery, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Adamantiadis-Behcet Disease (ABD) is a chronic recurrent, inflammatory vascular disease of unknown etiology, characterized by recurrent lesions of mucous membranes (mouth and genital ulcers or "aphthae"), skin, eyes, cardiovascular, musculoskeletal, gastrointestinal and neural systems. The disease can be met all over the world, but more often in the Far and Middle East and in the Mediterranean countries and can affect people at any age, but more often between 25-35 years. It can also affect children (Juvenile Adamantiadis-Behcet Disease) and newborns (Neonatal Adamantiadis-Behcet Disease). Genetic and environmental factors are believed to be involved in the etiology of the disease, as well as altered function of the immune system. There is no stable clinical image between patients with ABD, on the contrary the clinical image may change from period to period even at the same person. In 2008, data from 2488 patients with ABD in 27 countries were published. 98.1% of patients had suffered from oral ulcers, 76.9% from genital ulcers, 71.9% from skin manifestations, 53.7% from ocular lesions, 50.5% from joint

symptoms, 18,2% from vascular lesions (such as deep vein or arterial thrombosis, superficial phlebitis or aneurysms), 15,3% from neural system symptoms, 6,3% from gastrointestinal manifestations 6.3%. Heart- or pulmonary complications occurred in a smaller percentage of patients. There are no pathological laboratory tests or clinical findings for the disease, so the diagnosis is based on careful clinical examination and a combination of clinical findings, while it is common a significant delay on diagnosis in relation to the onset of the first symptom of the disease. Certain features of the disease may not be manifested at the same time, making it more difficult to diagnose ABD. In several cases, diagnosis may come from exclusion of other diseases, while this must be based on international criteria for classifying the disease as ABD. Treatment of the disease is based on topical and systemic corticosteroids, antimicrobials-antibiotics, immunomodulatory-immunosuppressive and other drugs, depending on the systems affected. Oral ulcers are a universal finding and usually the first clinical manifestation of ABD, while dental care and good oral hygiene contribute to the improvement of symptoms and the milder manifestation of the syndrome. Therefore, patients with Adamantiades-Behcet syndrome are more likely to seek dental care due to intraoral lesions and the dentist may play an important role in treatment of the disease. Thanks to the combination of two possibilities, namely the recognition of intraoral lesions and relatively more systematic monitoring of the patient, the trained dentist can contribute to in-time diagnosis of the disease, for the benefit of the patient's health and quality of life, considered morbidity and potential mortality of ABD. The purpose of this review is to list basic knowledge about the syndrome in the international literature and to contribute to the necessary education of the clinical dentist about ABD.

Keywords: Adamantiades-Behcet syndrome

A. Liosatos. The pathology, diagnosis and treatment of Adamantiadis-Behcet syndrome. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 484-506

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το σύνδρομο Sjogren και η ανάγκη συνεργασίας ιατρικών ειδικοτήτων για την αντιμετώπισή του

Αλέξιος Λιοσάτος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική ΑΠΘ, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Sjogren (Sjogren syndrome- SS) είναι το δεύτερο πιο κοινό συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα μετά την ρευματοειδή αρθρίτιδα και χαρακτηρίζεται κυρίως από μια τριάδα κλινικών χαρακτηριστικών, δηλαδή την ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, την ξηροστομία, και μια νόσο του συνδετικού ιστού (συνήθως Ρευματοειδή Αρθρίτιδα). Η αιτιοπαθογένεια του SS είναι πολυπαραγοντική. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ενδοστοματικές εκδηλώσεις (ξηροστομία, γωνιακή χειλίτιδα, δευτερογενείς λοιμώξεις, σημαντικά αυξημένο ρυθμό τερηδονισμού και διαβρωτικών βλαβών στα δόντια, κ.ά.), οφθαλμικές εκδηλώσεις (ξηροφθαλμία, αίσθημα καύσου στους οφθαλμούς, οφθαλμικές λοιμώξεις κ.ά.) και συστηματικές εκδηλώσεις το μυοσκελετικό, το γαστρεντερικό, το νευρικό σύστημα, δερματικές εκδηλώσεις (ξηροδερμία, εξάνθημα...), κ.ά. Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική. Οι ασθενείς συχνά χρειάζεται να λάβουν μέτρα όπως η πολύ σχολαστική στοματική υγιεινή, η συχνή χρήση τεχνητών δακρύων και υποκαταστάτων σιέλου, λιπαντικά για τα χείλη κ.ά. Οι συστηματικές εκδηλώσεις και ο πόνος (πχ αρθραλγίες) αντιμετωπίζονται με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά κ.ά. Η δυσκολία διάγνωσης, η άγνωστη αιτιολογία, η πολυπλοκότητα των εκδηλώσεων του συνδρόμου, η ανάγκη έγκαιρης αντιμετώπισης, υποδεικνύουν την ανάγκη συνεργασίας πολλών ειδικοτήτων τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία του συνδρόμου. Ο οδοντίατρος, όπως και ο παθολόγος, ο ΩΡΛ ή ο οφθαλμίατρος θα είναι πιθανά οι πρώτοι ιατροί που θα κληθούν να διαγνώσουν το σύνδρομο, να αναγνώσουν τη συμπτωματολογία και να παραπέμπουν σε πιο αρμόδιους ιατρούς ή στις κατάλληλες εξετάσεις. Αυτό απαιτεί καλή γνώση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου, των μεθόδων διάγνωσης και των θεραπευτικών προσεγγίσεων, και σε αυτή την ανάγκη αποσκοπεί να συμβάλει η παρούσα ανασκόπηση.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο Sjogren, συνεργασία ιατρικών ειδικοτήτων

Α. Λιοσάτος. Το σύνδρομο Sjogren και η ανάγκη συνεργασίας ιατρικών ειδικοτήτων για την αντιμετώπισή του. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 507-529

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Sjogren (SS) ή αυτοάνοση επιθηλιίτιδα είναι αυτοάνοσο νόσημα που κατατάσσεται στις ρευματικές παθήσεις και

προκαλεί εξωκρινοπάθεια, δηλαδή φλεγμονή των εξωκρινών αδένων, προσβάλλοντας κυρίως τους σιελογόνους και δακρυϊκούς

αδένες, οδηγώντας σε σημαντική απώλεια της εκκριτικής λειτουργίας τους [1-8].

Το σύνδρομο πήρε το όνομά του από τον Σουηδό οφθαλμίατρο Henrik Sjogren το 1933, που το περιέγραψε πρώτος [9]. Το σύνδρομο Sjogren είναι το δεύτερο πιο κοινό συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα μετά την ρευματοειδή αρθρίτιδα [10]. Το SS χαρακτηρίζεται κυρίως από μια τριάδα κλινικών χαρακτηριστικών, δηλαδή την ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, την ξηροστομία, και μια νόσο του συνδετικού ιστού (συνήθως Ρευματοειδή Αρθρίτιδα) [7]. Μπορεί να προσβάλλει πολλούς ιστούς και όργανα, ιδιαίτερα τους αδενικούς ιστούς και το μυοσκελετικό σύστημα, με πολλούς ασθενείς να εμφανίζουν αρθραλγία και κόπωση [10,11]. Ωστόσο, η ασθένεια μπορεί επίσης να προσβάλλει το δέρμα, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, το ήπαρ κ.ά. και μπορεί να προκληθούν επιπλοκές όπως χρόνιος πόνος, δυσλειτουργία οργάνων, νευροπάθεια και λέμφωμα [6,10].

Το SS εκδηλώνεται σε δύο διαφορετικές μορφές: πρωτοπαθές SS και δευτεροπαθές SS. Το πρωτογενές SS (SS-1) εκδηλώνεται κλινικά με ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα και με διάφορα επίπεδα δυσλειτουργίας των σιελογόνων αδένων (ξηροστομία). Το δευτεροπαθές SS (SS-2) εκδηλώνεται ως ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα και ξηροστομία επί παρουσίας συστηματικής νόσου του συνδετικού ιστού [6,7,12,13]. Η διαταραχή του συνδετικού ιστού με την οποία εκδηλώνεται συχνότερα είναι ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), μπορεί όμως να είναι επίσης Συστηματικός Ερυθηματώδης Λόκος (ΣΕΛ), σκληροδερμία (οι επόμενες δυο πιο συχνά απαντώμενες συστηματικές νόσοι του

συνδετικού ιστού), πρωτοπαθής κίρρωση χοληφόρων, πολυμυοσίτιδα, ινομυαλγία, σύνδρομο Raynaud, μικτή νόσος του συνδετικού ιστού, αυτοάνοση ηπατίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένος, φλεγμονώδης μυοπάθεια, αγγειίτιδας κ.ά [7,11,14-18].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα και με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται, ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη έχει υπολογιστεί σε 0.1–4.8% [6,7,19-22]. SS έχουν περίπου 1/1000 κατοίκους στις ΗΠΑ [23]. Στην Ελλάδα η συχνότητα του φτάνει το 1,5% των ενηλίκων σύμφωνα με πανελλήνια επιδημιολογική έρευνα για τις ρευματικές παθήσεις του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογίας [10]. Από άλλες έρευνες στον γενικό ελληνικό πληθυσμό έχει υπολογιστεί σε 0.09 - 0.23%. Στο Ηνωμένο Βασίλειο ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 0.14-1.60% και στη Σλοβενία 0.60% [21,24-26].

Το SS εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο σε γυναίκες, σε ποσοστά άνω του 90%. Κατά κάποιους ο επιπολασμός στις γυναίκες είναι 5% και στους άντρες 0,5%. Εκδηλώνεται συνήθως κατά την τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία της ζωής. Λόγω της αργής κι αθόρυβης εξέλιξης μεσολαβούν αρκετά –συνήθως 5-10 χρόνια- από τη στιγμή που θα αρχίσουν τα συμπτώματα μέχρι να πάει στο γιατρό ο ασθενής [6,13,20,27-29].

Κατά άλλους, η καμπύλη της επίπτωσης της νόσου στις γυναίκες

παρουσιάζει δυο κορυφώσεις, μια γύρω στα 30 και μια γύρω στα 50 έτη [5].

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιοπαθογένεια του SS είναι πολυπαραγοντική. Η αιτιολογία θεωρείται πως σχετίζεται με συνδυασμό παραγόντων γενετικών, περιβαλλοντικών, λοιμώξεων με συγκεκριμένους ιούς και τροποποιήσεων του ανοσιακού μηχανισμού [6,30-35]. Οι εμπλεκόμενοι παράγοντες οδηγούν στην ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, με αποτέλεσμα να στραφεί εναντίον του επιθηλιακού ιστού [6]. Οι γενετικοί παράγοντες που θεωρούνται προδιαθεσιακοί για SS σχετίζονται κυρίως με το σύστημα αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) [36-38], αλλά και με τη λειτουργία των B- και T-λεμφοκυττάρων, την ιντερφερόνη κ.ά [5]. Οι λοιμογόνοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την αιτιοπαθογένεια του SS είναι ο ιός Epstein-Barr (EBV) ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), ο ανθρώπιος ιός της T-κυτταρικής λευχαιμίας (HTLV-1) και οι ιοί Cocksackie [39-43].

Υπάρχει μια θεωρία ότι η ασθένεια προκύπτει από επιπλοκές ιογενούς λοίμωξης με τον ιό Epstein-Barr (EBV). Έκθεση στον ιό ή επανενεργοποίησή του EBV δημιουργεί συμπλέγματα με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA) που αναγνωρίζονται από T- (CD4 +) λεμφοκύτταρα και αυτά με τη σειρά τους απελευθερώνουν κυτοκίνες (TNF, IL-2, ιντερφερόνη-γ και άλλα). Ακολουθούν η φλεγμονή, η λεμφοκυτταρική διήθηση και η καταστροφή των εξωκρινών αδένων [20,29,44].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το αδενικό επιθήλιο των εξωκρινών αδένων, ιδιαίτερα των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων, καταστρέφεται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Στο στόχαστρο του τελευταίου μπαίνουν και τα επιθήλια των ιδρωτοποιών, των μαστικών και των αδένων του πεπτικού συστήματος, με τους τελευταίους να περιλαμβάνουν τμήματα του παγκρέατος, του ήπατος και της χοληδόχου κύστης [45-47]. Όσον αφορά τους σιελογόνους αδένες, καθώς εξελίσσεται η φλεγμονώδης διαδικασία, συμβαίνει ίνωση και ατροφία τους και επιτείνεται η υποσιελόρροια [7]. Η βλάβη περιλαμβάνει κυρίως CD4+ T- λεμφοκύτταρα, μαζί με B λεμφοκύτταρα και πλασμοκύτταρα [13,20]. Αυτή η λεμφοκυτταρική διήθηση μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία σχηματισμών που μοιάζουν με λεμφοζίδια [48]. Στις λεμφοκυτταρικές εστίες, περίπου το 75% είναι T- και 5-10% B-λεμφοκύτταρα. Καθώς εξελίσσεται η φλεγμονώδης διαδικασία, παρατηρείται ίνωση και ατροφία των σιελογόνων αδένων και η υποσιελία εξελίσσεται [13,20].

Έχει μάλιστα παρατηρηθεί ότι τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα στους σιελογόνους αδένες ασθενών με SS, παράγουν 40 φορές μεγαλύτερη ποσότητα IL2 και IFNγ σε σύγκριση με τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα του αίματός τους και τα αντίστοιχα των υγιών ατόμων [49,50].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

1) Ενδοστοματικές εκδηλώσεις

Η επίμονη ξηροστομία προκαλεί γωνιακή χειλίτιδα, δευτερογενείς λοιμώξεις και έναν σημαντικά αυξημένο ρυθμό τερηδονισμού και διαβρωτικών βλαβών στα δόντια. Το σάλιο μεταβάλλεται και σε σύσταση, με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται ο προστατευτικός του ρόλος [5,13,20,51,52]. Οι ασθενείς παραπονιούνται για αίσθημα καύσου σε διάφορα σημεία του βλεννογόνου του στόματος, δυσκαταποσία, δυσφαγία, δυσγευσία (δυσλειτουργία της γεύσης) ή και αγευσία [27,53].

Οι ασθενείς με SS δυσκολεύονται να δοκιμάσουν, να ανεχθούν και να καταπιούν ορισμένα τρόφιμα, με αποτέλεσμα πιθανή διατροφική ανεπάρκεια [7].

Ο ασθενής από ένα σημείο και μετά δεν μπορεί να φάει τροφές χωρίς να πει νερό μαζί για να τις σπρώξει προς τον οισοφάγο. Στην κλινική εξέταση η γλώσσα είναι στεγνή, ερυθρηματώδης, με ατροφικό ή διαβρωμένο επιθήλιο, μπορεί να λείπουν οι θηλές ενώ μπορεί να υπάρχουν και υπολείμματα τροφών κολλημένα πάνω της [6,7,27,54].

Μπορεί να παρατηρηθεί γεωγραφική ή οσχεοειδής γλώσσα, ή βακτηριογενής σιαλαδενίτιδα, φλεγμονή των ενδοστοματικών βλεννογόνων και των χειλέων. Ο πόνος στη γλώσσα (γλωσσοδυνία) και ο καύσος μπορεί να είναι αυθόρμητα ή να προκαλούνται με όξινα ή πικάντικα τρόφιμα, όπως αυτά που περιέχουν ασκορβικό ή οξικό οξύ [5,27,55].

Εξασθενούν οι ισχυρές αντιμικροβιακές και αντιμυκητιασικές ιδιότητες του σάλιου. Με αποτέλεσμα συχνές λοιμώξεις με *Candida* (σε ποσοστό έως και 83%) και συχνότερη εκδήλωση νόσων του περιοδοντίου [56-58].

Σε μια έρευνα που αφορούσε ασθενείς με SS, υπολογίστηκε ο επιπολασμός των παρακάτω κλινικών εκδηλώσεων: Γωνιακή χειλίτιδα/συγγχειλίτιδα (75% των ασθενών), η δυσγευσία (δυσλειτουργία της γεύσης) (75%), δευτερογενής λοίμωξη και ένας σημαντικά αυξημένος ρυθμός τερηδονισμού (100%), περιοδοντίτιδα 60-100%, γλωσσίτιδα 60%, βλεννογονίτιδα 30%, γλωσσοδυνία 45%, δυσφαγία 45%, καντιντίαση 75% [7].

2) Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Οι ασθενείς με οφθαλμολογικές βλάβες αισθάνονται χαρακτηριστικά ότι στους οφθαλμούς τους υπάρχουν κόκκοι άμμου. Συχνά η αίσθηση αυτή συνοδεύεται από καύσο ή/και κνησμό, ή/και δυσανεξία στον καπνό, ή/και φωτοφοβία. Το πρωί που ξυπνάει ο ασθενής πρέπει να καταβάλει προσπάθεια για να τα ανοίξει τα βλέφαρά του [6,59].

Τα δάκρυα επίσης αλλάζουν σε σύσταση, κάτι που οδηγεί συχνότερα σε οφθαλμικές λοιμώξεις, όπως η σταφυλοκοκκική βλεφαρίτιδα. Σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές είναι το έλκος και η διάτρηση του κερατοειδούς [5,60,61].

3) Συστηματικές εκδηλώσεις

Το σύνδρομο εμφανίζει συχνά συμπτώματα και από άλλα συστήματα όπως το μυοσκελετικό, το γαστρεντερικό, το νευρικό κ.ά. Μπορεί να συνοδεύεται από αρθρίτιδα, μυοσκελετικό πόνο, χρόνια κόπωση, αγγειίτιδα και περιφερική νευρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, πορφύρα, δερματικές εκδηλώσεις, παθολογικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα και το ήπαρ κ.ά [19,30].

Νευρολογικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 25% των ασθενών. Οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν μουδιάσματα ή μυρμηγκιάσματα των άκρων. Μερικοί ερευνητές αναφέρουν προσβολή του ΚΝΣ και ψυχικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, άγχος και διαταραχές ύπνου [6,62-68].

Τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα ξεκινούν με αίσθημα κόπωσης, μυϊκή αδυναμία και μυαλγία για να εξελιχθούν σε αρθραλγίες και μη παραμορφωτική αρθρίτιδα [1,2,5,69], ενώ σε ποσοστό 20% αυτών εμφανίζεται ινομυαλγία [70].

Ξηροδερμία παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, που μπορεί να φτάνει το 55-67%, μπορεί να συνοδεύεται από ξηρά μαλλιά, αίσθημα καύσου και κνησμού [5,71,72]. Επίσης συχνή δερματική εκδήλωση είναι η εμφάνιση εξανθημάτων κυρίως στα κάτω άκρα [73,74].

Το εξάνθημα μπορεί να εκδηλωθεί ως δακτυλιοειδές ερύθημα (ΔΕ), με υπεργειωμένα όρια και ωχρό στο κέντρο του εξανθήματος [75].

Ασθενείς με ΔΕ παρουσιάζουν θετικότητα 91% σε αντισώματα anti-Ro/SSA ή anti-La/SSB, και 76% και θετικότητα και στα δυο είδη. Το 81% των ΔΕ εμφανίζεται στο πρόσωπο [76]. Παρατηρείται σχετικά συχνά δερματική αγγειίτιδα (5-10%), ενώ το φαινόμενο Raynaud εμφανίζεται, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, σε ποσοστό έως και 33-40% των ασθενών [76,77].

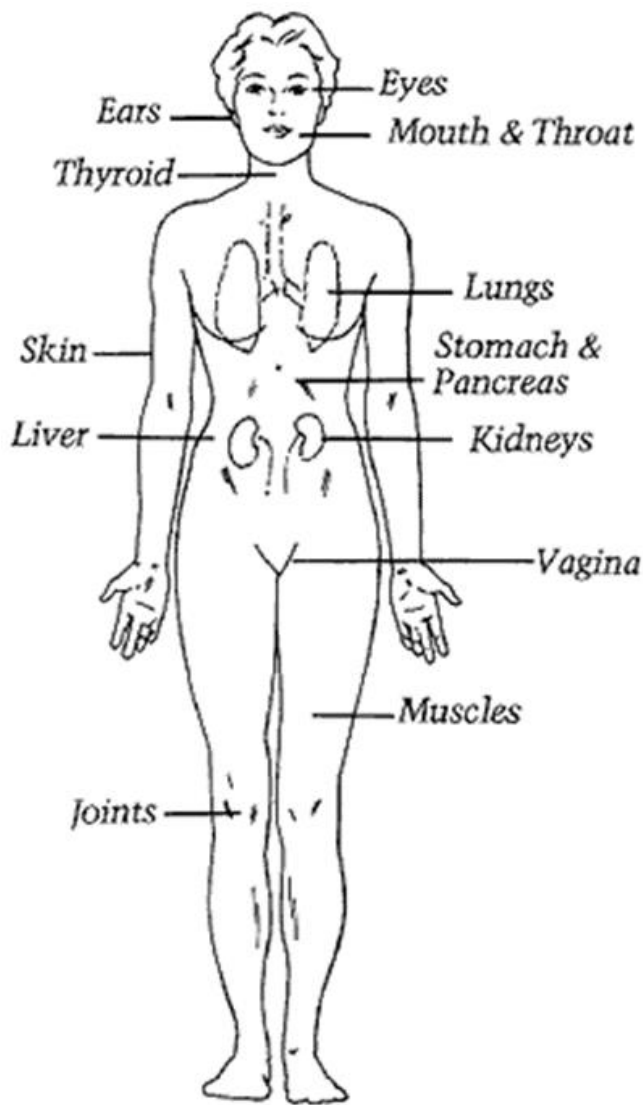
Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί βλεφαρική δερματίτιδα, και λιγότερο συχνά livedo reticularis (=δικτυωτό αγγειακό μοτίβο που εμφανίζεται ως πορφυροειδής δαντελωτός αποχρωματισμός του δέρματος), εντοπισμένη οζώδης δερματική αμυλοείδωση και τέλος λεμφοματοειδής βλατίδωση και δερματικό λέμφωμα [3,78-81].

Γαστρεντερικές: Πολύ συχνές είναι και οι γαστρεντερικές διαταραχές, καθώς εμφανίζονται σε ποσοστό έως και 30% των ασθενών. Κυριότερες είναι οι: δυσφαγία, ναυτία, επιγαστρικός πόνος, αχλωρυδρία, χρόνια ατροφική γαστρίτιδα [82,83].

Μπορεί επίσης να παρουσιαστεί ξηρότητα των βλεννογόνων του φάρυγγα, του ρινοφάρυγγα, του λάρυγγα και των φωνητικών χορδών, βράχνιασμα, δυσφωνία και φωνητική κόπωση, ξηρός βήχας [3,5,6,79,84,85], και στη γυναίκα ξηρότητα του κόλπου, δυσπαρευνία (πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή) και συχνές κολπικές μυκητιάσεις [5,6,79].

Μπορεί επίσης να υπάρξει διόγκωση των παρωτίδων ή άλλων εξωκρινών αδένων, δυσκοιλιότητα, δυσανεξία στη ζέστη και το κρύο, εκδηλώσεις από τα έσω ότα και τον θυρεοειδή αδένα [6,68].

Η εικόνα 1 συνοψίζει τα όργανα και σημεία του σώματος που μπορεί να επηρεαστούν από το SS.



Εικόνα 1. Τα όργανα και σημεία του σώματος που μπορεί να επηρεαστούν από το SS. [86]

Η εξέλιξη σε λέμφωμα εμφανίζεται σε περίπου 2,7-9,8% των ασθενών με SS, που αποτελεί κίνδυνο 4,3 φορές μεγαλύτερο από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Το σύνδρομο Sjogren προδιαθέτει στην πρόκληση λεμφώματος περισσότερο από κάθε άλλο αυτοάνοσο νόσημα [6,87,88,89]. Εμφανίζεται συχνότερα στις παρωτίδες, οι οποίες

παρουσιάζονται διογκωμένες, έπειτα στους υπογνάθιους σιελογόνους αδένες, αλλά και σε άλλα σημεία του σώματος, όπως στη στοματική κοιλότητα και τα χείλη, τον ρινοφάρυγγα, τον θυρεοειδή, τους πνεύμονες, το στομάχι και τις ωοθήκες [87]. Οι ασθενείς με λέμφωμα μπορεί να έχουν και γενικά συμπτώματα, όπως κακουχία, χαμηλός πυρετός, αδυναμία, ιδρώτες και άλλα. Πάρχουν παράγοντες υψηλού κινδύνου που εκδηλώνονται από την αρχή στη νόσο και υποδηλώνουν τάση για ανάπτυξη λεμφώματος [6]. Η λεμφαδενοπάθεια είναι συχνή (86%) και εκδηλώνεται με τραχηλικούς και μασχαλιαίους όζους [13,20]. Άλλα κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με το λέμφωμα περιλαμβάνουν τη δερματική αγγειίτιδα (πορφύρα) και περιφερική νευροπάθεια [6,13,20].

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ-ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το κλασικό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό των ελάσσονων σιελογόνων αδένων στο SS είναι η λεμφοκυτταρική διήθηση που εκδηλώνεται ως καλοήθης σιελαδενοπάθεια (καλοήθης λεμφοεπιθηλιακή βλάβη) [13,20].

Η ιστοπαθολογική εικόνα έχει κύρια δυο χαρακτηριστικά: α) την άμεση επαφή των λεμφοκυττάρων με τα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα και τα τριχοειδή και β) την απουσία ανοσοσυμπλεγμάτων κατά μήκος της βασικής μεμβράνης των αγγείων ή/και του επιθηλίου [90].

Η υπεργαμμασφαιριναιμία είναι το συχνότερο εργαστηριακό εύρημα (80%) μεταξύ των ασθενών με SS. Επίσης η υπερλειτουργία των Β-λεμφοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την συχνή ανεύρεση αυτοαντισωμάτων RF (ρευματοειδής παράγοντας) σε ποσοστό έως 74%, αντιυψηρινικά αντισώματα ANAs (85-90%) και αντισώματα κατά αντιγόνων που βρίσκονται μόνο σε συγκεκριμένους ιστούς, όπως το επιθήλιο των αγωγών των σιελογόνων αδένων ή του θυρεοειδούς αδένα [5,20,88,89,91-93].

Τα αντιυψηρινικά αντισώματα -ANAs στον ορό των ασθενών που ανευρίσκονται είναι τα SS-A (Ro), το οποίο υπάρχει σε περίπου 60-80% των ασθενών με SS-1 και στο 15-90% με SS-2 και τα SS-B (La), τα οποία εντοπίζονται στο 40-60% των ασθενών με SS-1 και στο 5-30% με SS [22,88,89,94,95].

Αυξημένη TKE, ήπια αναιμία ($\approx 25\%$) και λευκοπενία ($\approx 10\%$) βρίσκονται επίσης σε ασθενείς με SS. Επίσης ανευρίσκονται αυξημένες τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP), αλλά μόνο στο Δευτεροπαθές SS. Περίπου το 1/3 των ασθενών με SS εμφανίζει υψηλές τιμές μονοκλωνικών κρυοσφαιρινών [20,88,89,94,96,97].

Η σιελομετρία (μετρείται για 5-15 λεπτά η ροή του σάλιου ηρεμίας) και οι δοκιμασίες Schirmer και Rose Bengal (που μετρούν την παραγωγή δακρύων) είναι εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται και ως διαγνωστικοί δείκτες (αναφέρονται παρακάτω παρακάτω) [20,94].

Τα εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με το λέμφωμα περιλαμβάνουν αναιμία, κρυογλοβουλιναιμία, λεμφοπενία. Τέλος, η παρουσία μονοκλωνικών Β-λεμφοκυττάρων σε ιστό χειλικού ελάσσονος σιελογόνου αδένα ιστούς σχετίζεται με εξέλιξη σε κακοήθεια [7].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για τη διάγνωση όπως σε κάθε νόσο, έτσι και στο σύνδρομο Sjogren, είναι αναγκαία η λήψη ιστορικού και η κλινική εξέταση. Η ιστοπαθολογική εξέταση ελάσσονων σιελογόνων αδένων από το κάτω χείλος και η ανεύρεση των χαρακτηριστικών ευρημάτων έχει γίνει αποδεκτή σχεδόν καθολικά ως βασικό κριτήριο για την οριστική διάγνωση του SS [7,90,98]. Με τη βιοψία λαμβάνονται 3-7 ελάσσονες σιελογόνοι αδένες. Το τμήμα του ιστού πρέπει να λαμβάνεται από φυσιολογικές περιοχές του βλεννογόνου για να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα [99-101].

Περιορισμένες τομές, ιδιαίτερα στην περιοχή κονόδοντα-προγομφίων, και λήψη μόνο των επιφανειακών σιελογόνων αδένων, περιορίζουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικής υπαισθησίας [102].

Σύμφωνα με την Αμερικανο-Ευρωπαϊκή ομάδα εργασίας (American-European Consensus Group) το 2002, για τη διάγνωση του συνδρόμου πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 4 από τα 6 παρακάτω κριτήρια, αρκεί το ένα από αυτά να είναι είτε το ιστοπαθολογικό-θετική βιοψία (κριτήριο 5) είτε το ορολογικό

(κριτήριο 6) ή 3 από τα 4 αντικειμενικά κριτήρια (δηλαδή τα κριτήρια 3, 4, 5, 6)

1. Συμπτώματα ξηροφθαλμίας

Ένα από τα παρακάτω τρία οφθαλμικά συμπτώματα

- Ξηροφθαλμία >3 μηνών
- Αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς
- Χρησιμοποίηση των τεχνητών δακρύων >3 φορές την ημέρα.

2. Συμπτώματα ξηροστομίας

Ένα από τα τρία παρακάτω στοματικά συμπτώματα

- Ξηροστομία διάρκειας >3 μηνών
- Διόγκωση των σιελογόνων αδένων
- Ανάγκη λήψης υγρών για να επιτευχθεί κατάποση

3. Σημεία ξηροφθαλμίας

Θετική μία από τις δύο οφθαλμικές εξετάσεις

- Εξέταση Schirmer ≤ 5 mm/5 λεπτά (τοποθέτηση διηθητικού χάρτου στο κάτω βλέφαρο για 5 λεπτά και μέτρηση διαβροχής από το δάκρυ)
- Εξέταση RoseBengal (>4 vBs) (χρώση του οφθαλμού με μία χρωστική ουσία που λέγεται «ερυθρό της Βεγγάλης», η οποία κατακρατάται σε σημεία του

οφθαλμού που έχουν υποστεί βλάβη λόγω της ξηροφθαλμίας.)

4. Σημεία ξηροστομίας

Θετική μία από τις τρεις στοματικές δοκιμασίες

- Ρυθμός ροής σιέλου χωρίς ερεθισμό των σιελογόνων αδένων <1.5 mL/15 min (≤ 0.1 ml/minute)
- Μη φυσιολογική σιαλογραφία παρωτίδων
- Μη φυσιολογικό σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων

5. Θετική ιστοπαθολογική εξέταση/βιοψία του χειλικού σιελογόνου αδένου

Ιστοπαθολογικά ευρήματα: Ο αριθμός των λεμφοκυτταρικών εστιών να είναι ≥ 1 ανά 4 mm^2 αδενικού ιστού. Ως λεμφοκυτταρική εστία διήθησης ορίζεται η συγκέντρωση περισσότερων των 50 λεμφοκυττάρων που βρίσκονται δίπλα σε φυσιολογικές αδενοκυψέλες.

6. Ύπαρξη αυτοαντισωμάτων anti-SSLa και anti-SSRo αντισωμάτων

Για την διάγνωση απαιτούνται 4 κριτήρια, το ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε θετική βιοψία ή ανίχνευση αυτοαντισωμάτων.

Κριτήρια αποκλεισμού SS:

- ακτινοβολήση στο παρελθόν περιοχής κεφαλής-τραχήλου για θεραπευτικούς σκοπούς

- ηπατίτιδα C, HIV-λοίμωξη, λέμφωμα, σαρκοείδωση ή/και αντίδραση απόρριψης του μοσχεύματος από τον ξενιστή (GVHD)
- Λήψη αντιχολινεργικών φαρμάκων [5,6,7,102-105].

Το 2012 θεσπίστηκαν νέα κριτήρια από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR):

Με βάση αυτά, για τη διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνονται 2 από τα 3 από τα παρακάτω ευρήματα: (1) παρουσία αντισωμάτων anti-Ro ή/και anti-La (ή παρουσία ρευματοειδή παράγοντα και υψηλών τίτλων ANA), (2) θετική βιοψία- ≥ 1 λεμφοκυτταρικές διηθήσεις/συνάθροιση 50 λεμφοκυττάρων ανά 4 mm² και (3) ξηρά επιπεφυκίτιδα. Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλήφθηκαν το ιστορικό ακτινοθεραπείας στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, ηπατίτιδα C, νόσος που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη IgG4, αμυλοείδωση, λήψη αντιχολινεργικών φαρμάκων και λέμφωμα [106,107].

Το 2016 επαναπροσδιορίστηκαν τα κριτήρια, από το (ACR) και την Ευρωπαϊκή Ένωση ενάντια στις Ρευματοπάθειες (EULAR):

1. >1 λεμφοκυτταρικές διηθήσεις/4 mm² $\rightarrow$ 3 πόντοι
2. Θετικά αντισώματα Anti-Ro $\rightarrow$ 3 πόντοι
3. Εξέταση οφθαλμικής χρώσης > 5 σε ένα τουλάχιστον μάτι $\rightarrow$ 1 πόντος
4. Εξέταση Σίρμερ < 5 mm/5 λεπτό σε ένα τουλάχιστον μάτι $\rightarrow$ 1 πόντος

5. Ρυθμός ροής σάλιου ηρεμίας < 0.1 ml/λεπτό $\rightarrow$ 1 πόντοι

Σκορ > 4 ταξινομείται ως πρωτοπαθές SS [30,108].

Ωστόσο δεν υπάρχει «χρυσός κανόνας» στα συστήματα διάγνωσης της νόσου, όλα διατηρούν τις αδυναμίες τους, με αποτέλεσμα η διχογνωμία και η έρευνα για βελτίωση των διαγνωστικών κριτηρίων να συνεχίζονται [5,109].

Παρ' όλα αυτά η ταχύτητα διάγνωσης του συνδρόμου έχει αυξηθεί. Το 2012 ο μέσος εκτιμώμενος χρόνος διάγνωσης του συνδρόμου (από την εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων) ήταν σχεδόν 6 χρόνια. Σήμερα, ο μέσος χρόνος διάγνωσης έχει πέσει στα 2.8 χρόνια [10].

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οφείλουμε καταρχάς να αποκλείσουμε άλλα αίτια ξηροστομίας ή ξηροφθαλμίας όπως το στρες, ο σακχαρώδης διαβήτης, φάρμακα όπως αντιυπερτασικά (πχ διουρητικά), ηρεμιστικά, παρασυμπαθολυτικά/αντιχολινεργικά, αναμίας, ακτινοθεραπεία, σιελολιθιάσεις κ.ά [6,7,110-112].

Η ξηροφθαλμία μπορεί να αποτελεί κλινική εκδήλωση σαρκοείδωσης, αμυλοείδωσης, πεμφιγοειδούς, ομαλού λειχήνα, βλεφαρίτιδας, υποβιταμίνωσης Α, λοίμωξης ή να είναι αποτέλεσμα τραυματισμού [110], ενώ η ξηροστομία μπορεί να προκληθεί από από ακτινοβολία της κεφαλής και του τραχήλου ή να αποτελεί

κλινική εκδήλωση αμυλοείδωσης, σαρκοείδωσης, λοιμώξεων (HIV, HVC, κ.ά.), ενδοκρινικών και νευρολογικών νόσων [113,114].

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, η διόγκωση των παρωτίδων μπορεί να οφείλεται σε λέμφωμα. Τέλος, το ΣΣ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από άλλες χρόνιες αυτοάνοσες νόσους, όπως τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο [115].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική. Οι ασθενείς οφείλουν να παίρνουν διάφορα γενικά μέτρα, όπως οι υγραντήρες ατμόσφαιρας δωματίου, η αποφυγή καπνού, αλκοόλ και χρήσης κλιματιστικών, η πολύ σχολαστική στοματική υγιεινή, η συχνή χρήση τεχνητών δακρύων [6,116].

Υποκατάστατα σάλιου χορηγούνται για την ξηροστομία και τοπικό οφθαλμικό διάλυμα κυκλοσπορίνης για την ξηροφθαλμία [30,117].

Η καθημερινή χρήση αγωνιστών των μουςκαρινικών υποδοχέων, όπως υδροχλωρικής πιλοκαρπίνης, πυριδοστιγμίνης ή σεμιβελίνης συμβάλλει στη διέγερση έκκρισης σιέλου και δακρύων αλλά και στην αντιμετώπιση των συστηματικών συμπτωμάτων [27,118-120]. Ωστόσο αυτά τα φάρμακα είναι δύσκολα ανεκτά γιατί έχουν ως παρενέργειες αύξηση του ιδρώτα, ναυτία, διάρροια, εξανθήματα και ρίγος, αρρυθμίες και θολή όραση [27,30].

Οι συστηματικές εκδηλώσεις και ο πόνος (πχ αρθραλγίες) αντιμετωπίζονται με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ΜΣΑΦ, Κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά (όπως μυκοφαινόλη μοφετίλ, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη) [30,47,121-123].

Η υδροξυχλωροκίνη, η νανδρολόνη, η κυκλοσπορίνη και οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF-α είναι καταρχάς τα φάρμακα εκλογής, σε σοβαρότερες και χρόνιες περιπτώσεις συστηματικών συμπτωμάτων, όταν δεν είναι αποτελεσματικά τα ΜΣΑΦ [30,124].

Η ιντερφερόνη-α έχει δοκιμαστεί με επιτυχία. Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται με επιτυχία και βιολογικοί παράγοντες όπως η ριτουξιμάμπη [123,125].

Η διόγκωση των παρωτίδων τις περισσότερες φορές υποχωρεί από μόνη της. Ενίοτε είναι επώδυνη και μπορεί να χρειαστεί χορήγηση ανιπλεγμονωδών ή αντιβιοτικών φαρμάκων [6].

Τέλος, λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης λεμφώματος, επιβάλλεται η εγρήγορση του ιατρού και η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει μόνιμη διόγκωση της παρωτίδας [54,87,126].

ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η ανακούφιση των πρωταρχικών συμπτωμάτων της ξηροστομίας, τα συνεπαγόμενα αισθήματα καύσου και

δυσφορίας είναι ο κύριος στόχος. Η αποκατάσταση και η συντήρηση ενός φυσιολογικού στοματικού περιβάλλοντος έπονται ως στόχοι [13,20].

Εφύγραση και λίπανση

Οι ασθενείς με SS πρέπει να συμβουλευόμαστε να πίνουν άφθονο νερό (8-10 ποτήρια την ημέρα) και να αποφεύγουν διουρητικά όπως καφεΐνη, (καφέ, τσάι, άλλα καφεϊνούχα ποτά), καπνό και αλκοολούχα ποτά. Τους συστήνεται η διαρκής διαβροχή του στόματος με γουλιές νερού και το πιπίλισμα μικρών τεμαχίων πάγου [7,27].

Αρκετά φάρμακα (> 400, μεταξύ των οποίων **τα αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως τα αντιυπερτασικά και τα αντιϊσταμινικά**) μπορεί να προκαλέσουν την ξηροστομία, οπότε μπορεί να χρειαστεί να αποφευχθούν ή να τροποποιηθεί η δοσολογία τους, σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς. Τα υποκατάστατα σάλιου μπορεί να παρέχουν κάποια ανακούφιση για την ξηροστομία, αλλά γενικά είναι ανεπαρκή και παρέχουν λίγο περισσότερη ανακούφιση από το νερό. Τα περισσότερα είναι ενώσεις καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης ή υδροξυμεθυλοκυτταρίνης [7,27,127].

Τα χείλη πρέπει να λιπαίνονται συστηματικά με βαζελίνη ή σκευάσματα τύπου Blistex (σημ.ΑΛ τύπου «Λιποζάν»)⁷.

Αντιμετώπιση παθολογικών εκδηλώσεων από τους μαλακούς ενδοστοματικούς ιστούς

Βλεννογονίτιδες, δευτερογενείς λοιμώξεις και μυκητιάσεις αντιμετωπίζονται

αναλόγως με αντιμυκητιασικά (νυστατίνη, μικοναζόλη, φλουκοναζόλη), κορτικοστεροειδή, αναλγητικά ή αναισθητικούς παράγοντες, αντιβιοτικά. Οι στοματικές πλύσεις με διττανθρακικό νάτριο (σόδα) μπορούν να βοηθήσουν. Για την αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων στους μαλακούς ιστούς κυκλοφορούν σκευάσματα όπως τα ελιξίρια Benadryl-Maalox-Nystatin και Decadron, για στοματικές πλύσεις 3 φορές ημερησίως, γ) Τριαμσινολόνη 0.1% διαλυμένο σε πάστα Orabase, για τοπική εφαρμογή [7,27].

Πρόληψη και συντήρηση

Οι ασθενείς με SS μπορεί να φτάσουν να έχουν λιγότερο από το 5% της κανονικής ποσότητας σάλιου για την προστασία της στοματικής κοιλότητας [88,89].

Γι' αυτό μία από τις πιο σημαντικές επιπλοκές από το στόμα των SS και της ξηροστομίας είναι η κατά πολύ αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τερηδόνας, ιδιαιτέρως στην αδαμαντινοοστεϊνική ένωση. Οι ασθενείς πρέπει να εφαρμόζουν σχολαστική υγιεινή του στόματος και των οδοντοστοιχιών, να χρησιμοποιούν κάθε μέρα οδοντόκρεμες με 5000 ppm Φθορίου (φθοριούχο νάτριο 1%), στοματικά διαλύματα με φθόριο και χλωρεξιδίνη (0,12%) [7,27].

Η αύξηση του σάλιου μπορεί να συμβάλει στη μείωση της συχνότητας τερηδόνας, επομένως θα πρέπει να εξεταστεί η αύξηση του σάλιου μέσω τσιχλών/όξινων

παστυλιών ή φαρμακευτικής διέγερσης [27,128].

Η υδροχλωρική πιλοκαρπίνη (Salagen, των 5 mg, 1*3 φορές τη μέρα μετά από φαγητό), η βητανεχόλη (Urecholine, των 25 mg, 1*3 φορές τη μέρα) και η υδροχλωρική σεβιμελίνη (Enoxas, των 30 mg, 1*3 φορές τη μέρα) είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας, εκτός αν έχει εκφυλιστεί το μεγαλύτερο τμήμα των σιελογόνων αδένων, οπότε οι ασθενείς επωφελούνται ελάχιστα από αυτά τα φάρμακα [7,13,20,27].

Η σχολαστική στοματική υγιεινή με μη αποτριπτικές φθοριούχες οδοντόκρεμες και οι συσκευές καταιονισμού ύδατος είναι υψίστης σημασίας. Η συχνότερη ανάκληση για επαγγελματική απομάκρυνση οδοντικής μικροβιακής πλάκας και τρυγίας είναι επίσης εξαιρετικά σημαντική, όπως και η επαγγελματική φθορίωση και οι διατροφικές συμβουλές (ιδιαίτερα για την αποφυγή γλυκών και όξινων τροφών) [7,20,94,129].

Ακίνητες προσθετικές εργασίες δεν θα έπρεπε να κατασκευάζονται παρά μόνο αν δεν έχουν εκδηλωθεί νέες τερηδόνες για > 1 χρόνο. Οι ασθενείς με Sjogren αποτελούν μερική αντένδειξη για γενική αναισθησία, λόγω επιρρέπειας σε αναπνευστικές λοιμώξεις και αν είναι απαραίτητο πρέπει να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις από τον αναισθησιολόγο. Τέλος υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα [27].

ΑΝΑΓΚΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ

Η δυσκολία διάγνωσης, η άγνοια εν πολλοίς αιτιοπαθογένεια, η πολυπλοκότητα των εκδηλώσεων του συνδρόμου, η ανάγκη να διαγνωστεί όσο τον δυνατόν νωρίτερα για να μη συντελεστούν βαρύτερες και μη αντιστρεπτές βλάβες σε διάφορα όργανα και ιστούς του σώματος, υποδεικνύουν την ανάγκη συνεργασίας πολλών ειδικοτήτων τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία του συνδρόμου.

Όσον αφορά τη διάγνωση του συνδρόμου, τη σιελομετρία τη διεξάγει οδοντίατρος, τις οφθαλμικές εξετάσεις ο οφθαλμίατρος, το ιστοτεμάχιο για τη βιοψία το λαμβάνει ο οδοντίατρος ή ο ωτορινολαρυγγολόγος και τη βιοψία διενεργεί ο παθολογοανατόμος, ενώ ο ρευματολόγος μπορεί να παραπέμψει για τις κατάλληλες αιματολογικές-ορολογικές εξετάσεις, τις οποίες θα διενεργήσει ο βιοπαθολόγος-μικροβιολόγος.

Λόγω της φύσης της νόσου, ιδιαίτερα στους ενήλικες, είναι πολύ πιθανό ο οδοντίατρος, όπως και ο παθολόγος, ο ΩΡΛ ή ο οφθαλμίατρος να είναι οι πρώτοι ιατροί που καλούνται να είναι υποψιασμένοι για το σύνδρομο, να αναγνώσουν τη συμπτωματολογία και να παραπέμψουν σε πιο αρμόδιους ιατρούς ή στις κατάλληλες εξετάσεις.

Όσον αφορά τη συμπτωματολογία, αυτή μπορεί να κληθεί να αντιμετωπίσει ο ρευματολόγος (για συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα), ο ΩΡΛ (για τις εκδηλώσεις από τον ρινοφάρυγγα και τα

ώτα), ο δερματολόγος (για τις δερματικές εκδηλώσεις), ο γαστρεντερολόγος και ο νευρολόγος για τα ανάλογα συμπτώματα, ο νεφρολόγος, ο αγγειολόγος, ο καρδιολόγος, ο πνευμονολόγος, ο γυναικολόγος, ο παιδίατρος όταν πρόκειται για παιδιά, ο ψυχολόγος κ.ά.

Για να αποκλειστεί αποφρακτική σιελαδενίτιδα μπορεί να είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί σιελοενδοσκόπηση από ειδικό γναθοχειρουργό, ενώ σε περιπτώσεις λεμφώματος μπορεί βεβαίως να χρειαστεί συνεργασία με ογκολόγο.

Η πιθανότητα συνδρόμου Sjögren θα πρέπει να διερευνάται από κάθε ιατρό, όταν απαντάται σε ασθενείς έντονη ξηρότητα των βλεννογόνων ή διόγκωση των παρωτίδων. Ακολουθώντας θα πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση για την αναζήτηση αντικειμενικών σημείων φλεγμονής ή βλάβης των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων και να αποκλειστούν άλλα αίτια ξηροστομίας και ξηροφθαλμίας [10].

Είναι επίσης σημαντικό να συνεργάζονται οι ιατροί διάφορων ειδικοτήτων για τη χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν ως παρενέργεια την ξηροστομία, ή θεραπευτικών φαρμάκων που όμως μπορεί να αλληλεπιδράσουν με άλλα φάρμακα που

πιθανόν λαμβάνει ο ασθενής, καθώς και για τη δοσολογία τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο οδοντίατρος (ή και ο παιδοδοντίατρος, όταν αφορά παιδιά) είναι πολύ πιθανό να κληθεί να υποψιαστεί ή να διαγνώσει πρώτος το σύνδρομο Sjögren, να προσανατολίσει τον ασθενή του σε ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την επιβεβαίωση ή όχι της διάγνωσης αλλά και για την αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Θα κληθεί επίσης να ανακουφίσει τους ασθενείς του από τις στοματικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, δηλαδή την ξηροστομία και όσα αυτή συνεπάγεται. Γι' αυτόν τον λόγο οφείλει να είναι καλά ενημερωμένος για τη σημειολογία, την συμπτωματολογία, τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, αλλά και τις κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές, και βεβαίως να είναι πάντα σε θέση, αν χρειαστεί, να αναζητήσει τη γνώμη ενός πιο εξειδικευμένου οδοντίατρου (πχ στοματολόγου) ή ιατρού άλλης ειδικότητας, με στόχο την ταχύτερη δυνατή διάγνωση και την αποτελεσματικότερη δυνατή θεραπευτική αντιμετώπιση, την προάσπιση της υγείας, την ανακούφιση και τη βελτίωση του επιπέδου ζωής των ασθενών του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Delaleu N, Nguyen CQ, Peck AB, Jonsson R. Sjögren's syndrome: studying the disease in mice. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):217.
2. Ng WF, Bowman SJ. Biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 11(7):921-36.
3. Zhang W , Li XM , Xu D , Liu DZ, Xu J , Zhao FT et al. Chinese Sjögren's Syndrome Collaborative Research Group, Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association. Recommendations of diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2020;59(4):269-276.
4. Cartee DL, Maker S, Dalonges D, Manski MC. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg*. 2015;89(6):365-71.
5. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53(3):357-370.
6. Τζιούφας ΑΓ, Σύνδρομο Sjogren: αυτοάνοση επιθηλιτίδα. *Κοινωνία και Υγεία III*, 2004:151-155
7. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Little and Falace's Dental Management of the Medically Compromised Patient. Ninth edition. St. Louis, Missouri, Mosby, Elsevier, Inc., 2018: 345-369 & 623-339.
8. Ferro F, Marcucci E, Orlandi M, Baldini C, Bartoloni-Bocci E. One year in review 2017: primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:179-191.
9. https://www.medicinenet.com/sjogren_of_sjogren_syndrome/definition.htm
10. <https://www.arthritis.org.gr/82641-2/>
11. <http://www.salivary.gr/new.php?lang=173&mpage=11&id=24>
12. Mavragani CP. Mechanisms and new strategies for Sjögren's syndrome. *Annu Rev Med*. 2017;68:331-343.
13. Nazmul-Hossien ANM, Morarasu GM, Schmidt SK, Walker AJ, Myers SL, Rhodus NL. A current perspective on Sjogren's syndrome. *J Calif Dent Assoc*. 2011;39(9):631-637.
14. Vivino FB. Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017;182:48-54.
15. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34(4):935-947.
16. Fragoulis GE, Fragkioudaki S, Reilly JH, Kerr SC, McInnes IB, Moutsopoulos HM. Analysis of the cell populations composing the mononuclear cell infiltrates in the labial minor salivary glands from patients with rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *J Autoimmun* 2016;73:85-91.

17. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: an overview. *J Autoimmun.* 2012;39(4):354–358.
18. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez- Rodriguez A, Cardenas-Roldan J, Pineda-Tamayo R, Guarin MR, Kleine LL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Sjogren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun* 2012;39(3):199–205.
19. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247–255
20. Rhodus NL. Perspectives on Sjogren's syndrome. *J Missouri Dent Assn.* 2014;98(1):16-24.
21. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR: Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:39-43.
22. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas- Velazquez F, Perez- Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the European Consensus Group criteria. *Rheumatology.* 2005;44(2): 235-240.
23. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in a population based cohort in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1612-1616.
24. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:98
25. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:521–525.
26. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:164–170
27. Scully C. *Scully's Medical Problems in Dentistry.* Seventh Edition, London, Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. 2014:471-474
28. Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int.* 1990;21:461-465.
29. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, Grandits M, Baechler EC, Gaffney PM et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjogren's syndrome. *Genes Immun.* 2009;10:285-296.
30. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2018;37(7):1743-1749
31. Anaya JM, Mantilla RD, Correa PA: Immunogenetics of primary Sjögren's Syndrome in Colombians. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5): 735-743.

32. Magnusson V, Nakken B, Bolstad AI, Alarcon-Riquelme ME. Cytokine polymorphisms in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2001;54: 55–61.
33. Fei HM, Kang H-I, Scharf S, Erlich H, Peebles C, Fox RI. Specific HLADQA and HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to Sjogren's syndrome and autoantibody SS-B production. *J Clin Lab Anal* 1991;5:382–91.
34. Takei M, Shiraiwa H, Azuma T, Hayashi Y, Seki N, Sawada S. The possible etiopathogenic genes of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2005;4(7):479-84.
35. Uhlig T, Kvein TK, Jensen JL, Axell TT. Sicca symptoms, saliva and tear production and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:415-422.
36. Gershwin ME, Terasaki I, Graw R, Chused TM. Increased frequency of HL-A8 in Sjogren's syndrome. *Tissue Antigens.* 1975;6(5): 342–346.
37. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:41-47.
38. Huang R, Yin J, Chen Y, Deng F, Chen J, Gao X et al. The amino acid variation within the binding pocket 7 and 9 of HLA-DRB1 molecules are associated with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2015;57:53–59.
39. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2000;12:391–398
40. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's Syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-323
41. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H et al. Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:233-6.
42. Pflugfelder SC, Crouse CA, Monroy D, Yen M, Rowe M, Atherton SS: Epstein -Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjögren's syndrome. *Am J Pathol.* 1993;143:49-64.
43. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for Cocksackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50: 2897 – 2902.
44. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet.* 2013;45(11):1284-92.
45. Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epitheliitis: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(Suppl 11):9–11.
46. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2011;377(9777):1600–1609.

47. Cornec D, Jamin C, Pers JO. Sjogren's syndrome: where do we stand, and where shall we go? *J Autoimmun.* 2014;51:109-114.
48. Bombardieri M, Barone F, Pittoni V, Alessandri C, Conigliaro P, Blades MC et al. Increased circulating levels and salivary gland expression of interleukin-18 in patients with Sjögren's syndrome: relationship with autoantibody production and lymphoid organization of the periductal inflammatory infiltrate. *Arthritis Res Ther* 2004;6(5):R447-R456.
49. Fox PC, Grisius MM, Bermudez DK, Sun D: Cytokine mRNA expression in labial salivary glands and cytokine secretion in parotid saliva in Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:909-915.
50. Veiopoulou C, Kogopoulou O, Tzakos E, Mavrothalassitis G, Mitsias D, Karafoulidou A et al. IL-2 and IL-10 production by human CD4+T cells is differentially regulated by p38: mode of stimulation-dependent regulation of IL-2. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11(4):199-208.
51. Castro I, Sepulveda D, Cortes J, Quest AF, Barrera MJ, Bahamondes V et al. Oral dryness in Sjogren's syndrome patients. Not just a question of water. *Autoimmun Rev* 2013;12(5):567-574.
52. Pedersen AML, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clinical Pathology.* 2005;5(4).
53. Maeda M. Dermoscopic patterns of the filiform papillae of the tongue in patients with Sjögren's syndrome. *J Dermatol,* 2006; 33(2):96-102.
54. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(5):252-61
55. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatol* 1998;25(5):906-10.
56. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark WA, Bereuter J. Oral *Candida albicans* in patients with Sjogren's syndrome. *Ear Nose Throat J.* 1999;78:47-53.
57. Slomiany BL, Murty VL, Piotrowski J, Slomiany A. Salivary mucins in oral mucosal defence. *Gen Pharmacol* 1996;27:761-771.
58. Rhodus NL, Michalowicz B. GCF levels, sulcular *Candida albicans* and periodontal status in patients with Sjogren's syndrome. *Quintessence Int (Berl).* 2005;36(3):228-233.
59. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1275-84.
60. Yagci A, Gurdal C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease. *Int Ophthalmol* 2014;34(6):1291-1301.
61. Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(2):240-250.

62. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med.* 1985;103:344-350.
63. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:616-620.
64. Tishler M, Barak Y, Paran D, Yaron M. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:71-74.
65. Bergdahl J, Bergdahl M. Environmental illness: evaluation of salivary flow, symptoms, diseases, medications and psychological factors. *Acta Odontol Scand.* 2001;59:104-110.
66. Delalande S, De Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D et al. Neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:280-291.
67. De Seze J, Delalande S, Vermersch P: Neurological manifestations in Sjögren Syndrome. *Rev Med Intern.* 2005;26(8):624-36.
68. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:15-21.
69. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29:717-725.
70. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Bertagnin A, Cozzi F, Doria A et al. Prevalence and clinical features of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Sjögren's Syndrome. *Minerva Med.* 2002;93:203-209.
71. Al Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's Syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:1-6.
72. Bernacchi E, Bianchi B, Amato L, Giorgini S, Fabbri P, Tavoni A et al. Xerosis in primary Sjogren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci.* 2005;39(1):53-55.
73. Ito Y, Kanda N, Mitsui H, Watanabe T, Kobayashi S, Murayama S et al. Cutaneous manifestations of Sjogren's syndrome associated with myasthenia gravis. *Br J Dermatol* 1999;141:362-363.
74. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren's syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:96-106.
75. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjogren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):246-255.
76. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230-2238.

77. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennc YL, Youinou P: Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5): 632-636.
78. <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/14/3/314>
79. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjogren syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(1):8-14.
80. Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, Merlini G, Hegenbart U, Ciocca O. Sjogren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis: coincidence or a distinct clinical entity? *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):1992-1999.
81. Yamamoto T, Ohi M, Nishioka K. Lymphomatoid papulosis associated with Sjogren's syndrome. *J Dermatol*. 2002;29(3):174-177
82. Feist E, Kuckelkorn U, Dorner T, Dönitz H, Scheffler S, Hiepe F et al. Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome are directed against proteasomal subunits of the alpha and beta type. *Arthritis Rheum* 1999;42:697-702.
83. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, Laippala P, Helin H. Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:108-111.
84. Goules AV, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):695-703.
85. Allec RLD, López HX, Porras AJB, Ramos VR, del Valle PJC, García PAI. Alterations in voice, speech and swallowing in patients with Sjögren's syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62(4):255-64.
86. <https://orthop.washington.edu/sites/default/files/Portals/21/LiveContent/9104/Images/figure1.gif>
87. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5: 102.
88. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H et al. New classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven expert-clinician consensus approach within the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64:475-487.
89. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;10:1-8.
90. Sobleszek MP, Wagner T, Loukas M, Chwalinska-Sadowska H, Olesinska M. Histopathological and immunohistochemical analysis of lymphoid follicles in labial salivary glands in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Med Sci Monit*. 2004;10(4):115-121.
91. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J, Sordet C, Jahn I, Busson M et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;66(1):23-7.

92. Carson DA, Chen PO, Fox RI, Kipps TJ, Jirik F, Goldfien RD. Rheumatoid factor and immune networks. *Annu Rev Immunol.* 1987;5:109-126
93. Muller K, Manthorpe R, Permin H, Hoier-Madsen M, Oxholm P. Circulating IgM rheumatoid factors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1988;75: 265-268.
94. von Bültzingslöwen I, Sollecito T, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases –systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod.* 2007;103 (Suppl:S57): e1-15.
95. Franceschini F, Cavazzana I: Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(1):55-63.
96. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J et al. Primary Sjögren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002;81: 281-292.
97. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor crossreactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39:767-772.
98. <https://www.arthritis.org.gr/revmatikes-pathisis/sindromo-sjogren/>
99. <https://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/syndromo-sjogren-1>
100. Varela-Centelles P, Seoane-Romero JM, Sánchez-Sánchez M, González-Mosquera A, Diz-Dios P, Seoane J. Minor salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: A review and introduction of a new tool to ease the procedure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(1): e20–e23.
101. Langerman A, Blair EA. Labial Minor Salivary Gland Biopsy. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2008;19:248-251
102. Centelles PV, Sánchez MS, Costa-Bouzas J, Seoane-Romero JM, Seoane J, Takkouche B. Neurological adverse events related to lip biopsy in patients suspicious for Sjögren's syndrome: a systematic review and prevalence meta-analysis. *Rheumatology* 2014 53(7):1208–1214
103. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG et al. Novel aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC Med* 2013;11:93–110
104. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY et al (The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome). Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55: 116-121.
105. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.

106. Sankar V, Noll JL, Brennan MT. Diagnosis of Sjögren's syndrome: American-European and the American College of Rheumatology Classification Criteria. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26:13-22
107. Chu CS, Chi CM. Diagnosis and treatment of primary Sjogren's syndrome: an update. *HK Bull Rheum Dis*. 2017;17:6-11.
108. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new. *BMC Med*. 2017;15:69-71.
109. Vitali C, Del PN. Classification and diagnostic criteria in Sjogren's syndrome: a long-standing and still open controversy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1953-1954.
110. Pflugfelder SC: Differential diagnosis of dry eye conditions. *Advancies in Dental Research*. 1996;10(1):9-13.
111. Nagler RM, HersHKovich O. Age-related changes in unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(5):358-66.
112. Kruszka P, O'Brian J. Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79(6):465-470.
113. Fox PC: Differentiation of Dry Mouth Etiology. *Advancies in Dental Research*, April 1996; 10(1): 13-17. Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl* 2000;61:6-10
114. Bolstad AI, Skarstein K. Epidemiology of Sjogren's syndrome-from an oral perspective. *Curr Oral Health Rep*. 2016;3(4): 328-336.
115. Krawiec P , Batko B, Skura A, Adamek-Guzik T, Cześnikiewicz-Guzik M, Krzanowski M et al. Difficulties in differential diagnosis of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Przegl Lek*. 2006;63(5):278-83.
116. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness – from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14:191-200.
117. Wang K, Shi L, Yu Z, Deng Z, He A, Li S et al. Cyclosporine A suppresses the activation of the Th17 cells in patients with primary Sjogren's syndrome. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14:198-207.
118. Suzuki K, Matsumoto M, Nakashima M, Takada K, Nakanishi T, Okada M, Ohsuzu F: Effect of cevimeline on salivary components in patients with Sjögren's syndrome. *Pharmacology* 2005; 74(2): 100-105.
119. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura T. Cevimeline gargle for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:749.
120. Katelaris CH. Pilocarpine for Dry Mouth and Dry Eye in Sjogren's Syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(4):321.

121. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:456-471
122. Shih KC, Lun CN, Jhanji V, Thong YH, Tong L. Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjogren syndrome. *J Inflamm* 2017;14:26-37
123. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of Primary Sjögren Syndrome: A Systematic Review. *JAMA* 2010;304(4):452-460.
124. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutical concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3) :347-354.
125. Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, Jousse-Joulin S, Pennec Y, Pers JO et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):6-12.
126. <http://routsias-lab.gr/files/Download/A51.%20Malignant%20lymphoma%20in%20primary%20Sjogrens%20syndrome.pdf>
127. Atkinson JC, Grisius M, Massey W: Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am*. 2005;49(2): 309-326.
128. Zero D, Brennan MT, Daniels T, Papas A, Stewart C, Pinto A et al. Clinical practice guidelines for oral management in Sjogren's disease: dental caries prevention. *J Am Dent Assoc* 2015;8:15
129. Cartee DL, Maker S, Dalonges D, Manski MC. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg* 2015;89(6):365-71.

REVIEW

Sjogren's syndrome and the need for cooperation of medical specialties for its treatment

Alexios Liosatos

Dental Surgeon, Postgraduate student at the Aristotle University of Thessaloniki - Hospital Dentistry, Laboratory of Oral and Maxillofacial Surgery, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Sjogren's syndrome (SS) is an autoimmune disease that is classified as a rheumatic disease and causes inflammation of the exocrine glands, mainly affecting the salivary and lacrimal glands, leading to significant loss of function. It is the second most common systemic autoimmune disease after rheumatoid arthritis and is mainly characterized by a triad of clinical features, namely dry keratoconjunctivitis, dry mouth, and a connective tissue disease (usually Rheumatoid Arthritis). It can also affect many other tissues and organs, especially the glandular tissues and the musculoskeletal system. The cause of SS is multifactorial. The etiology is considered to be related to a combination of genetic, environmental, viral infections and modifications of the immune system. The disease destroys through the immune system the glandular epithelium of the exocrine glands, especially the salivary and lacrimal glands. The clinical picture includes intraoral manifestations (dry mouth, angular cheilitis, secondary infections, significantly increased rate of caries and erosive lesions on the teeth, etc.), ocular manifestations (dry eye, burning sensation in the eyes, etc.), manifestations from the musculoskeletal, gastrointestinal, nervous system etc. Dry skin and rash may also coexist. Treatment of the disease is symptomatic. Patients should take various general measures, such as very meticulous oral hygiene, frequent use of artificial tears and saliva substitutes, lip lubricants, etc. Systemic manifestations and pain (eg arthralgias) are treated with drugs used to treat other autoimmune diseases, such as NSAIDs, corticosteroids, immunosuppressants, etc. The difficulty of diagnosis, the unknown etiology, the complexity of the manifestations of the syndrome, the need for early treatment indicate the need for cooperation of many specialties for both diagnosis and treatment of the syndrome. The dentist, as well as the physician, the otolaryngologist or the ophthalmologist will probably be the first doctors who will be called to diagnose the syndrome, to note the symptoms and to refer patients to more competent doctors or to the appropriate examinations. This requires a good knowledge of the pathophysiology of the syndrome, the methods of diagnosis and the therapeutic approaches, and the present review aims to contribute to this need.

Keywords: Sjogren syndrome, medical specialties, cooperation

A. Liosatos. Sjogren's syndrome and the need for cooperation of medical specialties for its treatment. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 507-529

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Αλέξιος Λιοσάτος, E-mail: alexislios@yahoo.gr

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Επίδραση της θεραπείας με αναστολείς SGLT-2 σε δείκτες λιπώδους διήθησης ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφιλίδης, Σ. Αντωνόπουλος

Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο και σκοπός: Είναι γνωστή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων πολυκεντρικών κλινικών μελετών, η ευνοϊκή επίδραση των αναστολέων SGLT-2 τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση των παραπάνω σε δεδομένα πραγματικού κόσμου από την παρακολούθηση ασθενών με ΣΔ2 διάρκειας ενός έτους.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 125 άτομα με ΣΔ2 (66% άνδρες, μέσης ηλικίας 64,6±9,2 έτη και διάρκειας ΣΔ2 13,8±7,8 έτη) που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή σωματικών και κλινικών παραμέτρων τόσο κατά την έναρξη της αγωγής με αναστολέα SGLT-2 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας λιπώδους διήθησης του ήπατος έγινε με το δείκτη Fibrosis-4 score.

Αποτελέσματα: Η θεραπεία με αναστολέα SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c (8,0±1,5 έναντι 7,3±1,3%, P<0,001), του σωματικού βάρους (94,1±21,69 έναντι 91,9±20,1 Kg, P=0,02), της ολικής χοληστερόλης (177,4±42,5 έναντι 161,3±36,1 mg/dl, P=0,001) και της LDL-χοληστερόλης (104,8±66,1 έναντι 87,2±35,4 mg/dl, P=0,02), των τριγλυκεριδίων (191,8±31,0 έναντι 165,8±35,2 mg/dl, P=0,04) και του ουρικού οξέος (5,7±0,2 έναντι 5,2±0,2 mg/dl, P=0,004). Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος όπως αυτή εκτιμήθηκε με το δείκτη Fibrosis-4 score (2,7±0,9 έναντι 1,3±0,7%, P=0,004).

Συμπέρασμα: Επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα των μελετών η θεραπεία με αναστολέα SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαβήτης, Αναστολείς SGLT-2, HbA1c, LDL-χοληστερόλη, Λιπώδης διήθηση ήπατος

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφιλίδης, Σ. Αντωνόπουλος. Επίδραση της θεραπείας με αναστολείς SGLT-2 σε δείκτες λιπώδους διήθησης ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 530-538

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι ένα σύννηθες πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και η επίπτωση του έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες [1]. Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (ΜΑΛΔΗ) είναι μια κοινή νόσος του μεταβολισμού συσχετιζόμενη με το ΣΔ2, τον ινσουλινοανθεκτικό και με άλλες νόσους του μεταβολισμού [2,3]. Η ΜΑΛΔΗ παρατηρείται στο 70-90% των ασθενών με ΣΔ2, κάνοντας την ένα κοινό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως [4,5]. Παρόλο που η θεραπεία του ΣΔ2 έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία έτη, η καλύτερη θεραπεία του ΣΔ2 επιπλεγμένου με ΜΑΛΔΗ παραμένει άγνωστη [6]. Επομένως, είναι σημαντικό να ανακαλυφθούν νέες μέθοδοι για τη θεραπεία της ΜΑΛΔΗ σε ασθενείς με ΣΔ2.

Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜΑΛΔΗ και οι ασθενείς με ΣΔ2 μοιράζονται μερικά κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά [7], όπως ινσουλινοαντίσταση, ανώμαλη έκκριση ινσουλίνης, επιγενετικές μεταβολές, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων και παράγοντες που συσχετίζονται με τον τρόπο ζωής [7]. Λόγω των κοινών επιδημιολογικών και παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ της ΜΑΛΔΗ και του ΣΔ2, πολλά αντιδιαβητικά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε ασθενείς με ΜΑΛΔΗ με την πάροδο των ετών.

Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας με αναστολείς του συμμεταφορεα

νατρίου- γλυκόζης 2 (Sodium-glucose co-transporters 2, SGLT-2) τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στην λιπώδη διήθηση του ήπατος σε ασθενείς με ΣΔ2 με δεδομένα πραγματικού κόσμου από την παρακολούθηση ασθενών διάρκειας ενός έτους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 125 άτομα με ΣΔ2 (66% άνδρες, μέσης ηλικίας $64,6 \pm 9,2$ έτη και διάρκειας ΣΔ2 $13,8 \pm 7,8$ έτη) που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή σωματικών και κλινικών παραμέτρων τόσο κατά την έναρξη της αγωγής με αναστολέα SGLT-2 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας ΜΑΛΔΗ έγινε με το δείκτη Fibrosis-4 score.

Σε όλα τα άτομα της μελέτης ελήφθη έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου μας. Όλες οι διαδικασίες έγιναν σύμφωνα με τις προβλεπόμενες προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν προφορική συγκατάθεση.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική

απόκλιση. Για τη σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το student t-test, ενώ των ποιοτικών χαρακτηριστικών η δοκιμασία χ^2 . Ως στατιστικά σημαντική για όλες τις αναλύσεις, θα θεωρηθεί η τιμή $P < 0.05$. Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα άτομα της μελέτης, εκτός του αναστολέα SGLT-2, ελάμβαναν μετφορμίνη (92,7%), σουλφονουλουρία (28,2%), ανάλογο Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) (43,2%), αναστολέα Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) (39,5%) και βασική ινσουλίνη (36,3%). Αρτηριακή υπέρταση είχε το 82%, δυσλιπιδαιμία το 80,3%, χρόνια νεφρική νόσο το 13,9%, στεφανιαία νόσο το 22,1%, καρδιακή ανεπάρκεια το 14,8%, ιστορικό ΑΕΕ το 3,3% και περιφερική αγγειακή νόσο το 13,1%, αμφιβληστροειδοπάθεια (11,5%) και περιφερική νευροπάθεια (8,2%).

Η θεραπεία, διάρκειας ενός έτους, με αναστολέα SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c ($8,0 \pm 1,5$ έναντι $7,3 \pm 1,3\%$, $P < 0,001$), του σωματικού βάρους ($94,1 \pm 21,69$ έναντι $91,9 \pm 20,1$ Kg, $P = 0,02$), της ολικής χοληστερόλης ($177,4 \pm 42,5$ έναντι $161,3 \pm 36,1$ mg/dl, $P = 0,001$) και της LDL-χοληστερόλης ($104,8 \pm 66,1$ έναντι $87,2 \pm 35,4$ mg/dl, $P = 0,02$), των τριγλυκεριδίων ($191,8 \pm 31,0$ έναντι $165,8 \pm 35,2$ mg/dl, $P = 0,04$) και του ουρικού οξέος ($5,7 \pm 0,2$ έναντι $5,2 \pm 0,2$

mg/dl, $P = 0,004$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής πίεσης, της HDL-χοληστερόλης, της αιμοσφαιρίνης, και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της ΜΑΛΔΗ όπως αυτή εκτιμήθηκε με το δείκτη Fibrosis-4 score ($2,7 \pm 0,9$ έναντι $1,3 \pm 0,7\%$, $P = 0,004$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολείς SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Οι αναστολείς SGLT2 μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος μέσω της αναστολής της επαναρρόφησης γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι ανεξάρτητος από την έκκριση ινσουλίνης ή τη δράση της και δεν επηρεάζεται από τη λειτουργία των παγκρεατικών β -κυττάρων κάνοντας τους κατάλληλους για πιθανή θεραπεία σε οποιοδήποτε στάδιο εξέλιξης του ΣΔ2 [8].

Η καναγλιφλοζίνη, η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη είναι δραστικές ουσίες, εγκεκριμένες στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μαζί με την μετφορμίνη και ως θεραπεία τρίτης γραμμής [9]. Άλλες ουσίες, ονόματι υπραγλιφλοζίνη, λυσεογλιφλοζίνη και τοφογλιφλοζίνη, είναι

εγκρεκρινόμενες μόνο στην Ιαπωνία, ενώ μόρια όπως η ερτουγλιφλοζίνη και η σοταγλιφλοζίνη βρίσκονται υπό μελέτη.

Εκτός από την καλά μελετημένη αποτελεσματικότητα τους στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους διαβητικούς ασθενείς, οι αναστολείς SGLT-2 έχουν πολυάριθμα αποδεδειγμένα οφέλη που τους καθιστούν πιθανόν χρήσιμους στη θεραπεία της ΜΑΑΔΗ και των επιπλοκών της. Πιο συγκεκριμένα, μπορούν να οδηγήσουν σε απώλεια σωματικού βάρους μειώνοντας το σωματικό λίπος και ασκούν το καρδιονεφρικό τους όφελος μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, την ακαμψία του αρτηριακού τοιχώματος και την νεφρική υπερδιήθηση [10]. Αξιοσημείωτα, τα μακροπρόθεσμα οφέλη της εμπαγλιφλοζίνης στις νεφρικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις αξιολογήθηκαν στην EMPA REG OUTCOME μελέτη που απέδειξε μια μείωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (HR 0.62, 95% CI, 0.49–0.77), νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0.65, 95% CI, 0.50–0.85) και θανάτου οποιασδήποτε αιτίας (HR 0.68, 95% CI, 0.57–0.82) [11], όπως και αργότερη εξέλιξη της νεφρικής νόσου (HR 0.61, 95% CI, 0.53 to 0.70) και χαμηλότερα ποσοστά κλινικά σχετικών νεφρικών συμβαμάτων σε σχέση με φάρμακο placebo (HR 0.54, 95% CI, 0.40–0.75) [12].

Βασιζόμενοι στα παραπάνω, οι αναστολείς SGLT2 μελετήθηκαν σε πολυάριθμα ζωικά μοντέλα με ΜΑΑΔΗ με υποσχόμενα αποτελέσματα. Στα παχύσαρκα ποντίκια με προκλητή μέσω διαίτας ΜΑΑΔΗ, η ρεμογλιφλοζίνη μείωσε τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στο πλάσμα, στο βάρος

του ήπατος και στο περιεχόμενο των ηπατικών τριγλυκεριδίων [13]. Η εμπαγλιφλοζίνη μελετήθηκε μόνη της και σε συνδυασμό με τη λιναγλιπτίνη σε ένα νέο μοντέλο ποντικών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) και διαβήτη δείχνοντας αντιστεατωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις και στις δυο περιπτώσεις, ενώ αποδείχτηκε αντιθρομβωτική επίδραση μόνο σε συνδυασμό με την λιναγλιπτίνη [14]. Οφέλιμες επιδράσεις στην ηπατική στεάτωση σε ζωικά μοντέλα παρατηρούνται επίσης και με άλλους αναστολείς SGLT2 όπως η λυσεογλιφλοζίνη και η ιπραγλιφλοζίνη [15, 16].

Μελέτες σε ανθρώπους που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων SGLT2 στη ΜΑΑΔΗ είναι ακόμη σπάνιες: υπάρχουν μερικά δεδομένα ότι η καναγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα αιμοντρανσφερασών σε διαβητικούς ασθενείς [17, 18], αλλά δεδομένα από ιστολογικές επιδράσεις δεν υπάρχουν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και λοιμώξεις ουροποιητικού, διαβητική κετοξέωση και οστικά κατάγματα [10]. Λόγω του μηχανισμού δράσης τους, που είναι ανεξάρτητος από τη λειτουργία των β κυττάρων, οι αναστολείς SGLT2 δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Τον Φεβρουάριο του 2017, το Ευρωπαϊκό Πρακτορείο Φαρμάκων (EMA) έθεσε προειδοποίηση σχετικά με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (ιδίως των δακτύλων) συσχετιζόμενο με τη θεραπεία με αναστολέα SGLT2, παρόλο που ο κίνδυνος αυτός

αποδείχτηκε σημαντικός μόνο με την καναγλιφλοζίνη [19].

Μια συστηματική μελέτη και μετα-ανάλυση που εξέταζαν την επίδραση διαφόρων αναστολέων SGLT2 στα λιπίδια του πλάσματος έδειξε, σε σύγκριση με placebo, μια αύξηση της HDL χοληστερόλης ($n=4,698$, μέση διαφορά 1.93 mg/dl), και της LDL ($n=5,431$, μέση διαφορά 3.5 mg/dl), όπως και μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ($n=4,704$, μέση διαφορά 7.8 mg/dl) στους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς SGLT2 [20]. Η καναγλιφλοζίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερες επιδράσεις στα λιπίδια του πλάσματος. Τελικά, στην ίδια ανάλυση, οι αναστολείς των SGLT2 αύξησαν τα επίπεδα και της HDL χοληστερόλης και της LDL σε σύγκριση με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (όπως η μετφορμίνη και οι αναστολείς DPP-4), ενώ δε μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Μια άλλη μετα-ανάλυση σύγκρινε τους αναστολείς των SGLT2 ως προσθήκη στη μονοθεραπεία με μετφορμίνη με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Στην μετα-ανάλυση, τόσο τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, όσο και της HDL αυξήθηκαν στην ομάδα που έλαβε αναστολείς των SGLT2 κατά 2.5-9% και 7-9% αντίστοιχα [21]. Μια πρόσφατη συστηματική μελέτη και μετα-ανάλυση έδειξαν ότι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αυξήθηκαν με τους αναστολείς των SGLT2 ($n=18,684$, μέση διαφορά 3.5 mg/dl) [22]. Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξήθηκαν επίσης σημαντικά ($n=18,684$, μέση διαφορά 3.9 mg/dl). Οι επιδράσεις ήταν περισσότερο

αξιοσημείωτες στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, ενώ η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης απέτυχε να αποδείξει οποιαδήποτε αλλαγή στα επίπεδα της HDL και της LDL χοληστερόλης, πιθανότητα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών ($n=808$). Από την άλλη, σε μια μετα-ανάλυση 13 μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη προκάλεσε μια αύξηση κατά 2-9% στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης [23]. Μια άλλη μετα-ανάλυση αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της προσθήκης αναστολέα SGLT-2 στη θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία σε σύγκριση με placebo. Η μελέτη έδειξε ότι όταν οι αναστολείς SGLT-2 προστέθηκαν στη θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξήθηκαν κατά 5% και των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν κατά 5% σε σύγκριση με φάρμακο placebo [24].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η θεραπεία με αναστολείς SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ευρήματα που επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση δεικτών λιπώδους διήθησης του ήπατος στους ασθενείς της μελέτης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R.R., Herman, W.H., Holst, J.J. et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2015:1, 15019,
2. Hart, K.M., Fabre, T., Sciurba, J.C., Rd, G.R., Borthwick, L.A., Vannella, K.M. et al. Type 2 immunity is protective in metabolic disease but exacerbates NAFLD collaboratively with TGF- β . *Sci. Transl. Med.* 2017:9, 3694.
3. Katsiki, N., Athyros, V.G. and Mikhailidis, D.P. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: effects of statins and antidiabetic drugs. *J. Diabetes Complications* 2017:31, 521–522
4. Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., Rodella, S., Tessari, R., Zenari, L. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007:30, 1212–1218,
5. Silaghi, C.A., Silaghi, H., Cra $\check{c}$ iun, A.E., Fa $\check{r}$ ca, A., Colosi, H.A., Cosma, D.T. et al. Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Ultrason.* 2015:17, 300–307,
6. Mazzotti, A., Caletti, M.T., Marchignoli, F., Forlani, G. and Marchesini, G. Which treatment for type 2 diabetes associated with non-alcoholic fatty liver disease? *Diges. Liver Dis.* 2017:49, 235–240,
7. Saponaro, C., Gaggini, M. and Gastaldelli, A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr.Diabetes Rep.* 2015:15, 607,
8. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010:9, 551–559
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017: 40, S64–S74
10. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on Nonglycemic outcomes in patients with type 2 diabetes. *Pharmacotherapy* 2017:37, 481–491
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015: 373,2117–2128
12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016:375, 323–334
13. Nakano S, Katsuno K, Isaji M et al. Remogliflozin Etabonate improves fatty liver disease in diet-induced obese male mice. *J Clin Exp Hepatol* 2015:5, 190–198
14. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T et al. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP- 4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2016: 8, 45

15. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7, 104
16. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One* 2016;11,0151511
17. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013;56, 2582–2592
18. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375, 2223–2233
19. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA adverse event reporting system. *Lancet Diab Endocrinol* 2017; 5, 680–681
20. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C et al. Benefits and harms of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11,e0166125.
21. Li J, Gong Y, Li C et al. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96, e7201.
22. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012; 44, 375-93.
24. Li J, Shao YH, Wang XG et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr J* 2018; 65, 335-44

ORIGINAL ARTICLE

The effect of therapy with SGLT-2 inhibitors at indicators of non alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of 1 year

A. Papazafiropoulou, G. Athanasakis, S. Papantoniou, K. Anagnostopoulou, E. Kagkelari, M. Georgopoulos, E. Pantzopoulou, G. Christofyllidis, S. Antonopoulos

First Department of Internal Medicine & Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Background and aims: It is known, according to the results of large multicenter clinical studies, that Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2) inhibitors ask their favorable effect both at the glycemic control and the cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2). Aim of this study was to estimate all the above in a real-world routine during follow-up of patients with DM2 with duration of 1 year.

Method: In the study, there participated 125 persons with DM 2 (66% males with mean age $64,6 \pm 9,2$ years and duration of DM2 $13,8 \pm 7,8$ years) who are under follow-up at the Diabetic Control Center of our Hospital. Physical and clinical parameters were recorded for all patients at the beginning of therapy with SGLT-2 inhibitors and 1 year after. For the estimation of the presence of fatty liver disease the indicator Fibrosis-4 score was used.

Results: Therapy with SGLT-2 inhibitors lead to a significant reduction of the HbA1c value ($8,0 \pm 1,5$ versus $7,3 \pm 1,3\%$, $P < 0,001$), the body weight ($94,1 \pm 21,69$ versus $91,9 \pm 20,1$ Kg, $P = 0,02$), the total blood cholesterol ($177,4 \pm 42,5$ versus $161,3 \pm 36,1$ mg/dl, $P = 0,001$), the LDL-cholesterol ($104,8 \pm 66,1$ versus $87,2 \pm 35,4$ mg/dl, $P = 0,02$), the triglycerides ($191,8 \pm 31,0$ versus $165,8 \pm 35,2$ mg/dl, $P = 0,04$) and uric acid ($5,7 \pm 0,2$ versus $5,2 \pm 0,2$ mg/dl, $P = 0,004$). Finally, there was observed an improvement in fatty liver disease according to the Fibrosis-4 score ($2,7 \pm 0,9$ versus $1,3 \pm 0,7\%$, $P = 0,004$).

Conclusion: Confirming the results of the previous studies, therapy with SGLT-2 inhibitor lead to a significant reduction of HbA1c, the total body weight, total blood cholesterol levels, LDL-cholesterol, triglycerides and uric acid and it was well-tolerated by the patients.

Keywords: Diabetes, SGLT-2 inhibitors, HbA1c, LDL-cholesterol, Fatty Liver Disease

Citation

A. Papazafiropoulou, G. Athanasakis, S. Papantoniou, K. Anagnostopoulou, E. Kagkelari, M. Georgopoulos, E. Pantzopoulou, G. Christofyllidis, S. Antonopoulos. The effect of therapy with SGLT-2 inhibitors at indicators of non alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of 1 year. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 530-538

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Νεογνό με ημιμεγαλεγκεφαλία και ανώμαλο πρότυπο ελίκωσης του τύπου της πολυμικρογυρίας: περιγραφή σπάνιας περίπτωσης με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Γερασιμία Κυροχρήστου¹, Αναστασία Γκλαντζούνη², Μαργαρίτα Παπασάββα³, Βασιλική Γκέτση³

¹Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό ΓΝ Ιωαννίνων, ²Τμήμα Αξονικού –Μαγνητικού Τομογράφου, ΓΝ Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστα», ³Παιδιατρικό Τμήμα, ΓΝ Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστα»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ημιμεγαλεγκεφαλία είναι σπάνια συγγενής διαμαρτία, που χαρακτηρίζεται από άνιση ανάπτυξη των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, με μερική ή καθολική υπερτροφία του ενός εξ' αυτών. Ο εγκεφαλικός ιστός του ημισφαιρίου με το αυξημένο μέγεθος συνήθως έχει παθολογική κυτταρική αρχιτεκτονική, καθώς και ανώμαλο πρότυπο ελίκωσης του τύπου της λυσεγκεφαλίας, αγυρίας, παχυγυρίας ή πολυμικρογυρίας (εκσεσημασμένος αριθμός αβαθών ελίκων στην εγκεφαλική επιφάνεια). Στη βιβλιο-γραφία υπάρχουν αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται περίπτωση νεογνού με ημιμεγαλεγκεφαλία, αλλοιώσεις δυσπλασίας του φλοιού και πολυμικρογυρία, με αναφορά στα κύρια κλι-νικά και νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της νόσου. Η διάγνωση τέθηκε με μα-γνητική τομογραφία εγκεφάλου που έγινε την 11η ημέρα ζωής λόγω ανθεκτικών σπασμών. Ο μικρός ασθενής παραπέμφθηκε σε παιδονευροχειρουργικό κέντρο του εξωτερικού, όπου και υποβλήθηκε σε ημισφαιρεκτομή.

Υποψία ημιμεγαλεγκεφαλίας τίθεται όταν παρατηρούνται: ημιπάρεση, κρανιοπρο-σωπική ή σωματική ασυμμετρία, ασυμμετρία στην απεικόνιση των εγκεφαλικών ημι-σφαιρίων, διεύρυνση κοιλιακού συστήματος και σύστοιχο ημισφαιρίου, καθώς και η-λεκτροεγκεφαλογραφική ασυμμετρία που εμμένει.

Λέξεις ευρετηρίου: ημιμεγαλεγκεφαλία, πολυμικρογυρία, ημισφαιρεκτομή

Γ. Κυροχρήστου, Α. Γκλαντζούνη, Μ. Παπασάββα, Β. Γκέτση. Νεογνό με ημιμεγαλεγκεφαλία και ανώμαλο πρότυπο ελίκωσης του τύπου της πολυμικρογυρίας: περιγραφή σπάνιας περίπτωσης με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 539-546

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ημιμεγαλεγκεφαλία είναι μια σπάνια συγγενής διαμαρτία του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από άνιση ανάπτυξη των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Θεωρείται ότι

προκύπτει κατά τη φάση της νευρωνικής διαφοροποίησης και μετανάστευσης των νευρώνων. Είναι άγνωστης αιτιολογίας. Μπορεί να εμφανιστεί ως μεμονωμένη διαταραχή, στις περισσότερες όμως περιπτώσεις συνδέεται με νευροδερμικά

σύνδρομο, όπως σύνδρομο επιδερμικού nevus (ENS), Klippel-Trenaunay-Weber σύνδρομο, νευροϊνωμάτωση, υπομελάνωση Ito [1]. Η υπερτροφία του ενός εγκεφαλικού ημισφαιρίου συνοδεύεται από μορφολογικές αλλοιώσεις του φλοιού, συνηθέστερα λειεγκεφαλία, παχυγυρία, πολυμικρογυρία, ετεροτοπίες και σπανιότερα σχιζεγκεφαλία[2]. Στην πολυμικρογυρία παρατηρείται εκσεσημασμένος αριθμός αβαθών ελίκων στην εγκεφαλική επιφάνεια. Η κλινική εικόνα της ημιμεγαλεγκεφαλίας ποικίλλει, με συνηθέστερη την άλλοτε άλλου βαθμού ψυχοκινητική καθυστέρηση και την ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή επιληψία. Στην πλειονότητα των ασθενών οι επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται από τις πρώτες ημέρες της ζωής έως την ηλικία των 2.5 ετών [1].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για άρρεν νεογνό πρωτοτόκου μητέρας, που γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγω μη εξέλιξης τοκετού, μετά από κύηση 39+2 εβδομάδων, με βάρος γέννησης 3.370 g. Ο προγεννητικός έλεγχος, που περιελάμβανε και υπερηχοτομογράφημα (US) 2ου επιπέδου σε ηλικία κύησης 24 εβδομάδων, ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

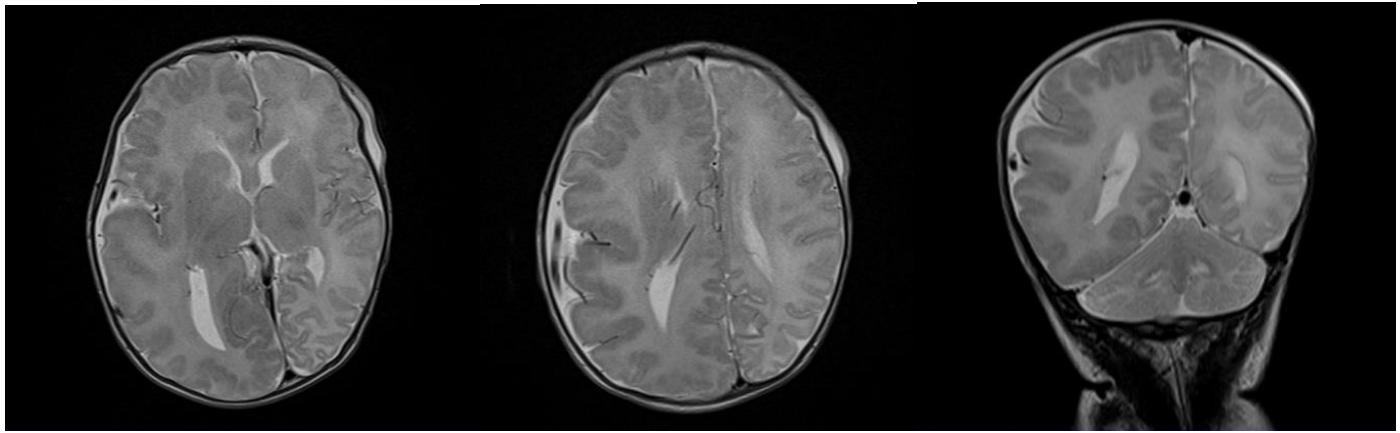
Το νεογνό εισήχθη στο Τμήμα Νεογνών την 6η ώρα ζωής λόγω νωθρότητας. Είχε μεγάλο βαθμού γενικευμένη υποτονία με εκσεσημασμένη υποτονία κεφαλής (headlag), μόλις εκλούμενα αντανakλαστικά Moro και σύλληψης, fisting αντίχειρα (αντίχειρας σε κάμψη μέσα στην παλάμη). Το

5ο 24ωρο νοσηλείας το παιδί παρουσίασε απότομες κινήσεις άκρων με μεγάλη ποικιλομορφία και ατυπία, που θεωρήθηκαν ισοδύναμα σπασμών.

Ο εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος (αιματολογικές εξετάσεις, οσφυονωτιαία παρακέντηση, Α/α θώρακα, US κοιλίας και US καρδιάς) ήταν χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Το ίδιο και το US εγκεφάλου, που όμως έγινε υπό ιδιαίτερα δυσχερείς συνθήκες: το νεογνό εξετάστηκε μέσα στη θερμοκοιτίδα λόγω της βαρύτητας της κατάστασής του, είχε εφίππευση οστών κρανίου και φλεβική γραμμή στο τριχωτό της κεφαλής.

Το νεογνό τέθηκε σε αντιβιοτική αγωγή για 10 ημέρες για την πιθανότητα λοίμωξης και σε αντιεπιληπτική αγωγή (φαινοβαρβιτάλη).

Την 11η ημέρα ζωής, λόγω των πολλαπλών επεισοδίων σπασμών, διενεργήθηκε MRI εγκεφάλου, όπου απεικονίστηκε εκσεσημασμένη ασυμμετρία στην ανάπτυξη των δύο ημισφαιρίων με υπεροχή του δεξιού, όπως και ασυμμετρία των λοβών της παρεγκεφαλίδας ως επί καθολικής ημιμεγαλεγκεφαλίας. Επίσης παρατηρήθηκε διάταξη του σύστοιχου (δεξιού) πλάγιου κοιλιακού συστήματος και διαταραχή της μορφολογίας του μετωπιαίου κέρατος (Εικ. 1α, β, γ). Επιπρόσθετα, στις εικόνες υψηλής ευκρίνειας, διαπιστώθηκε διαταραχή της ελίκωσης του φλοιού σύστοιχα, με πολυάριθμες μικρές έλικες και ρηχές αύλακες, δίνοντας την εικόνα πάχυνσης του



1α

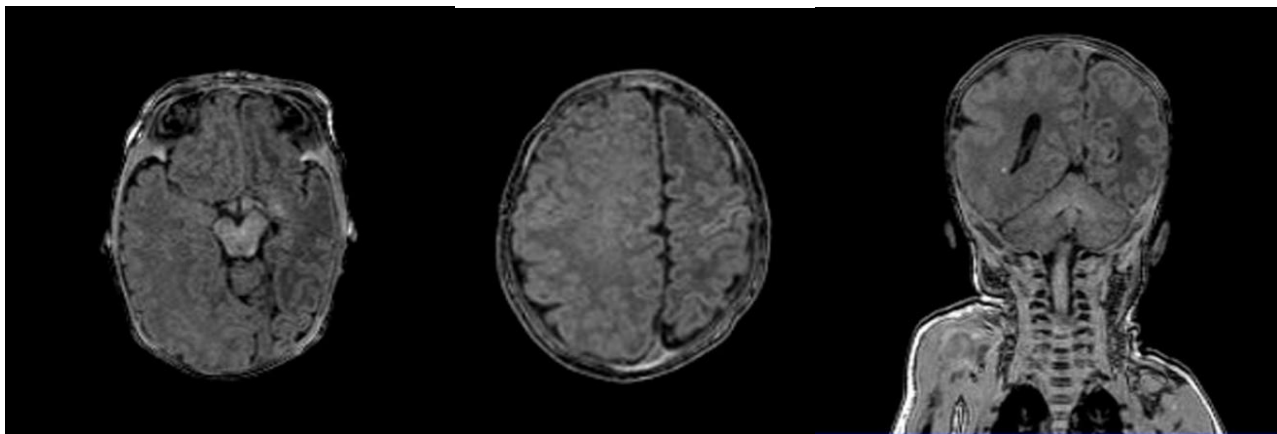
1β

1γ

Εικόνα 1 (α, β, γ). MRI εγκεφάλου, ακολουθία T2 ax και cor: Παρατηρείται ασύμμετρη ανάπτυξη των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, με υπεροχή του δεξιού, καθώς και ασυμμετρία των λοβών της παρεγκεφαλίδας. Ο φλοιός στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο απεικονίζεται πεπαχυσμένος και με διαταραγμένη ελίκωση. Συνυπάρχει διάταση του σύστοιχου πλάγιου κοιλιακού συστήματος και διαταραχή της μορφολογίας του μετωπιαίου κέρατος.

φλοιού, ως επί πολυμικρογυρίας (Εικ. 2 α, β, γ). Η απεικόνιση του αριστερού ημισφαιρίου ελέγχθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων για την ηλικία του ασθενή.

Το νεογνό παραπέμφθηκε, με τη διάγνωση της ημιμεγαλεγκεφαλίας-πολυμικρογυρίας σε παιδονευρολογικό και στη συνέχεια σε παιδονευροχειρουργικό κέντρο του εξωτερικού, όπου και υποβλήθηκε σε ολική δεξιά ημισφαιρεκτομή σε 2 χρόνους, σε ηλικία 7 και 11 μηνών.



2α

2β

2γ

Εικόνα 2 (α, β, γ). MRI εγκεφάλου, ακολουθία T1 mprax και cor: Παρατηρείται εικόνα πάχυνσης του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου, με πολυάριθμες, μικρές έλικες και αβαθείς αύλακες ως επί διαταραχής της ελίκωσης του τύπου της πολυμικρογυρίας. Επανελέγχεται η ασυμμετρία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, των πλαγίων κοιλιών και των λοβών της παρεγκεφαλίδας.

Ο μικρός ασθενής είναι σήμερα 4 ετών. Βρίσκεται σε αντιεπιληπτική αγωγή (βαλπροϊκό οξύ, τοπιραμάτη, βιγαμπατρίνη) και παρακολουθεί εντατικά προγράμματα φυσικοθεραπείας και λογοθεραπείας. Παρουσιάζει σοβαρού βαθμού ψυχοκινητική καθυστέρηση με πολλαπλά νευρολογικά ελλείμματα. Μετά την ημισφαιρεκτομή τα επεισόδια σπασμών αραιώσαν σε συχνότητα και έγιναν μικρότερης διάρκειας. Στήριξε το κεφάλι του σε ηλικία 2 ετών, κάθισε στην έδρα του χωρίς υποστήριξη σε ηλικία 3 ετών και στην ηλικία των 4 ετών άρχισε να περπατάει υποστηριζόμενος. Ενώ μετά την ημισφαιρεκτομή είχε παρουσιάσει εικόνα ημιπληγίας αριστερά με συμμετοχή του προσώπου και των σύστοιχων άκρων, σήμερα δεν έχει πλέον πάρεση προσωπικού, ούτε σιελόρροια, κινεί μερικώς το αριστερό του χέρι (κινεί τα δάκτυλα και κάνει σύλληψη, κινεί την πηχεοκαρπική και την άρθρωση του αγκώνα, αλλά όχι την άρθρωση του ώμου) και έχει παρουσιάσει σημαντική βελτίωση της κίνησης του αριστερού ποδιού (περπατάει χωρίς να δρεπανίζει). Δείχνει να έχει πλούτο συναισθημάτων και υπακούει σε απλές εντολές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ημιμεγαλεγκεφαλία είναι μια σπάνια συγγενής διαμαρτία του εγκεφάλου[3]. Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη ανάπτυξη των εγκεφαλικών ημισφαιρίων με μερική ή καθολική υπερτροφία του ενός, σε συνδυασμό με διαταραχές ανάπτυξης του φλοιού[4]. Αιτιολογικά έχει βρεθεί συσχέτιση με

γονιδιακές μεταλλάξεις καθώς και με λοίμωξη από CMV[5]. Κύριες κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν η εμφάνιση ανθεκτικών στη φαρμακευτική αγωγή επιληπτικών κρίσεων κατά την πρώιμη νεογνική ηλικία[6], η ετερόπλευρη ημιπάρεση, η ημιανοψία (σπανιότερα) και η σοβαρή εγκεφαλοπάθεια με εκσεσημασμένη νοητική υστέρηση[3,7]. Ωστόσο, ενδέχεται η κλινική εικόνα να είναι ηπιότερη, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη υψηλής κλινικής υποψίας για τη διάγνωση.

Διακρίνονται τρεις μορφές ημιμεγαλεγκεφαλίας: μεμονωμένη, στα πλαίσια συνδρόμων και καθολική, όπου συνυπάρχει υπερτροφία της σύστοιχης πλευράς της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους.

Μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση είναι η MRI εγκεφάλου[2,8]. Τα κύρια απεικονιστικά χαρακτηριστικά είναι: υπερτροφία του πάσχοντος εγκεφαλικού ημισφαιρίου δεδομένης της ηλικίας του ασθενή, ενώ το «υγιές» ημισφαίριο συνήθως έχει μικρότερο μέγεθος συγκριτικά με παιδιά ίδιας ηλικίας χωρίς ημιμεγαλεγκεφαλία, χαμηλότερης έντασης σήμα της λευκής ουσίας της πάσχουσας πλευράς στην T2 ακολουθία στο 75%[4], διάταση της σύστοιχης πλάγιας κοιλίας [9] και ανώμαλο πρότυπο ελίκωσης του τύπου της λυσεγκεφαλίας, αγυρίας, παχυγυρίας ή πολυμικρογυρίας[10].

Μπορεί να συνυπάρχουν αλλοιώσεις ετεροτοπίας ή διαταραχές της μυελίνωσης και της ανάπτυξης των φλεβών του εγκεφάλου σύστοιχα, καθώς και διόγκωση του σύστοιχου

οσφρητικού και σπανιότερα του οπτικού νεύρου.

Ιστοπαθολογικά: ατελής ανάπτυξη νευρώνων στο 70%, πολυμικρογυρία στο 61% και παθολογικά διογκωμένα “ballooning cells” στο 45% των περιπτώσεων[9].

Η θεραπεία είναι φαρμακευτική (αντιεπιληπτικά σκευάσματα για τον έλεγχο των κρίσεων) και χειρουργική. Ο κανόνας είναι ότι οι σπασμοί είναι ανθεκτικοί στην αντιεπιληπτική αγωγή. Επειδή, οι μη ελεγχόμενες κρίσεις σπασμών έχουν αρνητική επίδραση τόσο στο επίπεδο ζωής των ασθενών και του στενού οικογενειακού τους περιβάλλοντος, όσο και στην ψυχοκινητική εξέλιξη των ασθενών, προτείνεται η χειρουργική αντιμετώπιση όσο το δυνατόν νωρίτερα στην παιδική ηλικία.

Οι γενόμενες χειρουργικές επεμβάσεις αποσκοπούν στην εξαίρεση της γενε-σιουργού περιοχής των κρίσεων. Είναι διαφόρων ειδών και έκτασης, όπως εστιακή εκτομή μιας παθολογικής περιοχής, μέχρι και αφαίρεση ή λειτουργική αποσύνδεση του παθολογικού ημισφαιρίου (λειτουργική ημισφαιρεκτομή) [11,12]. Οι ακρωτηριαστικές επεμβάσεις αυτού του είδους έχουν δραματικές επιπτώσεις όταν γίνονται στην ενήλικη ζωή. Προτιμώνται να γίνονται σε μικρή ηλικία, αφενός γιατί οι επιπτώσεις τους είναι πιο ήπιες για τον ασθενή, αφετέρου επειδή ένα μέρος των εγκεφαλικών λειτουργιών που χάνονται με την επέμβαση (π.χ. η λειτουργία του λόγου) μπορεί να επανέλθουν με την πάροδο του χρόνου, σε άλλοτε άλλο βαθμό. Η ικανότητα αυτή των νευρώνων να ανακτήσουν μια φαινομενικά χαμένη λειτουργία ονομάζεται

νευρωνική πλαστικότητα και για τη λειτουργία του λόγου φαίνεται να υπάρχει μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Φαίνεται πως η επιλογή της εκάστοτε χειρουργικής επέμβασης δεν έχει αντίκτυπο στην επιληπτική κατάσταση του ασθενή, αλλά ο εναπομένων πάσχων φλοιός είναι εκείνος που αυξάνει σημαντικά το επιληπτικό φορτίο. Να σημειωθεί ότι απεικονιζόμενες στην MRI βλάβες που αφορούν το ετερό-πλευρο ημισφαίριο συνδέονται με πτωχή πρόγνωση ως προς τη μετέπειτα επιληπτική κατάσταση των ασθενών και την πορεία της γνωστικής τους βελτίωσης[3].

Η πολυμικρογυρία αντιπροσωπεύει το 20% όλων των δυσπλασιών της φλοι-ώδους ανάπτυξης του εγκεφάλου. Χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη πολλών, μικρών πτυχών (gyri) στην επιφάνεια του εγκεφάλου. Μπορεί να αφορά μέρος του εγκεφάλου ή και ολόκληρο τον εγκέφαλο, το ένα ημισφαίριο (μονομερής) ή και τα δύο (διμερής). Η συμπτωματολογία των ασθενών εξαρτάται από το πόσες και ποιες είναι οι πάσχουσες περιοχές και έχει μεγάλο εύρος. Η μονομερής εστιακή πολυγυρία πιθανόν να μην δίνει καθόλου συμπτωματολογία. Οι διμερείς μορφές προκαλούν νευρολογικά προβλήματα, άλλοτε άλλης έκτασης: σπασμούς ανθεκτικούς στην αντιεπιληπτική αγωγή, ψυχοκινητική καθυστέρηση, διαταραχές ομιλίας, διαταραχές κατάποσης, παρέσεις ή παραλύσεις. Συνηθέστερα η πολυμικρογυρία παρατηρείται μεμονωμένα. Σπανιότερα συνυπάρχει με άλλες εγκεφαλικές δυσπλασίες ή με σύνδρομο (Adams-Oliver, Aicardi, Galloway-Mowat, Joubert, Zellweger, Yuniw-Varon, Stuge-Weber).

Είναι άγνωστης αιτιολογίας, αν και έχει συσχετιστεί με προβλήματα κατά την ενδομήτρια ζωή, όπως συγγενή λοίμωξη από CMV, τοξικώσεις και ενδομήτρια ι-σχαιμία, αλλά και με γενετικούς παράγοντες[13]. Μέχρι σήμερα περισσότερα από 40 γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί. Μεταβιβάζεται με σωματικό υπολειπόμενο, σωματικό επικρατούντα, αλλά και φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Γενετική συμβουλή μπορεί να δοθεί μόνο όταν υπάρχει πάσχον άτομο στην οικογένεια και έχει προσδιοριστεί το υπεύθυνο γονίδιο.

Όσον αφορά στο μικρό ασθενή μας:

Η διάγνωση τέθηκε με MRI. Αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση συγγενών διαμαρτιών του εγκεφάλου με υψηλή ευαισθησία στην ανάδειξη διαταραχών ανάπτυξης του φλοιού.

Προβληματίσε το γεγονός ότι ο υπερηχογραφικός έλεγχος, τόσο προγεννητικά όσο και μετά τη γέννηση, ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι προγεννητικά η υπερηχογραφική διάγνωση είναι δύσκολη τόσο για την πολυμικρογυρία (αναφέρεται ποσοστό <5% και αυτό αφορά περιπτώσεις σοβαρής γενικευμένης δυσπλασίας), όσο και για την ημιμεγαλεγκεφαλία. Ωστόσο, επί ευρημάτων γίνεται έλεγχος με MRI ενδομητρίως. Όσον αφορά το US μετά τη γέννηση, το αρνητικό του αποτελέσματος αποδόθηκε στις μη καλές συνθήκες διενέργειας της εξέτασης.

Ο έλεγχος για συγγενή λοίμωξη από CMV ήταν αρνητικός. Η επισήμανση αυτή γίνεται γιατί από την βιβλιογραφία προκύπτει ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από CMV και πολυμικρογυρίας, ενώ μόνο σπάνιες βιβλιογραφικές αναφορές συνδέουν την ημιμεγαλεγκεφαλία με λοίμωξη από CMV.

Δε διαπιστώθηκε η παρουσία συνοδού συνδρόμου.

Η προοδευτική βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά την ημισφαιρεκτομή πιθανότατα οφείλεται στο φαινόμενο της νευρωνικής πλαστικότητας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο συγκεκριμένο περιστατικό προεξείχαν τα κλινικά, αλλά κυρίως τα απεικονιστικά ευρήματα. Ωστόσο, ελάσσονες μορφές ημιμεγαλεγκεφαλίας ενδέχεται να είναι περισσότερο συχνές από ότι πιστεύεται. Απαιτείται ισχυρή κλινική υποψία για τη διάγνωση, ιδίως όταν παρατηρούνται: ημιπάρεση, κρανιοπροσωπική ή σωματική ασυμμετρία, ασυμμετρία στην απεικόνιση των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, διεύρυνση κοιλιακού συστήματος και σύστοιχου ημισφαιρίου, καθώς και ηλεκτροεγκεφαλογραφική ασυμμετρία που εμμένει[14].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wu N, Borlot F, Ali A, Krings T, Andrade DM. Hemimegalencephaly: what happens when children get older? *Dev Med Chi Neurol*. 2014; 56(9), 905-9.
2. Razek AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of Cortical Formation: MR Imaging Features. *AJNR*. 2009; 30 (1), 4-11.
3. Bulteau C, Otsuki T, Delalande O. Epilepsy surgery for hemispheric syndromes in infants: hemimegalencephaly and hemispheric cortical dysplasia. *Brain Dev*. 2013; 35(8):742-7.
4. Martínez-Bermejo A, Pascual-Castroviejo I, García-Segura JM, Víaño J, López-Martín V, Martínez-Fernández V et al. Spectroscopic magnetic resonance in hemimegalencephalus. *Rev Neurol*. 1996;24(136):1548-51.
5. Jay V, Otsubo H, Hwang P, Hoffman HJ, Blaser S, Zielenska M. Coexistence of hemimegalencephaly and chronic encephalitis. Detection of cytomegalovirus by the polymerase chain reaction. *Childs Nerv Syst*. 1997; 13(1):35-41.
6. Vigeveno F, Bertini E, Boldrini R, Bosman C, Claps D, Capua M, et al. Hemimegalencephaly and Intractable Epilepsy: Benefits of Hemispherectomy. *Epilepsia*. 1989;30(6):833-443.
7. Sasaki M, Hashimoto T, Furushima W, Okada M, Kinoshita S, Fujikawa Y, et al. Clinical aspects of hemimegalencephaly by means of a nationwide survey. *J Child Neurol*. 2005;20(4):337-41.
8. Broumandi DD, Hayward UM, Benzian JM, Gonzalez I, Nelson MD, MD. Hemimegalencephaly. *RadioGraphics*. 2004; 24:843-848.
9. Salamon N, Andres M, Chute DJ, Nguyen ST, Chang JW, Huynh MN, et al. Contralateral hemimicrencephaly and clinical-pathological correlations in children with hemimegalencephaly. *Brain*. 2006;129(2):352-65.
10. Hung PC, Wang HS. Hemimegalencephaly: cranial sonographic findings in neonates. *J Clin Ultra*. 2005;33(5):243-7.
11. Pinto A, Lohani S, Bergin AM, Bourgeois BF, Black PM, Prabhu SP, et al. Surgery for intractable epilepsy due to unilateral brain disease: a retrospective study comparing hemispherectomy techniques. *Pediatr Neurol*. 2014 ;51(3):336-43.
12. Di Rocco C, Iannelli A. Hemimegalencephaly and Intractable Epilepsy: Complications of Hemispherectomy and Their Correlations with the Surgical Technique. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:198-207.
13. Stutterd CA, Dobyns WB, Jansen A, Mirzaa G, Leventer RJ. Polymicrogyria Overview. *Gene Reviews*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1329/>
14. López-Pisón J, Arana T, Abenia P, Ferrer-Lozano M, Sánchez-Andrés M, Peña-Segura JL. Hemimegalencephaly and pathological left handedness. A case report. *Rev Neurol*. 1998;27(157):509-11.

CASE REPORT

Newborn with hemimegalencephaly, cortical malformations and polymicrogyria: a rare case report and review of the literature**Gerasimia Kyrochristou¹, Anastasia Glantzouni², Margarita Papasavva³, Vasiliki Gketsi³**¹ Department of Surgery, University General Hospital of Ioannina, ²Department of Radiology and³Department of Pediatrics, General Hospital of Ioannina “G. Hatzicosta”, Ioannina, Greece**ABSTRACT**

Hemimegalencephaly is a rare neuronal migration disorder characterized by the overdevelopment of one cerebral hemisphere. Lissencephaly, agyria, pachygyria, polymicrogyria, and glial abnormalities are usually noted pathologically in the enlarged hemisphere. There are individual case references.

This article describes a newborn case with hemimegalencephaly, cortical malformations and polymicrogyria, with reference to the main clinical features and imaging findings. The diagnosis was set after magnetic resonance imaging (11th day after birth) that was performed due to seizures resistant to medical treatment. Our little patient was transferred to a neurosurgical center and was submitted to hemispherectomy.

Hemimegalencephaly should be considered in cases of hemiparesis, craniofacial asymmetry, asymmetry of the trunk and asymmetry on neuroimaging with an enlarged ventricle and homolateral hemisphere and persistent electroencephalographic asymmetry.

Keywords: hemimegalencephaly, polymicrogyria, hemispherectomy

G. Kyrochristou, A. Glantzouni, M. Papasavva, V. Gketsi. Newborn with hemimegalencephaly, cortical malformations and polymicrogyria: a rare case report and review of the literature. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 539-546

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Σπάνια περίπτωση τεράστιου τραχηλικού λειομώματος της μήτρας με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ευθυμία Ι. Θανασά,¹ Ιωάννης Κ. Θανασάς²¹Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρουσίαση του περιστατικού μας αφορά στην χειρουργική αντιμετώπιση ασθενούς με γιγαντιαίο τραχηλικό ινομύωμα της μήτρας. Ασθενής αναπαραγωγικής ηλικίας προσήλθε στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο για λήψη τεστ Παπανικολάου και γυναικολογική εξέταση. Κλινικά διαπιστώθηκε η παρουσία ευμεγέθους ανώδυνης κοιλιακής μάζας, τα άνω όρια της οποίας ήταν ψηλαφητά στο επίπεδο του ομφαλού. Οι δείκτες κακοήθειας ήταν αρνητικοί. Με τον απεικονιστικό έλεγχο ενισχύθηκε η κλινική διάγνωση της ινομυωματοδούς μήτρας και αποφασίσθηκε η χειρουργική αντιμετώπιση της ασθενούς. Διεγχειρητικά, διαπιστώθηκε η ύπαρξη γιγαντιαίου τραχηλικού ινομώματος και εκτελέσθηκε κοιλιακή ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομία. Η ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος επιβεβαίωσε τη διάγνωση. Μετά από νοσηλεία 5 ημερών και ομαλή μετεγχειρητική πορεία η ασθενής έχουσα καλώς εξήλθε από την κλινική μας.

Λέξεις ευρετηρίου: τραχηλικό ινομύωμα, διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόγνωση

Ε.Ι. Θανασά, Ι.Κ. Θανασάς. Σπάνια περίπτωση τεράστιου τραχηλικού λειομώματος της μήτρας με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 547-553

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λειομώματα είναι τα συχνότερα νεοπλασμάτα της μήτρας. Ακόμη μέχρι και σήμερα συμπεριλαμβάνονται ανάμεσα στις υπό μελέτη ασθένειες της γυναίκας [1]. Τα λειομώματα είναι οιστρογονοεξαρτώμενοι καλοήθεις όγκοι αποτελούμενοι κυρίως από λείες μυϊκές ίνες του μυομητρίου [2,3]. Αυτοί οι όγκοι, γνωστοί συνήθως ως ινομώματα, είναι σπάνιοι πριν από την εφηβεία. Συνήθως εμφανίζονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και είναι συχνότεροι στην

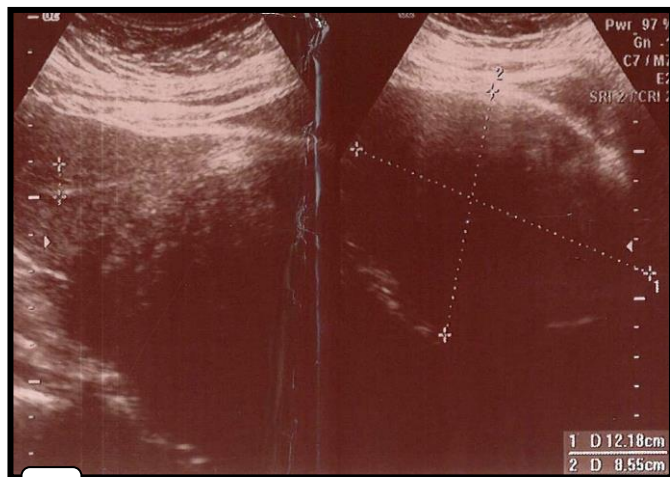
Αφρικανική Ήπειρο [4,1]. Η θεραπεία των ινομωμάτων πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή με βάση τα συμπτώματα, την ηλικία, τον αριθμό και τη θέση τους σε σχέση με το σώμα της μήτρας [5]. Ανάλογα με την ανατομική τους θέση τα ινομώματα διακρίνονται σε τοιχωματικά, υπορογόνια και υποβλενογόνια. Σημαντική αύξηση του μεγέθους των υπορογόνιων και υποβλενογόνιων ινομωμάτων συνεπάγεται την εμφάνιση μισχωτών και τεχθέντων όγκων της μήτρας, αντίστοιχα [6].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής ηλικίας 47 ετών με φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο προσήλθε για γυναικολογική εξέταση ρουτίνας. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρθηκαν χρόνιο πυελικό άλγος συνοδευόμενο από δυσουρικά ενοχλήματα, σποραδικά επεισόδια δυσκοιλιότητας και δυσπαρευνία.



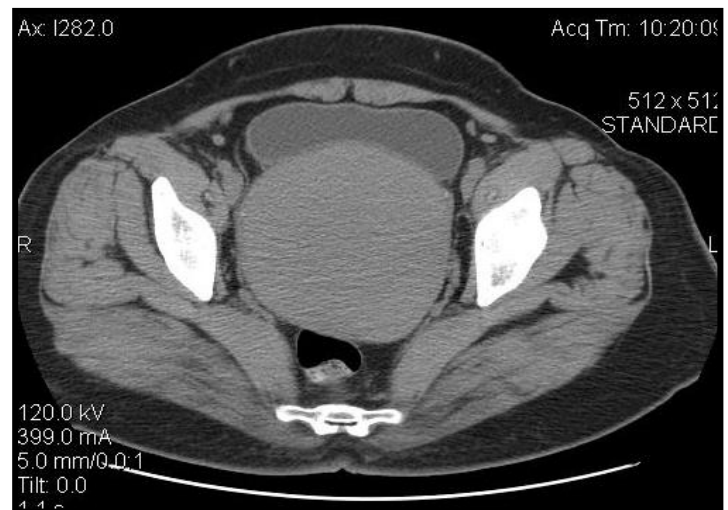
a



b

Εικόνες 1a, 1b. Διακοιλιακή υπερηχογραφική απεικόνιση τραχηλικού ινομυώματος (δική μας περίπτωση).

Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε η ύπαρξη ανώδυνης πυελικής μάζας μεγάλων διαστάσεων. Η διακοιλιακή υπερηχογραφική εξέταση έδειξε μια συμπαγή, διακριτή, ηχογενή μάζα που καταλάμβανε ολόκληρη την πύελο (εικόνες 1a, 1b). Η αξονική τομογραφία επιβεβαίωσε τα υπερηχογραφικά ευρήματα (εικόνα 2), χωρίς όμως να μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη μισχωτού υπορογόνιου ινομυώματος της μήτρας ή συμπαγούς εξαρτηματικής μάζας.



Εικόνα 2. CT απεικόνιση τραχηλικού ινομυώματος (δική μας περίπτωση).

Με την ενδοφλέβια πυελογραφία διαπιστώθηκε αμφοτερόπλευρη διάταση του πυελοκαυκικού συστήματος, απώθηση των ουρητήρων με ατελή πλήρωση της ουροδόχου κύστης (εικόνα 3). Η αιμοδυναμική κατάσταση ήταν σταθερή. Ο βιοχημικός έλεγχος, η γενική εξέταση των ούρων και οι δείκτες κακοήθειας (CEA, Ca125, Ca15 - 3, Ca19 - 9) ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Με τον απεικονιστικό έλεγχο ενισχύθηκε η κλινική διάγνωση της ινομυωματώδους



Εικόνα 3. Απεικόνιση τραχηλικού ινομυώματος με ενδοφλέβια πυελογραφία (δική μας περίπτωση).

μήτρας και αποφασίσθηκε η χειρουργική αντιμετώπιση της ασθενούς με λαπαροτομία, μετά από την τοποθέτηση προεγχειρητικά ουρητηρικών καθετήρων. Διαπιστώθηκε η παρουσία γιγαντιαίου τραχηλικού ινομυώματος και εκτελέσθηκε κοιλιακή ολική υστερεκτομία μετά των εξαρτημάτων. Διεγχειρητικά κρίθηκε αναγκαία η μετάγγιση με μία φιάλη ολικού αίματος. Η ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος επιβεβαίωσε τη διάγνωση: το σώμα της μήτρας ήταν έντονα παραμορφωμένο από

την παρουσία μεγάλου λειομυοματώδους όγκου στον τράχηλο μεγίστης διαμέτρου 13 εκατοστά. Αυξημένη κυτταροβρίθεια, πηκτική νέκρωση, ατυπία ή αυξημένος αριθμός πυρηνοκινησιών δεν παρατηρήθηκαν. Μετά από νοσηλεία 5 ημερών και ομαλή μετεγχειρητική πορεία η ασθενής εξήλθε από την κλινική μας.

ΣΧΟΛΙΟ

Τραχηλικά ονομάζονται τα ινομυώματα, η εγκατάσταση των οποίων αφορά στον τράχηλο της μήτρας. Τα τραχηλικά ινομυώματα είναι σπάνια. Υπολογίζεται ότι αφορούν περίπου από 0.9% έως 5% του συνόλου των λειομυωμάτων της μήτρας [7,8]. Στην εγκυμοσύνη η συχνότητα εμφάνισης των τραχηλικών ινομυωμάτων είναι λιγότερο από 1% [9], ενώ τα ινομυώματα της μήτρας συνυπάρχουν με εγκυμοσύνη στο 1.6% - 10.7% [10,11].

Η κλινική διάγνωση των τραχηλικών ινομυωμάτων της μήτρας δεν είναι πάντοτε εύκολη. Οι ασθενείς αυτές, όταν τα ινομυώματα είναι μικρά συνήθως είναι ασυμπτωματικές. Η μητρορραγία, η δυσπαρευνία ή η εμφάνιση πιεστικών συμπτωμάτων από το ορθό και την ουροδόχο κύστη με οξεία κατακράτηση των ούρων λόγω απόφραξης της ουρήθρας χαρακτηρίζουν την παρουσία τραχηλικών ινομυωμάτων μεγάλων διαστάσεων (δική μας περίπτωση) [12]. Κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό τα τραχηλικά ινομυώματα είναι δυνατόν να προκαλέσουν δυστοκία λόγω μηχανικής απόφραξης του πυελογεννητικού σωλήνα και να αποτελέσουν απόλυτη ένδειξη για καισαρική τομή [13].

Σε αντίθεση με τα κλινικά κριτήρια, η προεγχειρητική απεικόνιση με υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην οριοθέτηση της θέσης και της φύσης του τραχήλου της μήτρας. Στην κλασική του υπερηχογραφική απεικόνιση το τραχηλικό λειομύωμα αντιστοιχεί με μια υπερηχογενή, συμπαγή, διακριτή, καλά καθορισμένη μάζα με λειπή υπόψη περιφέρεια η οποία φαίνεται να εξορμάται από τον τράχηλο της μήτρας [14]. Η μαγνητική τομογραφία συνήθως επιβεβαιώνει τα υπερηχογραφικά ευρήματα και είναι δυνατόν να βοηθήσει στη δύσκολη διαφορική διάγνωση των τραχηλικών ινομυωμάτων από τους εξαρτηματικούς όγκους [15,16]. Η ενδοφλέβια πυελογραφία βοηθάει στην απεικόνιση της μορφολογίας των νεφρών και της θέσης των ουρητήρων, στοχεύοντας σε συνδυασμό με την προεγχειρητική τοποθέτηση ουρητηρικών καθετήρων στην αποφυγή διεγχειρητικών κακώσεων από το ουροποιητικό σύστημα [17].

Η αντιμετώπιση των τραχηλικών ινομυωμάτων πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη συμπτωματολογία, το μέγεθος του όγκου, την ηλικία της ασθενούς και την επιθυμία της για τη διατήρηση της γονιμότητας. Μικροί ασυμπτωματικοί όγκοι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν επίτευξη μελλοντικής εγκυμοσύνης είναι δυνατόν να αντιμετωπισθούν μόνο με περιοδική αξιολόγηση και απλή παρακολούθηση. Επίσης, στην συντηρητική αντιμετώπιση συμπτωματικών ινομυωμάτων έχουν θέση παλαιότεροι και νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως είναι οι GnRh – αγωνιστές, οι GnRh – ανταγωνιστές, οι εκλεκτικοί τροποποιητές του

οιστρογονικού υποδοχέα (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMs), οι εκλεκτικοί τροποποιητές του προγεστερονικού υποδοχέα (Selective Progesterone Receptor Modulators – SPRMs), τα συνθετικά στεροειδή με ανδρογόνο δράση και οι αναστολείς της αρωματάσης [18,19,20].

Παρόμοια, στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση των τραχηλικών ινομυωμάτων περιλαμβάνεται ο εμβολισμός των μητριάων και κολλοτραχηλικών αρτηριών. Αν και η εκτιμώμενη μέχρι σήμερα αποτελεσματικότητα της μεθόδου παραμένει φτωχή, ωστόσο η εκλεκτική αρτηριακή απόφραξη στοχεύει στην υποστροφή των ινομυωμάτων με αποτέλεσμα την ελάττωση του πόνου, των πιεστικών συμπτωμάτων και της αιμορραγίας, με σκοπό την επίτευξη μελλοντικής κύησης [21,22]. Παρόλα αυτά όμως, η κλασική χειρουργική αντιμετώπιση των τραχηλικών ινομυωμάτων συνίσταται στην χειρουργική εξαίρεση του όγκου με κοιλιακή ολική υστερεκτομία η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα δυσχερής σε περιπτώσεις ινομυωμάτων αυξημένου μεγέθους [23], όπως στη δική μας περίπτωση. Παρόμοιες τεχνικές δυσκολίες εμφανίζει και η ινομυωματοεκτομία τραχηλικού ινομυώματος είτε αυτή γίνεται με ανοικτή, είτε με λαπαροσκοπική προσπέλαση [24].

Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος του όγκου. Η αιμορραγία που μπορεί να προκληθεί διεγχειρητικά στην προσπάθεια εξαίρεσης τραχηλικού ινομυώματος μεγάλων διαστάσεων και οι διεγχειρητικές κακώσεις της ουροδόχου κύστης, των ουρητήρων ή/και του εντέρου αποτελούν τις κύριες επιπλοκές, η αντιμετώπιση των οποίων απαιτεί σημαντική

χειρουργική εμπειρία από την ομάδα των θεραπόντων ιατρών [25].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ινομυώματα του τραχήλου της μήτρας δεν είναι συχνά και η αντιμετώπισή τους παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες. Η

διεξοδική κλινική και απεικονιστική προεγχειρητική αξιολόγηση επιτρέπει την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, προκειμένου να μειωθεί ο αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας από τη σπάνια αυτή νοσολογική οντότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Giuliani E, As – Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149(1): 3 – 9.
2. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013; 369(14): 1344 – 1355.
3. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010; 151(6): 2433 – 2442.
4. Syl D De La Cruz M, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017; 95(2): 100 – 107.
5. Poulsen BB, Munk T, Rudnicki M, Ravn P. Uterine fibroids. *Ugeskr Laeger.* 2017; 179(43): V04170287.
6. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM – COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113(1): 3 – 13.
7. Tiltman AJ. Leiomyomas of the uterine cervix: a study of frequency. *Int J Gynecol Pathol.* 1998; 17(3): 231 – 234.
8. Mihmanli V, Cetinkaya N, Kilickaya A, Kilinc A, Köse D. Giant cervical myoma associated with urinary incontinence and hydroureteronephrosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015; 42(5): 690-1.
9. Straub HL, Chohan L, Kilpatrick CC. Cervical and prolapsed submucosal leiomyomas complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(9): 583 – 590.
10. Strobelt N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1994; 13(5): 399 – 401.
11. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound – screening study. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(3): 630 – 635.
12. Kansu – Celik H, Evliyaoglu O, Karakaya BK, Tarlan N, Ozel S, Engin – Ustun Y. Two cases of acute urinary retention caused by large cervical leiomyoma with review of literature. *J Exp Ther Oncol.* 2019; 13(1): 41 – 43.
13. Gandhi AC, Dugad HI, Shah Y. A rare presentation of cervical fibroid in pregnancy. *Ann Afr Med.* 2014; 13(2): 88 – 90.

14. Varras M, Hadjilira P, Polyzos D, Tsikini A, Akrivis Ch, Tsouroulas M. Clinical considerations and sonographic findings of a large nonpedunculated primary cervical leiomyoma complicated by heavy vaginal haemorrhage: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003; 30(2-3): 144 – 146.
15. Wilde S, Scott – Barrett S. Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian J Radiol Imaging*. 2009; 19(3): 222 – 231.
16. Sharma S, Pathak N, Goraya SPS, Sinhg A, Mohan P. Large cervical fibroid mimicking an ovarian tumour. *SLJOG* 2011; 33: 26 – 27.
17. Singhal VP, Jethwani N, Kaur R, Aggarwal A. A case of massive cervical fibroid leading to obstructive nephropathy. *IJGPS* 2012; 5: 47 – 49.
18. Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 22(4): 655 – 676.
19. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005287.
20. Hilário SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril*. 2009; 91(1): 240 – 243.
21. Kim MD, Lee M, Jung DC, Park SI, Lee MS, Won JY, Lee DY, Lee KH. Limited efficacy of uterine artery embolization for cervical leiomyomas. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23(2): 236 – 240.
22. DeMeritt JS, Wajswol E, Wattamwar A. Pregnancy after Superselective Embolization of the Cervicovaginal Arteries for a Bleeding Cervical Fibroid. *J Vasc Interv Radiol*. 2019; 30(10): 1639 – 1642.e2.
23. Garg R. Two uncommon presentations of cervical fibroids. *Case series* 2012; 5: 36 – 38.
24. Chang WC, Chen SY, Huang SC, Chang DY, Chou LY, Sheu BC. Strategy of cervical myomectomy under laparoscopy. *Fertil Steril*. 2010; 94(7): 2710 – 2715.
25. Bidziński M, Siergiej M, Radkiewicz J, Surynt E, Sikora S. Acute urinary retention due to cervical myoma--a case report and a review of the literature. *Ginekol Pol*. 2015; 86(1): 77 – 79.

CASE REPORT

Rare case of a huge cervical fibroid of the uterus and mini review of the literature

Efthymia I. Thanasa,¹ Ioannis K. Thanasas²

¹Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ²Department of Obstetrics – Gynecology of General Hospital in Trikala, Trikala, Greece

ABSTRACT

This case concerns the surgical management of patients with giant cervical fibroid. A woman in perimenopausal age, who came to the obstetrics and gynecology clinic for routine examination and test Papanicolaou. Physical examination revealed a massively protuberant abdomen containing a firm mass. The mass extended to the umbilicus. Tumor markers were negative. Imaging studies were helpful to define the extent of the mass. A surgical treatment of the patient was decided. During the operation, it was found that there was giant cervical fibroid and a total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo – oophorectomy was performed. The histopathological examination confirmed the clinical diagnosis. After 5 days of hospitalization and smooth postoperative course, the patient having well left our clinic.

Keywords: cervical fibroid, diagnosis, management, prognosis

E.I. Thanasa, I.K. Thanasas. Rare case of a huge cervical fibroid of the uterus and mini review of the literature. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 547-553

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Υποχοριονικό αιμάτωμα σε αρχόμενη κύηση

Δ. Μητσάκου, Σ. Κουβελάς, Στ. Γκριτζέλη, Ι. Μπουρνούδη, Χ. Καρδάση, Γ. Δεληνάσιος, Ι. Οικονόμου, Γ. Κοντόπουλος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Λάρισας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολπική αιμόρροια σε αρχόμενη κύηση είναι μια συχνή κατάσταση με την οποία έρχεται αντιμέτωπος κάθε γυναικολόγος-μαιευτήρας. Η παρουσία υποχοριονικού αιματώματος ενοχοποιείται σε ένα μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων αυτών, αυξάνοντας μάλιστα τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής στο πρώτο τρίμηνο και εμφάνισης επιπλοκών μετέπειτα στην κύηση. Η παρούσα εργασία αποτελεί παρουσίαση ενός περιστατικού με κολπική αιμόρροια αρχόμενης κύησης σε έδαφος υποχοριονικού αιματώματος που διαχειριστήκαμε στην Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Λέξεις ευρετηρίου: υποχοριονικό αιμάτωμα, κολπική αιμόρροια, πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης, επιπλοκές εγκυμοσύνης

Δ. Μητσάκου, Σ. Κουβελάς, Στ. Γκριτζέλη, Ι. Μπουρνούδη, Χ. Καρδάση, Γ. Δεληνάσιος, Ι. Οικονόμου, Γ. Κοντόπουλος. Υποχοριονικό αιμάτωμα σε αρχόμενη κύηση. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 554-559

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρουσία υποχοριονικού αιματώματος είναι ένα συχνό αίτιο κολπικής αιμόρροιας στις αρχόμενες κυήσεις. Η έκβαση της κύησης εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος του αιματώματος. Μικρής έκτασης αιματώματα είναι πιο πιθανό να μην παρουσιάζουν επιπλοκές, σε αντίθεση με μεγαλύτερα αιματώματα που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε αυτόματη αποβολή. Στην παρούσα εργασία γίνεται περιγραφή μιας περίπτωσης υποχοριονικού αιματώματος σε αρχόμενη κύηση που διαχειρίστηκε η κλινικής μας και ακολουθεί μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 31 ετών με θετικό τεστ κύησης παρουσιάσθηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας με αναφερόμενη κολπική αιμόρροια από ωρών. Βάσει της τελευταίας εμμήνου ρύσεως η κύηση αντιστοιχεί σε 6+1 εβδομάδες. Πρόκειται για δευτεροτόκο με έναν φυσιολογικό τοκετό προ 2ετίας, χωρίς αυτόματες αποβολές ή εκτρώσεις, φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο και ελεύθερο λοιπό ατομικό αναμνηστικό, χωρίς λήψη φαρμάκων, αλλεργίες και χειρουργεία.

Κατά την επισκόπηση με κολποδιαστολέα διαπιστώθηκε ήπια κολπική

αιμόρροια, χωρίς παρουσία πηγμάτων εντός του κόλπου. Διενεργήθηκε κολπικός υπέρηχος στον οποίο αναδεικνύεται ενδομήτριος σάκος κύησης με παρουσία λεκιθικού ασκού και CRL εμβρύου που αντιστοιχεί στην ηλικία κύησης, ενώ ανευρέθη θετική καρδιακή λειτουργία (Εικόνα 1). Δεν ανευρέθηκαν λοιπά παθολογικά ευρήματα. Έγινε σύσταση στην ασθενή για εισαγωγή στο νοσοκομείο και παρακολούθηση ως επαπειλούμενη έκτρωση. Η ασθενής δέχτηκε και ακολουθήθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε μέτρηση της β-hCG με τιμή 41.943 mIU/ml. Τα λοιπά εργαστηριακά ευρήματα ήταν φυσιολογικά. Η ομάδα αίματος της ασθενούς ήταν A Rhesus (+).

Η κολπική αιμόρροια σταμάτησε τελείως τα επόμενα δύο εικοσιτετράωρα, οπότε και ξεκίνησε εκ νέου. Διενεργήθηκε και πάλι κολπικό υπερηχογράφημα με παρουσία του ενδομήτριου σάκου κύησης με θετικό καρδιακό παλμό στα 120 bpm, CRL που αντιστοιχεί στην ηλικία κύησης και υποχοϊκή περιοχή διαστάσεων 2,61 x 2,45 εκατοστά ως επί υποχοριονικού αιματώματος (Εικόνα 2). Η νέα β-hCG που λήφθηκε 48 ώρες μετά την πρώτη είχε τιμή 82.044 mIU/ml και η τιμή της προγεστερόνης 23,80 ng/ml. Η ασθενής ξεκίνησε να λαμβάνει προγεστερόνη και παρέμεινε υπό παρακολούθηση. Τρία εικοσιτετράωρα αργότερα δεν παρουσίαζε πια κολπική αιμόρροια και υπερηχογραφικά το υποχοριονικό αιμάτωμα δεν είχε αυξηθεί σε μέγεθος, ενώ το CRL αυξήθηκε φυσιολογικά. Εξήλθε με οδηγίες για συνέχιση της λήψης προγεστερόνης.



Εικόνα 1. Ενδομήτριος σάκος κύησης με (+) καρδιακούς παλμούς.



Εικόνα 2. Υποχοριονικό αιμάτωμα διαστάσεων 2,61 x 2,45 cm.

ΣΧΟΛΙΟ

Ως υποχοριονικό αιμάτωμα χαρακτηρίζουμε την συλλογή αίματος μεταξύ του χορίου και του φθαρτού [1]. Αποτελεί ένα αρκετά συχνό εύρημα του μαιευτικού υπερηχογραφήματος. Παρουσιάζεται ως μια υποηχοϊκή ή ανηχοϊκή περιοχή πίσω από τον ενδομήτριο σάκο κύησης [1,2].

Η επίπτωση του υποχοριονικού αιματώματος κυμαίνεται από 0,5% έως και 22% του συνόλου των κύσεων [3]. Η μεγάλη αυτή διακύμανση οφείλεται τόσο στους διαφορετικούς ορισμούς που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, όσο και ηλικία κύησης που τίθεται η διάγνωση, στον πληθυσμό που μελετάται καθώς και στον υπερηχογράφο που χρησιμοποιείται [3].

Περίπου το 25% των γυναικών θα παρουσιάσουν κολπική αιμόρροια πριν την 12η εβδομάδα της κύησης [4]. Το 18% των περιπτώσεων κολπικής αιμόρροιας στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με παρουσία ενδομήτριο σάκου κύησης θα διαγνωστεί με υποχοριονικό αιμάτωμα [5,6]. Αυτό συνέβη και στην δική μας περίπτωση, όπου η ασθενής προσήλθε στο νοσοκομείο με κολπική αιμόρροια στην 6η εβδομάδα της κύησης και έπειτα από δύο εικοσιτετράωρα το υποχοριονικό αιμάτωμα ήταν πλέον ορατό στο διακολπικό υπερηχογράφημα.

Κακός προγνωστικός δείκτης για την κύηση είναι η παρουσία εμβρυϊκού παλμού <85 παλμοί/λεπτό [2,5]. Η θέση, το μέγεθος και ο όγκος του αιματώματος θα πρέπει να αξιολογηθούν. Εάν το αιμάτωμα βρίσκεται στη θέση της εμφύτευσης, πιθανότατα διακόπτει την μητρικο-εμβρυϊκή ανταλλαγή

αίματος και επομένως αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη [5]. Ένα μεγάλο σε μέγεθος αιμάτωμα μπορεί να διαχωρίσει πλήρως τον ενδομήτριο σάκο από το ενδομήτριο και να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή του κυήματος [5],[7].

Εάν το αιμάτωμα είναι μικρότερο από το 25% του σάκου, τότε η πρόγνωση είναι σχετικά καλή [6]. Ωστόσο, η παρουσία του σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά αποβολών, όπως επίσης με επιπλοκές αργότερα στην κύηση [6]. Στην δική μας περίπτωση το αιμάτωμα ήταν μεγαλύτερο από τον σάκο κύησης, γι' αυτό και η ασθενής παρέμεινε στην κλινική για παρακολούθηση, ενώ ενημερώθηκε για όλες τις πιθανές επιπλοκές.

Η αιτιολογία του αιματώματος δεν έχει αποσαφηνιστεί, ωστόσο πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της μερικής αποκόλλησης των χοριακών μεμβρανών από το τοίχωμα της μήτρας [1,4]. Η παρουσία του υποχοριονικού αιματώματος σύμφωνα με κάποιες μελέτες πιθανά υποδηλώνει μια υποκείμενη δυσλειτουργία του πλακούντα, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπλοκές στην κύηση που περιλαμβάνουν αυτόματη αποβολή, πρόωμη πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων, πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία και περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης [3]. Η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών εξαρτάται από την κλινική εικόνα του αιματώματος. Γυναίκες που παρουσιάζουν κολπική αιμόρροια κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και διαγιγνώσκονται με υποχοριονικό αιμάτωμα είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν κάποια επιπλοκή [5,6].

Ο μηχανισμός με τον οποίο το υποχοριονικό αιμάτωμα μπορεί να προκαλέσει τις επιπλοκές παραμένει άγνωστος. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η πρόωμη αιμάτωση του μεσολάχνιου χώρου πριν ακόμη από την ανάπτυξη του πλακούντα έχει σαν αποτέλεσμα οξειδωτικό στρες για τα κύτταρα αυτά, που κατ'έπекταση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της κύησης. Άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η υποκείμενη βλάβη που προκαλεί το ίδιο το αιμάτωμα. Η επιφανειακή διείσδυση της τροφοβλάστης, καθώς και η προβληματική αγγειογένεση που οδηγεί σε σχηματισμό εύθραυστων αγγείων προδιαθέτουν τόσο για τον ίδιο το σχηματισμό του υποχοριονικού αιματώματος όσο και για τις μετέπειτα επιπλοκές του [1,2]. Ο πλακούντας που αναπτύσσεται, αποτελείται από μια αδύναμη περιοχή, ευάλωτη σε διαχωρισμό από την μήτρα και επομένως με αυξημένες πιθανότητες αποκόλλησης. Σύμφωνα με τις έρευνες, από όλες τις επιπλοκές που μπορεί να παρουσιάσει ένα υποχοριονικό αιμάτωμα, η αποκόλληση του πλακούντα είναι αυτή με την μεγαλύτερη συσχέτιση [3].

Η αντιμετώπιση του υποχοριονικού αιματώματος είναι η παρακολούθηση [5]. Το

αιμάτωμα είτε θα απορροφηθεί σταδιακά επιτρέποντας στην κύηση να εξελιχθεί ομαλά, όπως και συνέβη στην δική μας περίπτωση, είτε ο όγκος του θα συνεχίζει να αυξάνεται μέχρις ότου να διαχωριστεί ο σάκος της κύησης από το ενδομήτριο οδηγώντας στον θάνατο του εμβρύου και την αποβολή του [2,5]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση προγεστερόνης βοηθά στην καλύτερη έκβαση της εγκυμοσύνης, καθώς και στην γρηγορότερη απορρόφηση του αιματώματος [1,2]. Πιο πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι η χορήγηση προγεστερόνης και άλφα λιποϊκού οξέος μπορεί να μειώσει ακόμη περισσότερο τα ποσοστά αυτόματης αποβολής [1].

Παρατηρούμε λοιπόν ότι το υποχοριονικό αιμάτωμα είναι μια επιπλοκή της αρχόμενης κύησης με την οποία κάθε γυναικολόγος-μαιευτήρας είναι πιθανό να βρεθεί αντιμέτωπος. Αν η έκταση του αιματώματος είναι μικρή η κύηση μπορεί να προχωρήσει χωρίς να παρουσιαστούν άλλες επιπλοκές. Σε σοβαρότερα ωστόσο αιμάτωμα η κατάσταση περιπλέκεται με παρουσία τόσο πρόωμων όσο και πιο όψιμων επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Costantino M, Guaraldi C, Costantino D. Resolution of subchorionic hematoma and symptoms of threatened miscarriage using vaginal alpha lipoic acid or progesterone: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Apr;20(8):1656-63.
2. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(Suppl 1):77-81.
3. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011 May;117(5):1205-1212.
4. Hendriks E, MacNaughton H, MacKenzie MC. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Feb 1;99(3):166-174.
5. Huancahuari N. Emergencies in early pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2012 Nov;30(4):837-47.
6. Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 May;37(2):219-237.
7. Heller HT, Asch EA, Durfee SM, Goldenson RP, Peters HE, Ginsburg ES, Doubilet PM, Benson CB. Subchorionic Hematoma: Correlation of Grading Techniques with First-Trimester Pregnancy Outcome. *J Ultrasound Med*. 2018 Jul;37(7):1725-1732

CASE REPORT

Subchorionic hematoma in early pregnancy

D. Mitsakou, S. Kouvelas, St. Gkritzeli, I. Bournoudi, C. Kardasi, G. Delinasios, I. Oikonomou, G. Kontopoulos

Obstetrics and Gynecology Department, General Hospital of Larisa, Greece

ABSTRACT

Vaginal bleeding in early pregnancy is a common condition, faced by any gynecologist-obstetrician. The presence of subchorionic hematoma is blamed in a large percentage of these cases, increasing the risk of miscarriage in the first trimester and complications later in pregnancy. The present study is a case report of a woman with vaginal bleeding in early pregnancy due to subchorionic hematoma, that we encountered at the Obstetrics and Gynecology Department of the General Hospital of Larissa.

Keywords: subchorionic hematoma, vaginal bleeding, early pregnancy, complications in the first trimester

D. Mitsakou, S. Kouvelas, St. Gkritzeli, I. Bournoudi, C. Kardasi, G. Delinasios, I. Oikonomou, G. Kontopoulos. Subchorionic hematoma in early pregnancy. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 554-559
