



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Αν. Καθηγητής Σπορίδων Π. Ποταμιάνος



Διδακτορική Διατριβή

"ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ"

υπό

ΑΧΙΛΛΕΑ Γ. ΤΣΙΜΠΕΡΙΔΗ

Ιατρού Γαστρεντερολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα 2015

© 2015 Αχιλλέας Γ. Τσιμπερίδης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (5^η/4-2-15 Σ.Ε.Σ.):

- 1^{ος} Εξεταστής** Δρ. Νικόλαος Βαμβακόπουλος
Καθηγητής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Δέσποινα Κυριάκου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος Τζοβάρας
Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης Σκουλαρίγκης
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ανδρέας Καψωριτάκης
Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής (επιβλέπων)** Δρ. Σπυρίδων Ποταμιάνος
Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

1. στους καθηγητές μου, κ. Σπύρο Ποταμιάνο (επιβλέποντα) και κ. Ανδρέα Καψωριτάκη (μέλους της τριμελούς επιτροπής) για τη συμπαράσταση, καθοδήγηση και την εν γένει βοήθεια και επίβλεψη στην ολοκλήρωση της διατριβής μου αλλά και για την υψηλού επιπέδου γνώση της Γαστρεντερολογίας που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς μου, για τα οποία θα τους είμαι πάντα ευγνώμων.
2. στον κ. Αστέριο Καραγιάννη, καθηγητή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και διευθυντή της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής στο Γ.Ν.Θ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ και
3. στον κ. Βασίλειο Άθυρο, αναπληρωτή καθηγητή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, για τη συμβολή τους στην επεξεργασία & ερμηνεία των αποτελεσμάτων που αφορούν στα λιπίδια.
4. στον κ. Αθανάσιο Παπαγεωργίου, διευθυντή ΕΣΥ, ιατρό της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής στο Γ.Ν.Θ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ για τη συμβολή του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.
5. στα εργαστήρια του κ. Βαμβακόπουλου και της κ. Κυριάκου για τη διενέργεια των εξειδικευμένων εξετάσεων που αφορούν στον γενετικό έλεγχο και τον έλεγχο θρομβοφιλίας, αντίστοιχα.

Αχιλλέας Τσιμπερίδης

*Αφιερώνεται στη
γυναίκα μου, Γιάννα*

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Ημερομηνία γέννησης: 12.11.1973

Καταγωγή: Βόλος, Μαγνησίας

Οικογενειακή κατάσταση:

- Έγγαμος και πατέρας δύο τέκνων

Σπουδές:

- Απολυτήριο από το 1^ο Γενικό Λύκειο Βόλου (βαθμός: 19 και 2/11 «Άριστα») (Ιούνιος 1991) και συμμετοχή στις Πανελλαδικές εξετάσεις του ιδίου έτους
- Επιτυχή παρακολούθηση του πρώτου τριμήνου των A' Levels (Φυσική, Χημεία, Βιολογία) στο Bournville College of Further Education στο Birmingham της Μ. Βρετανίας. Σεπτέμβριος - Δεκέμβριος 1991
- Συμμετοχή για 2^η φορά στις Πανελλαδικές εξετάσεις (Ιούνιος 1992) και εισαγωγή στο τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων του Τ.Ε.Ι Λάρισας – Οκτώβριος 1992
- Πτυχίο Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων του Τ.Ε.Ι Λάρισας (βαθμός: 9.2 «Άριστα») - Απρίλιος 1996
- Συμμετοχή στις Κατατακτήριες εξετάσεις από Τ.Ε.Ι σε Α.Ε.Ι του ακαδημαϊκού έτους 1996-1997 και εισαγωγή στο τμήμα Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ) με σειρά κατάταξης 1^{ος} (συνολική βαθμολογία 58/60) – Ιούνιος 1997 (εγγραφή αναδρομικά στο 2^ο έτος σπουδών)
- Πτυχίο Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (βαθμός: 7.17 «Λίαν καλώς») - Δεκέμβριος 2003
- Υποψήφιος διδάκτωρ του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Π.Θ) με θέμα διατριβής: «Μελέτη ασθενών με ισχαιμική κολίτιδα» – Μάιος 2009
- Ολοκλήρωση του υποχρεωτικού προδιδακτορικού κύκλου μαθημάτων (Νόμος 3685/2008 για τις μεταπτυχιακές σπουδές) με επιτυχή παρακολούθηση των παρακάτω μαθημάτων από τα Προγράμματα Μεταπτυχιακών

Σπουδών (Π.Μ.Σ) του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας – εαρινό εξάμηνο ακαδημαϊκού έτους 2009-2010 και χειμερινό εξάμηνο ακαδημαϊκού έτους 2010-2011 (συνολικά 31 πιστωτικές μονάδες):

Από το Π.Μ.Σ «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας»:

- Επιδημιολογία (βαθμός: 9)
- Επείγουσα Φροντίδα (βαθμός: 10)
- Μεθοδολογία Έρευνας (βαθμός: 8)
- Ποιότητα Φροντίδας Υγείας (βαθμός: 10)
- Πολιτική Υγείας (βαθμός: 9)
- Βιοστατιστική (βαθμός: 9)
- Ψυχοβιολογία (βαθμός: 10)
- Βιοϊατρική Επικοινωνία (βαθμός: 10)
- Συμπληρωματικές Μέθοδοι Θεραπείας (βαθμός: 9)

Από το Π.Μ.Σ «Κλινικές Εφαρμογές Μοριακής Ιατρικής»:

- Βιοπληροφορική/Βιοστατιστική (βαθμός: 9)
- Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ – Σεπτέμβριος 2011

Βραβεία-Διακρίσεις:

- Χρηματικά βραβεία από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.) για κάθε έτος σπουδών στο τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων του Τ.Ε.Ι Λάρισας
- Ελληνική Δημοκρατία. Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων. Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.). «ΑΙΕΝ ΑΡΙΣΤΕΥΕΙΝ». Βραβείο προγράμματος 1996-97 για τη διάκριση στις σπουδές και το ήθος κατά το ακαδημαϊκό έτος 1995-96 (Γ^ο ΕΤΟΣ) φοιτήσεως στο Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων Τ.Ε.Ι. Λάρισας. Αθήνα Ιούλιος 1998

Ξένες γλώσσες:

- Πολύ καλή γνώση της Αγγλικής γλώσσας (πτυχίο First Certificate in English του Πανεπιστημίου του Cambridge)
- Γνώση της Γαλλικής γλώσσας

Η/Υ:

Γνώση χειρισμού MS Windows, MS Word, MS Excel, MS Powerpoint, Internet (Πιστοποιητικό παρακολούθησης μαθημάτων Η/Υ στην ενότητα WORD – POWERPOINT από τον Ιατρικό Σύλλογο Θεσσαλονίκης. Ιούνιος 2004)

Στρατιωτική θητεία:

Θητεία 23 μηνών ως δόκιμος έφεδρος αξιωματικός. Ιούλιος 1999 – Ιούνιος 2001

Εργασιακή εμπειρία:

- Διορισμός μέσω Α.Σ.Ε.Π (Ανώτατο Συμβούλιο Επιλογής Προσωπικού) και υπηρετήση σε οργανική θέση Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ (Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ). Ιούνιος 2002 - Ιούνιος 2005
- Τοποθέτηση και υπηρετήση σε θέση Υπεράριθμου Ειδικευόμενου Ιατρού (με εξαετή εκπαιδευτική άδεια από την υπηρεσία μου (Νόμος 3252/2004 για μόνιμους δημοσίους υπαλλήλους με πτυχίο ιατρικής)) για τα 2 έτη Παθολογίας στο Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ (Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Α.Π.Θ) (Β'ΠΠ). Ιούνιος 2005 – Ιούνιος 2007
- Τοποθέτηση και υπηρετήση σε θέση Υπεράριθμου Ειδικευόμενου Ιατρού για τα 4 έτη Γαστρεντερολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Π.Θ). Αύγουστος 2007 – Αύγουστος 2011
- Μετά τη λήξη της εκπαιδευτικής αδείας και την απόκτηση του τίτλου της ειδικότητας, υπηρετήση στο Γαστρεντερολογικό τμήμα της Β'ΠΠ στο Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ με συμμετοχή στο κλινικό έργο, στο πρόγραμμα των ενδοσκοπήσεων (συμπεριλαμβανομένων πιο επεμβατικών πράξεων και ERCP) και στο Γαστρεντερολογικό-Ηπατολογικό εξωτερικό ιατρείο, ενώ εκκρεμούσε αίτησή μου για μετάταξη σε θέση Επιμελητή Β'

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ του Εθνικού Συστήματος Υγείας (Ε.Σ.Υ) (Νόμος 3918/2011 για μόνιμους δημοσίους υπαλλήλους οι οποίοι έχουν πτυχίο ιατρικής και απέκτησαν ειδικότητα με εκπαιδευτική άδεια κατά τα προβλεπόμενα ... του ν.3252/2004). Σεπτέμβριος 2011 – Δεκέμβριος 2013

- Μετάταξη σε θέση Επιμελητή Β' ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ στο Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ και τοποθέτηση στη Β'ΠΠ. Ιανουάριος 2014 – σήμερα

Εκπαιδευτικό έργο:

- Μαθήματα στο θάλαμο, σε 5ετείς και δετείς φοιτητές της Ιατρικής σχολής του Α.Π.Θ κατά τη διάρκεια της κλινικής τους άσκησης στη Β'ΠΠ. Ιούνιος 2005 – Ιούνιος 2007
- Μαθήματα στο θάλαμο, σε 3ετείς, 5ετείς και δετείς φοιτητές της Ιατρικής σχολής του Α.Π.Θ κατά τη διάρκεια της κλινικής τους άσκησης στη Β'ΠΠ. Σεπτέμβριος 2011 – σήμερα
- Μαθήματα αμφιθεάτρου, σε 3ετείς, 5ετείς και δετείς φοιτητές της Ιατρικής σχολής του Α.Π.Θ. Σεπτέμβριος 2011 – σήμερα
- Μάθημα αμφιθεάτρου στο 1ο Θερινό Σχολείο Εσωτερικής Παθολογίας, που διοργάνωσε η Β'ΠΠ, για φοιτητές Ιατρικής και νέους ιατρούς (Ιούλιος - Αύγουστος 2013) με θέμα: «Οξεία παγκρεατίτιδα»
- Μάθημα αμφιθεάτρου στο 2ο Θερινό Σχολείο Εσωτερικής Παθολογίας, που διοργάνωσε η Β'ΠΠ, για φοιτητές Ιατρικής και νέους ιατρούς (Ιούλιος - Αύγουστος 2014) με θέμα: «Οξεία παγκρεατίτιδα»

Ομιλίες:

- Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Γ.Ν.Θ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ. Ομιλία στα πλαίσια των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων της Β'ΠΠ του ακαδημαϊκού έτους 2011-2012 με θέμα: «Καρκίνος παχέος εντέρου – Σύνδρομα οικογενούς πολυποδίασης: επίπτωση, προδιαθεσικοί παράγοντες, πρόληψη». Θεσσαλονίκη Μάιος 2012

- Γηριατρική και Γεροντολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος. Ομιλία στα πλαίσια της συνεχούς Ιατρικής Μετεκπαίδευσης στη Γηριατρική και Γεροντολογία με θέμα: «**Ισχαιμική κολίτιδα**». Θεσσαλονίκη Νοέμβριος 2012
- Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία. Τμήμα Βορείου Ελλάδος «Μακεδονία». Ομιλία στα πλαίσια των Μηνιαίων Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του έτους 2013 με θέμα: «Προγνωστικοί δείκτες οξείας παγκρεατίτιδας». Θεσσαλονίκη Φεβρουάριος 2013
- Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Γ.Ν.Θ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ. Ομιλία στα πλαίσια των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων της Β'ΠΠ του ακαδημαϊκού έτους 2012-2013 με θέμα: «**Ισχαιμική κολίτιδα**». Θεσσαλονίκη Μάρτιος 2013
- Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία. Τμήμα Βορείου Ελλάδος «Μακεδονία». Ομιλία στα πλαίσια των Μηνιαίων Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του έτους 2014 με θέμα: «Αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού-Αίτια-Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί». Θεσσαλονίκη Μάρτιος 2014
- Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Γ.Ν.Θ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ. Ομιλία στα πλαίσια των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων της Β'ΠΠ του ακαδημαϊκού έτους 2013-2014 με θέμα: «Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά». Θεσσαλονίκη Απρίλιος 2014
- Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Γ.Ν.Θ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ. Ομιλία στα πλαίσια των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων της Β'ΠΠ του ακαδημαϊκού έτους 2014-2015 με θέμα: «Κοιλιοκάκη: Διάγνωση & Θεραπεία». Θεσσαλονίκη Ιανουάριος 2015

Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

- Τσίκουλας Ι., Ζαφειρίου Δ., Δουλιανάκη Ε., Λαλάτσης Ι., **Τσιμπερίδης Α.** Ελεύθερη ανακοίνωση στο 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κρήτη Ιούνιος 2001. Θέμα: «ΣΤΑΣΗ ΕΦΗΒΩΝ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ».

- Α.Χ. Μανωλάκης, Α.Ν. Καψωριτάκης, Α. Γεροβασίλη, Μ. Σάτρα, Ε.Κ. Τιάκα, Κ. Οικονόμου, Α. Κυριτσάκα, **Α. Τσιμπερίδης**, Ν. Βαμβακόπουλος, Σ. Π. Ποταμιάνος. Γονιδιακοί πολυμορφισμοί των Toll-like receptor-2 και -4 σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους. *Annals of Gastroenterology* 2009; 22: 24
- Α.Τσικούρας, Α. Μανωλάκης, Α. Καψωριτάκης, Η. Τσιομπανίδης, **Α. Τσιμπερίδης**, Κ. Οικονόμου, Σ. Ποταμιάνος. Ηπατοσπληνικό Τ-λέμφωμα σε ασθενή με νόσο Crohn υπό αγωγή με infliximab-πρώτη περίπτωση στην Ελλάδα. *Annals of Gastroenterology* 2009; 22: 32
- Α. C. Manolakis, Α.Ν. Kapsoritakis, Α. Gervassili, Μ. Satra, Ε.Κ. Tiaka, Κ. Oikonomou, Α. Kyritsaka, **Α. Tsiberidis**, Ν. Vamvakopoulos, S.P Potamianos. Gene polymorphisms of Toll-like receptor-2 and -4 in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2009; 58 (Suppl II): A314
- Κ.Α Οικονόμου, Α.Ν. Kapsoritakis, Α.Ι. Kapsoritaki, Α. C Manolakis, Α.Δ. Tsikouras, F.D. Tsiopoulos, **Α.Γ. Tsimperidis**, Α.Κ. Psychos, Ε.Α Tsiompanidis, S.P. Potamianos. Critical role of angiogenin, angiopoietin 1 and 2, epidermal growth factor and endostatin in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010; 4 (Issue 1): S17
- Κ. Οικονόμου, Α. Καψωριτάκης, Α. Καψωριτάκη, Α. Μανωλάκης, **Α. Τσιμπερίδης**, Φ. Τσιόπουλος, Η. Τσιομπανίδης, Α. Ψύχος, Σ. Ποταμιάνος. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (Ι.Φ.Ν.Ε). Λεμεσός Μάιος 2010. Θέμα: «Ο ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (EGF) ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ».
- Α. Μανωλάκης, Α. Καψωριτάκης, Π. Γεωργούλιας, Ε. Τιάκα, Κ. Οικονόμου, Β. Βαλοτάσιου, Γ. Χριστοδουλίδης, **Α. Τσιμπερίδης**, Ν. Μαγαλιού, Κ. Ανδριτσόπουλος, Σ. Ποταμιάνος. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (Ι.Φ.Ν.Ε). Λεμεσός Μάιος 2010. Θέμα: «α2-

HEREMANS-SCHMID ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΙΝΗ (ΦΕΤΟΥΙΝΗ Α): ΕΝΑΣ ΝΕΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ;».

- Κ. Οικονόμου, Α. Καψωριτάκης, **Α. Τσιμπερίδης**, Ν. Μαγαλιού, Κ. Ανδριτσόπουλος, Α. Μανωλάκης, Φ. Τσιόπουλος, Η. Τσιομπανίδης, Α. Ψύχος, Σ. Ποταμιάνος. Ngai (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) νέος διαγνωστικός δείκτης και δείκτης ενεργότητας της νόσου στις ΙΦΕΝ; *Annals of Gastroenterology* 2010; 23 (Suppl): 42
- Α. Μανωλάκης, Α. Καψωριτάκης, Π. Γεωργούλιας, Γ. Χριστοδουλίδης, Ε. Τιάκα, **Α. Τσιμπερίδης**, Φ. Τσιόπουλος, Κ. Οικονόμου, Ν. Μαγαλιού, Κ. Ανδριτσόπουλος, Β. Βαλοτάσιου, Σ. Ποταμιάνος. Η φετουίνη Α ως δείκτης για τη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με αιμορραγικές διάρροιες: ελκώδης, ισχαιμική κολίτιδα και καρκίνος παχέος εντέρου. *Annals of Gastroenterology* 2010; 23 (Suppl): 10 (Βραβευθείσα με έπαινο από την Επιτροπή Υποτροφιών και Βράβευσης Εργασιών της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας)
- Κ. Οικονομου, Α. Kapsoritakis, F. Tsiopoulos, **A. Tsimperidis**, Ν. Magaliou, Κ. Andritsopoulos, Α. Manolakis, Ι. Tsiompanidis, Α. Psychos, S. Potamianos. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A potential biomarker in IBD. *Journal of Crohn's & Colitis* 2011; 5 (Issue 1): S26
- Α. Μανωλάκης, Α. Καψωριτάκης, Φ. Τσιόπουλος, Κ. Οικονόμου, Ε. Τιάκα, **Α. Τσιμπερίδης**, Η. Τσιομπανίδης, Α. Ψύχος, Σ. Ποταμιάνος. Η ελκώδης κολίτιδα ως παρανεοπλασματική εκδήλωση σε αιματολογικά «κακοήγη» νοσήματα. *Annals of Gastroenterology* 2011; 24 (Suppl): 45
- Π. Αγοραστού, Σ. Αναστασιάδης, Ε. Θεοχαρίδου, Μ. Τουλουμτζή, Ε. Γαβαλάς, **Α. Τσιμπερίδης**, Ν. Γραμματικός, Ο. Γιουλεμέ. Πρόδρομα αποτελέσματα μελέτης της φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. *Annals of Gastroenterology* 2013; 26 (Suppl): 44

- Ε. Γαβαλάς, Δ. Ταραμπουλούς, Β. Ηλιοπούλου, Α. Αργυρού, **A. Τσιμπερίδης**, Ν. Γραμματικός, Ο. Γιουλεμέ. Μελέτη συσχέτισης της συχνότητας της *H. Pylori* λοίμωξης στα έλκη ανωτέρου πεπτικού σε σχέση με τη χρονική περίοδο διάγνωσης. *Annals of Gastroenterology* 2014; 27 (Suppl): 26
- Μ. Κατσαρός, Ε. Γαβαλάς, Δ. Ταραμπουλούς, Ν. Γραμματικός, **A. Τσιμπερίδης**, Κ. Σουφλέρης, Ο. Γιουλεμέ. Η χρησιμότητα του εύρους κατανομής του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων-RDW-ως δείκτη φλεγμονής στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. *Annals of Gastroenterology* 2014; 27 (Suppl): 39
- Σ. Αναστασιάδης, Σ. Παγκουρέλιας, Ε. Γαβαλάς, Ε. Θεοχαρίδου, Σ. Καραμπάτσου, **A. Τσιμπερίδης**, Ν. Γραμματικός, Ο. Γιουλεμέ. Συσχέτιση δεικτών καρδιακής λειτουργίας με την νεφρική και την επινεφριδική λειτουργία σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. *Annals of Gastroenterology* 2014; 27 (Suppl): 49
- Αποστολή περίληψης (ως αναρτημένη ανακοίνωση) που έγινε δεκτή στο Digestive Disease Week (DDW) 2015. Ουάσιγκτον D.C. Μάιος 2015. Θέμα: «The Role of Hypercoagulability in Ischemic Colitis». **Tsimperidis Achilleas G.**, Kapsoritakis Andreas, Linardou Ioanna A., Psychos Athanassios K., Papageorgiou Athanassios A., Potamianos Spyros P.

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά:

Achilleas G. Tsimperidis, Andreas N. Kapsoritakis, Ioanna A. Linardou, Athanassios K. Psychos, Athanassios A. Papageorgiou, Nikos C. Vamvakopoulos, Despina S. Kyriakou, Spyros P. Potamianos. The Role of Hypercoagulability in Ischemic Colitis. *Scand J Gastroenterol* 2015 Feb 5:1-8. [Epub ahead of print]

Συμμετοχή σε επιστημονικές εταιρείες:

- Τακτικό μέλος της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας (Ε.Γ.Ε)
- Τακτικό μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος (Ε.Ε.Μ.Η)

"ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ"

ΑΧΙΛΛΕΑΣ Γ. ΤΣΙΜΠΕΡΙΔΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Σπυρίδων Ποταμιάνος**, Αναπληρωτής Καθηγητής
Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
(Επιβλέπων)
2. **Δρ. Ανδρέας Καψωριτάκης**, Αναπληρωτής Καθηγητής
Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Νικόλαος Βαμβακόπουλος**, Καθηγητής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Σκοπός: Εκτίμηση εργαστηριακών ευρημάτων (συμπεριλαμβανομένων εξετάσεων θρομβοφιλίας, λιπιδαιμικού και ανοσολογικού προφίλ) καθώς και καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών ασθενών με ισχαιμική κολίτιδα (ΙΚ).

Μέθοδοι: Εκτιμήθηκαν εργαστηριακές παράμετροι σε 56 ασθενείς με ΙΚ και έγινε σύγκριση των ευρημάτων με ομάδα 44 μαρτύρων, που περιελάμβανε άτομα με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΙΚ. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν: Γενική αίματος, έλεγχος πηκτικότητας, ινωδογόνο, βιοχημικό, λιπιδαιμικό και ανοσολογικό προφίλ. Όσον αφορά στους παράγοντες θρομβοφιλίας: πρωτεΐνη C (PC), πρωτεΐνη S (PS), αντιθρομβίνη (AT), αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR), αντιπηκτικό λύκου (LA) και γενετικοί παράγοντες όπως: η μετάλλαξη G1691A του παράγοντα V (FV Leiden), η μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης, οι μεταλλάξεις C677T & A1298C του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφολικής ρεδοукτάσης (MTHFR) και οι 5G/4G & 4G/4G πολυμορφισμοί του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1).

Αποτελέσματα: Κύρια συμπτώματα κατά την εισαγωγή ήταν: κοιλιακό άλγος (82.1%) και διάρροια με αιμορραγική πρόσμιξη (80.4%). Καταπληξία (συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 19.6%. Συχνότερες εντοπίσεις της νόσου ήταν το ορθοσιγμοειδές (42.9%) και η σπληνική καμπή (30.4%), με τη συχνότητα της εκτεταμένης μορφής και της προσβολής του δεξιού κόλου να προσεγγίζουν το 25% και 1.8% αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν 5.6 ± 2.88 ημέρες. Από τους 56 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα μας μόνο τρεις χρειάστηκαν χειρουργική θεραπεία και ένας κατέληξε λόγω της νόσου.

Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων είχε την τάση να είναι μικρότερος στην ομάδα της ΙΚ ($p = .080$) με την λεμφοπενία (< 1200/μl) να είναι συχνότερη στην ομάδα αυτή ($\chi^2(2) = 7.925, p = .019$). Στην ίδια ομάδα ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν μεγαλύτερος και ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) μικρότερος ($p = .0005$ και $p = .039$, αντίστοιχα). Η υπονατρίαμία ($Na < 136$ mmol/l) ήταν, επίσης, συχνότερη στην ομάδα της ΙΚ 19.6% vs 4.5% ($\chi^2(2) = 7.133, p = .028$). Επίπεδα της HDL > 40 mg/dl ήταν

σημαντικά πιο συχνά στους άνδρες ασθενείς σε σχέση με τους άνδρες μάρτυρες 76.9% vs 35.7% ($\chi^2(1)= 6.034$, $p=.014$), ενώ στις γυναίκες επίπεδα > 50 mg/dl είχαν την τάση να είναι πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών, 60.0% vs 28.6% ($\chi^2(1)= 3.548$, $p= .060$). Οι τιμές της APOB ήταν χαμηλότερες ($p = .028$) στην ομάδα της ΙΚ. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και στις τιμές των PT και aPTT ($p = .0005$, για κάθε μεταβλητή). Παράταση του PT (> 14 sec) παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΙΚ, 67.9% vs 18.2% ($\chi^2(1)= 24.478$, $p= .0005$), ενώ στην ίδια ομάδα καταγράφηκε και παράταση του aPTT (> 35 sec), 10.7% vs 4.5%, αντίστοιχα, όχι όμως στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς συγκρινόμενοι με τους μάρτυρες είχαν υψηλή επίπτωση ανεπάρκειας PC & AT ($p= .003$, FET & $\chi^2(1)= 4.786$, $p= .029$, αντίστοιχα), όπως, επίσης, και υψηλά ποσοστά αντίστασης στη δράση της APC ($p = .030$, FET) και παρουσίας LA ($p = .037$, FET). Επιπρόσθετα, στην ομάδα της ΙΚ τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου (>440 mg/dl) ήταν συχνότερα ($\chi^2(1)= 15.426$, $p= .0005$). Τέλος, οι ομοζυγώτες για τις μεταλλάξεις A1298C & C677T του γονιδίου της MTHFR ήταν περισσότεροι στην ομάδα των ασθενών ($\chi^2(2)= 5.582$, $p = .061$ & $\chi^2(2)= 1.291$, $p= .525$, αντίστοιχα) ενώ, η επίπτωση των πολυμορφισμών 5G/4G & 4G/4G του γονιδίου του PAI-1 ήταν σημαντικά αυξημένη στην ίδια ομάδα, σε αντίθεση με τον φυσιολογικό γονότυπο ($\chi^2(2)= 6.973$, $p = .031$). Δεν προέκυψαν σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά στο ηλικίο ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (N/L), στις εξετάσεις αυτοανοσίας καθώς και στις υπόλοιπες παραμέτρους που εξετάστηκαν.

Έγινε πολυπαραγοντική μελέτη για να καθοριστεί η επίδραση των λιπιδίων και των παραγόντων που προάγουν την θρόμβωση στην ΙΚ. Αύξηση των επιπέδων της HDL σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ΙΚ (OR 1.119; 95% CI 1.039-1.204) και αύξηση των επιπέδων της APOB με μείωση της πιθανότητας για ΙΚ (OR 0.948; 95% CI 0.916-0.981). Επιπλέον, άτομα με τον πολυμορφισμό 5G/4G είναι 12.29 φορές πιο πιθανό να εκδηλώσουν ΙΚ σε σχέση με άλλους που δεν φέρουν τον πολυμορφισμό (OR 12.29; 95% CI 2.26-67.00). Για κάθε μονάδα μείωσης της τιμής της APCR η πιθανότητα για ΙΚ αυξάνεται κατά 11.24 φορές (OR 11.24; 95% CI 1.43-90.91), ενώ η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας για ΙΚ (OR 1.013; 95% CI 1.003-1.023). (FET: Fischer's Exact Test, OR: Odds ratio, CI: Confidence intervals)

Συμπεράσματα: Από την μελέτη αυτή φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΙΚ, συγκρινόμενοι με άτομα που έχουν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΙΚ, έχουν ένα υπόβαθρο υπερπηκτικότητας, κληρονομικής και επίκτητης. Παρόλο, που ονομάζεται «ισχαιμική», η αιτιολογία και παθοφυσιολογία της φαίνεται να διαφοροποιούνται από την ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ). Τα αιμοπετάλια στους ασθενείς με ΙΚ, φαίνεται να λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο σε σχέση με αυτά στην ΚΑΝ και είναι πιθανώς ενεργοποιημένα. Επίσης, στους ασθενείς με ΙΚ, ενδεχομένως, να υπάρχει χρόνια, υποκλινική ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ. Τέλος, η αυτοανοσία δεν φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στην αιτιολογία και παθοφυσιολογία της ΙΚ.

Abstract

Objectives: Evaluation of laboratory findings (including tests for thrombophilia, lipid and autoimmunity profile) as well as, recording clinical characteristics from 56 cases of ischemic colitis (IC).

Methods: Laboratory tests were evaluated in 56 cases of IC and the findings were compared with a group of 44 controls, individuals with known predisposing factors of IC but no evidence of the disease. Parameters measured were: Complete blood count, fibrinogen, coagulation, biochemical, lipidemic and autoimmune profile. Regarding to thrombophilic factors; protein C (PC), protein S (PS), antithrombin (AT), resistance to activated protein C (APCR), lupus anticoagulant (LA) and genetic factors such as, factor V G1691A mutation (FV Leiden), prothrombin 20210G/A mutation, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T & A1298C mutations and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 5G/4G & 4G/4G polymorphisms.

Results: Main presenting symptoms were: abdominal pain (82.1%) and bloody diarrhea (80.4%). Shock (systolic pressure < 90 mmHg) was observed in 19.6%. The most common disease locations were rectosigmoid (42.9%) and splenic flexure (30.4%), while the prevalence of the extensive form (involving more than 1 of the other two locations) and right colon involvement were 25% and 1.8%, respectively. The mean duration of hospitalization was 5.6 ± 2.88 days. Of the 56 patients only three needed surgical treatment and one, eventually, died as a result of the disease. The absolute lymphocyte count had a tendency to be lower in the IC group ($p = .080$) with lymphopenia ($< 1200/\mu\text{l}$) most prevalent ($\chi^2(2) = 7.925$, $p = .019$). The platelet count was higher and the mean platelet volume (MPV) lower in the IC group ($p = .0005$ and $p = .039$, respectively). Hyponatremia ($\text{Na} < 136 \text{ mmol/l}$) was more common in the IC group 19.6% vs 4.5% ($\chi^2(2) = 7.133$, $p = .028$). HDL cholesterol levels $> 40 \text{ mg/dl}$ were significantly more common in male patients than in male controls 76.9% vs 35.7% ($\chi^2(1) = 6.034$, $p = .014$), while in females, levels $> 50 \text{ mg/dl}$ tended to be more prevalent in the IC group, 60.0% vs 28.6% ($\chi^2(1) = 3.548$, $p = .060$). The values of apolipoprotein B (APOB) were lower ($p = .028$) in the same group. Significant difference was noted in the values of PT and aPTT ($p = .0005$ for each parameter). Prolongation of PT ($> 14 \text{ sec}$) was most commonly observed in IC patients 67.9% vs 18.2% ($\chi^2(1) = 24.478$, $p = .0005$), while prolongation of aPTT ($> 35 \text{ sec}$) was 10.7% vs 4.5%, respectively, but not significant. Patients compared to controls seem to have high prevalence of PC and AT deficiencies ($p = .003$, FET & $\chi^2(1) = 4.786$, $p = .029$, respectively), as well

as elevated percentages of resistance to the action of APC ($p = .030$, FET) and presence of LA ($p = .037$, FET). Additionally, high fibrinogen levels (>440 mg/dl) were significantly more common in the IC group ($\chi^2(1) = 15.426$, $p = .0005$). Finally, homozygotes for MTHFR A1298C & C677T mutations tended to be more in the patients group ($\chi^2(2) = 5.582$, $p = .061$ & $\chi^2(2) = 1.291$, $p = .525$, respectively) while, the prevalence of 5G/4G & 4G/4G PAI-1 gene polymorphisms were significantly elevated in the same group, in contrast to the wild type ($\chi^2(2) = 6.973$, $p = .031$). No significant results arose from the neutrophils to lymphocytes ratio (N/L), the autoimmunity tests and the rest of the parameters tested.

Multivariate analysis was performed to determine the effects of lipids and prothrombotic factors in IC. Increased HDL levels were associated with an increased likelihood of exhibiting IC (OR 1.119; 95% CI 1.039-1.204) and increased APOB levels were associated with a reduced probability of IC (OR 0.948; 95% CI 0.916-0.981). Furthermore, individuals with 5G/4G polymorphism were 12.29 times more likely to exhibit IC than others without the polymorphism (OR 12.29; 95% CI 2.26-67.00). For each unit reduction in the APCR the odds of having IC increases by a factor of 11.24 (OR 11.24; 95% CI 1.43-90.91), while increased fibrinogen levels were associated with an increased probability of IC (OR 1.013; 95% CI 1.003-1.023). (FET: Fischer's Exact Test, OR: Odds ratio, CI: Confidence intervals)

Conclusion: This study suggests that in IC patients, compared to individuals with known predisposing factors for IC, there is a background of hypercoagulability, both hereditary and acquired. IC, although, called "ischemic" seems to be differentiated from the cardiovascular disease (CVD). Platelets in these patients, seem, to function in a different way than in CVD and are possibly activated. Patients with IC seem to have a chronic, subclinical vitamin K deficiency. Autoimmunity has no role in the aetiology and pathophysiology of IC.

Πίνακας περιεχομένων

Θέμα διατριβής: «Μελέτη ασθενών με ισχαιμική κολίτιδα».....	23
A. Γενικό μέρος.....	23
1. Εισαγωγή.....	23
2. Ιστορική αναδρομή	24
3. Επιδημιολογία	25
4. Αίτια	41
5. Ταξινόμηση (κλινικές μορφές)	50
6. Εντόπιση	52
7. Παθογένεση.....	53
7.1 Ανατομία σπλαχνικής κυκλοφορίας-Αιμάτωση παχέος εντέρου	53
7.2 Παράπλευρη κυκλοφορία- Αναστομώσεις	56
7.3 Ανατομικές Παραλλαγές	58
7.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί.....	60
7.5 Διατοιχωματική βλάβη	63
7.6 Βλεννογονική και τοιχωματική αλλοίωση	65
8. Συμπτωματολογία - Κλινικά χαρακτηριστικά	66
9. Διαφορική διάγνωση.....	70
10. Διάγνωση.....	71
10.1 Απεικονιστικές εξετάσεις.....	72
10.2 Εργαστηριακοί δείκτες	81
10.3 Κολονοσκόπηση	82

10.4 Ιστολογική εξέταση (Βιοψία)	85
11. Θεραπεία.....	87
12. Πρόγνωση	96
B. Ειδικό μέρος	100
1. Υλικά και Μέθοδοι.....	100
1.1 Ασθενείς-Μάρτυρες	100
1.2 Εργαστηριακές εξετάσεις	104
Συλλογή δειγμάτων αίματος.....	104
2. Στατιστική ανάλυση	107
3. Αποτελέσματα.....	108
3.1 Εξετάσεις ρουτίνας-Ανοσολογικές εξετάσεις.....	110
3.2 Παράγοντες θρόμβωσης-Θρομβοφιλίας	114
4. Συζήτηση	119
Βιβλιογραφία.....	146

Θέμα διατριβής: «Μελέτη ασθενών με ισχαιμική κολίτιδα»

A. Γενικό μέρος

1. Εισαγωγή

Η ισχαιμική κολίτιδα (ΙΚ) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Boley και συν.¹ το 1963. Είναι ο πιο συχνός τύπος ισχαιμίας του εντέρου και είναι, συνήθως, αποτέλεσμα της οξείας αλλά και, συχνά, της χρόνιας απόφραξης στη ροή του αίματος των αρτηριών που τροφοδοτούν το παχύ έντερο.

Ευθύνεται για 1 στις 1000 εισαγωγές στο νοσοκομείο. Ωστόσο, η επίπτωση του νοσήματος είναι υποεκτιμημένη επειδή πολλά περιστατικά ήπιας συμπτωματολογίας μπορούν να διαφύγουν και άλλα διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή λοιμώδης κολίτιδα. Η ΙΚ εκδηλώνεται με ένα εύρος βλαβών και κλινικών χαρακτηριστικών ενώ θεωρείται νόσημα της τρίτης ηλικίας. Αφορά κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς, άνω των 60 ετών, με διάχυτη βλάβη των μικρών αγγείων και ποικίλου βαθμού συνοσηρότητα, αν και μπορεί να προσβληθούν και νεώτερες ηλικίες.² Οι ασθενείς παραπονούνται για κοιλιακό άλγος εντοπιζόμενο, συνήθως, στο αριστερό πλάγιο της κοιλιάς

συννοδευόμενο από ευαισθησία και αιμορραγική διάρροια. Η βαριά ισχαιμία μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση του εντέρου και διάτρηση, που οδηγεί σε οξεία κοιλία και καταπληξία ενώ συχνά συνοδεύεται από γαλακτική οξέωση. Παρόλο που η αξονική τομογραφία μπορεί να αναδείξει διαγνωστικά ευρήματα, η κολονοσκόπηση θεωρείται η εξέταση εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση.

Η υποστηρικτική αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, εντερική ανάπαυση (bowel rest), βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενή, αποφυγή αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων και χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής θα οδηγήσουν σε κλινική βελτίωση τις επόμενες 24 με 48 ώρες την πλειοψηφία των ασθενών. Η κατάσταση υφίεται πλήρως με συντηρητική θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά η αργοπορημένη διάγνωση καθώς και η βαριά ισχαιμία σχετίζονται με υψηλά ποσοστά επιπλοκών και θανάτου. Επίσης, όταν η διακοπή της αιματικής ροής στο έντερο είναι μεγαλύτερου βαθμού ή περισσότερο παρατεταμένη, το προσβεβλημένο τμήμα μπορεί να χρειαστεί να αφαιρεθεί χειρουργικά.³

2. Ιστορική αναδρομή

Η ΙΚ ή αγγειακή νόσος του παχέος εντέρου, είναι γνωστή για περισσότερο από 100 χρόνια. Αρχικά, η κατάσταση αυτή

θεωρήθηκε ισοδύναμη του «εμφράγματος» του εντέρου ως αποτέλεσμα της τυχαίας απολίνωσης αρτηριακών στελεχών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Οι Shaw & Green⁴ το 1953 ανέφεραν επεισόδιο εντερικού «εμφράγματος» μετά από απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας σε επέμβαση εκτομής τμήματος παχέος εντέρου για καρκίνωμα.

Παρόλο που ήταν γνωστό ότι περιστασιακά κάποιος ασθενής θα εμφάνιζε μια τέτοια καλοήγη κατάσταση μετά από παρόμοιες αρτηριακές απολινώσεις, μόλις το 1963 ο Boley και οι συνεργάτες του ανέφεραν 5 περιστατικά ασθενών με μία νόσο που ονομάστηκε «αναστρέψιμη αγγειακή απόφραξη του κόλου», δίνοντας έμφαση στην ελαφριά μορφή της νόσου.¹

Το 1966 ο Marston και οι συνεργάτες του⁵ ανέφεραν 16 περιστατικά ασθενών που εκδήλωσαν 3 στάδια μιας αυτομάτου ενάρξεως νόσου, που ονόμασαν ΙΚ. Οι ίδιοι τότε ταξινόμησαν τη νόσο σε 3 μορφές: την παροδική, την στενωτική και την γαγγραινώδη ενώ ορίστηκε σαν μια «αναστρέψιμη κατάσταση που προκαλείται από απόφραξη στη ροή του αίματος στον εντερικό βλεννογόνο χωρίς εμφανή απόφραξη της κύριας αρτηρίας».

3. Επιδημιολογία

Οι πληροφορίες για την επιδημιολογία της ΙΚ που υπάρχουν σε παγκόσμια κλίμακα δεν θεωρούνται πολύ αξιόπιστες και

φαίνεται να υπάρχει δυσκολία στον καθορισμό της πραγματικής επίπτωσης της νόσου. Η συχνότητά της θεωρείται υποεκτιμημένη και αυτό διότι αρκετές ήπιες βαρύτητας ισχαιμικές κολίτιδες συνήθως δεν καταγράφονται, ενώ η διάγνωση μπορεί να διαλάθει ακόμη και σε υποψιασμένους κλινικούς ιατρούς με υψηλού κινδύνου ασθενείς. Επίσης, σε αρκετές περιπτώσεις τίθεται λάθος διάγνωση αφού θεωρούνται φλεγμονώδεις εντεροπάθειες ή λοιμώδεις κολίτιδες.⁶ Μελέτες όπου καταδεικνύεται η επίπτωση στον γενικό πληθυσμό και σε ειδικές ομάδες ασθενών συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες (πίνακες 1 & 2, αντίστοιχα).

Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τέσσερις μελέτες που αφορούν στον γενικό πληθυσμό:

Πίνακας 1α⁷: Η επίπτωση της ΙΚ σε μελέτες στο γενικό πληθυσμό.

Αναφορά	Πληθυσμός	n	Χρονική περίοδος	Follow-up	Καθορισμός περιστατικού
Loftus et al.	Olmsted County	NR	1/1/76-31/12/98	NR	Ενδοσκοπικά ή ακτινολογικά ευρήματα (πιθανό) ή ιστολογικά (βέβαιο)
Cole et al.	US HMO	1% των μελών	1/95-12/99	NR	Ζητήθηκαν δεδομένα για διαγνώσεις, επεμβάσεις και φάρμακα. Εκτιμήθηκαν βάσει πινάκων.
Davis et al.	UK GPRD	430.574	1/87-12/00	1.275.955 ανθρωποέτη	Διαγνωστικοί κώδικες READ και OXNIS για ΙΚ σε ασθενείς χωρίς ΧΑΠ.
Davis et al.	US HMO >40 έτη	15.864	1/1/97-30/6/01	18.025,45 ανθρωποέτη	Διάγνωση αγγειακής ανεπάρκειας (ICD9 κωδικός 557) εντός 3 μηνών από κολονοσκόπηση, κολεκτομή ή ιστολογική εξέταση του εντέρου σε ασθενείς χωρίς ΧΑΠ. Ελάχιστο 12 μηνών στο πρόγραμμα υγείας.

Πίνακας 1β⁷: Η επίπτωση της ΙΚ σε μελέτες στο γενικό πληθυσμό.

Αναφορά	Αριθμός περιστατικών	Γυναίκες (%)	Μέση (έτη)	ηλικία	Επίπτωση 100.000 ανθρωποέτη
Loftus et al.	173	64	70,6 ⁺		9,9 [*]
Cole et al.	~90% από 714	NR	NR		Άνδρες:5 [*] Γυναίκες:9 [*]
Davis et al.	57	61,4	75,1		4,47 (95% CI, 3,38-5,79)
Davis et al.	8	55	60-64 ⁺		44 (95% CI, 19-87)

CI: confidence interval, GPRD: General Practice Research Database, HMO: health maintenance organization, ICD9: International Classification of Diseases, Ninth Revision, NR: not reported, OXNIS: Oxford Medical Indexing System, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

⁺ Αναφερόμενη μέση ηλικία των περιστατικών

^{*} Επίπτωση προσαρμοσμένη σε ηλικία, φύλο και ημερολογιακό έτος

Πίνακας 2a⁷: Η επίπτωση της ΙΚ σε μελέτες πληθυσμού με συγκεκριμένα νοσήματα (disease-specific population studies)

Αναφορά	Νόσημα	n	Χρονική περίοδος	Follow-up	Καθορισμός περιστατικού
Miller et al.	IBS σε US HMO	6111	3/00-31/12/00	Μέσος όρος: 161 ημέρες	ICD9 κωδικός 557, μέσα σε 3 μήνες από τη κολονοσκόπηση ή κολεκτομή. Εκτιμήθηκαν από αρχεία.
Cole et al.	IBS σε US HMO	87.449	1/95-12/99	NR	Ζητήθηκαν δεδομένα για διαγνώσεις, επεμβάσεις και φάρμακα. Εκτιμήθηκαν βάσει πινάκων.
Davis et al.	ΧΑΠ σε UK GPRD	59.434	1/87-12/00	184.652 ανθρωποέτη	Διαγνωστικοί κώδικες READ και OXNIS για ισχ. κολίτιδα μετά την πρώτη διάγνωση ΧΑΠ.
Davis et al.	ΧΑΠ σε US HMO	15.849	1/1/97-30/6/01	19.710 ανθρωποέτη	Διάγνωση αγγειακής ανεπάρκειας του εντέρου (ICD9 κωδικός 557) εντός 3 μηνών από κολονοσκόπηση, κολεκτομή ή ιστολογική εξέταση. Ελάχιστο 12 μηνών στο πρόγραμμα υγείας.

Πίνακας 2β⁷: Η επίπτωση της ΙΚ σε μελέτες πληθυσμού με συγκεκριμένα νοσήματα (disease-specific population studies)

Αναφορά	Αριθμός περιστατικών	Γυναίκες (%)	Μέση ηλικία (έτη)	Επίπτωση ανά 100.000 ανθρωποέτη (95% CI)	RR (vs γενικού πληθυσμού) (95% CI)
Miller et al.	0	NR	NR	0 (0-341)	NR
Cole et al.	~10% από 714	NR	NR	46 στις 30 γυναίκες, στους άνδρες στον 1ο χρόνο μετά τη διάγνωση IBS	3,1† (2,1-4,6)
Davis et al.‡	17	59	73,5	9,21 (5,36-14,74)	2,16 (1,26-3,71)
Davis et al.‡	31	62	60-64◇	157 (107-223)	3,88 (1,78-8,44)

CI: confidence interval, GPRD: General Practice Research Database, HMO: health maintenance organization, ICD9: International Classification of Diseases, Ninth Revision, NR: not reported, OXNIS: Oxford Medical Indexing System, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, IBS: irritable bowel syndrome, RR: relative risk

† Επίπτωση προσαρμοσμένη σε ηλικία, φύλο και ημερολογιακό έτος.

‡ Σειρές από τον «γενικό πληθυσμό» με αντιστοιχία σε ηλικία και φύλο

◇ Αναφερόμενη μέση ηλικία

Οι Loftus και συν.⁸ μελέτησαν όλους τους κατοίκους του Olmsted County, Minnesota, USA. Δεν αναφέρεται ο συνολικός αριθμός των κατοίκων αλλά αναφέρονται 173 περιστατικά μεταξύ 1/1/1976 και 31/12/1998. Τα περιστατικά θεωρούνταν βέβαια αν υπήρχε και επιβεβαιωτική ιστολογική εξέταση ενώ πιθανά θεωρούνταν αν τα ενδοσκοπικά και ακτινολογικά ευρήματα ήταν συμβατά με τη διάγνωση της ΙΚ. Το 64% του συνόλου των περιστατικών ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία 70.6 έτη. Η επίπτωση προσαρμοσμένη στην ηλικία και το φύλο ήταν 6.1/100.000 ανθρωποέτη για τα βέβαια περιστατικά και 9.9/100.000 ανθρωποέτη για όλα (βέβαια και πιθανά).

Οι Cole και συν.⁹ εκτίμησαν το 1% του πληθυσμού ενός μεγάλου εθνικού αμερικανικού οργανισμού υγείας (US Health Maintenance Organization (HMO)). Ο συνολικός αριθμός των ατόμων δεν αναφέρεται αλλά οι ιατρικοί φάκελοί τους μελετήθηκαν από τον Ιανουάριο του 1995 μέχρι τον Δεκέμβριο του 1999. Ο καθορισμός των περιστατικών στη μελέτη αυτή έγινε με βάση δεδομένα που αφορούσαν τις διαγνώσεις, τις επεμβάσεις και τη φαρμακευτική αγωγή ενώ δεν αναφέρονται ειδικά διαγνωστικά κριτήρια. Η προσαρμοσμένη επίπτωση υπολογίστηκε σε 9 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη για τις γυναίκες και 5 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη για τους άνδρες.

Μία άλλη μελέτη, μιας μεγάλης βάσης δεδομένων στην Μ. Βρετανία (General Practice Research Database (GPRD)) όπου εκτιμήθηκαν 430.574 άτομα, χωρίς ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), από Ιανουάριο του 1987 έως Δεκέμβριο του 2000 και με μέσο όρο παρακολούθησης των στοιχείων κάθε ασθενή περί τα 5.4 έτη.¹⁰ Έγινε αντιστοίχιση των ασθενών αυτών ως προς την ηλικία, το φύλο και τις πρακτικές αντιμετώπισης με 59.447 ασθενείς με διεγνωσμένη ΧΑΠ, με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί ομάδα ασθενών με μεγαλύτερη μέση ηλικία συγκριτικά με μελέτη του γενικού πληθυσμού. Για τον καθορισμό της συχνότητας ελήφθησαν υπόψη περιστατικά που είχαν σε οποιαδήποτε στιγμή μεταξύ 1987-2000 διαγνωστικό κωδικό για ΙΚ, ενώ για τον καθορισμό της επίπτωσης χρησιμοποιήθηκαν πρωτοεμφανιζόμενα περιστατικά. Η αδρή συχνότητα που προέκυψε ήταν 19.28/100.000 άτομα. 63% ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία ήταν τα 77 έτη και το 47% κατέληξε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η επίπτωση, αδρά, υπολογίστηκε σε 4.47/100.000 ανθρωποέτη ενώ 61% ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία ήταν τα 75,1 έτη και 56% των ασθενών κατέληξε στη διάρκεια της μελέτης.

Η τελευταία μελέτη, που διεξήχθη στον γενικό πληθυσμό, αφορούσε τον αμερικανικό οργανισμό υγείας (US HMO) και περιελάμβανε 15.864 άτομα, ηλικίας ≥ 40 έτη, με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης του προγράμματος τους 12 μήνες και χωρίς ν'

αναφέρεται ιστορικό ΧΑΠ.¹¹ Αυτή η ομάδα των ασθενών αποτέλεσε μια σειρά σύγκρισης, στην οποία έγινε αντιστοίχιση όσον αφορά στην ηλικία και το φύλο με ασθενείς με ΧΑΠ και δημιουργήθηκε μια σειρά μελέτης εμπλουτισμένη με ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο καθορισμός των περιστατικών ΙΚ στηρίχθηκε στη διάγνωση της αγγειακής ανεπάρκειας του εντέρου (International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD9): code 557) 3 μήνες μετά την κολονοσκόπηση, την κολεκτομή ή την παθολογοανατομική εξέταση δείγματος εντέρου.

Εξαιρέθηκαν ασθενείς με:

- Μη λοιμώδη γαστρεντερίτιδα ή κολίτιδα
- Διάγνωση (εντός 2 εβδομάδων από τη διάγνωση της αγγειακής ανεπάρκειας του εντέρου):
 - Κλωστηριδίου difficile
 - Νόσου Crohn
 - Ελκώδους κολίτιδας
 - Εκτομής λεπτού εντέρου
 - Χρήσης 5-ASA (5- αμινοσαλικυλικά)

Η επίπτωση αδρά υπολογίστηκε στις 44 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη (95% CI, 19-87). Μια ξεχωριστή ανάλυση που

απαιτούσε μόνο έξι μήνες συμμετοχής μελέτησε 32.325 άτομα και μέτρησε επίπτωση 34/100.000 ανθρωποέτη (95% CI, 17-60).

Τέσσερις μελέτες παρακολούθησαν με λεπτομέρεια την επίπτωση της ΙΚ σε ασθενείς με συγκεκριμένα νοσήματα (πίνακας 2): δύο σε ασθενείς με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου (ΣΕΕ) και δύο σε ασθενείς με ΧΑΠ:

Οι Miller και συν.¹² εκτίμησαν φακέλους 6.111 ασθενών με διάγνωση ΣΕΕ ενός μεγάλου αμερικανικού ΗΜΟ, πριν από τον Δεκέμβριο του 2000. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με παράλληλη διάγνωση νόσου Crohn, ελκώδους κολίτιδας, καρκίνου παχέος εντέρου, χρόνιας παγκρεατίτιδας, παγκρεατικού καρκίνου, κίρρωσης ήπατος, κοιλιοκάκης, συνδρόμου δυσαπορρόφησης ή ωοθηκικού καρκίνου. Η διάρκεια της παρακολούθησης ήταν από Μάρτιο του 2000 έως Δεκέμβριο του 2000. Υποψήφια για ΙΚ ήταν περιστατικά που είχαν τον διαγνωστικό κωδικό για εντερική αγγειακή ανεπάρκεια (ICD9: 557) την ίδια ημέρα ή εντός 3 μηνών από την κολονοσκόπηση ή την κολεκτομή. Στη μελέτη αυτή δεν ταυτοποιήθηκε κάποιο περιστατικό ΙΚ στους ασθενείς με ΣΕΕ. Τα αναφερόμενα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για την επίπτωση της ΙΚ ήταν 0-341 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αλοσετρόνη (n=2.480) και 0-228 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη στους ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο (n=3.631).

Στη μελέτη του Cole και συν.,⁹ που αναφέρθηκε παραπάνω, εκτιμήθηκε και η επίπτωση σε ασθενείς με ΣΕΕ, χρησιμοποιώντας την ίδια πηγή δεδομένων του αμερικανικού HMO και τα ίδια κριτήρια καθορισμού των περιστατικών. Ένας συνολικός αριθμός 87.449 ασθενών με ΣΕΕ μελετήθηκε από τον Ιανουάριο του 1995 μέχρι τον Δεκέμβριο του 1999. Ο αριθμός των περιστατικών αναφέρεται ως 10% από 714. Η επίπτωση ανά 100.000 ανθρωποέτη, στον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση του ΣΕΕ, ήταν για τις γυναίκες 46 και για τους άνδρες 30. Ο σχετικός κίνδυνος για ΙΚ στους ασθενείς κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά τη διάγνωση ΣΕΕ και μετά προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο με το μοντέλο Poisson, υπολογίστηκε σε 3.1 (95% CI, 2.1-4.6).

Και η μελέτη των Davis και συν. (UK GPRD study by Davis et al. βλ. ανωτέρω) εκτίμησε και ασθενείς με ΧΑΠ. Έγινε σύγκριση μιας σειράς 59.447 ασθενών με ΧΑΠ με 430.574 μάρτυρες (controls) ενώ έγινε αντιστοίχιση των σειρών σε ηλικία, φύλο και πρακτικές αντιμετώπισης. Ο καθορισμός των περιστατικών έγινε με τον πρώτο κωδικό για ΙΚ μετά τον αρχικό διαγνωστικό κωδικό της ΧΑΠ. Παρατηρήθηκαν 17 περιστατικά σε ένα μέσο όρο παρακολούθησης 6.2 έτη. Η επίπτωση ήταν 9.2/100.000 ανθρωποέτη (vs 4.5 στη σειρά χωρίς ΧΑΠ), ενώ ο σχετικός κίνδυνος για ΙΚ στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 2.16 (95% CI, 1.26-3.71). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ήταν γυναίκες (59% με

ΧΑΠ, 61% χωρίς ΧΑΠ) και ηλικιωμένοι (μέσος όρος: 75.1 έτη με ΧΑΠ, 73.5 έτη χωρίς ΧΑΠ). Η συχνότητα στη ΧΑΠ ήταν 50 περιπτώσεις ΙΚ ανά 100.000 ασθενείς (vs 19.3 στα άτομα χωρίς ΧΑΠ), δημιουργώντας έναν σχετικό κίνδυνο 2.62 (95% CI, 1.72-3.97).

Η μεγάλη μελέτη του αμερικανικού ΗΜΟ,¹¹ που παρουσιάστηκε προηγουμένως, μελέτησε και 15.849 ασθενείς με ηλικία άνω των 40 ετών και ΧΑΠ. Συνέκρινε την ομάδα αυτή με ομάδα μαρτύρων (controls) αφού έγινε αντιστοίχιση όσον αφορά στο φύλο και την ηλικία. Η αδρή επίπτωση της ΙΚ ήταν 157/100.000 ανθρωποέτη (95% CI, 107-223), με σχετικό κίνδυνο για ΙΚ σε ασθενείς με ΧΑΠ 3.88 (95% CI, 1.78-8.44). Η ανάλυση που απαιτούσε μόνο 6 μήνες συμμετοχής μελέτησε 32.301 άτομα και βρήκε αδρή επίπτωση στα 117/100.000 ανθρωποέτη (95% CI, 86-155) με σχετικό κίνδυνο για ασθενείς με ΧΑΠ 4.28 (95% CI, 2.22-8.24).

Ενδιαφέρον φαίνεται να έχει και μία ακόμη μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε την ίδια περίοδο με την προηγούμενη ανασκόπηση και πρόκειται για αναδρομική μελέτη που χρησιμοποίησε στοιχεία από έναν μεγάλο εθνικό οργανισμό υγείας των ΗΠΑ που ονομάζεται UnitedHealthcare.¹³ Μελέτησε άτομα από τον γενικό πληθυσμό και ασθενείς με ΣΕΕ, από 1^η Ιανουαρίου του 1995 έως 31 Δεκεμβρίου του 1999. 8.5 εκατομμύρια ανθρωποέτη

παρακολούθησης σε 5.4 εκατομμύρια άτομα. 87.449 ήταν ασθενείς με ΣΕΕ (αντιπροσωπεύοντας το 1.6% του συνολικού πληθυσμού). Στους παρακάτω πίνακες (πίνακες 3 & 4) φαίνονται τόσο τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης όσο και τα προκύπτοντα δεδομένα για την επίπτωση της ΙΚ.

Η επίπτωση και ο σχετικός κίνδυνος για ΙΚ στη συγκεκριμένη μελέτη φαίνεται ν' αυξάνει σταθερά με την ηλικία. Οι γυναίκες εμφανίζουν λίγο υψηλότερο ποσοστό ΙΚ από τους άνδρες (προσαρμοσμένος RR 1.5, 95% CI 1.3-1.7). Οι ασθενείς με ΣΕΕ έχουν 3-4 φορές αύξηση στην επίπτωση κάθε στιγμή μετά τις 3 πρώτες εβδομάδες της διάγνωσης. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος βρέθηκε 3.4 (95% CI 4.4-6.7). Η προσαρμοσμένοι σχετικοί κίνδυνοι που σχετίζουν ΣΕΕ και ΙΚ ήταν 5.3, 5.9, και 2.6 για τις ηλικίες < 40, 40-49 και 50+ έτη, αντίστοιχα.

Πίνακας 3¹³: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης. Αριθμοί σε χιλιάδες.

	Χωρίς ΣΕΕ		Με ΣΕΕ		Ανεπαρκής Διάγνωση		Σύνολο	
Ηλικία [†]	N	PY	N	PY	N	PY	N	PY
<20	1.721	2.618	8	10	9	12	1.738	2.639
20-29	876	1.049	14	16	9	9	898	1.075
30-39	1.055	1.641	21	29	16	22	1.092	1.692
40-49	889	1.579	23	37	21	30	932	1.646
50-59	507	1.008	16	29	18	28	540	1.064
60-69	162	341	5	10	8	13	175	365
70-79	19	40	1	2	1	2	21	44
≥80	6	11	0	0	0	1	6	12
Φύλο								
Γυναίκες	2.581	4.121	62	93	46	66	2.689	4.280
Άνδρες	2.652	4.168	26	39	36	51	2.714	4.257
Σύνολο	5.234	8.288	87	132	82	117	5.403	8.537

[†]Ηλικία υπολογισμένη 1/7/97

N= αριθμός ασθενών

PY= ανθρωποέτη παρακολούθησης

Πίνακας 4¹³:Κατανομή και επίπτωση της ΙΚ

Ηλικία	N	IR	95% CI
<20	14	0.5	0.3-0.9
20-29	23	2.1	1.4-3.2
30-39	68	4.0	3.1-5.1
40-49	178	10.8	9.3-12.5
50-59	258	24.2	21.4-27.4
60-69	148	40.6	34.3-47.7
70-79	43	96.9	70.1-130.5
≥80	8	64.8	28.0-127.7
Φύλο			
Γυναίκες	456	10.7	9.7-11.7
Άνδρες	284	6.7	5.9-7.5
Έτος επεισοδίου			
1995	66	6.9	5.3-8.7
1996	93	7.8	6.3-9.6
1997	150	8.9	7.6-10.5
1998	194	9.0	7.8-10.4
1999	237	9.2	8.1-10.5
Χωρίς ΣΕΕ	594	7.2	6.6-7.8
Με ΣΕΕ			

>3 εβδομάδες και ≤6 μήνες	14	48.0	26.2-80.5
>6 μήνες και ≤1 έτος	12	40.8	21.1-71.3
>1 έτος	29	41.5	27.8-59.6
Σύνολο εβδομάδες	>3 55	42.8	33.0-57.0
Ανεπαρκής Διάγνωση	91	75.7	61.3-92.4
Σύνολο	740	8.7	8.1-9.3

N= αριθμός επεισοδίων

IR= επίπτωση/100.000 ανθρωποέτη

95% CI= διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Φαίνεται να έχει μελετηθεί περισσότερο η επίπτωση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις στη κοιλιακή αορτή. Οι Hunter και Guernsey αναφέρουν ότι μέχρι 10% των ασθενών αυτών εμφανίζει κάποιο βαθμό ΙΚ.¹⁴ Σε δύο προοπτικές μελέτες ασθενών, όλοι εκ των οποίων ενδοσκοπήθηκαν μετά χειρουργείο στην αορτή, μόνο για τους μισούς από αυτούς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΙΚ υπήρχε κλινική υποψία.^(15,16)

Με την αύξηση της ηλικίας στον πληθυσμό, η συχνότητα της ΙΚ αναμένεται να αυξηθεί. Η ΙΚ είναι η πιο συχνή ισχαιμική νόσος του πεπτικού σωλήνα και η συχνότητά της υπολογίζεται στο 50% των περιπτώσεων. Δεν υπάρχουν δεδομένα, παγκοσμίως,

που να αναφέρουν ότι υπάρχει διαφορά στη συχνότητα ή στην επίπτωση της νόσου μεταξύ διαφόρων χωρών. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της ΙΚ εξαρτώνται από το αίτιο και την παρουσία συμπααραμαρτούντων νοσημάτων όπως καρδιακά νοσήματα, αγγειϊτίδες κ.α.

Σε μια παλαιότερη μελέτη βρέθηκε ότι το 90% των ισχαιμικών κολίτιδων συμβαίνει σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς.¹⁷ Δεν αναφέρεται κάποια φυλετική ή εθνική προτίμηση της νόσου ενώ ο λόγος ανδρών προς γυναικών που προσβάλλονται είναι σχεδόν 1:1. Όπως έγινε κατανοητό και από τα προηγούμενα η ΙΚ είναι νόσος κυρίως των ατόμων της τρίτης ηλικίας. Σπάνια εμφανίζεται σε ασθενείς νεώτερους των 60 ετών και σύμφωνα με τους Brandt & Boley² και Fisher & Fry⁴¹, ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών στη διάγνωση είναι 70 έτη.

Πιο νέοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ΙΚ. Οι περισσότερες δημοσιεύσεις αφορούν αναφορές περιστατικών ή μικρές σειρές περιστατικών. Οι αιτιολογικοί παράγοντες, στις περιπτώσεις αυτές, θ' αναλυθούν στην επόμενη ενότητα.

4. Αίτια

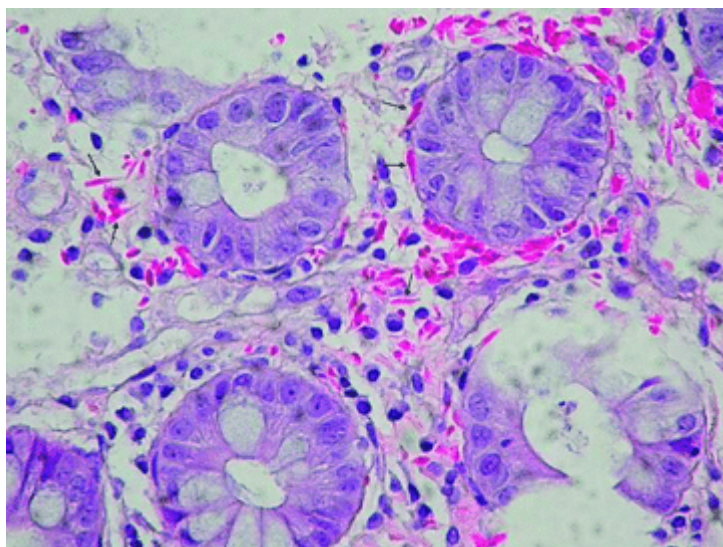
Οποιαδήποτε παθολογία επηρεάζει την παροχή αίματος στο παχύ έντερο μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία. Έχουν αναγνωρισθεί αρκετές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε ΙΚ ενώ, συχνά, οι ασθενείς από το ατομικό τους αναμνηστικό έχουν

καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και πρόσφατο χειρουργείο.¹⁸ Σε νέους ασθενείς (<50 ετών) έχουν αναγνωρισθεί ως προδιαθετικοί παράγοντες: η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών και αγγειοδραστικών φαρμάκων, η υποογκαιμία και αγγειίτιδα.¹⁹ Τέλος, ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να επηρεάσει την αιματική παροχή του εντέρου με ή χωρίς εμφανή απόφραξη.

Έως και σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων ΙΚ δεν ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγων.^(20,21)

Τα αίτια της νόσου (πίνακας 5) περιλαμβάνουν αγγειακούς παράγοντες (όπως ισχαιμία και εμβολή), εντερικούς παράγοντες (όπως δυσκοιλιότητα, σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων στο έντερο), τη χορήγηση φαρμάκων όπως αντιβιοτικά, κατασταλτικά της όρεξης (φεντερμίνη), χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (αλκαλοειδή της vlnca και ταξάνια), φάρμακα που προκαλούν δυσκοιλιότητα, αποσυμφορητικά (ψευδοεπινεφρίνη), καρδιακές γλυκοσίδες, διουρητικά, αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, ορμονοθεραπείες, στατίνες, παράνομες ουσίες, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, καθαρτικά, μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ψυχοτρόπα φάρμακα, αγωνιστές και ανταγωνιστές σεροτονίνης και αγγειοσυσπαστικά. Επίσης, τα αίτια της ΙΚ μπορεί να είναι και ιατρογενή.⁽²²⁻²⁴⁾

Διάφορες αιματολογικές διαταραχές και καταστάσεις υπερπηκτικότητας φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ΙΚ, αν και δεν έχουν μελετηθεί ακόμη εκτενώς. Η δρεπανοκυτταρική νόσος και η φορεία του γονιδίου (στίγμα), λόγω χάρη, είναι γνωστό ότι προδιαθέτουν σε ΙΚ (εικόνα 1).²⁵



Εικόνα 1²⁵: Οίδημα, συμφόρηση των τριχοειδών και εστιακή εξαγγείωση των δρεπανοκυττάρων στο χόριο (βέλη)

Στη βιβλιογραφία, επίσης, αναφέρονται περιστατικά ΙΚ σχετιζόμενα με γενετικές διαταραχές όπως ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, αντιθρομβίνης III, μεταλλάξεων του παράγοντα V Leiden (FVL) και του γονιδίου της προθρομβίνης (μετάλλαξη G20210GA), καθώς και με επίκτητους παράγοντες όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.²⁶ Τέλος, σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη αναφέρεται υψηλότερη επίπτωση των πολυμορφισμών του FV R506Q και του πολυμορφισμού 4G/5G

του γονιδίου του PAI-1 σε νέους ασθενείς με ΙΚ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.²⁷

Πίνακας 5²⁸: Αίτια ισχαιμίας του παχέος εντέρου

Αλλεργία
Αμυλοείδωση
Καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμίες
Εμβολή
Αρτηριακή
Χοληστερόλη
Μύξωμα κόλπου
Αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές πήξης
Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης
Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία
Αληθής πολυκυτταραιμία
Ανεπάρκειες πρωτεϊνών C και S
Μετάλλαξη 20210A της προθρομβίνης
Δρεπανοκυτταρική νόσος
Λοίμωξη
Βακτήρια (Escherichia coli 0157:H7)

Παράσιτα (<i>Angiostrongylus costaricensis</i>)
Ιοί (ιός ηπατίτιδας Β, κυτταρομεγαλοϊός)
Θρόμβωση κάτω μεσεντερίου αρτηρίας
Τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων
Παγκρεατίτιδα
Φαιοχρωμοκύτωμα
Ρήξη έκτοπης κύησης
Καταπληξία
Περιοσφιγμένη κήλη
Τραύμα (αμβλύ ή διατιτραίνον)
Αγγειΐτιδα και αγγειοπάθεια <ul style="list-style-type: none"> Νόσος Buerger Ινομυική δυσπλασία Νόσος Kawasaki Οζώδης πολυαρτηρίτιδα Ρευματοειδής αγγειΐτιδα Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος Αρτηρίτιδα Takayasu
Συστροφή
Ιατρογενή αίτια

Χειρουργικά

Ανευρυσματεκτομή
Αορτολαγόνια ανακατασκευή
Βαριούχος υποκλυσμός
Κολεκτομή με απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρ.
Κολικό bypass
Κολονοσκόπηση
Αφαιμαξομετάγγιση
Γυναικολογικές επεμβάσεις
Οσφυϊκή αορτογραφία

Φαρμακευτικά

Αλοσετρόνη
Κοκαΐνη
Νταναζόλη
Διγοξίνη
Εργοταμίνη
Οιστρογόνα
Φλουταμίδα
Υποκλυσμός με γλυκερίνη
Άλατα χρυσού
Polyethylene glycol 3350 (διαλύματα καθαρισμού του εντέρου)

Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες

Ιντερφερόνη-α

Μεθαμφεταμίνη

Μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη

Πενικιλίνη

Φαινυλεπινεφρίνη

Τοξίνη ενός είδους οχιάς (pit viper)

Συνθετικά προγεσταγόνα

Ψευδοεφεδρίνη

Ψυχοτρόπα φάρμακα

Ωσμωτικά καθαρτικά

Σουματριπτάνη

Τεγασερόδη

Βασοπρεσσίνη

Η ισχαιμία του εντέρου, όπως άλλωστε αναφέρθηκε, είναι νόσημα, κυρίως, της τρίτης ηλικίας και οφείλεται κύρια στην αθηρωματική νόσο των μεσεντερίων αγγείων. Άλλα αίτια εκτός από την εμβολική νόσο θα μπορούσε να πει κανείς ότι είναι: οι αγγειίτιδες, η ινομυική υπερπλασία, το αορτικό ανεύρυσμα, το κοιλιακό τραύμα με αμβλύ μέσο, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η ακτινοβολήση, η υποογκαιμική και τοξική καταπληξία. Η φλεβική ισχαιμία παρατηρείται κυρίως σε νεαρά άτομα, συνήθως μετά

από χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά. Στους νεώτερους, επίσης, ασθενείς είναι πιο πιθανό να βρεθεί προδιαθεσικός παράγοντας όπως η λήψη διαφόρων φαρμάκων-ουσιών (λ.χ αντισυλληπτικά, κοκαΐνη) και αγγειίτιδα που προαναφέρθηκαν, το τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, η δρεπανοκυτταρική νόσος καθώς και οι πιο πάνω περιγραφείσες υπερπηκτικές καταστάσεις.²⁹ Ακόμη, η ΙΚ μπορεί να εμφανιστεί σε κατά τα άλλα υγιή άτομα χωρίς ν' αναγνωριστεί συγκεκριμένη αιτία (ιδιοπαθής μορφή).²⁰

Μια αναδρομική μελέτη με ασθενείς από έναν μεγάλο αμερικανικό ασφαλιστικό φορέα,³⁰ που περιελάμβανε 700 περιστατικά ΙΚ (ηλικίας > 20 ετών) και 6440 μάρτυρες (τυχαία επιλογή με ηλικία >20 ετών από πληθυσμό μεγαλύτερο των 5 εκατομμυρίων) κατέληξε στο ότι παράγοντες κινδύνου για ΙΚ είναι:

- το ευερέθιστο έντερο (3 φορές συχνότερο στους ασθενείς με ΙΚ)
- ιστορικό (τελευταίων 6 μηνών):
 - μη ειδικής κολίτιδας
 - αιμορραγίας κατωτέρου πεπτικού
 - συστηματικών ρευματολογικών διαταραχών
 - ισχαιμικής καρδιοπάθειας
- η χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά τον τελευταίο μήνα

- η χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων
- η χρήση φαρμάκων με παρενέργεια τη δυσκοιλιότητα
- συχνές επισκέψεις σε γιατρούς το τελευταίο 6μηνο
(ειδικότερα γαστρεντερολόγους)

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει και μια αναδρομική μελέτη με 161 ασθενείς με ΙΚ που εισήχθησαν στο νοσοκομείο μεταξύ 1998 και 2003.³¹ Οι μάρτυρες (322 άτομα) επιλέχθηκαν τυχαία από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν την ίδια περίοδο και οι οποίοι υπεβλήθησαν σε κολονοσκόπηση για αιμορραγία κατωτέρου πεπτικού, αναιμία, κοιλιακό άλγος, διάρροια και από τους οποίους εξαιρέθηκαν όσοι είχαν διάγνωση κολίτιδας.

Σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη παράγοντες κινδύνου για ΙΚ φαίνεται να είναι:

- η αρτηριακή υπέρταση
- η δυσλιπιδαιμία
- ο σακχαρώδης διαβήτης
- η περιφερική αρτηριακή νόσος
- η καρδιακή ανεπάρκεια
- η αντιυπερτασική αγωγή
- η λήψη αποκλειστών του μετατρεπτικού ενζύμου (ΑΜΕΑ)
- η λήψη ανταγωνιστών των διαύλων Ca^{+2}

Ενώ ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ΙΚ η ίδια μελέτη θεωρεί:

- τον σακχαρώδη διαβήτη
- την δυσλιπιδαιμία
- την καρδιακή ανεπάρκεια
- την περιφερική αρτηριακή νόσο
- την αγωγή με δακτυλίτιδα
- την αγωγή με ακετυλοσαλυκυλικό οξύ

5. Ταξινόμηση (κλινικές μορφές)

Η ΙΚ περιλαμβάνει έναν αριθμό κλινικών οντοτήτων όπου όλες έχουν σαν εκλυτικό παράγοντα την ανεπαρκή αιμάτωση ενός τμήματος ή ολοκλήρου του παχέος εντέρου. Το νόσημα αυτό οδηγεί σε ποικίλου βαθμού ισχαιμική νέκρωση με ένα εύρος που μπορεί να κυμαίνεται από επιφανειακή βλεννογονική συμμετοχή μέχρι ολικού πάχους διατοιχωματική νέκρωση.³²

Οι κλινικές μορφές της ΙΚ είναι η γαγγραινώδης και η μη γαγγραινώδης ενώ η τελευταία υποδιαιρείται σε αναστρέψιμη και χρόνια μορφή. Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Brandt & Boley²² διακρίνονται οι ακόλουθοι τύποι:

- Αναστρέψιμη κολοπάθεια
- Παροδική ΙΚ
- Χρόνια ελκωτική ΙΚ

- Ισχαιμική στένωση
- Εντερική γάγγραινα
- Καθολική κεραυνοβόλος κολίτιδα

Στο 80-85% των περιπτώσεων συμβαίνει η μη γαγγραινώδης μορφή και είναι συνήθως παροδική και αναστρέψιμη.³² Οι χρόνιες μορφές είτε με την μορφή της τμηματικής κολίτιδας είτε με την μορφή των στενώσεων συμβαίνουν σε ποσοστά 20-25% και 10-15%, αντίστοιχα.^(22,32) Προγνωστικοί παράγοντες μετάπτωσης σε χρόνια μορφή αποτελούν αφενός η παρατεταμένη διάρκεια των συμπτωμάτων και αφετέρου η καθυστέρηση ομαλοποίησης του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών.²⁰

Η γαγγραινώδης μορφή συμβαίνει σε ποσοστό 15% και απαιτεί επείγουσα λαπαροτομή ενώ η κεραυνοβόλος μορφή είναι σπάνια και συμβαίνει σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων.³²

Η ΙΚ εμφανίζει, λοιπόν, ένα αρκετά μεγάλο εύρος τύπων, από αναστρέψιμη κολοπάθεια μέχρι κεραυνοβόλο κολίτιδα που οδηγεί σε γάγγραινα. Η στενωτική μορφή αποτελεί ενδιάμεση μορφή των δύο προηγούμενων. Και ενώ για τη γαγγραινώδη μορφή της νόσου ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση για την παροδική και στενωτική μορφή φαίνεται να είναι

αποτελεσματική η εντερική ανάπαυση (bowel rest) και / ή παρεντερική χορήγηση υγρών.

6. Εντόπιση

Το αριστερό τμήμα του παχέος εντέρου αποτελεί την κυρίαρχη εντόπιση της νόσου και προσβάλλεται σε ποσοστό 75% των περιπτώσεων. Η σπληνική καμπή προσβάλλεται στο 25% των περιπτώσεων ενώ μεμονωμένη προσβολή του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου παρατηρείται σε ένα ποσοστό 10%. Η τελευταία είναι συχνότερη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) σε τεχνητό νεφρό και σε ασθενείς με καταπληξία. Συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση, πενταπλάσια πιθανότητα χειρουργείου και διπλάσια θνησιμότητα. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό μπορεί να είναι: είτε ανεπαρκής παράπλευρη κυκλοφορία, είτε επειδή πιθανώς αντιπροσωπεύει απόφραξη της ΑΜΑ, αντανακλά την πρόγνωσή της (εικόνα 2).^(22,20)

Εικόνα 2: Εντόπιση της ΙΚ στα διάφορα τμήματα του εντέρου



Η εντόπιση φαίνεται να έχει σημασία. Σε μια αναδρομική μελέτη 313 ασθενών με ΙΚ που νοσηλεύτηκαν στο Montefiore Medical

Center της Νέας Υόρκης από 1998-2009³³ οι συχνότητες εντόπισης στα διάφορα τμήματα του εντέρου ήταν: δεξιό κόλον 25.2%, εγκάρσιο 10.2%, αριστερό κόλον 32.6%, άπω έντερο 24.6% και πανκολίτιδα 7.3%.

Η εντόπιση στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη, συγκρινόμενη με όλες τις υπόλοιπες θέσεις εντόπισης, σχετίζεται περισσότερο με:

- στεφανιαία νόσο (39.2 vs 21.4%) ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο (υπό T/N) (20.3 vs 7.7%)
- μεγαλύτερη νοσηλεία (10 vs 6 ημέρες)
- μεγαλύτερη ανάγκη για χειρουργείο (44.3 vs 11.5%)
- υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (20.3 vs 9%)

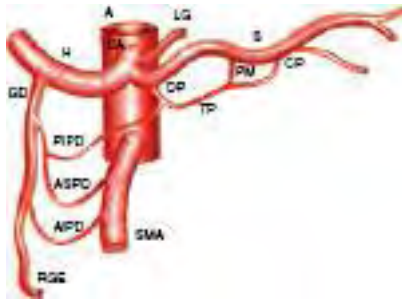
Από την άλλη, ασθενείς με νόσο στο αριστερό τμήμα του παχέος εντέρου :

- ήταν λιγότερο πιθανό να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση
- εμφάνισαν μικρότερο χρονικό διάστημα νοσηλείας σε σχέση με όλες τις άλλες εντοπίσεις.

7. Παθογένεση

7.1 Ανατομία σπλαχνικής κυκλοφορίας-Αιμάτωση παχέος εντέρου

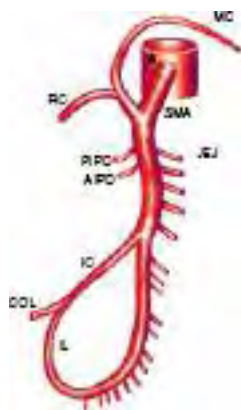
Η κατανόηση της αιμάτωσης του παχέος εντέρου είναι σημαντική στη μελέτη της ΙΚ. Η κοιλιακή αρτηρία (ΚΑ) (εικόνα 3), η άνω μεσεντέρια αρτηρία (ΑΜΑ) και η κάτω μεσεντέρια αρτηρία (ΚΜΑ) αιματώνουν, σχεδόν στο σύνολό του, τον πεπτικό σωλήνα.



Εικόνα 3³⁴: Τυπική ανατομία της κοιλιακής αρτηρίας (CA) και των αναστομών της με την άνω μεσεντέρια αρτηρία (SMA).

A: Αορτή, AIPD: πρόσθια κάτω παγκρεατικοδωδεκαδακτυλική αρ., ASPD: πρόσθια άνω παγκρεατικοδωδεκαδακτυλική αρ., CP: ουριαία παγκρεατική αρ., DP: οπίσθια παγκρεατική αρ., GD: γαστροδωδεκαδακτυλική αρ., H: κοινή ηπατική αρ., LG: αριστερή γαστρική αρ., RPD: οπίσθια κάτω παγκρεατικοδωδεκαδακτυλική αρ., PM: μείζων παγκρεατική αρ., RGE: δεξιά γαστρεπιπλοϊκή αρ., S: σπληνική αρ., TP: εγκάρσια παγκρεατική αρ.

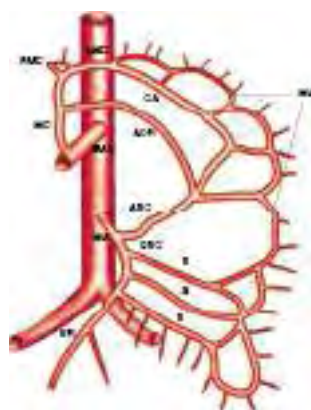
Όπως είναι γνωστό, υπάρχει ένα ποσοστό παραλλαγών της ανατομίας των αγγείων στον γενικό πληθυσμό αλλά από στοιχεία ανατομικών και αγγειογραφικών μελετών προέκυψαν κάποια τυπικά μοντέλα. Το παχύ έντερο αιματώνεται από την AMA, την KMA και κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας. Η AMA (εικόνα 4) εκφύεται από το πρόσθιο τοίχωμα της αορτής κοντά στον αυχένα του παγκρέατος και δίνει τη μέση κολική αρτηρία, τη δεξιά κολική αρτηρία και την ειλεοκολική αρτηρία που τροφοδοτούν το δεξιό κόλον και το δεξιό μισό του εγκάρσιου κόλου.



Εικόνα 4³⁴: Διάγραμμα τυπικής ανατομίας της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (SMA).

AIPD: πρόσθια κάτω παγκρεατικοδωδεκαδακτυλική αρ., COL: κολικοί κλάδοι, IL: ειλεακοί κλάδοι, IC: ειλεοκολική αρ., JEJ: νηστιδικοί κλάδοι, MC: μέση κολική αρ., PIPD: οπίσθια κάτω παγκρεατικοδωδεκαδακτυλική αρ., RC: δεξιά κολική αρ.

Αντίστοιχα, η ΚΜΑ εκφύεται 3-4 εκ. άνωθεν του διχασμού της αορτής, κοντά στο κάτω όριο του δωδεκαδακτύλου και δίνει την αριστερή κολική αρτηρία, σιγμοειδικούς κλάδους και καταλήγει στην άνω αιμορροϊδική αρτηρία. Έτσι, αιματώνει το αριστερό μισό του εγκαρσίου και μέχρι το εγγύς ορθό (εικόνα 5). Το άπω ορθό αιματώνεται από την μέση και κάτω αιμορροϊδική αρτηρία, που είναι κλάδοι της έσω λαγονίου αρτηρίας.²



Εικόνα 5³⁴: Διάγραμμα τυπικής ανατομίας της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας (IMA) και των αναστομών της με την άνω μεσεντέριο αρτηρία (SMA).

AOR: τόξο του Riolan, ASC: ανιών κλάδος της αριστερής κολικής αρ., CA: κεντρική αρ, DSC: κατιών κλάδος της αριστερής κολικής αρ., LMC: αριστερός κλάδος της μέσης κολικής αρ.,

MA: επιχείλιος αρ., MC: μέση κολική αρ., RMC: δεξιός κλάδος της μέσης κολικής αρ., S: σιγμοειδικοί κλάδοι, SR: άνω αιμορροϊδική αρ.

7.2 Παράπλευρη κυκλοφορία- Αναστομώσεις

Ένα πλούσιο δίκτυο παράπλευρης κυκλοφορίας μεταξύ στομάχου, δωδεκαδακτύλου (παγκρεατικοδωδεκαδακτυλικό δίκτυο) και ορθού εξηγεί το μικρό ποσοστό ισχαιμικών επεισοδίων σε αυτές τις περιοχές. Αντίθετα, η σπληνική καμπή και το σιγμοειδές κόλον διαθέτουν περιορισμένο αριθμό αναστομώσεων και ως αποτέλεσμα οι ισχαιμικές βλάβες είναι συχνότερες στα τμήματα αυτά.

Υπάρχουν τρεις σημαντικοί οδοί επικοινωνίας μεταξύ AMA και ΚΜΑ (εικόνα 5):

- Η επιχείλιος αρτηρία του Drummond, που πορεύεται κοντά και παράλληλα με το τοίχωμα του εντέρου (απούσα ή δυσπλαστική στο 5% του πληθυσμού με επιπλέον αύξηση του κινδύνου ισχαιμίας στη σπληνική καμπή)
- Η κεντρική αναστομωτική αρτηρία, ένα μεγαλύτερο αγγείο που πορεύεται πιο κεντρικά.
- Το τόξο του Riolan, μια αρτηρία στη βάση του μεσεντερίου.

Σε περίπτωση απόφραξης της AMA ή της ΚΜΑ, ένα μεγάλο παράπλευρο δίκτυο που ονομάζεται «οφιοειδής αρτηρία» μπορεί ν' αναγνωρισθεί αγγειογραφικά και αναπαριστά μια διατεταμένη

κεντρική αναστομωτική αρτηρία ή ένα διατεταμένο τόξο του Riolan (εικόνα 6).



Εικόνα 6³⁴: Αγγειογραφία σε ασθενή με απόφραξη της AMA.

Η παρουσία της «οφιοειδούς αρτηρίας» υποδηλώνει την παρουσία του παράπλευρου δικτύου και το ότι η απόφραξη δεν είναι οξεία. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της ροής από την ΚΜΑ στην AMA.

Ο προσδιορισμός της κατεύθυνσης ροής στην «οφιοειδή αρτηρία» είναι σημαντικός σε ορισμένες καταστάσεις, όπως πριν απολινωθεί η ΚΜΑ σε επέμβαση ανευρύσματος αορτής, για να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο η ΚΜΑ να είναι το κυρίως αγγείο που αιματώνει το λεπτό έντερο σε απόφραξη της AMA. Τέλος, η ΚΜΑ και οι έσω λαγόνιες αρτηρίες επικοινωνούν μέσω των άνω, μέσω και κάτω αιμορροϊδικών αρτηριών. Η διπλή αιμάτωση του ορθού από τις μεσεντέριες και έσω λαγόνιες αρτηρίες το καθιστά ανθεκτικό στην ισχαιμία.

7.3 Ανατομικές Παραλλαγές

Υπάρχει λοιπόν, ένα εκτεταμένο παράπλευρο δίκτυο στα μεσεντέρια αγγεία που προστατεύει από ισχαιμικές προσβολές. Παρόλα αυτά συγκεκριμένες περιοχές του εντέρου είναι πιο ευαίσθητες σε ορισμένους ανθρώπους. Η επιχείλιος αρτηρία του Drummond που διατρέχει κατά μήκος το μεσεντέριο αποτελείται από τους τελικούς κλάδους των μειζόνων αγγειακών τόξων. Η αρτηρία αυτή μπορεί να κρατήσει ζωντανό το αριστερό κόλον όταν η ΚΜΑ απολινώνεται κατά τη διάρκεια ορθοσιγμοειδεκτομής. Η ανατομία, όμως, της περιοχής εμφανίζει ένα ευρύ φάσμα. Για παράδειγμα η επιχείλιος αρτηρία είναι σε κάποιες περιπτώσεις λεπτή στην περιοχή της σπληνικής καμπής και απύσχα στο 5% των ασθενών.³⁵ Είναι, επίσης, ελλιπώς ανεπτυγμένη στο δεξιό κόλον στο 50% του πληθυσμού, κατάσταση που εξηγεί την εμφάνιση δεξιάς ΙΚ.³⁶ Ακόμη, ένας ή περισσότεροι από τους 3 κλάδους της ΑΜΑ μπορεί να απουσιάζουν στο 20% του πληθυσμού. Τέλος, μπορεί να απουσιάζουν και κλάδοι της ΚΜΑ.

Από την άλλη, το 60% των ανθρώπων φέρουν ένα επιπλέον αγγείο, το τόξο του Riolan ή οφιοειδές μεσεντέριο αγγείο, όπως αλλιώς ονομάζεται και που όπως προαναφέρθηκε ενώνει αριστερή κολική αρτηρία και ΑΜΑ. Η σπληνική καμπή αποτελεί μια διαχωριστική ζώνη μεταξύ των περιοχών που αιματώνονται από τα δύο κύρια αγγεία. Ο Sierocinski³⁷ βρήκε ότι ένα τμήμα της

που κυμαίνεται από 1-2εκ. μέχρι 2-8εκ. στερείται vasa recta και επομένως η περιοχή είναι επιρρεπής σε ισχαιμία. Μια άλλη διαχωριστική ζώνη ονομάζεται περιοχή του Sudek και βρίσκεται ανάμεσα στο σιγμοειδές και το ορθό, όπου οι κατώτεροι σιγμοειδικοί κλάδοι συνήθως ενώνονται με κλάδους της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας. Μια τρίτη ζώνη, όπως προαναφέρθηκε, είναι το δεξιό κόλο, όπου η επιχείλιος αρτηρία είναι μερικώς ανεπτυγμένη στο 50% των ανθρώπων.³²

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι οποιοδήποτε τμήμα του εντέρου, δυνητικά, μπορεί να προσβληθεί, αλλά τα τμήματα που προσβάλλονται συχνότερα είναι το σιγμοειδές κόλο, το ανιόν κόλο και η σπληνική καμπή. Σε καταστάσεις χαμηλής συστηματικής ροής το δεξιό κόλο εμπλέκεται συχνότερα ενώ η εντοπισμένη μη αποφρακτική ισχαιμία επηρεάζει περισσότερο την σπληνική καμπή και την ορθοσιγμοειδική συμβολή.³⁸ Απολίνωση ή απόφραξη της ΚΜΑ προκαλεί αλλαγές στο σιγμοειδές κόλο, οι οποίες είναι πιο εκτεταμένες αν εμπλέκονται και άλλα αγγεία που αποφράχθηκαν νωρίτερα. Η ΙΚ που περιορίζεται στο δεξιό κόλο είναι συνήθως αποτέλεσμα οξείας ισχαιμίας και συνήθως ακολουθεί πιο κεραυνοβόλο πορεία. Η δεξιά ΙΚ αντιστοιχεί στο 8% με 46% των περιπτώσεων.³⁹ Το λεπτό έντερο από μόνο του, το παχύ έντερο από μόνο του και κάποιες φορές και τα δύο μαζί μπορούν να υποστούν ένα υποοξαιμικό

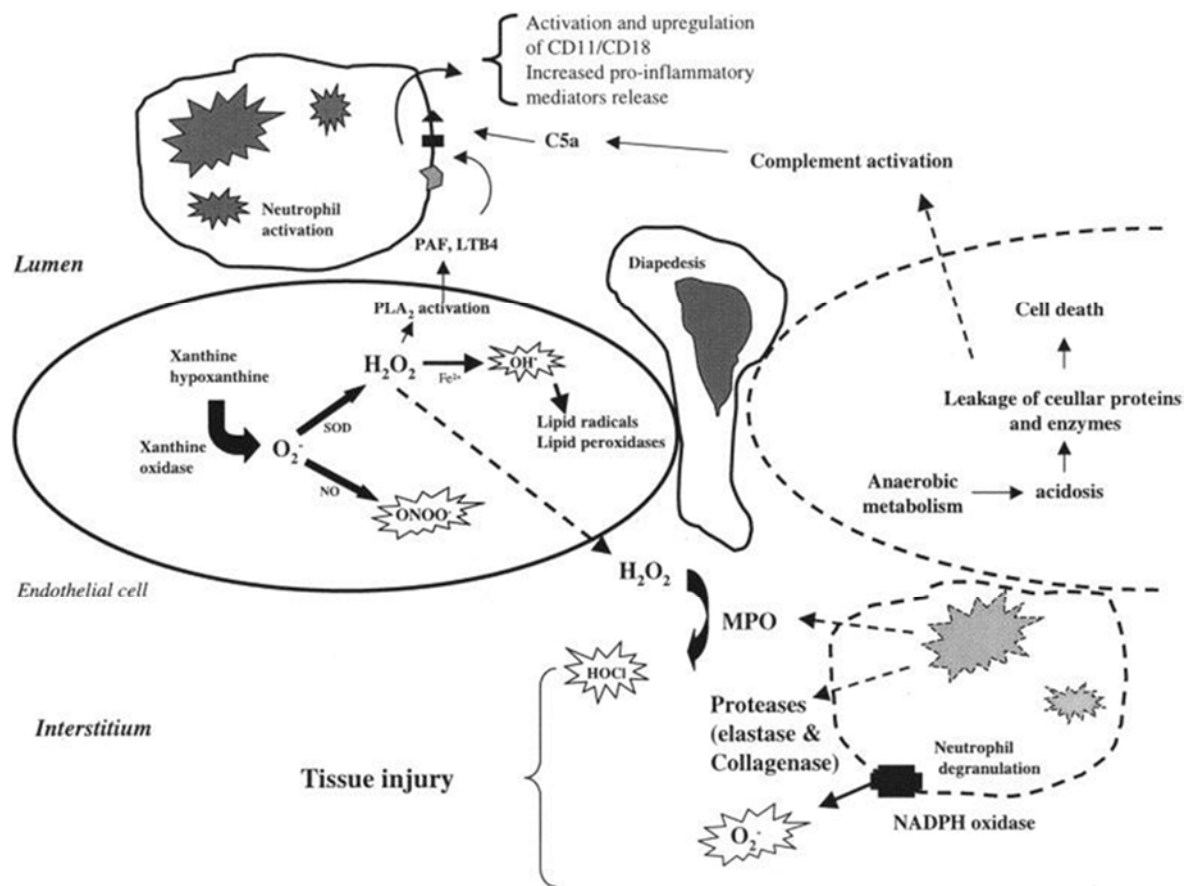
τραύμα από ποικίλα αίτια. Για τις βλάβες αυτές χρησιμοποιείται, συνολικά, ο όρος μεσεντέρια ισχαιμία.

7.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί

Η ΙΚ μπορεί να περιγραφεί σαν ένα φλεγμονώδες νόσημα του παχέος εντέρου που οφείλεται σε ελαττωματική αιματική ροή και οδηγεί σε ισχαιμία του εντερικού τοιχώματος και δευτεροπαθώς σε φλεγμονή.

Οι περισσότερες ταξινομήσεις της εντερικής ισχαιμίας στη βιβλιογραφία βασίζονται στους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες. Δύο μηχανισμοί μπορούν να προκαλέσουν εντερική ισχαιμία:

Ο πρώτος και πιο κοινός είναι η μείωση της αιμάτωσης του εντέρου λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής (όπως σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή σε ασθενείς με παρατεταμένο shock οποιασδήποτε αιτιολογίας).



Εικόνα 7⁴⁰: Ισχαιμία-«τραύμα» επαναιμάτωσης.

Ο δεύτερος μηχανισμός βασίζεται στην αποφρακτική νόσο των αγγείων που αιματώνουν το έντερο (αθηρωματική νόσος, θρόμβωση ή εμβολή όπου η παράπλευρη κυκλοφορία δεν είναι επαρκής για να διατηρήσει την ακεραιότητα του εντέρου). Ασχέτως με τον μηχανισμό που προκάλεσε τη βλάβη, η νόσος ακολουθεί την ίδια πορεία.

Το φαινόμενο ισχαιμία-επαναιμάτωση (εικόνα 7) σχετίζεται με την απελευθέρωση υπεροξειδίου του οξυγόνου (O_2^-) από την NADPH οξειδάση των ουδετεροφίλων και το σύστημα οξειδάσης

της ξανθίνης (Xanthine Oxidase). Αυτές οι ρίζες οξυγόνου προκαλούν βλάβες σε διάφορα μόρια του κυττάρου όπως νουκλεϊκά οξέα, λιπίδια μεμβρανών, ένζυμα, υποδοχείς. Οι παραπάνω βλάβες προκαλούν δυσλειτουργία του κυττάρου, κυτταρική λύση και νέκρωση. Στον μη ισχαιμικό ιστό το ένζυμο είναι υπό τη μορφή αφυδρογονάσης και χρησιμοποιεί το NAD σαν δέκτη ηλεκτρονίων. Στην ισχαιμία μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης. Η οξειδάση της ξανθίνης παράγει platelet activating factor (PAF) και λευκοτριένια που προκαλούν χημειοταξία και μετανάστευση των ουδετεροφίλων. Τα ουδετερόφιλα στο διάμεσο χώρο απελευθερώνουν πρωτεάσες και άλλες ουσίες όπως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO). Η τελευταία είναι πρωτεολυτικό ένζυμο και καταλύει το σχηματισμό μίας υψηλού βαθμού τοξικής ουσίας του υποχλωρικού οξέος (HOCL), ουσίας στην οποία οφείλονται κατά κύριο λόγο οι βλάβες που προκαλούν τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα. Η ελαστάση αποδομεί συστατικά-κλειδιά προκαλώντας μεταβολές στο φραγμό των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνοντας τη διαπερατότητα. Από την άλλη λόγω του αναερόβιου μεταβολισμού προκαλείται οξέωση, ελάττωση της παραγωγής του ATP και διαταραχή της ομοιόστασης του κυττάρου. Επίσης, παρατηρείται απώλεια της φυσιολογικής κλίσης των ιόντων στη κυτταρική μεμβράνη με αποτέλεσμα υπερφόρτωση των κυττάρων με Ca^{+2} και μετακίνηση Na ενδοκυτταρίως με

αποτέλεσμα επιδείνωση του οιδήματος. Τέλος, έχουμε ενεργοποίηση του συμπληρώματος και αύξηση των προαγωγέων-μεσολαβητών της φλεγμονής.⁴⁰

Ανάλογα με τη βαρύτητα της βλάβης στην εντερική αιματική ροή και την αντίστοιχη ιστική βλάβη, η νόσος μπορεί να ταξινομηθεί σε 3 μορφολογικά μοντέλα:

- Διατοιχωματική βλάβη
- Τοιχωματική βλάβη (όταν η βλάβη επεκτείνεται από τον βλεννογόνο στον μυϊκό χιτώνα)
- Βλεννογονική βλάβη (όταν η ισχαιμική βλάβη περιορίζεται στο βλεννογόνο)⁴¹

7.5 Διατοιχωματική βλάβη

Η διατοιχωματική βλάβη παρατηρείται συχνότερα στο λεπτό έντερο διότι η αιμάτωσή του εξαρτάται στο σύνολό της από τα μεσεντέρια αγγεία. Το παχύ έντερο, αφενός, βρίσκεται κοντά στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και αφετέρου η διάπλάσή του συμβάλλει στη δημιουργία παράπλευρου δικτύου αρτηριακής παροχής και φλεβικής παροχέτευσης. Η διατοιχωματική ισχαιμική βλάβη συνήθως περιλαμβάνει ένα μεγάλο τμήμα του εντέρου, ενώ σπάνια παρεμβάλλεται και φυσιολογικός ιστός. Η βλάβη αυτή είναι συχνότερα αποτέλεσμα θρόμβωσης ή εμβολής της AMA που μπορεί να επηρεάσει μόνο το λεπτό έντερο (50%

των περιπτώσεων μεσεντέριας ισχαιμίας). Η μεσεντέρια φλεβική θρόμβωση είναι μια άλλη αιτία διατοιχωματικής ισχαιμικής βλάβης που μπορεί να προσβάλει συγχρόνως λεπτό και παχύ έντερο. Η βλάβη στο κόλον έχει την τάση να εμφανίζεται σε δύο περιοχές. Πρώτον, στη σπληνική καμπή (που όπως ειπώθηκε αποτελεί μια διαχωριστική ζώνη μεταξύ της αιμάτωσης της AMA και της ΚΜΑ) και δεύτερον στο άπω σιγμοειδές κόλο (που διαμορφώνει μια ανάλογη περιοχή μεταξύ ΚΜΑ και υπογαστρίου αρτηρίας). Ασχέτως με την παθογένεση, το προσβληθέν έντερο εμφανίζεται αιμορραγικό. Πρώιμα, εμφανίζεται συμφορημένο και σκοτεινό ή ερυθριματώδες με εστίες υποορογονίων και υποβλεννογονίων εκχυμώσεων. Με την εξέλιξη της νόσου το τοίχωμα εμφανίζεται οιδηματώδες, παχυσμένο και αιμορραγικό. Ο αυλός μπορεί να περιέχει βλέννη ή και καθαρό αίμα.

Η αρτηριακή απόφραξη συνήθως εμφανίζει ευδιάκριτο όριο ανάμεσα στο προσβεβλημένο και το φυσιολογικό έντερο ενώ αντίθετα στη φλεβική θρόμβωση αυτό είναι ασαφές και δεν προσδιορίζεται εύκολα. Η μικροσκοπική μελέτη αναδεικνύει διάχυτες βλάβες με εμπλοκή ολόκληρου του εντερικού τοιχώματος ενώ συχνά καλύπτεται και η υποβόσκουσα ισχαιμική νέκρωση. Αργότερα, στην πορεία της νόσου παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση του τοιχώματος και έλκη. Η βακτηριακή μόλυνση είναι συχνά παρούσα και η διάτρηση του εντέρου μπορεί να συμβεί σε 3-4 ημέρες. Η αρτηριακή απόφραξη πολλές

φορές είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί ιστολογικά, ιδίως όταν η ισχαιμία είναι αποτέλεσμα σπασμού ή κατάστασης χαμηλής αιμάτωσης σε έδαφος αθηρωματικής νόσου.

7.6 Βλεννογονική και τοιχωματική αλλοίωση

Η βλεννογονική και τοιχωματική αλλοίωση είναι ισχαιμικές βλάβες που περιορίζονται στους εσωτερικούς χιτώνες του εντερικού τοιχώματος. Είναι συνήθως αποτέλεσμα υποαιμάτωσης παρά αποφρακτικής νόσου. Το υποξαιμικό τραύμα μπορεί να επεκτείνεται σε βάθος αλλά συνήθως ο ορογόνος χιτώνας δεν προσβάλλεται. Η καταπληξία και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες. Πολλοί ασθενείς με αυτή την κατάσταση ελάμβαναν αγγειοσυσπαστικά φάρμακα όπως διγοξίνη και νορεπινεφρίνη. Ο συγκεκριμένος τύπος βλάβης μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τμήμα του εντέρου και είναι συνήθως τμηματικός σε αντίθεση με τον διατοιχωματικό τύπο στον οποίο προσβάλλονται μεγάλα τμήματα. Σε κάποιες περιπτώσεις ανιχνεύονται πολύ μικροί ενδοβλεννογόνιοι θρόμβοι χωρίς να είναι ξεκάθαρο αν πρόκειται για αίτιο ή αποτέλεσμα της ισχαιμικής προσβολής. Οι προσβεβλημένες εντερικές έλικες μπορεί να εμφανίζονται με σκούρο κόκκινο ή μωβ χρώμα σαν αποτέλεσμα της αιμορραγίας στον αυλό ενώ δεν συναντά κανείς αιμορραγία του ορογόνου, νέκρωση και φλεγμονώδη εξιδρώματα. Ο βλεννογόνος

εμφανίζεται αιμορραγικός, οιδηματώδης και παχυσμένος με επιφανειακές εξελκώσεις.⁴²

Η ιστολογική ανάλυση μπορεί να δείξει αγγειακή διάταση με λίγα εξαγγειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμορραγική νέκρωση στα επιφανειακά στρώματα του βλεννογόνου. Σε μερικές περιπτώσεις η νέκρωση αυτή μπορεί να επεκταθεί στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και σε επιφανειακά στρώματα του μυικού χιτώνα.

Στο παχύ έντερο, η βακτηριακή μόλυνση μπορεί να δημιουργήσει φλεγμονή με ψευδομεμβράνες. Ο συνδυασμός νέκρωσης και βακτηριακής προσβολής εμφανίζεται όταν διαταραχθεί ο βλεννογονικός φραγμός.

Έτσι οι μορφολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στην ΙΚ μπορούν να υποδυθούν αυτών των ψευδομεμβρανωδών κολίτιδων αλλά και άλλου τύπου κολίτιδων όπως φλεγμονωδών ή λοιμωδών.⁴³

8. Συμπτωματολογία - Κλινικά χαρακτηριστικά

Όταν για κάποιο λόγο ελαττωθεί η παροχή αίματος κάτω κάποιου κρίσιμου ορίου τότε το έντερο ισχαιμεί με αποτέλεσμα που εξαρτάται κάθε φορά από την ικανότητα του ατόμου να ανταποκριθεί και να αντισταθμίσει με αύξηση της ροής.

Η ισχαιμία εκδηλώνεται με ένα φάσμα ευρημάτων που ποικίλλουν από παροδική ενδοαυλική και υποβλεννογόνια αιμορραγία και οίδημα μέχρι γάγγραινα. Η ΙΚ μπορεί να εμφανισθεί σε δύο κύριες κλινικές μορφές: τη γαγγραινώδη (15-20% των περιπτώσεων) και τη μη γαγγραινώδη (80-85% των περιπτώσεων). Στη τελευταία μορφή μπορεί ν' αναπτυχθούν βλάβες παροδικές και αναστρέψιμες, ή μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνιες, μη αναστρέψιμες στενώσεις (10-15%) καθώς και σε χρόνια τμηματική κολίτιδα (20-25%).²⁰ Ο τρόπος της κλινικής εκδήλωσης εξαρτάται από το αίτιο (πίνακας 3), την έκταση της αγγειακής απόφραξης, την ταχύτητα της ισχαιμικής προσβολής, το βαθμό παρουσίας παράπλευρης αγγείωσης και την ύπαρξη συμπααραμαρτούντων νοσημάτων. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει αναγνωρίσιμος αιτιολογικός παράγων, παρόλο που μπορεί να υπάρχει πρόσφατο ιστορικό χειρουργείου σε καρδιά ή αγγεία, μείζονος συστηματικής νόσου ή στεφανιαίο σύμβαμα.⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ Επίσης, σε ένα ποσοστό που μπορεί να φτάνει και το 80% συνυπάρχει παθολογία από το παχύ έντερο όπως καρκίνος.

Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν αιφνίδιας έναρξης κωλικοειδές κοιλιακό άλγος που μετατρέπεται σε συνεχές (πολλοί το περιγράφουν σαν «μυική κράμπα»). Συνήθης εντόπιση η αριστερά πλάγια κοιλιακή χώρα και ο αριστερός λαγόνιος βόθρος. Το άλγος στη πλειονότητα των ασθενών συνοδεύεται

από επιτακτική ανάγκη για κένωση και διάρροια, ακολουθούμενη εντός 24ωρου από ήπια αποβολή αίματος από το ορθό, συνήθως ανακατεμένο με κόπρανα.⁴⁶ Σημαντική αιματοχεσία με αιμοδυναμική αστάθεια που χρήζει μεταγγίσεων απομακρύνει τη διάγνωση από την ΙΚ.

Βέβαια, σύμφωνα, με μια, σχετικά πρόσφατη, αναδρομική μελέτη⁴⁸ 550 ασθενών με σοβαρού βαθμού αιματοχεσία προέλευσης παχέος εντέρου οι 65, δηλ. ένα ποσοστό 11.8%, είχαν ΙΚ.

Ως σοβαρού βαθμού αιματοχεσία ορίστηκε η παρουσία πηγμάτων κόκκινου αίματος ή βυσσινόχρωων κενώσεων καθώς και κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα σημαντικής απώλειας αίματος δηλ:

- >3 αιμορραγικές κενώσεις στο δωρο και
- είτε πτώση της Hb της τάξης των 2gr
- είτε μετάγγιση με >3 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών

Παρόλα αυτά, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συνήθως ήπιες και ποικίλλουν οπότε χρειάζεται επαγρύπνηση. Ιδιαίτερη κλινική υποψία πρέπει να υπάρχει για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε χειρουργείο καρδιάς ή αορτής.⁴⁴

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου ενώ η βαρύτητα εμφανίζει ένα εύρος από παροδική κολίτιδα μέχρι κεραυνοβόλο ισχαιμία και γάγγραινα. Η κλινική εξέταση μπορεί ν' αναδείξει ήπια με μέσης έντασης ευαισθησία αντίστοιχα με την ισχαιμική περιοχή ενώ η δακτυλική εξέταση από το ορθό, συνήθως, είναι θετική για αίμα. Αν αναπτυχθούν σημεία περιτοναϊσμού, εμφανίζονται συνήθως αργά κατά την πορεία της νόσου και συχνότερα είναι αμβληχρά. Ο πυρετός είναι σπάνιος. Σε σοβαρές περιπτώσεις όταν υπάρχει εκτεταμένο έμφρακτο και διατοιχωματική νέκρωση, η κοιλιακή ευαισθησία είναι έντονη, υπάρχουν σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού, μεταβολικής οξέωσης και σηπτικής καταπληξίας.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο υπάρχει συνήθως λευκοκυττάρωση, αλλά μπορεί και σημαντικού βαθμού ισχαιμία να συνοδεύεται με φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.^(49,50) Αν η οξεία ισχαιμία οδηγήσει σε νέκρωση τότε μπορεί να εμφανιστούν πυρετός, ουδετεροφιλία και μεταβολική οξέωση. Η βαριά ισχαιμία μπορεί να προκαλέσει αύξηση του γαλακτικού οξέος, των ανόργανων φωσφορικών ιόντων και του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση. Δυστυχώς, όλοι οι παραπάνω είναι μη αξιόπιστοι δείκτες για τη διάγνωση της ΙΚ.⁵¹

9. Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της ΙΚ, συνήθως, τίθεται από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και την ενδοσκόπηση. Η κατάσταση, στις περισσότερες περιπτώσεις, υφίεται πλήρως με συντηρητική αγωγή αλλά η καθυστερημένη ή λανθασμένη διάγνωση και η βαριά ισχαιμία σχετίζονται με υψηλά ποσοστά επιπλοκών και θανάτου. Παρόλο, που η ΙΚ μπορεί να ταξινομηθεί σαν ξεχωριστή οντότητα με βάση κλινικά, ακτινολογικά και ανατομικά χαρακτηριστικά, συχνά συγχέεται με άλλες παθήσεις του παχέος εντέρου. Στην οξεία φάση της ΙΚ η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλους τύπους φλεγμονωδών εντεροπαθειών (π.χ νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα), κολίτιδα από μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα και διάφορα είδη λοιμωδών κολίτιδων. Η βιοψία που λαμβάνεται ενδοσκοπικά παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροδιάγνωση της ΙΚ από την ελκώδη κολίτιδα και τις λοιμώδεις κολίτιδες. Επιπρόσθετα, η απότομη μετάπτωση από τον βιώσιμο στον νεκρωτικό εντερικό βλεννογόνο που μπορεί κανείς να δει ενδοσκοπικά είναι ένα σημαντικό στοιχείο υπέρ ισχαιμίας.

Στη χρόνια φάση, η στένωση της ΙΚ πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από αυτή της εκκολπωματικής νόσου και των φλεγμονωδών εντεροπαθειών καθώς και από τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν

εμπλέκεται και το ορθό στην ισχαιμική προσβολή. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ισχαιμικής και ελκώδους κολίτιδας μπορεί να είναι πολύ δύσκολη. Από την άλλη, μπορεί να συνυπάρχουν.²²

10. Διάγνωση

Για τη διάγνωση απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας, εφόσον δεν υπάρχει τυπική κλινική εικόνα. Η διάγνωση της ΙΚ στηρίζεται στην πρώιμη και συνεχή επανεκτίμηση του ασθενή (ιστορικό, κλινική εξέταση) σε συνάρτηση με τα ακτινολογικά, ενδοσκοπικά και εργαστηριακά ευρήματα. Σημαντικός παράγοντας για τη διάγνωση είναι και η παρουσία από το ατομικό αναμνηστικό καταστάσεων που προδιαθέτουν σε ΙΚ (βλ. αίτια). Στις περισσότερες δε περιπτώσεις δε φαίνεται να υπάρχει αναγνωρίσιμο αίτιο. Παρόλα αυτά, ασθενείς με κοιλιακό άλγος, διάρροια, αιμορραγία από το ορθό και κοιλιακή ευαισθησία, που έχουν κάποιο προδιαθεσικό παράγοντα πρέπει να θεωρούνται ύποπτοι για ΙΚ. Για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να χρειαστεί επαναλαμβανόμενη κλινική εξέταση και επανάληψη της ενδοσκόπησης.⁵² Επίσης, καταστάσεις όπως έντονη σωματική άσκηση, αφυδάτωση, μείζον καρδιακό επεισόδιο ακολουθούμενο από υπόταση ή αποφρακτική βλάβη στο παχύ έντερο πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη. Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι μη ειδικά και παρατηρούνται και σε άλλες φλεγμονώδεις, κυρίως, διαταραχές του παχέος εντέρου. Μια πιο αξιόπιστη προσέγγιση στη διάγνωση μπορεί να γίνει

συνδυάζοντας ακτινολογικά ευρήματα και κλινική εικόνα.⁵³ Όταν συμβεί θρομβοεμβολισμός, ο ασθενής παραπονείται για κοιλιακό άλγος εντοπιζόμενο, κυρίως, στην αριστερή πλάγια κοιλιακή χώρα συνοδευόμενο με ευαισθησία και αιμορραγική διάρροια. Η βαριά ισχαιμία που οδηγεί σε νέκρωση του εντέρου και διάτρηση έχει σαν αποτέλεσμα οξεία κοιλία και καταπληξία. Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενή λύνονται σε μερικές ημέρες. Σε ορισμένες περιπτώσεις η δημιουργία στενώσεων στο έντερο μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη και ειλεό. Σπάνια, μια χρόνια μορφή της νόσου μπορεί να προκαλέσει πρωκταλγία και ακράτεια.

Σημαντικό είναι ν' αποκλεισθούν άλλες παθήσεις που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση (βλ. παραπάνω) καθώς και η οξεία μεσεντέριος ισχαιμία σε σοβαρές καταστάσεις. Συστήνεται, επίσης, να λαμβάνονται καλλιέργειες κοπράνων για *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* και *E.coli*, το στέλεχος O157:H7 (το τελευταίο έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση ΙΚ.⁵⁴ Διάφορα παράσιτα και ιοί όπως ο κυτταρομεγαλοϊός πρέπει να αποκλείονται.

10.1 Απεικονιστικές εξετάσεις

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας θεωρείται μια εξέταση ρουτίνας που ζητείται σε καταστάσεις που αφορούν περιστατικά με οξέα κοιλιακά συμπτώματα. Η εξέταση αυτή είναι χρήσιμη για τον

αποκλεισμό της νέκρωσης του εντέρου.⁵⁵ Η απλή ακτινογραφία κοιλίας μπορεί ν' αποκαλύψει διάταση τμήματος παχέος εντέρου στα αρχικά στάδια της νόσου. Επίσης, όταν η ισχαιμία προσβάλλει και το παχύ και το λεπτό έντερο, το λεπτό έντερο μπορεί εμφανισθεί διατεταμένο με πάχυνση των πτυχών του. Κατά την εξέλιξη της νόσου οι κολικές κυψέλες γίνονται οιδηματώδεις και παχιές καθώς περιέχουν μεγάλες ποσότητες εκκρίσεων. Με την αύξηση του οιδήματος οι κολικές κυψέλες χάνουν παντελώς τα όριά τους και το παχύ έντερο αποκτά σωληνοειδή διαμόρφωση. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί εντοπισμένα *pneumatosis coli*. Τελικά, μπορεί να έχουμε ελάττωση του εύρους του αυλού και στένωση σε μεγάλο τμήμα του εντέρου. Ακόμη και αν τα αρχικά ακτινολογικά ευρήματα είναι αρνητικά στην ισχαιμία του παχέος εντέρου, η συνεισφορά τους είναι ανεκτίμητη στη διαφοροδιάγνωση της οξείας κοιλίας.⁵⁵

Ο βαριούχος υποκλυσμός είναι παθολογικός στο 90% των ασθενών με ΙΚ. Κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της αγγειακής προσβολής, η εξέταση μπορεί ν' αναδείξει σπασμό που σχετίζεται με πάχυνση και ασαφοποίηση των εντερικών πτυχών. Ακόμη, μπορεί να αναδείξει πολλαπλές εστίες με οδοντωτή διαμόρφωση του βλεννογόνου ή όπως αλλιώς ονομάζονται εστίες δίκην αποτυπωμάτων αντίχειρα (*thumbprinting*). Πολλές φορές τα ευρήματα αυτά ομοιάζουν με ελλείμματα πλήρωσης που

συναντά κανείς σε πολύποδες του εντέρου. Με την πρόοδο του βλεννογονικού οιδήματος οι πτυχές μπορεί να παχυνθούν και να διακρίνονται δύσκολα. Οι ενδοαυλικές εκκρίσεις αυξάνονται ενώ συχνά παρατηρούνται έλκη στα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα από το προσβληθέν έντερο. Σε διάχυτη παρουσία ελκών μπορεί να εξαφανισθεί τελείως ο βλεννογόνος. Τα έλκη μπορεί να δώσουν την εικόνα βλεννογόνου με πριονωτή παρυφή ενώ τα βαθιά έλκη είναι συνήθως όψιμο εύρημα.

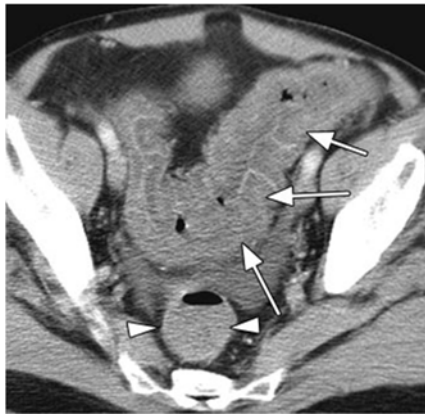
Στο στάδιο της επούλωσης, όταν εγκαθίσταται η ίνωση, μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση της ελαστικότητας και κινητικότητας του εντέρου. Το αντιμεσεντερικό χείλος αποκτά πτυχές λόγω της ουλοποίησης που είναι δυνατόν να αποκτήσουν σακκοειδή μορφή ή τη μορφή ψευδοεκκολπωμάτων. Με τη συνεχή ινωτική διεργασία το προσβεβλημένο τμήμα του παχέος εντέρου αποκτά σωληνώδες σχήμα με ομαλή περιφέρεια και κεντρικό αυλό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι συνήθως μια σχετικά μεγάλου μήκους στένωση με διάταση του εγγύς τμήματος του εντέρου. Όπως μπορεί να δει κανείς ακτινολογικά, η στένωση που αναπτύσσεται είναι μικρότερη από το αρχικό μήκος του ισχαιμικού τμήματος.

Ο βαριούχος υποκλυσμός πρέπει να αποφεύγεται επί υποψίας γάγγραινας ή διάτρησης. Ο βαριούχος υποκλυσμός, επίσης, καθιστά δυσκολότερη την διενέργεια αγγειογραφίας ή

ενδοσκόπησης λόγω παραμονής του σκιαγραφικού στον αυλό.^(56,57)

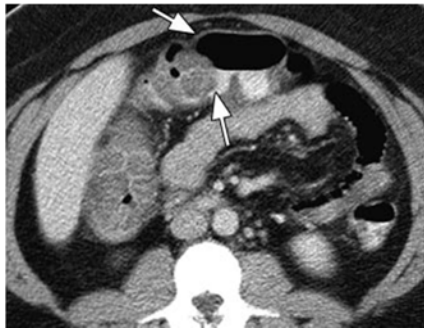
Η υπολογιστική τομογραφία (Computerized Tomography-CT) είναι η μόνη καλύτερη διαγνωστική εξέταση μετά την απλή ακτινογραφία διότι μπορεί ν' αποκλείσει πολλές άλλες αιτίες κοιλιακού άλγους ενώ μπορεί να θέσει τη διάγνωση της ισχαιμίας του εντέρου. Συχνά χρησιμοποιείται και σαν αρχική διαγνωστική εξέταση, κυρίως στη προσέγγιση ασθενών με μη ειδικό κοιλιακό άλγος. Υποδεικνύει τη διάγνωση και επισημαίνει την περιοχή της βλάβης, αποκλείει άλλες σοβαρές καταστάσεις, ελαττώνει το εύρος της διαφορικής διάγνωσης και αναδεικνύει τις επιπλοκές.

Στη μη διατοιχωματική μορφή της ΙΚ και σε μια αξονική τομογραφία μπορεί να φανούν: η αρχική πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, το αποτύπωμα δίκην αντίχειρα (thumbprinting), αλλοιώσεις των περικολικών ιστών, η παρουσία ή μη ασκитικού υγρού. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αξονική τομογραφία, συνήθως, εμφανίζει το σημείο της διπλής άλω ή σημείο στόχου. Μετά την επαναιμάτωση του ισχαιμικού εντερικού τοιχώματος, το σημείο αυτό μπορεί να οφείλεται στο υποβλεννογόνιο οίδημα και εμφανίζεται ως περιοχή χαμηλής έντασης ή σε αιμορραγία και εμφανίζεται ως περιοχή υψηλής έντασης.



Εικόνα 8⁵⁸: Αξονική τομογραφία άντρα 71 ετών με ΙΚ: υπάρχει ασκίτης και σημαντική πάχυνση του τοιχώματος του σιγμοειδούς κόλου σχετιζόμενο με πολλαπλές μεγάλες οζώδεις βλάβες, που είναι το ανάλογο του «αποτυπώματος αντίχειρα» (thumbprinting) (βέλη). Φυσιολογικό το τοίχωμα του ορθού (κεφαλές βελών).

Σε πλήρη αγγειακή απόφραξη χωρίς επαναιμάτωση (εντερικό έμφραγμα), το τοίχωμα του εντέρου παραμένει λεπτό με συνοδό διάταση του αυλού. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αξονική τομογραφία μπορεί ν' αναδείξει θρόμβο στο ανάλογο μεσεντέριο αγγείο. Αν η ισχαιμία είναι διατοιχωματική μπορεί να σχηματισθούν στενώσεις. Ευτυχώς, όχι πολύ συχνά, μπορεί ν' αναπτυχθεί τοξικό megacolon. Pneumatosis coli και/ή αέρας στις μεσεντέριες φλέβες είναι απειλητικά σημεία, που όταν συνδυάζονται με πάχυνση του εντερικού τοιχώματος οφείλονται, συνήθως, σε εντερικό έμφραγμα. Η διαφορική διάγνωση της pneumatosis coli και pneumatosis intestinalis μπορεί να γίνει με την ανίχνευση φυσαλίδων αέρα στο τοίχωμα του παχέος ή του λεπτού εντέρου, αντίστοιχα. Οι φυσαλίδες αέρα τοποθετούνται κατά μήκος μίας γραμμής και γίνονται ευκολότερα ορατές με ρυθμίσεις παραθύρου για οστά ή πνεύμονες.⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾

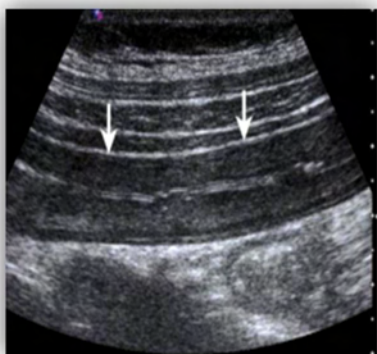


Εικόνα 9⁵⁸: Αξονική τομογραφία σε γυναίκα 22 ετών με ΙΚ λόγω τραυματισμού στην κοιλιά: Παρατηρείται σημαντική πάχυνση του τοιχώματος της ηπατικής καμπής και του δεξιού κόλου και απότομη εναλλαγή (βέλη) μεταξύ φυσιολογικού και μη τοιχώματος στο εγκάρσιο κόλο.

Η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging-MRI) είναι περισσότερο χρήσιμη από τη μαγνητική αγγειογραφία, ιδίως σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Έχει αποδειχθεί ότι η ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση της εντερικής ισχαιμίας είναι συγκρίσιμη με αυτή της αξονικής τομογραφίας και έχει το πλεονέκτημα της μη χρησιμοποίησης ιονίζουσας ακτινοβολίας. Ακόμη, μπορεί να φανεί χρήσιμη στην περιγραφή των αλλοιώσεων του εντερικού τοιχώματος καθώς και των ανωμαλιών των μεσεντερικών αγγείων. Όπως και με την αξονική τομογραφία, η χρησιμοποίηση επιπλέον κάποιου σκιαγραφικού μέσου επιτρέπει την καλύτερη μελέτη των δυναμικών αλλαγών στο τοίχωμα του εντέρου.⁶² Η μαγνητική τομογραφία έχει σημαντικούς περιορισμούς στην ανάδειξη μικρών θρομβοεμβολών σε μικρά μεσεντερικά αγγεία.⁶³

Η υπερηχοτομογραφία, όπως είναι γνωστό, είναι μία μη επεμβατική τεχνική η οποία μπορεί να δώσει χρήσιμες

πληροφορίες κυρίως στη διερεύνηση της χρόνιας μεσεντέριας ισχαιμίας. Θεωρείται αδιαμφισβήτητο ότι η απουσία αιματικής ροής στο ισχαιμικό παχύ έντερο στην υπερηχοτομογραφία με Doppler αποτελεί καλύτερο δείκτη μιας κακής πρόγνωσης σε σχέση με τα πρώιμα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.⁶⁴ Η παρουσία αέρα στο έντερο συχνά εμποδίζει την παρατήρηση των αλλοιώσεων που συνήθως είναι εκσεσημασμένες περί τη σπληνική καμπή. Στα αρχικά στάδια, το ισχαιμικό έντερο εμφανίζει αυξημένη περίσταλη η οποία με την πάροδο του χρόνου μπορεί να μειωθεί. Το εντερικό τοίχωμα παχύνεται και το ενδοτοιχωματικό οίδημα και η αιμορραγία δημιουργούν υποηχοϊκές περιοχές. Η ανίχνευση αέρα στην πυλαία φλέβα αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο.

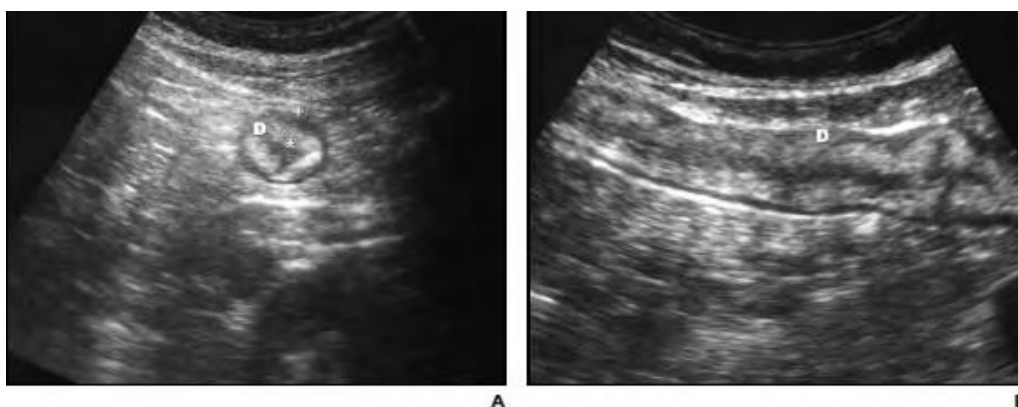


Εικόνα 10⁶⁵: ΙΚ: επιμήκης διατομή του κατιόντος κόλου (βέλη) που αναδεικνύει υποηχοϊκή πάχυνση του τοιχώματος με μόλις ορατή στοιβαδοποίηση. Το έγχρωμο Doppler (δεν απεικονίζεται) ανίχνευσε ελάχιστη ροή στην περιφέρεια του εντερικού τοιχώματος.

Η υπερηχοτομογραφία με έγχρωμο Doppler είναι αποτελεσματική στην ανάδειξη διαταραχών ροής που

σχετίζονται με ελίκωση και στένωση στην αρχή της κοιλιακής αρτηρίας. Οι δυνατότητες του για ανίχνευση παράπλευρης κυκλοφορίας μεταξύ κοιλιακής αρτηρίας, AMA και ΚΜΑ είναι αξιοσημείωτες. Σαν αποτέλεσμα, η μέγιστη συστολική πίεση στην κοιλιακή αρτηρία μπορεί να είναι χαμηλότερη ή αρκετά υψηλότερη από την αναμενόμενη όταν υπάρχει απόφραξη της AMA. Η παραλλαγή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της έκτασης της ισχαιμίας. Οι εικόνες μπορεί να δείξουν απουσία ή μόλις ορατή ροή, απουσία των αρτηριακών σημάτων και παχυσμένες εντερικές έλικες. Οι τεχνικές Doppler θεωρούνται ιδιαίτερα χρήσιμες στη διερεύνηση της χρόνιας μεσεντέριας ισχαιμίας. Περιορισμοί της ανάλυσης με Doppler της κοιλιακής αρτηρίας και της ισχαιμίας της AMA αποτελούν:

1. Η σημαντική δυνατότητα διάκρισης της παράπλευρης κυκλοφορίας των σπλαγχνικών αγγείων μπορεί να καταστήσει δύσκολη την ανίχνευση της στένωσης ενός μόνο αγγείου.
2. Η πιθανότητα λάθους αυξάνεται όταν η γωνία εκπομπής είναι μεγαλύτερη των 60°
3. Σημαντικό ρόλο παίζει και η προσεκτική τοποθέτηση του όγκου του δείγματος.^(66,67)



Εικόνα 11⁶⁸: Άνδρας 72 ετών με διατοιχωματική ισχαιμία:

Σε εγκάρσια (Α) και επιμήκη (Β) τομή φαίνεται σημαντική πάχυνση του τοιχώματος του αριστερού κόλου (D) με φυσιολογική στοιβαδοποίηση. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε στη κολονοσκόπηση.

Η αγγειογραφία των μεσεντερίων αγγείων έχει περιορισμένο ρόλο στην ισχαιμία του παχέος εντέρου, αλλά μπορεί να φανεί ανεκτίμητη σε ορισμένες περιπτώσεις όπως σε αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες και σε σύνδρομα αγγειακής υποκλοπής. Συνήθως δεν έχει κάποιο ρόλο στην εκτίμηση και αντιμετώπιση της ΙΚ και αυτό διότι κατά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων η αιματική ροή στο έντερο έχει επιστρέψει στο φυσιολογικό. Η βλάβη από υποαιμάτωση επιτελείται στο επίπεδο των αρτηριολίων ενώ τα μεσεντέρια αγγεία και τόξα είναι βαθιά. Σε δύο όμως περιπτώσεις η αγγειογραφία μπορεί να έχει κάποια χρησιμότητα. Πρώτον όταν υπάρχει υποψία οξείας μεσεντέριας ισχαιμίας και δεν είναι δυνατή η διάκριση από την ΙΚ με βάση κλινικά κριτήρια. Και δεύτερον όταν διαπιστωθεί μεμονωμένη προσβολή του δεξιού κόλου, στοιχείο που μπορεί να υποδηλώνει απόφραξη της ΑΜΑ.^(57,69-72)

Τελευταία, στη διάγνωση της ΙΚ χρησιμοποιούνται και σπινθηρογραφικές μέθοδοι. Συγκεκριμένα, έχει μελετηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά αιμοσφαίρια με In-111 ή Tc-99m. Η απεικόνιση του εντερικού εμφράγματος είναι πολύ ικανοποιητική ενώ δεν είναι ακόμη γνωστός ο μηχανισμός της εντόπισης. Έχει προταθεί ότι μάλλον παίζει σημαντικό ρόλο η συμμετοχή των πολυμορφοπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων στη φλεγμονώδη απάντηση στην ιστική ισχαιμία που είναι αποτέλεσμα του τραύματος επαναιμάτωσης.⁷³ Το Tc-99m (V) DMSA είναι ένα χαμηλού μοριακού βάρους σύμπλοκο που έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη σπινθηρογραφική διάγνωση της φλεγμονής.⁷⁴ Η υπάρχουσα, όμως, βιβλιογραφία θεωρεί ότι το Tc-99m (V) DMSA μάλλον δεν έχει να παίζει κάποιο ρόλο στην ανίχνευση και διάγνωση της ΙΚ.⁷³

10.2 Εργαστηριακοί δείκτες

Δεν υπάρχουν ειδικοί δείκτες από τα εργαστηριακά ευρήματα για την ΙΚ. Εργαστηριακές παράμετροι όπως τα λευκά αιμοσφαίρια, το γαλακτικό οξύ, η LDH, η CPK, η αμυλάση ορού, η αλκαλική φωσφατάση, τα ανόργανα φωσφορικά ιόντα, η εντερική πρωτεΐνη που συνδέει τα λιπαρά οξέα (intestinal fatty acid binding protein), η θειοτρανσφεράση της άλφα-γλουταθειόνης³² έχουν μελετηθεί, κυρίως, στην οξεία μεσεντέριο ισχαιμία.

Το D-γαλακτικό οξύ του ορού, ένα προϊόν των βακτηριδίων, που μεταφέρεται διά μέσω του ισχαιμικού εντερικού τοιχώματος φαίνεται να βρίσκεται σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με οξεία μεσεντέρια ισχαιμία⁷⁵ και έχει χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη της ΙΚ μετά την αποκατάσταση ραγέντος ανευρύσματος κοιλιακής αορτής.⁷⁶ Η πρωτεΐνη του εντέρου που συνδέεται με τα λιπαρά οξέα (intestinal fatty acid binding protein) έχει δείξει ν' αυξάνεται σε ασθενείς με έμφραγμα μεσεντερίου.⁷⁷ Η S-τρανσφεράση της α-γλουταθειόνης (alpha-GST) ανήκει σε μία οικογένεια ενζύμων που εμπλέκονται στην αποτοξίκωση ενός σημαντικού αριθμού τοξικών και εξωγενών ουσιών μέσα στο κύτταρο. Η μεμονωμένη αύξηση της alpha-GST θεωρείται δείκτης ισχαιμίας⁷⁸ ενώ η σημαντική αύξηση των επιπέδων της με συνοδό αύξηση των τρανσαμινασών υποδηλώνουν ολική, χαμηλής αιμάτωσης, μη αποφρακτικού τύπου ισχαιμία.

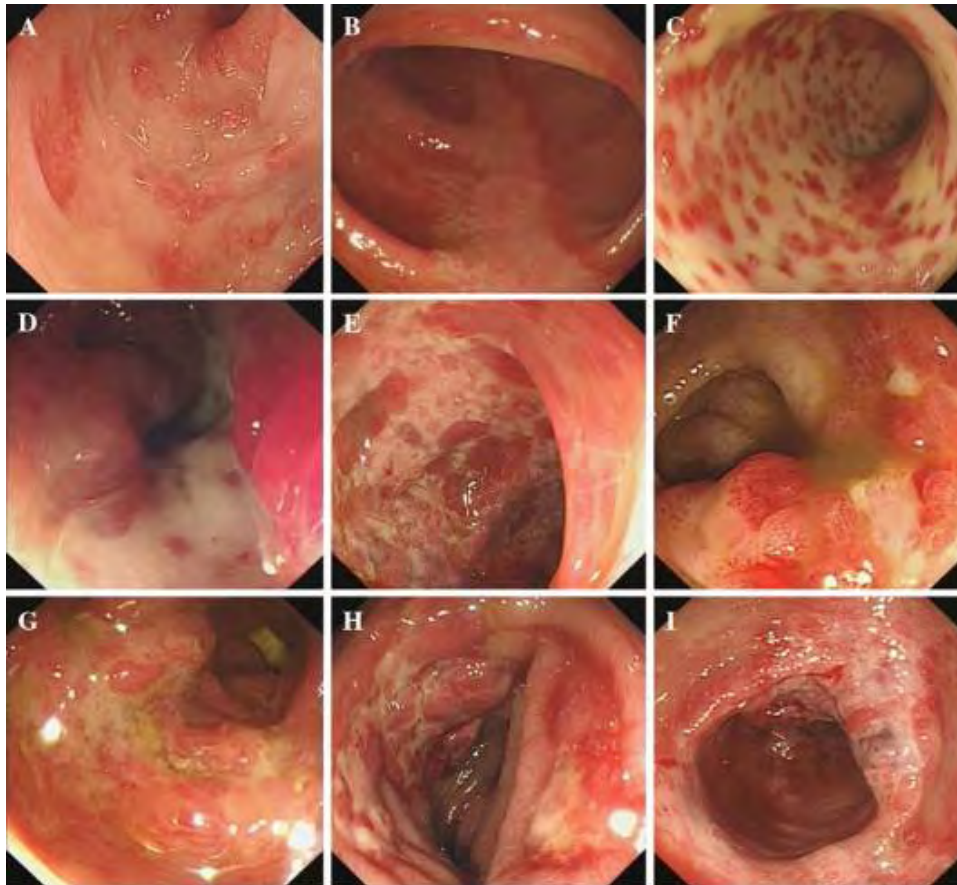
Οι παραπάνω παράμετροι αυξάνονται στην ΙΚ, μόνο, σε σοβαρή και προχωρημένη νόσο και δεν έχουν κλινική σημασία.

10.3 Κολονοσκόπηση

Η κολονοσκόπηση, αν και επεμβατική μέθοδος, είναι η πιο ευαίσθητη διαγνωστική εξέταση για την ΙΚ. Μπορεί να παρατηρηθούν βλεννογονικές αλλοιώσεις ενώ υπάρχει η δυνατότητα λήψης βιοψιών που συνεπικουρούν στη διάγνωση αλλά και στη διερεύνηση χρόνιων βλαβών της εντερικής

ισχαιμίας. Η ενδοσκόπηση αναδεικνύει, συνήθως, τμηματική κολίτιδα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη διάρκεια της εξέτασης, κυρίως σε ασθενείς με οξεία ισχαιμία του παχέος εντέρου. Η νέκρωση εμφανίζεται σαν μέλαινα περιοχή στο εντερικό τοίχωμα και αυτό αποτελεί ένδειξη διακοπής της κολονοσκόπησης και διενέργειας λαπαροτομής. Οι αιμορραγικοί όζοι (ενδοσκοπικό ανάλογο του «αποτυπώματος αντίχειρα») υποδηλώνουν λιγότερο σοβαρή ισχαιμία και συναντώνται νωρίς στην πορεία της νόσου αφού συνήθως είναι παροδικοί. Τα μη ειδικά ευρήματα περιλαμβάνουν επιφανειακά έλκη, ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, οίδημα, ερύθημα και στένωση του αυλού.⁷⁹ Ο Church⁵² είχε προτείνει αλγόριθμο αντιμετώπισης της νόσου βασισμένο στα ευρήματα της κολονοσκόπησης αφού οι αλλαγές στο χρώμα του βλεννογόνου σχετίζονται με τη βαρύτητα της ισχαιμίας, τη βιωσιμότητα του εντέρου και την πρόγνωση.

Οι παρακάτω εικόνες αναδεικνύουν την ενδοσκοπική εικόνα της ΙΚ (εικόνα 12):



Εικόνα 12⁸⁰: Ενδοσκοπικά ευρήματα ΙΚ.

Στη δυσκολία της διάγνωσης συντελεί η παρουσία, πολλές φορές, ψευδοπολυπόδων στους ασθενείς με ΙΚ καθώς και η ανάπτυξη ισχαιμικών στενώσεων οι οποίες, κλασσικά, είναι πιο ομαλές από τις νεοπλασματικές. Στη τελευταία περίπτωση η διαφορική διάγνωση δεν είναι πάντα εύκολη και μπορεί ν' απαιτηθεί εκτομή προκειμένου αφενός να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα, αφετέρου να έχουμε μια καθοριστική ιστολογική διάγνωση.

Από μια μελέτη 161 περιστατικών³¹ ΙΚ τα ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά παρατίθενται στον πίνακα που ακολουθεί (πίνακας 6):

Πίνακας 6³¹: Ενδοσκοπικά ευρήματα σε ασθενείς με ΙΚ.

Ενδοσκοπικά ευρήματα	Ποσοστό επί τοις εκατό (%)
Υπεραιμία	65.3
Έλκη	56
Ινική	26.5
Πετέχειες	24.7
Ενδοβλεννογόνια αιμορραγία	20
Νέκρωση	8
Στένωση	8
Ενεργό αιμορραγία	6

10.4 Ιστολογική εξέταση (Βιοψία)

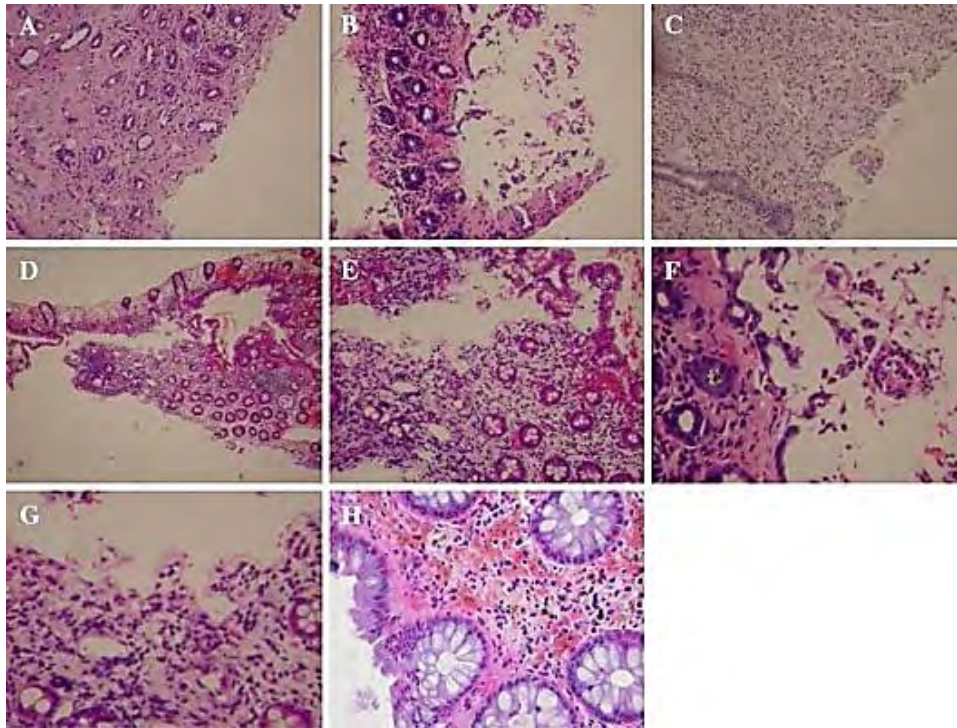
Η βιοψία από τον πάσχοντα βλεννογόνο δείχνει υποβλεννογόνια αιμορραγία και οίδημα ενώ από τον ενδιάμεσο ιστό δείχνει μη ειδική φλεγμονή. Κοινά παθολογοανατομικά ευρήματα αποτελούν ,επίσης, η φλεβική συμφόρηση, η έλλειψη βλέννης, η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και της επιφάνειας των επιφανειακών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η διάγνωση της ΙΚ δεν είναι πάντα εύκολη και ειδικά η χρόνια μορφή μπορεί εύκολα να θεωρηθεί φλεγμονώδης εντεροπάθεια.

Σύμφωνα με την προαναφερθείσα μελέτη³¹ τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΚ φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 7):

Πίνακας 7³¹ : Ιστολογικά ευρήματα σε ασθενείς με ΙΚ.

Ιστολογικά ευρήματα			Ποσοστό επί τοις εκατό (%)
Διήθηση	από	κύτταρα	75
φλεγμονής			
Οίδημα			58.6
Νέκρωση			34.5
Απώλεια κρυπτών			14.7
Θρόμβωση τριχοειδών			14.7
Απώλεια του επιθηλίου			8
Αιμορραγία			2.5

Ενώ οι ιστολογικές αλλοιώσεις της ΙΚ συνοψίζονται στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 13):



Εικόνα 13⁸⁰: Παθολογοανατομία της ΙΚ (χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης).

Η εντερική ισχαιμία ήταν πάντα δύσκολο να εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια του χειρουργείου,⁸¹ παρά το γεγονός ότι βρίσκονται σε ερευνητικό ακόμη στάδιο νέα διεγχειρητικά tests που χρησιμοποιούν σύγχρονα μέσα διαγνωστικής προσέγγισης. Αυτά περιλαμβάνουν τη διεγχειρητική φωτοπληθυσμογραφία,⁸² την τονομετρία⁸³ και τη δειγματοληψία αίματος της ΚΜΑ⁸⁴. Μέχρι αυτή τη στιγμή, καμία από τις παραπάνω τεχνικές δεν έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη.

11. Θεραπεία

Η θεραπεία είναι ανάλογη της βαρύτητας της νόσου. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ΙΚ είναι παροδικές και αναστρέψιμες. Αν η φυσική εξέταση δεν υποδεικνύει γάγγραινα ή

διάτρηση ο ασθενής αντιμετωπίζεται, συνήθως, συντηρητικά προσδοκώντας ένα καλό αποτέλεσμα. Οι πολύ ήπιες μορφές μπορούν ν' αντιμετωπιστούν και σε εξωνοσοκομειακή βάση με υδρική δίαιτα, στενή παρακολούθηση και από του στόματος αντιβιοτικά. Οι σοβαρότερες περιπτώσεις πρέπει να νοσηλεύονται.

Για τους ασθενείς που νοσηλεύονται συστήνεται η διακοπή σίτισης (bowel rest) και η χορήγηση ενδοφλεβίως υγρών με σκοπό αφενός τη μείωση των αναγκών του εντέρου σε οξυγόνο και αφετέρου τη διατήρηση του ενδαγγειακού και εξωαγγειακού όγκου. Η διάρκεια της νηστείας και της χορήγησης των υγρών ποικίλλει μεταξύ των ασθενών.²⁰ Μερικές φορές, παρατηρείται σημαντική επιμήκυνση του χρόνου επούλωσης, κυρίως σε ασθενείς με την ελκωτική μορφή. Από αρκετούς συγγραφείς συστήνεται η χρήση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών για τα οποία υπάρχουν πειραματικές αποδείξεις ότι ελαττώνουν το μήκος και τη βαρύτητα της εντερικής βλάβης.^(2,22) Θεωρείται εξαιρετικά σημαντική η αύξηση της αιμάτωσης του εντέρου. Για το λόγο αυτό η καρδιακή παροχή και η οξυγόνωση πρέπει να βελτιστοποιούνται. Διακόπτονται η διγοξίνη και άλλα αγγειοσυσπαστικά ή ελαχιστοποιείται η δόση τους, αν είναι δυνατό, και μεγιστοποιείται η καρδιακή παροχή με τη χορήγηση επαρκών ποσοτήτων υγρών.^(17,85) Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς η τοποθέτηση σωλήνα Swan – Ganz μπορεί να βοηθήσει

στη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών. Από του στόματος καθαρτικά και άλλα διαλύματα προετοιμασίας του εντέρου πρέπει να αποφεύγονται γιατί μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικό megacolon ή διάτρηση.²⁰

Η χρήση συστηματικά κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να έχει κάποιο ρόλο στη θεραπεία της οξείας ισχαιμίας, αντίθετα μπορεί να υποκρύψει σημεία περιτοναϊσμού και έτσι να καθυστερήσει μια απαραίτητη χειρουργική επέμβαση καθώς και να οδηγήσει σε τοξικό megacolon. Από την άλλη, τα τοπικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή ίσως έχουν κάποια θέση στη χρόνια ΙΚ, χωρίς όμως να υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση γι' αυτό.

Σε περίπτωση ειλεού κρίνεται απαραίτητη η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα (Levin). Στην αποσυμφόρηση του εντέρου μπορεί να βοηθήσει και ο σωλήνας αερίων.

Όπως προαναφέρθηκε, η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος που να καλύπτουν αερόβια και αναερόβια μικρόβια είναι επιβεβλημένη αφού σκοπό έχει τη μείωση της βακτηριακής μετανάστευσης και επομένως της σήψης που συμβαίνει στις περιπτώσεις απώλειας του βλεννογονικού φραγμού.² Σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια παρατηρήθηκε μείωση της έκτασης και της σοβαρότητας της εντερικής βλάβης με τη χορήγηση αντιβιοτικών πριν και κατά το ισχαιμικό επεισόδιο.^(2,86) Ακόμη, ουσίες όπως η ισοπροτερενόλη, η παπαβερίνη, η

ισταμίνη, η σεροτονίνη, η αδενosίνη, η βραδυκινίνη, το αγγειοδιασταλτικό εντερικό πεπτίδιο και η γλυκαγόνη φαίνεται, σε πειραματικό στάδιο, να προκαλούν αγγειοδιαστολή και βελτίωση της τοπικής αιματικής ροής και οξυγόνωσης.²⁶

Απαιτείται συνεχής και στενή παρακολούθηση του ασθενούς ενώ συστήνεται επανάληψη των απεικονιστικών εξετάσεων και της ενδοσκοπησης. Εμμένουσα ανεξήγητη εικόνα σήψης ή εμπυρέτου αυξάνει την υποψία για νέκρωση του εντέρου. Εφόσον στην αρχική ενδοσκοπηση δεν διαπιστωθεί ισχαιμία ολόκληρου του τοιχώματος τότε συνιστάται επανάληψη της ενδοσκοπησης σε τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι να διαπιστωθεί βελτίωση των ισχαιμικών βλαβών ή μέχρι ν' αλλάξει η κλινική κατάσταση, γεγονός που θα οδηγήσει σε άλλου είδους εξετάσεις ή λαπαροτομή.

Περίπου 20% των ασθενών με οξεία ΙΚ χρήζουν χειρουργείου με θνησιμότητα που φθάνει το 60%.^(22,45) Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν:

1. σήψη ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή
2. σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού
3. διάρροια και αιμορραγία διάρκειας περισσότερο από 10 με 14 ημέρες
4. ευρήματα πνευμοπεριτοναίου σε απεικόνιση

5. ενδοσκοπικά ευρήματα ισχαιμίας ολικού πάχους (γάγγραινα)

6. εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος διάρκειας μεγαλύτερης των 2 εβδομάδων⁸⁷

Χωρίς χειρουργείο, ο κίνδυνος της διάτρησης είναι υψηλός. Στη λαπαροτομή επιβεβαιώνεται η διάγνωση και διενεργείται εκτομή του προσβεβλημένου τμήματος του εντέρου. Είναι πολύ σημαντικό να ελεγχθεί η βιωσιμότητα του βλεννογόνου στα όρια του εκτομηθέντος τμήματος, καθώς η επιφάνεια του ορογόνου χιτώνα μπορεί να δείχνει υγιής και με πολύ καλή αιμάτωση.

Μερικοί συγγραφείς έχουν προτείνει τη χρήση διαφόρων διεγχειρητικών τεχνικών για τον καθορισμό της βιωσιμότητας του εντέρου. Τέτοιες είναι η υπερηχοτομογραφία Doppler, η διεγχειρητική κολονοσκόπηση με laser Doppler, η διεγχειρητική φωτοπληθυσμογραφία, τα ηλεκτρόδια οξυγόνου, το παλμικό οξύμετρο για τη διατοιχωματική μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου στο παχύ έντερο και η ενδοφλέβια χορήγηση φλουορεσκεΐνης.⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ Πολλές από τις τεχνικές αυτές εκτιμήθηκαν στη διάρκεια χειρουργείων αορτής και σε μια προσπάθεια να προληφθεί η ανάπτυξη ισχαιμίας.⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾

Το τμήμα του εντέρου που αφαιρείται πρέπει να διανοίγεται στο χειρουργείο και να ελέγχεται για την έκταση της βλεννογονικής

βλάβης. Αν κριθεί απαραίτητο πρέπει να αφαιρείται επιπλέον έντερο ενώ αφαιρούνται και οι αμφίβολες περιοχές. Το χειρουργείο σε γενικές γραμμές περιλαμβάνει κολεκτομή με τελική κολοστομία ή ειλεοστομία αφήνοντας το άπω έντερο ως κολόβωμα (τύπου Hartmann) εφόσον η φτωχή αιμάτωση του τμήματος αυτού δεν επιτρέπει την αποκατάσταση της εντερικής συνέχειας.

Ανάλογα με το μήκος του παχέος εντέρου που έχει προσβληθεί, η στομία μπορεί και να παραμείνει μόνιμα. Σε μια σειρά ασθενών, το 75% αυτών που υπεβλήθηκαν σε εκτομή και δημιουργία στομίας για τμηματική προσβολή του παχέος εντέρου κατάφεραν τελικά ν' απαλλαγούν από τη στομία. Αντίθετα, μόνο το 33% των ασθενών που υποβλήθηκαν στην ίδια επέμβαση για ολική όμως εμπλοκή του παχέος εντέρου, κατάφεραν το ίδιο.⁹⁰ Σαν ομάδα, οι ασθενείς που χρήζουν χειρουργείου είναι κλινικά πιο βαριά και το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα αυτή, όπως αναφέρθηκε, κυμαίνεται από 30% μέχρι 60%.^(17,22)

Η διαδικασία της εντερικής ισχαιμίας-επαναιμάτωσης οδηγεί σε κυκλοφορική καταπληξία της περιοχής που εμπλέκεται. Παρόλο που η ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου θεωρείται ο κύριος μηχανισμός κυκλοφορικής αποδιοργάνωσης, η παθοφυσιολογία αυτού του είδους shock και της δυσλειτουργίας απομεμακρυσμένων οργάνων δεν είναι ακόμη πλήρως

κατανοητή. Οι Douzinas και συν.⁹¹ αναφέρουν ότι η ελάττωση του αρτηριακού οξυγόνου κατά τη διάρκεια του σταδίου επαναιμάτωσης, που ακολουθεί το στάδιο της σπλαχνικής ισχαιμίας, μπορεί να αποτελέσει μια πιθανή στρατηγική για τον έλεγχο του οξειδωτικού τραύματος που προκαλείται από την ισχαιμία-επαναιμάτωση. Η υποξαιμική επαναιμάτωση αντιπροσωπεύει μια επεμβατική μέθοδο, που όταν εφαρμοστεί μετά την ισχαιμία και την πρώιμη επαναιμάτωση, μπορεί να προκαλέσει πιο ήπια ενεργοποίηση του πολυπαραγοντικού καταρράκτη που οδηγεί στην παραγωγή μιας ποικιλίας δραστικών προϊόντων, που προκαλούν περαιτέρω ιστική βλάβη.⁹²

Η παρεντερική διατροφή θα πρέπει να συζητείται για ασθενείς στους οποίους πρόκειται να παραταθεί η θεραπεία καθώς και γι' αυτούς που έχουν αντενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση.^(2,32) Έτσι, σε ασθενή με έμφραγμα μυοκαρδίου ή ιστορικό προσφάτου εμφράγματος ή κάποια άλλη μείζονα αντένδειξη για χειρουργείο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά συνδυασμός μακράς-διάρκειας παρεντερική διατροφή και ενδοφλεβίων αντιβιοτικών. Συνδυασμός όμως που, μάλλον, απέχει αρκετά από την ιδανική θεραπεία.

Η κλινική πορεία της ΙΚ είναι αναστρέψιμη στο 50% των περιπτώσεων. Στα 2/3 των ασθενών με αναστρέψιμη βλάβη τα

συμπτώματα υποχωρούν σε 24 με 48 ώρες, ενώ η ενδοσκοπική και ακτινολογική διερεύνηση επιβεβαιώνουν την επούλωση σε 2 περίπου εβδομάδες. Στη βαριά (λ.χ τμηματική ελκωτική μορφή) αλλά αναστρέψιμη βλάβη το έντερο μπορεί να χρειαστεί 1 έως 6 μήνες για να επουλωθεί πλήρως.²² Στο 1/3 των περιπτώσεων η βλάβη είναι πολύ βαριά για να επουλωθεί, με αποτέλεσμα χρόνια τμηματική κολίτιδα ή στενώσεις. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να επιβεβαιωθεί η επούλωση ή η ανάπτυξη στενώσεων ή ανθεκτικής κολίτιδας. Στην τελευταία περίπτωση ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει εμμένουσα διάρροια, αιμορραγία από το ορθό, εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος ή υποτροπιάζοντα επεισόδια σήψης, που μπορεί να οδηγήσουν σε διάτρηση. Η γάγγραινα του εντέρου συμβαίνει στο 15% περίπου των ασθενών και χρήζει λαπαροτομής στις επόμενες ώρες. Σε άλλους (20-25%) αναπτύσσεται χρόνια τμηματική ελκωτική κολίτιδα η οποία στο 10% των περιπτώσεων εξελίσσεται με δημιουργία στενώσεων. Η κεραυνοβόλος ισχαιμική πανκολίτιδα είναι σπάνια αφού συμβαίνει στο 1% των ασθενών. Ισχαιμία ολόκληρου του παχέος εντέρου με εξαίρεση του ορθού συμβαίνει σε ποσοστό μέχρι 18% και αυτή η κατάσταση απαιτεί χειρουργείο σε όλες τις περιπτώσεις. Το ποσοστό θνησιμότητας αγγίζει το 75% ακόμη και με χειρουργείο.⁹⁰

Η χρόνια νόσος με ήπια συμπτωματολογία συχνά ανταποκρίνεται στην υποστηρικτική θεραπεία. Σε αντίθεση με την οξεία ισχαιμία, η χρόνια μπορεί ν' απαντήσει σε τοπικά στεροειδή. Το χειρουργείο με εκτομή συστήνεται στις περιπτώσεις που η συντηρητική θεραπεία αποτυγχάνει καθώς και όπου παρατηρούνται υποτροπιάζοντα επεισόδια κολίτιδας ή συμπτωματικών στενώσεων. Όπως αναφέρθηκε για την οξεία ισχαιμία έτσι και στο χειρουργείο για τη χρόνια μορφή θα πρέπει να εξεταστεί κατά πόσο στα όρια εκτομής ο βλεννογόνος είναι φυσιολογικός και να επιβεβαιωθεί η σφύζουσα αιμορραγία στα δύο άκρα του εντέρου. Το χειρουργείο είναι θεραπευτικό σε ασθενείς με χρόνια ισχαιμία και η ανάπτυξη περαιτέρω ισχαιμικής νόσου είναι σπάνια.³²

Οι ασυμπτωματικές στενώσεις παρακολουθούνται καθώς κάποιες από αυτές υποχωρούν σε 12 με 24 μήνες.⁴⁵ Όταν προκαλούν συμπτώματα απόφραξης ή υπάρχει υποψία κακοήθειας πρέπει ν' αντιμετωπίζονται χειρουργικά.² Η ενδοσκοπική διαστολή αποτελεί μια εναλλακτική λύση για τις συμπτωματικές στενώσεις.

Σε μια ανασκόπηση 10 μελετών όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν στο ότι το χειρουργείο ενδείκνυται για ασθενείς με σημεία περιτονίτιδας ή αιμοδυναμική αστάθεια, ενώ οι πιο ήπιες περιπτώσεις θα πρέπει ν' αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Στη

μοναδική μελέτη στην οποία όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά αποτυχίας. Η συντηρητική θεραπεία περιελάμβανε ολική παρεντερική διατροφή και εντερική ανάπαυση (bowel rest), ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, ηλεκτρολυτών και αντιβιοτικών, ενώ δεν υπήρχαν συγκεκριμένα πρωτόκολλα. Η χειρουργική προσέγγιση περιελάμβανε λαπαροτομή με τμηματική εκτομή και ολική κολεκτομή με αναστόμωση ή στομία ανάλογα με τα διεγχειρητικά ευρήματα. Συμπερασματικά, η ίδια ανασκόπηση αναφέρει ότι το χειρουργείο ενδείκνυται σε ασθενείς με σημεία περιτονίτιδας ή σε περιπτώσεις που η συντηρητική θεραπεία αποτυγχάνει, ενώ όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν ότι σημασία έχει η αναγνώριση προγνωστικών δεικτών αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας.⁹³

12. Πρόγνωση

Η πρόγνωση της ΙΚ είναι καλύτερη σε σχέση με αυτή των άλλων μορφών μεσεντέριας ισχαιμίας. Η αποφρακτική μεσεντέρια ισχαιμία (εμβολή ή θρόμβωση) έχει 90% θνησιμότητα, όταν η μη αποφρακτική έχει μόνο 10%. Στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία γίνεται αυτόματα με την πάροδο του χρόνου ενώ σε κάποιους ασθενείς μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια, τμηματική κολίτιδα ή στένωση.^(20,94) Στη μειονότητα των ασθενών που θα χρειαστούν χειρουργική επέμβαση η θνητότητα είναι υψηλή.¹⁸

Ένα παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο θεραπεύεται χωρίς επιπλοκές σε 1-3 μήνες. Μια σημαντική ισχαιμική προσβολή μπορεί να οδηγήσει σε στενώσεις μεγάλου μήκους και να δημιουργήσει μηχανικά προβλήματα όπως εντερική απόφραξη. Πιο σοβαρή ισχαιμία μπορεί να προκαλέσει γάγγραινα και διάτρηση του εντέρου, αλλά αυτό είναι σπάνιο φαινόμενο. Σε μια σειρά 150 ασθενών με ΙΚ οι Brandt και συν. (1981) αναφέρουν ότι το 44.7% είχε αναστρέψιμη κολίτιδα, το 18.7% εμμένουσα κολίτιδα, το 12.7% ισχαιμική στένωση, και το 18.7% γάγγραινα ή διάτρηση. Στο 5.3% το follow-up κρίθηκε ανεπαρκές.⁹⁵

Πάνω από το 50% των ασθενών με ΙΚ βελτιώνονται και θεραπεύονται σε μια περίοδο 1 με 2 εβδομάδων. Στις περιπτώσεις, όμως, που η διακοπή της κυκλοφορίας είναι βαρύτερη ή πιο παρατεταμένη, το προσβληθέν τμήμα του εντέρου μπορεί να χρειάζεται ν' αφαιρεθεί χειρουργικά.

Η ΙΚ, συχνά, παρατηρείται χωρίς κάποιο προφανές προδιαθεσικό γεγονός και μπορεί να προσβάλλει όλα τα τμήματα του παχέος εντέρου. Παρόλο, που η πορεία της είναι, στις περισσότερες περιπτώσεις, όπως αναφέρθηκε αυτοπεριοριζόμενη, εντούτοις ως παράγοντες κακής πρόγνωσης θεωρούνται^(17,45):

- Η ηλικία
- Το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης

- Ο καρκίνος
- Ο σακχαρώδης διαβήτης
- Το χειρουργείο στην αορτή
- Η περιφερική αρτηριοπάθεια
- Η εντόπιση στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου

Σε μια μελέτη των Anon και συν.⁹⁶ παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης αποτελούν η απουσία αιματοχεσίας, η ταχυκαρδία, σημεία περιτοναιϊσμού, η αναιμία, η υπονατριαιμία και η παρουσία στένωσης. Τέλος, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΙΚ αναφέρεται ότι κακούς προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν η απουσία αιματοχεσίας, η συνύπαρξη κακοήθειας, η παρουσία HCV λοίμωξης, η σημαντική αύξηση της ουρίας και της LDH καθώς και η μεμονωμένη προσβολή του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου.⁹⁸

Όπως σημειώθηκε, νωρίτερα, η μεμονωμένη προσβολή του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου παρατηρείται σε ένα ποσοστό 10% των ασθενών.²² Η τελευταία είναι συχνότερη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αιμοκαθαιρόμενους, και σε ασθενείς με καταπληξία. Συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση, με 5πλάσια πιθανότητα χειρουργείου και 2πλάσια θνησιμότητα.⁹⁷ Ως αιτία της χειρότερης πρόγνωσης θεωρείται η ανεπαρκής

παράπλευρη κυκλοφορία στο τμήμα αυτό του εντέρου. Από την άλλη, πιθανώς ν' αντανακλά απόφραξη της AMA οπότε ακολουθεί την πρόγνωση της οξείας μεσεντερίου ισχαιμίας.

Τέλος, σύμφωνα με μια μελέτη 313 ασθενών με ΙΚ,³³ που δημοσιεύτηκε το 2010, ο υπερθυρεοειδισμός, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας.

B. Ειδικό μέρος

1. Υλικά και Μέθοδοι

1.1 Ασθενείς-Μάρτυρες

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη 56 ασθενών με διάγνωση ισχαιμικής κολίτιδας (ΙΚ), οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Σεπτέμβριο του 2007 έως τον Ιούνιο του 2011. Η διάγνωση τέθηκε με κλινικά, ενδοσκοπικά και παθολογοανατομικά (βιοψία αποδεικτική ή συμβατή με ΙΚ) κριτήρια (πίνακας 8).

Τρεις ασθενείς είχαν ιστορικό θρόμβωσης: δύο άνδρες με ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (deep vein thrombosis, DVT) κάτω άκρων και μια γυναίκα με ιστορικό πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) μικρών αγγείων. Τρεις ασθενείς είχαν ιστορικό προσφάτου χειρουργείου για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (3-5 ημέρες προ της έναρξης των συμπτωμάτων), και ένας εξ αυτών με ρήξη ανευρύσματος. Τέσσερις ασθενείς είχαν ιστορικό αυτοανόσου νοσήματος. Τρεις γυναίκες είχαν διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) και ένας άνδρας αδιευκρίνιστης

αρθρίτιδας. Ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας, συστηματικής φλεγμονής, ηπατικής νόσου-κίρρωσης και λήψης αντιπηκτικών αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Πίνακας 8: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

	Πληθυσμός	Άνδρες	Γυναίκες
	% (n)	% (n)	% (n)
Συνολικός αριθμός	100(56)	44.6(25)	55.3(31)
Ηλικία (έτη, mean \pm sd)	69.98 \pm 12.64	72.84 \pm 12.24	67.67 \pm 12.67
Συνοσηρότητα			
Ιστορικό θρόμβωσης	5.4(3)	8.0(2)	3.2(1)
Αθηροσκλήρωση ¹	23.2(13)	48.0(12)	3.2(1)
Καρδιακή ανεπάρκεια	12.5(7)	20.0(5)	6.5(2)
Υπέρταση	67.9(38)	60.0(15)	74.2(23)
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	8.9(5)	16.0(4)	3.2(1)
Αιμοδιύλιση	1.8(1)	0.0(0)	3.2(1)
Σακχαρώδης διαβήτης	26.8(15)	36.0(9)	19.4(6)
Σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου ²	12.5(7)	8.0(2)	16.1(5)
Χρόνια δυσκοιλιότητα ³	39.3(22)	24.0(6)	51.6(16)
Πρόσφατο χειρουργείο ανευρύσματος κοιλιακής αορτής	5.4(3)	12.0(3)	0.0(0)
Ιστορικό ανευρύσματος κοιλιακής αορτής ⁴	7.1(4)	16.0(4)	0.0(0)
Ιστορικό καταπληξίας ⁵	21.4(12)	8.0(2)	32.3(10)
Αυτοάνοσο νόσημα	7.1(4)	4.0(1)	9.7(3)

¹ στεφανιαία νόσος ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

² Rome criteria III

³ κενώσεις <1 στις 3 ημέρες

⁴ με επέμβαση ή όχι

⁵ συστολική αρτ. πίεση < 90 mmHg

Η λήψη του αίματος έγινε την 2^η ή 3^η ημέρα νοσηλείας (1-3 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) για αιματολογικές

και βιοχημικές εξετάσεις ρουτίνας, έλεγχο πήξης (χρόνος προθρομβίνης (PT) και μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)), ανοσολογικές εξετάσεις (αυτοαντισώματα, ρευματοειδής παράγων (RF)), παράγοντες θρόμβωσης (πρωτεΐνη C (PC), ελεύθερη πρωτεΐνη S (PS), αντιθρομβίνη (AT), αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR), αντιπηκτικό λύκου (LA)) και γενετικούς παράγοντες όπως η G1691A μετάλλαξη του παράγοντα V ή μετάλλαξη Leiden (FV Leiden), η μετάλλαξη G20210A του παράγοντα II (προθρομβίνης) (FII G20210A), οι μεταλλάξεις A1298C & C677T του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφολικής ρεδοουκτάσης (MTHFR) καθώς και οι πολυμορφισμοί 5G/4G & 4G/4G του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1).

Έγινε σύγκριση της ομάδας των ασθενών ή ομάδα της ΙΚ με ομάδα 44 μαρτύρων. Οι μάρτυρες ήταν άτομα που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας, το ίδιο χρονικό διάστημα, για αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, χοληδοχολιθίαση και πολύποδες παχέος εντέρου. Οι μάρτυρες είχαν όλοι γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΙΚ (πίνακας 9).

Κριτήρια αποκλεισμού για την ομάδα των μαρτύρων ήταν:

1. Ιστορικό ισχαιμικής κολίτιδας
2. Κακοήθεια
3. Συστηματική φλεγμονή

4. Ηπατική νόσος-Κίρρωση

5. Λήψη αντιπηκτικών

Πίνακας 9: Δημογραφικά στοιχεία Μαρτύρων

	Πληθυσμός	Άνδρες	Γυναίκες
	% (n)	% (n)	% (n)
Συνολικός αριθμός	100(44)	63.6(28)	36.4(16)
Ηλικία (έτη, mean ± sd)	72.36 ± 10.03	70.78 ± 9.79	75.12±10.15
Συνοσηρότητα			
Ιστορικό θρόμβωσης	4.5(2)	7.1(2)	0.0(0)
Αθηροσκλήρωση ¹	36.4(16)	50.0(14)	12.5(2)
Καρδιακή ανεπάρκεια	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)
Υπέρταση	81.8(36)	71.4(20)	100.0(16)
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	4.5(2)	0.0(0)	12.5(2)
Αιμοδιύλιση	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)
Σακχαρώδης διαβήτης	18.2(8)	21.4(6)	12.5(2)
Σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου ²	18.2(8)	0.0(0)	50.0(8)
Χρόνια δυσκοιλιότητα ³	18.2(8)	7.1(2)	37.5(6)
Πρόσφατο χειρουργείο ανευρύσματος κοιλιακής αορτής	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)
Ιστορικό ανευρύσματος κοιλιακής αορτής ⁴	4.5(2)	7.1(2)	0.0(0)
Ιστορικό καταπληξίας ⁵	9.1(4)	0.0(0)	25(4)
Αυτοάνοσο νόσημα	4.5(2)	7.1(2)	0.0(0)

¹ στεφανιαία νόσος ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

²Rome criteria III

³κενώσεις <1 στις 3 ημέρες

⁴με επέμβαση ή όχι

⁵συστολική αρτ. πίεση< 90 mmHg

Στην ομάδα των μαρτύρων, δύο άνδρες είχαν ιστορικό επιπολής φλεβικής θρόμβωσης (superficial venous thrombosis, SVT) κάτω άκρων και δύο άνδρες ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA). Τα άτομα και των δύο ομάδων ανήκαν στην καυκάσια φυλή. Όλοι οι

μάρτυρες υποβλήθηκαν στον ίδιο εργαστηριακό έλεγχο όπως και οι ασθενείς (βλ. ανωτέρω).

Η λήψη φαρμάκων που σχετίζονται με ΙΚ είχε ως εξής (πίνακας 10):

Πίνακας 10: Φάρμακα σχετιζόμενα με ΙΚ

Drugs	Ομάδα ΙΚ (%)	Μάρτυρες (%)
Στατίνες	32.1	36.4
Αντιυπερτασικά	67.9	90.9
Διουρητικά	46.4	40.9
Διγοξίνη	1.8	0.0
ΜΣΑΦ ¹	35.7	40.9
Ψυχοτρόπα	23.2	13.6
Οιστρογόνα	1.8	0.0
Αντισυλληπτικά	0.0	0.0

¹Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβάνεται το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Salospir[®] 100mg))

1.2 Εργαστηριακές εξετάσεις

Συλλογή δειγμάτων αίματος

Η λήψη των δειγμάτων έγινε μετά από 12ωρη νηστεία από φλεβικά αγγεία των άνω άκρων και μοιράστηκε σε φιαλίδια που περιείχαν άλας κιτρικού νατρίου (PT, αPTT, ινωδογόνο, d-διμερή, παράγοντες θρομβοφιλίας), EDTA (γενική αίματος) καθώς και σε φιαλίδιο που δεν περιείχε κάποια πρόσθετη ουσία "ξηρό" (βιοχημικός-ανοσολογικός έλεγχος). Κατόπιν τα δείγματα στο κιτρικό άλας φυγοκεντρούνταν στα 3500g για 8min ενώ εκείνα στο "ξηρό" στα 3500g για 5min προκειμένου ν'απομονωθεί ο

ορός του αίματος. Τέλος, ο έλεγχος της μοριακής βιολογίας έγινε με δείγματα σε φιαλίδια με EDTA.

Εξετάσεις ρουτίνας

Για την γενική αίματος χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής Coulter LH 780. Για PT, aPTT, d-διμερή και ινωδογόνο χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής ACL TOP (Instrumentation Laboratory, Werfen Group). Για την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ο DCA 2000 (Bayer Corporation). Η επεξεργασία των βιοχημικών παραμέτρων έγινε από τον αναλυτή Olympus AU 2700 με kit διαθέσιμα στο εμπόριο (Olympus Diagnostics, GmbH, Hamburg, Germany).

Ανοσολογικές εξετάσεις

Αυτοαντισώματα ελέγχθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες. Τα αντι-πυρηνικά (ANA) και αντι-λείων μυϊκών ινών (ASMA) αντισώματα ελέγχθηκαν με έμμεσο ανοσοφθορισμό σε κύτταρα Hep2. Τα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων αντισώματα (ANCA) εξετάστηκαν με χρώση έμμεσου ανοσοφθορισμού (ανοσοϊστοχημική μέθοδος) ενώ τα εξειδικευμένα ANCA έναντι πρωτεΐνης-3 (PR3) και μύελουπεροξειδάσης (MPO) ανιχνεύθηκαν με ELISA. Τα IgM έναντι του ρευματοειδή παράγοντα (RF) εξετάστηκαν με ανοσονεφελομετρία (Dade Behring).

Έλεγχος θρομβοφιλίας – Γενετικός έλεγχος

Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες εξετάστηκαν για θρομβοφιλία, έλεγχος που περιελάμβανε: επίπεδα PC, PS, AT, APCR και LA. Οι παραπάνω παράμετροι εξετάστηκαν στον αναλυτή ACL TOP (Instrumentation Laboratory, Werfen Group) με kit διαθέσιμα στο εμπόριο (HemosilTM). Τα δείγματα μεταφέρθηκαν σε τέσσερα ειδικά φιαλίδια (vacutainer tubes) κιτρικού νατρίου (9:1) και διατηρήθηκαν στην κατάψυξη μέχρι την φυγοκέντρωση στα 2500g για 30 λεπτά και στους 4°C. Η πρωτεΐνη C (PC) και η αντιθρομβίνη (AT) προσδιορίστηκαν με χρωμογόνο μέθοδο ενώ η ελεύθερη πρωτεΐνη S (PS) με αυτοματοποιημένη ανοσολογική δοκιμή με σύνδεσμο latex (automated latex ligand immunoassay), το αντιπηκτικό λύκου (LA) με τη μέθοδο DRVVT (Diluted Russell's Viper Test) και η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C με μέθοδο πήξης βασισμένη στο aPTT. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S διαγνώστηκε βασισμένη στα χαμηλά επίπεδα της ελεύθερης πρωτεΐνης S.

Οι γενετικές μεταλλάξεις που εξετάστηκαν όπως η FV Leiden, FII G20210A, οι A1298C & C677T του γονιδίου της MTHFR και οι πολυμορφισμοί 5G/4G & 4G/4G του γονιδίου του PAI-1, προσδιορίστηκαν με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και υβριδισμό αλληλομόρφων (allele-specific hybridization).

2. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αρχικά συνελέγησαν στη βάση δεδομένων Microsoft Excel (©2010 Microsoft Corporation) και κατόπιν εισήχθησαν στην εφαρμογή SPSS for Windows (IBM[©] SPSS[©] Statistics, version 20). Για τον καθορισμό της κανονικότητας χρησιμοποιήθηκαν και αριθμητικές (Shapiro-Wilk test) και γραφικές μέθοδοι. (Q-Q Plots και ιστογράμματα). Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράστηκαν με την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση και συγκρίθηκαν με το t-test για ανεξάρτητα δείγματα, ενώ οι μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή εκφράστηκαν με την τιμή της διαμέσου και του διατεταρτημοριακού διαστήματος (interquartile range) και συγκρίθηκαν με το Mann-Whitney U test. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί ή ποσοστά. Το χ^2 test χρησιμοποιήθηκε για να συγκρίνει τις κατηγορικές μεταβλητές, ενώ το Fisher's exact test στην περίπτωση όπου μία ή περισσότερες από τις αναμενόμενες συχνότητες ήταν μικρότερη από πέντε. Στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε η τιμή του $p < 0.05$ (two-sided p value).

Η πολυπαραγοντική μελέτη (Logistic Regression Analysis) χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει τις μεταβλητές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες της ΙΚ. Οι συνεχείς ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν γραμμικά σχετιζόμενες με την

λογαριθμική μετατροπή της εξαρτημένης μεταβλητής (Box-Tidwell (1962) procedure), ενώ εφαρμόστηκε η διόρθωση Bonferroni.

3. Αποτελέσματα

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, κοιλιακό άλγος είχε το 82.1% των ασθενών, ενώ διάρροιες με αιμορραγική πρόσμιξη το 80.4%. Καταπληξία (συστολική πίεση < 90 mmHg) παρατηρήθηκε στο 19.6% των περιπτώσεων.

Οι συχνότερες εντοπίσεις της νόσου ήταν το ορθοσιγμοειδές (42.9%) και η σπληνική καμπή (30.4%) με την επίπτωση της εκτεταμένης μορφήςⁱ και της εντόπισης στο δεξιό κόλο να φθάνουν το 25% και 1.8%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ εντόπισης της νόσου και του φύλου, του ιατρικού ιστορικού και των φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς.

Οι μάρτυρες χρησιμοποιούσαν περισσότερα αντιϋπερτασικά φάρμακα, 90.9% vs 67.9% ($\chi^2(1) = 7.630$, $p = .006$) και είχαν την τάση να πίνουν περισσότερο αλκοόλ ($\chi^2(1) = 3.344$, $p = .067$) από τους ασθενείς, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς το

ⁱ ορίζεται σαν μορφή που περιλαμβάνει περισσότερες από 1 από τις προηγούμενες εντοπίσεις

κάπνισμα. Ακόμη, όπως φαίνεται στους πίνακες 5 & 6, οι γυναίκες υπερτερούσαν στην ομάδα της ΙΚ (55.3%) ενώ η ομάδα των μαρτύρων περιελάμβανε περισσότερους άνδρες (63.6%) ($\chi^2(1)= 3.568$, $p=.059$). Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και της χρόνιας δυσκοιλιότητας ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα των ασθενών, 12.5% vs 0.0% ($p= .017$, FETⁱⁱ) και 39.3% vs 18.2% ($\chi^2(1)= 5.226$, $p=.022$), αντίστοιχα. Εκτός από τις προαναφερόμενες διαφορές, δεν παρατηρήθηκε άλλη διαφορά όσον αφορά στη συνοσηρότητα και τη λήψη φαρμάκων μεταξύ των ομάδων.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας για τους ασθενείς ήταν 5.6 ± 2.88 ημέρες. Από τους 56 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη κλινική μας, μόνον τρεις χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση και ένας κατέληξε εξαιτίας της νόσου. 32 ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεύτερη κολονοσκόπηση, τουλάχιστον έναν μήνα μετά το πέρας της νοσηλείας τους. Πλήρης επούλωση των βλαβών βρέθηκε στους 24 από αυτούς, ενώ σε πέντε βρέθηκαν ηπιότερες βλάβες σε σχέση με την αρχική ενδοσκόπηση, και σε τρεις ασθενείς στένωση του αυλού, οφειλόμενη στη νόσο.

ⁱⁱ Fisher's Exact Test

3.1 Εξετάσεις ρουτίνας-Ανοσολογικές εξετάσεις

Στον πίνακα 11 φαίνονται τα αποτελέσματα των εξετάσεων ρουτίνας. Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων είχε την τάση να χαμηλότερος στην ομάδα της ΙΚ ($p = .080$) με την λεμφοπενία (λεμφοκύτταρα $< 1200/\mu\text{l}$) να είναι συχνότερη στην ομάδα αυτή ($\chi^2(2) = 7.925, p = .019$). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος και ο μέσος όγκος τους (MPV) μικρότερος στην ίδια ομάδα ($p = .0005$ & $p = .039$, αντίστοιχα). Χωρίς να παρατηρείται σημαντική θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια $> 440.000 /\mu\text{l}$), ο μέσος όγκος τους ήταν σημαντικά χαμηλότερος από τα φυσιολογικά επίπεδα ($\text{MPV} < 7.5 \text{ fl}$, $\chi^2(2) = 9.581, p = .008$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, στον αριθμό των ουδετεροφίλων και στο πηλίκο ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (neutrophils to lymphocytes ratio, N/L).

Είναι ενδιαφέρον, το ότι παρόλο που δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις τιμές του νατρίου (Na) μεταξύ των ομάδων, στην ομάδα της ΙΚ η υπονατρίαμία ($\text{Na} < 136 \text{ mmol/l}$) ήταν σημαντικά πιο συχνή 19.6% vs 4.5% ($\chi^2(2) = 7.133, p = .028$).

Πίνακας 11α: Παράμετροι της γενικής αίματος, των βιοχημικών εξετάσεων και της πήξης στις ομάδες της μελέτης

Παράμετρος	Ομάδα ΙΚ (median [IR*])	Ομάδα Μαρτύρων (median [IR*])	Normal range	Units	p value*
Αριθμός λεμφοκυττάρων	22.5 [14.4-27.6]	21.4 [14.5-28.2]	20.0-45.0	%	.835
	1592.0 [1126.8-1870.1]	1709.7 [1427.2-1986.4]	1200.0-3800.0	/μL	.080
N/L [†]	3.0 [2.1-5.4]	3.3 [2.1-5.4]			.923
Αριθμός αιμοπεταλίων	223.0 [188.0-280.3]	164.5 [140.0-208.0]	140.0-440.0	10 ³ /μL	.0005
MPV	8.6 [7.7-9.6]	8.9 [8.5-9.7]	7.5-10.5	fl	.039
Na	138.0 [136.0-141.0]	139.0 [138.0-141.0]	136-146	mmol/l	.108
HDL	Πίνακας 8β (βλ. παρακάτω)				
APOB	44.0 [39.0-72.5]	73.5 [52.0-86.0]	55.0-130.0	mg/dl	.028
PT ¹	14.5 [13.7-15.7]	13.1 [12.3-13.9]	9.0-14.0	sec	.0005
INR ²	1.15 [1.09-1.22]	1.02 [0.96-1.07]	0.85-1.15		.0005
aPTT ³	28.7 [26.7-31.7]	26.4 [24.9-28.6]	25.0-35.0	sec	.0005

¹max. 21.7 sec

²max. 1.92

³max. 40.7 sec

*interquartile range

*Mann-Whitney U test

[†]neutrophils to lymphocytes ratio

Πίνακας 11β: HDL και στα δύο φύλα

HDL	IC group (Mean ± sd)	Controls (Mean ± sd)	Normal range	Units	p value*
Άνδρες	45.7 ± 11.6	34.9 ± 9.1	>40	mg/dl	.002
Γυναίκες	48.5 ± 12.7	47.1 ± 17.8	>50	mg/dl	.780

*independent-samples t-test

Όσον αφορά στα λιπίδια, είναι γνωστό ότι οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα HDL (High Density Lipoprotein) και διαφορετικές φυσιολογικές τιμές από τους άνδρες (> 50 mg/dl και > 40 mg/dl, αντίστοιχα). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική

διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών της HDL μεταξύ των ανδρών στις δύο ομάδες με υπεροχή στην ομάδα της ΙΚ ($t(39) = 3.257, p = .002$), χωρίς να παρατηρηθεί διαφορά στις γυναίκες (πίνακας 11β). Συγκεκριμένα, επίπεδα HDL χοληστερόλης >40 mg/dl ήταν σημαντικά πιο συχνά στους άνδρες ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, 76.9% vs 35.7% ($\chi^2(1) = 6.034, p = .014$), ενώ επίπεδα >50 mg/dl υπήρχε η τάση να είναι πιο συχνά στις γυναίκες της ίδιας ομάδας, 60.0% vs 28.6% ($\chi^2(1) = 3.548, p = .060$). Οι τιμές της απολιποπρωτεΐνης Β (Apolipoprotein B-APOB) ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της ΙΚ ($p = .028$) με τάση να είναι χαμηλότερες των φυσιολογικών τιμών ($APOB < 55$ mg/dl, $\chi^2(2) = 5.177, p = .075$).

Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική στατιστική μελέτη (logistic regression analysis) προκειμένου να καθοριστεί η επίδραση των λιπιδίων, HDL & APOB, στην πιθανότητα εμφάνισης ΙΚ. Το μοντέλο ήταν στατιστικά σημαντικό, $\chi^2(2) = 18.318, p < .0005$. Το μοντέλο εξηγούσε το 44.2% (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της ΙΚ και ταξινομούσε σωστά το 76.0% των περιπτώσεων ΙΚ. Η ευαισθησία ήταν 42.9%, η ειδικότητα 88.9%, η θετική προγνωστική αξία 60.0% και η αρνητική προγνωστική αξία 80.0%. Και οι δύο μεταβλητές ήταν στατιστικά σημαντικές. Η

αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης σχετίστηκε με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ΙΚ (ORⁱⁱⁱ 1.119, 95% CI^{iv} 1.039-1.204), ενώ η αύξηση των επιπέδων της APOB με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ΙΚ (OR 0.948, 95% CI 0.916-0.981).

Στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε και στις τιμές του PT και aPTT ($p = .0005$ για την κάθε παράμετρο). Παράταση του PT (> 14 sec) παρατηρήθηκε με σημαντική διαφορά στην ομάδα της ΙΚ, 67.9% vs 18.2% ($\chi^2(1) = 24.478$, $p = .0005$), όπως και η παράταση του aPTT (> 35 sec) που ήταν 10.7% vs 4.5%, αντίστοιχα, αλλά χωρίς σημαντική διαφορά. Επιπρόσθετα, η παράταση του INR (International Normalized Ratio) (> 1.15 sec) ήταν συχνότερη στην ομάδα των ασθενών, 51.8% vs 4.5% ($\chi^2(1) = 25.707$, $p = .0005$). Στην ίδια ομάδα οι πέντε από τους έξι ασθενείς με παράταση του aPTT είχαν ταυτόχρονα και παράταση του PT.

Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για παραμέτρους όπως: η ουρία, η κρεατινίνη, η γλυκόζη, οι τρανσαμινάσες, η αλκαλική φωσφατάση, η γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γGT), η χολερυθρίνη, η αμυλάση, η κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH),

ⁱⁱⁱ Odds ratio

^{iv} Confidence intervals

τα ολικά λευκώματα, η αλβουμίνη, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η LDL (Low Density Lipoprotein), το κάλιο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, ο φώσφορος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα d-διμερή.

Δεν παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτοαντισωμάτων και ρευματοειδούς παράγοντα με την ΙΚ. Τα αυτοαντισώματα που μελετήθηκαν ήταν: τα αντιπυρηνικά (ANA), τα αντί λείων μυικών ινών (ASMA), τα αντί-στοιχείων του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (pANCA & cANCA) και τα αντιμιτοχονδριακά (AMA).

3.2 Παράγοντες θρόμβωσης-Θρομβοφιλίας

Όπως φαίνεται στους πίνακες 12, 13 και 14, όσον αφορά στους παράγοντες θρόμβωσης-θρομβοφιλίας, παρατηρήθηκαν αρκετά σημαντικά αποτελέσματα. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης C (PC) είχαν την τάση να είναι χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών ($p = .064$), ενώ τα επίπεδα της αντιθρομβίνης (AT) και της αντίστασης στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APCR) ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ίδια ομάδα ($p = .022$ & $p = .008$, αντίστοιχα). Από την άλλη, το ινωδογόνο, γνωστός παράγων που προάγει την θρόμβωση, εμφάνισε υψηλές τιμές στην ομάδα της ΙΚ ($p = .0005$). Απεναντίας, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα του αντιπηκτικού του λύκου (LA) μεταξύ των ομάδων.

Πίνακας 12: Παράγοντες θρόμβωσης

Παράμετροι	Ομάδα ΙΚ (median [IR*])	Ομάδα Μαρτύρων (median [IR*])	Normal range	Units	p value*
PC	96.0 [72.0-111.0]	104.0 [94.0-113.0]	60.0-140.0	%	.064
PS	64.8 [53.8-79.2]	68.6 [58.2-93.4]	54.0-125.0	%	.280
AT	79.5 [68.5-92.9]	87.1 [78.6-95.2]	80.0-120.0	%	.022
APCR	2.75 [2.52-2.99]	3.01 [2.72-3.18]	>2.0 ¹		.008
LA	1.05 [0.97-1.13]	1.04 [1.03-1.10]	0.8-1.2 ²		.948
Fibrinogen	382.5 [314.5-470.9]	317.0 [281.0-341.3]	180.0-440.0	mg/dl	.0005

* interquartile range

* Mann-Whitney U test

¹APC Resistance V ratio²Normalized lupus anticoagulants (LAC) ratio

Όσον αφορά στους γενετικούς παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση (πίνακας 13), οι ετεροζυγώτες για την μετάλλαξη FV Leiden ήταν περισσότεροι στην ομάδα της ΙΚ (7.3% vs 0%). Οι ομοζυγώτες για τις μεταλλάξεις A1298C & C677T του γονιδίου της MTHFR ήταν, επίσης, περισσότεροι στην ομάδα των ασθενών, 9.6% vs 4.5% ($p = .061$) και 22.6% vs 13.6% ($p = .525$), αντίστοιχα. Από την άλλη, η συχνότητα των πολυμορφισμών του γονιδίου του PAI-1 ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της ΙΚ. Για τον πολυμορφισμό 5G/4G ήταν 59.6% vs 47.4%, και για τον 4G/4G 26.9% vs 15.8% ($\chi^2(2) = 6.973$, $p = .031$), σε αντίθεση με ότι συμβαίνει για τον φυσιολογικό γονότυπο. Τέλος, ένας ασθενής ήταν ετεροζυγώτης στη μετάλλαξη FII G20210A και κανένας από την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 13: Γενετικοί παράγοντες

Μεταλλάξεις-	Ομάδα ΙΚ Ν (%)			Ομάδα ΜαρτύρωνΝ (%)			p value
	Normal ¹	Hetero ²		Normal ¹	Hetero ²		
FV G1691A [†]	51 (92.7)	4 (7.3)		40 (100.0)	0 (0.0)		.136 [†]
FII G20210A	54 (98.2)	1 (1.8)		44 (100.0)	0 (0.0)		1.000 [†]
	Normal ¹	Hetero ²	Homo ³	Normal ¹	Hetero ²	Homo ³	
MTHFR A1298C	24 (46.2)	23 (44.2)	5 (9.6)	12 (27.3)	30 (68.2)	2 (4.5)	.061 [†]
MTHFR C677T	15 (28.3)	26 (49.1)	12 (22.6)	14 (31.8)	24 (54.5)	6 (13.6)	.525 [†]
Πολυμορφισμοί	Normal ¹	5G/4G	4G/4G	Normal ¹	5G/4G	4G/4G	
PAI-1	7 (13.5)	31 (59.6)	14 (26.9)	14 (36.8)	18 (47.4)	6 (15.8)	.031 [†] (φ = .278)

[†] FV Leiden

¹ wild type

² ετεροζυγώτες

³ ομοζυγώτες

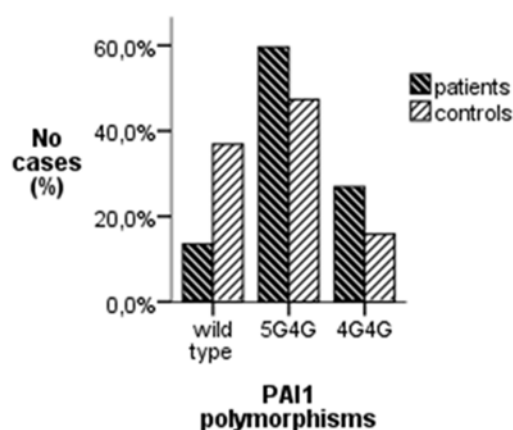
† Fischer's Exact Test

‡ Pearson Chi-Square test

Συγκεντρωτικά, στον πίνακα 14, περιλαμβάνονται οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε θρομβοφιλική διάθεση και οι οποίοι φαίνεται να είναι διαταραγμένοι σε αυτούς τους ασθενείς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΙΚ, σε σχέση με τους μάρτυρες, φαίνεται να έχουν υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης 17.6% vs 0% (p= .003, FET) και 51% vs 28.6% ($\chi^2(1) = 4.786$, p= .029), αντίστοιχα, καθώς και αυξημένα ποσοστά αντίστασης στη δράση της APC, 11.5% vs 0% (p = .030, FET) και παρουσίας αντιπηκτικού λύκου 11.5% vs 0% (p = .037,

FET). Η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου χαρακτηρίζεται^v ως ασθενώς θετικό σε 5 ασθενείς^{vi} (9.6%) και ως μέτρια θετικό σε έναν ασθενή^{vii} (1.9%). Τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου (>440 mg/dl) ήταν σημαντικά πιο συχνά στην ομάδα της ΙΚ 30.4% vs 0% ($\chi^2(1) = 15.426$, $p = .0005$). Από τους έξι ασθενείς με παθολογική APCR, οι τέσσερις ήταν ετεροζυγώτες για FV Leiden και κανείς από αυτούς δεν εμφάνισε παράταση του aPTT.

Τέλος, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ομοζυγώτες για τις μεταλλάξεις A1298C & C677T της MTHFR ήταν περισσότεροι στους ασθενείς, ενώ τα ποσοστά των πολυμορφισμών 5G/4G & 4G/4G του γονιδίου του PAI-1 ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στην ίδια ομάδα (Γράφημα 1).



Γράφημα 1: Σύγκριση των πολυμορφισμών του PAI-1 μεταξύ των ομάδων

^v σύμφωνα με την τεχνική που χρησιμοποιήσαμε

^{vi} Normalized LAC ratio: 1.2-1.5

^{vii} Normalized LAC ratio: 1.5-2.0

Πίνακας 14: Θρομβοφιλική διάθεση στους ασθενείς με ΙΚ σε σχέση με τους μάρτυρες

Παράμετροι	Ομάδα ΙΚ N (%)	Ομάδα Μαρτύρων N (%)	p value
Protein C deficiency ¹	9 (17.6)	0 (0.0)	.003 [†] (φ = - .300)
Protein S deficiency ²	36 (69.2)	26 (59.1)	.301 [†]
AT deficiency ³	26 (51.0)	12 (28.6)	.029 [†] (φ = - .227)
APCR (abnormal) ⁴	6 (11.5)	0 (0.0)	.030 [†] (φ = - .238)
Fibrinogen (high) ⁵	17(30.4)	0 (0.0)	.0005 [†] (φ = - .397)
LA positive ⁶	6 (11.5)	0 (0.0)	.037 [†] (φ = - .228)
MTHFR A1298C (homo ⁷)	5 (9.6)	2 (4.5)	.061 [†]
MTHFR C677T (homo ⁷)	12 (22.6)	6 (13.6)	.525 [†]
PAI-1 5G/4G	31 (59.6)	18 (47.4)	.031 [†] (φ = .278)
PAI-1 4G/4G	14 (26.9)	6 (15.8)	.031 [†] (φ = .278)

¹ <60%

² <54%

³ <80%

⁴ ≤2

⁵ >440 mg/dl

⁶ >1.20

⁷ ομοζυγώτες

† Fischer's Exact test

‡ Pearson Chi-Square test

Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική στατιστική μελέτη (logistic regression analysis) προκειμένου να καθοριστεί η επίδραση των παραγόντων θρομβοφιλίας όπως η πρωτεΐνη C, η αντίσταση στη δράση της APC (APCR), το αντιπηκτικό λύκου, το ινωδογόνο, η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης και η παρουσία των πολυμορφισμών 5G/4G & 4G/4G του PAI-1, στην πιθανότητα εμφάνισης ΙΚ. Το μοντέλο ήταν στατιστικά σημαντικό, $\chi^2(7) = 36.660$, $p < .0005$. Το μοντέλο εξηγούσε το 49.4% (Nagelkerke R^2)

της διακύμανσης της ΙΚ και ταξινομούσε σωστά το 71.3% των περιπτώσεων ΙΚ. Η ευαισθησία ήταν 76.1%, η ειδικότητα 64.7%, η θετική προγνωστική αξία 74.5% και η αρνητική προγνωστική αξία 66.7%. Από τις επτά μεταβλητές πρόγνωσης, μόνον οι τρεις ήταν στατιστικά σημαντικές: η αντίσταση στη δράση της APC, το ινωδογόνο και ο 5G/4G πολυμορφισμός του PAI-1. Άτομα με τον πολυμορφισμό 5G/4G ήταν 12.29 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν ΙΚ σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν τον πολυμορφισμό (OR 12.29, 95% CI 2.26-67.00). Για κάθε μία μονάδα μείωσης στην τιμή της APCR, η πιθανότητα να εμφανίσει κάποιος ΙΚ αυξάνεται κατά έναν παράγοντα ίσο με 11.24 (OR 11.24, 95% CI 1.43-90.91), ενώ η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ΙΚ (OR 1.013, 95% CI 1.003-1.023).

4. Συζήτηση

Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηροθρόμβωση, που είναι και η κυριότερη αιτία των περισσότερων ασταθών στεφανιαίων συνδρόμων.⁹⁹ Στην αρτηριακή αποφρακτική νόσο, κύριος παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε περιοχές αγγειακού τραυματισμού μέσω παθολογικά ενεργοποιημένων και ρυθμιζόμενων προστατευτικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην αιμόσταση.⁹⁹ Η ικανότητα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

να ελαττώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα ισχυροποίησε τον σημαντικό ρόλο των αιμοπεταλίων στην αθηροθρομβωτική διαδικασία.¹⁰⁰

Επίσης, αυξάνουν τα δεδομένα ότι τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην αιμόσταση και θρόμβωση, αλλά και στη φλεγμονή και την ανοσολογική απάντηση. Τα αιμοπετάλια εκφράζουν και εκκρίνουν έναν μεγάλο αριθμό ουσιών που είναι σημαντικοί μεσολαβητές στην πήξη, την φλεγμονή, την θρόμβωση και την αθηροσκλήρωση.¹⁰¹ Τα αιμοπετάλια κατευθύνουν την ανοσορρύθμιση με την έκκριση λειτουργικών μεσολαβητών, αλληλεπίδρασης με ποικίλα ανοσοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και με μετανάστευση στον φλεγμαίνοντα ιστό. Οι λειτουργίες αυτές σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την έκβαση των νοσημάτων.¹⁰²

Ένα προεξάρχον χαρακτηριστικό των νοσημάτων που σχετίζονται με φλεγμονή είναι και η μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων στο σημείο της φλεγμονής. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει διεργασίες πολλαπλών σταδίων ενώ παρατηρείται και μια αρχική αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων με την βοήθεια υποδοχέων προσκόλλησης που εκφράζουν στην επιφάνειά τους.^(103,104) Μεταξύ των μορίων που εμπλέκονται σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις είναι και η P-σελεκτίνη (P-selectin),

που είναι ένα μόριο προσκόλλησης σημαντικό τόσο στην εμπλοκή των λευκών αιμοσφαιρίων, όσο και στην φλεγμονώδη αντίδραση που ακολουθεί.⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμπλοκή των λευκών αιμοσφαιρίων και στη σταθερή προσκόλληση τους στα επιθηλιακά κύτταρα στο σημείο της φλεγμονής. Αυτό στη συνέχεια πυροδοτεί διεργασίες αυτοκρινούς και παρακρινούς ενεργοποίησης στο αγγειακό τοίχωμα.^(108,109)

Οι ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα (όπως η ασταθής στηθάγχη και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ)), είναι γνωστό ότι έχουν υψηλότερους δείκτες αιμοπεταλίων (όπως ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων, MPV) και χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων σε σχέση με αυτούς που έχουν σταθερή στηθάγχη και τον γενικό πληθυσμό.^(110,111)

Από την άλλη, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν τη διαφορετική συμπεριφορά των αιμοπεταλίων στις φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΝΕ). Μια αξιοσημείωτη διαταραχή στις ΙΦΝΕ είναι η θρομβοκυττάρωση.¹¹² Ο μεγαλύτερος αριθμός και το μικρότερο μέγεθος των αιμοπεταλίων στις ΙΦΝΕ είναι πλέον κάτι γνωστό και έχει προταθεί ότι και τα δύο αυτά στοιχεία αποτελούν χρήσιμους δείκτες ενεργότητας της νόσου.⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾ Η αιτία τόσο του αυξημένου αριθμού των αιμοπεταλίων στις ΙΦΝΕ, όσο και της ελάττωσης του μεγέθους τους δεν έχει ακόμη

διευκρινιστεί. Είναι όμως γνωστό, ότι οι ΙΦΝΕ σχετίζονται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Παρόλο, που οι μηχανισμοί που βρίσκονται πίσω από αυτή την τροποποιημένη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την κατάσταση υπερπηκτικότητας στα νοσήματα αυτά δεν είναι γνωστοί σε όλη τους την έκταση, εντούτοις νέα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η πήξη και η φλεγμονή είναι δύο αλληλοεξαρτώμενες διαδικασίες που μπορεί η μια να προκαλεί και να αυξάνει την ένταση της άλλης δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο.¹¹⁶

Στη δική μας μελέτη, και στην ομάδα της ΙΚ το προφίλ του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων και του χαμηλού MPV, μοιάζει να ταιριάζει με αυτό της ενεργού ΙΦΝΕ. Παρόλο που η παθοφυσιολογία αυτής της σχέσης δεν φαίνεται να είναι ξεκάθαρη, υπάρχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο νοσημάτων. Και τα δύο σχετίζονται με φλεγμονή, κατάσταση υπερπηκτικότητας και με το έντερο, ως όργανο στόχο. Παρόλο, που οι παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι μόνο τα μεγάλα αιμοπετάλια ήταν ενεργοποιημένα,⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾ στη μελέτη των Kapsoritakis και συν.,¹¹⁴ στις ΙΦΝΕ, τα επίπεδα της β-θρομβοσφαιρίνης (β-thromboglobulin, β-TG) και του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4), ουσίες που θεωρούνται δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων,¹²⁰ ήταν σημαντικά αυξημένα. Έτσι, φαίνεται ότι ακόμη και τα μικρά αιμοπετάλια μπορεί να

είναι ενεργοποιημένα. "The fact that small platelets are activated in IBD may explain the apparent paradox regarding the low MPV and the high incidence of thromboembolism in these disorders" όπως ακριβώς διατυπώθηκε από τους Kapsoritakis και συν.¹¹⁴ Πιθανόν, αυτή η παρατήρηση να αποτελεί και τον συνδετικό κρίκο μεταξύ της συμπεριφοράς των αιμοπεταλίων στις ΙΦΝΕ και στην ΙΚ και των τριών χαρακτηριστικών που φαίνεται να έχουν κοινά οι δύο αυτές νόσοι: τη φλεγμονή, την υπερπηκτικότητα και την εντόπιση στο έντερο.

Το πηλίκο N/L^{viii} εκφράζει την αναλογία μεταξύ του αριθμού των ουδετεροφίλων και λεμφοκυττάρων στο αίμα και αποτελεί δείκτη συστηματικής φλεγμονής⁽¹²¹⁻¹²³⁾ ενώ, η σχετική ουδετεροφιλία μαζί με λεμφοπενία (αυξημένο N/L) σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο παρόλο, που ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός βρίσκεται, ακόμη, υπό διερεύνηση.^(121,124) Το πηλίκο αυτό έχει προταθεί ως ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.¹²¹ Επιπρόσθετα, η λεμφοπενία είναι συχνό εύρημα της απάντησης στο stress και έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα στη διάγνωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.^(125,126)

^{viii} Neutrophils to Lymphocytes ratio

Η αθηροσκληρωτική πλάκα χαρακτηρίζεται από διηθήσεις μονοκυττάρων/μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, που έχουν μεταναστεύσει από τον αγγειακό αυλό στον υπενδοθηλιακό χώρο των μεγάλου και μετρίου μεγέθους αρτηριών.^(127,128) Θα υποθέταμε, ότι για να διατηρηθεί μία ισορροπία των κλασμάτων των λευκών αιμοσφαιρίων που κυκλοφορούν στο αίμα με την πλάκα, θα έπρεπε ν' αυξηθεί παράλληλα ο απόλυτος ή ο σχετικός αριθμός των μονοπύρηνων (μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα) κυττάρων σε βάρος των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων. Δεν παρατηρείται όμως κάτι τέτοιο.¹²¹ Ακόμη, φαίνεται ότι το τραύμα επαναιμάτωσης επιτελείται με τη δράση των λεμφοκυττάρων.¹²⁹ Τα λεμφοκύτταρα εμφανίζουν την τάση να είναι λιγότερα στην ομάδα της ΙΚ (με την λεμφοπενία πιο συχνή) χωρίς να παρατηρηθεί κάποια διαφορά στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, των ουδετεροφίλων και στο πηλίκο N/L. Έτσι, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι στην ΙΚ υπάρχει κατανάλωση των λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια ή ότι αυτή η διαφορά οφείλεται στην απάντηση στο stress είτε τέλος σε συνδυασμό των δύο παραπάνω.

Η υπονατριαιμία θεωρείται η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στην κλινική ιατρική και μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα μεγάλο εύρος νοσημάτων,¹³⁰ στα οποία η φλεγμονή, με ή χωρίς λοίμωξη, παίζει κεντρικό ρόλο. Παραδείγματα τέτοιων ασθενειών είναι: η πνευμονία, η φυματίωση, η εγκεφαλίτιδα, η

μηνιγγίτιδα, ενώ η υπονατριαιμία έχει αναφερθεί και σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, το γνωστό και ως ARDS.^(131,132) Πρόσφατα δεδομένα, δείχνουν τον σημαντικό ρόλο της ιντερλευκίνης 6 στην μη ωσμωτική απελευθέρωση βασοπρεσσίνης.¹³³ Έτσι, η υπονατριαιμία που παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας, πιθανόν σχετίζεται με την απελευθέρωση παραγόντων που προάγουν την φλεγμονή όπως οι κυτταροκίνες αλλά και με την ίδια την φλεγμονή, διαδικασίες που, ως γνωστό, λαμβάνουν χώρα στον ισχαιμικό ιστό. Από τους 11 ασθενείς με υπονατριαιμία, μόνο δύο είχαν καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία,¹³⁴ αλλά δεν μπορούμε να εξηγήσουμε αυτή την παρατήρηση μόνο με την παρουσία των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα της ΙΚ. Από την άλλη πλευρά, δεν υπήρχε διαφορά στη χρήση διουρητικών, μεταξύ των ομάδων. Βέβαια, η ισχαιμική κολίτιδα εκδηλώθηκε στους περισσότερους ασθενείς μας με διάρροιες και το γεγονός αυτό θα μπορούσε, τουλάχιστον εν μέρει, να δικαιολογήσει την παρατηρηθείσα υπονατριαιμία.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες καθορίζουν ότι ο κίνδυνος της στεφανιαίας νόσου αυξάνει όσο η HDL του πλάσματος μειώνεται, και μειώνεται όσο αυξάνει. Επιπλέον, υπάρχει μια υπόθεση, ότι HDL διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανάκτηση των μορίων της χοληστερόλης από τους ιστούς και τα όργανα, καθώς και

στη μεταφορά τους στο ήπαρ.¹³⁵ Από τα παραπάνω στοιχεία, προκύπτει ότι η HDL είναι ένας «προστατευτικός παράγοντας» έναντι της αθηροσκλήρωσης. Εν κατακλείδι, τα δεδομένα δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα HDL συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η αύξηση των επιπέδων της HDL μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹³⁶

Από την άλλη, τα υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β (APOB) στο πλάσμα προκαλούν αθηροσκλήρωση και η υποενδοθηλιακή κατακράτηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν APOB είναι αναγκαίο γεγονός προκειμένου να πυροδοτηθεί η αθηρογένεση.¹³⁷ Υψηλά επίπεδα APOB και LDL (Low Density Lipoprotein) χοληστερόλης στο πλάσμα είναι παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση,¹³⁸ ενώ τα χαμηλά επίπεδα APOB μπορεί να δράσουν προστατευτικά σε αυτήν την κατάσταση. Η APOB μπορεί να προβλέψει τα ισχαιμικά καρδιαγγειακά επεισόδια και στα δύο φύλα, και είναι καλύτερη από τη LDL σε αυτό.¹³⁹ Απ' όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ επιπέδων APOB και φύλου, σε αντίθεση με ότι ισχύει για τα επίπεδα της HDL, τα οποία είναι υψηλότερα στις γυναίκες.¹⁴⁰ Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας (πίνακας 11), τα επίπεδα HDL είναι αυξημένα και τα επίπεδα της APOB σημαντικά χαμηλά στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αν και δεν υπάρχει διαφορά στη χρήση στατινών μεταξύ των ομάδων. Οι στατίνες, είναι γνωστά φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν

αύξηση των επιπέδων της HDL.¹⁴¹ Όπως φάνηκε στη μελέτη μας και όπως και η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε, τα υψηλά επίπεδα HDL και χαμηλά APOB συνδέονται με την ΙΚ με διαφορετικό τρόπο από ό, τι στην καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ).

Η παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) στην ομάδα της ΙΚ δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου (LA) σε 6 ασθενείς.^(142,143) Οι Baxter και συν.¹⁴⁴ σε μια μελέτη στην οποία οι παρατάσεις των PT και aPTT αξιολογήθηκαν σε 94 ασθενείς με ενδοκοιλιακή σήψη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διαφορετικά αντιβιοτικά, πρότειναν ότι η υποπροθρομβιναιμία η σχετιζόμενη με αντιβιοτικά οφείλεται σε οξεία ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ, σε έδαφος χρόνιας ανεπάρκειας. Αυτή η μελέτη, επίσης, προτείνει ότι τόσο η φτωχή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών για τις 3-5 μετεγχειρητικές ημέρες, όσο και η μεταβολή της εντερικής χλωρίδας λόγω της θεραπείας με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ. Ως μηχανισμός με τον οποίο η εξάντληση της βιταμίνης Κ προκαλεί αύξηση και παράταση του aPTT θα μπορούσε να θεωρηθεί, σύμφωνα πάντα με την ίδια μελέτη, η εξάρτηση από την ίδια βιταμίνη των παραγόντων πήξεως II, IX και X. Αλλαγές στους παραπάνω παράγοντες πήξης επηρεάζουν το aPTT, δεδομένου ότι εξαρτάται τόσο από την ενδογενή (παράγοντας IX) όσο και από την κοινή

οδό της πήξης (παράγοντες II & X). Έτσι, μείωση στη δραστηριότητα των εξαρτημένων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης μπορεί να προκαλέσει αύξηση στο PT και στο aPTT, και ίσως, αυτός είναι ο λόγος της παράτασης του aPTT σε όλους τους ασθενείς με παρατεταμένο PT σε αυτή τη μελέτη. Στην ίδια μελέτη και, εν αντιθέσει με τις συχνά παρατηρούμενες παρατάσεις των PT και aPTT, μόνο τρεις ασθενείς παρουσίασαν εμφανή αιμορραγία και χρειάστηκαν μετάγγιση με μία έως δύο μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών (3 από τους 28 ασθενείς με παρατάσεις, 10,7%). Έτσι, ενδεχομένως, αυτές οι παρατάσεις, δεν έχουν κάποια κλινική σημασία.

Η βιταμίνη Κ είναι γνωστό ότι βρίσκεται σε δύο μορφές: την K₁, που προέρχεται σε μεγάλο βαθμό από φυτά, είναι φυτομενανδιόνη (phytomenadione) και την K₂ που αποτελείται από μια ομάδα ενώσεων που παράγονται από βακτήρια, τις πολυπρενυλ μενακινόνες (multiprenyl menaquinones). Η K₁, η σημαντική διαιτητική μορφή, βρίσκεται, κυρίως, στα πράσινα λαχανικά ενώ η K₂ παράγεται από τα βακτήρια του παχέος εντέρου. Αν και, στην προαναφερθείσα μελέτη εξετάζονται σοβαρά πάσχοντες ασθενείς, θα μπορούσαμε να κάνουμε κάποιες υποθέσεις και για τους ασθενείς με ΙΚ. Οι ασθενείς μας

ήταν σε νηστεία (ουδέν per os) μία ή δύο ημέρες πριν από την αιμοληψία^{ix}, περίοδος που ίσως ήταν αρκετή για να εγκατασταθεί ανεπάρκεια της βιταμίνης. Επιπλέον, στο ισχαιμικό έντερο, η παρουσία μεσολαβητών της φλεγμονής, η ίδια η φλεγμονή καθώς και αλλαγές στο τοίχωμα του παχέος εντέρου που σχετίζονται με τη νόσο ενδέχεται να επηρεάσουν την παραγωγή και την απορρόφηση της K₂ μορφής. Έτσι, ενδεχομένως, οι παραπάνω μηχανισμοί εξηγούν μια οξεία ανεπάρκεια της βιταμίνης K στους ασθενείς με ΙΚ, στους οποίους πιθανόν να συνυπάρχει και ένα υπόβαθρο χρόνιας ανεπάρκειας της βιταμίνης. Επιπλέον, όπως και η ανωτέρω μελέτη διεπίστωσε,¹⁴⁴ αυτές οι παρατάσεις των χρόνων (PT & aPTT) δεν φαίνεται να επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την αιμορραγική διάθεση των ασθενών. Νέες μελέτες θα πρέπει να αποσαφηνίσουν τις υποθέσεις αυτές.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες, έδειξαν ότι το ινωδογόνο είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ΚΑΝ.⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ Ωστόσο, οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους το ινωδογόνο συμβάλλει στην ΚΑΝ, εξακολουθούν να είναι υπό διερεύνηση. Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου έχει προταθεί ότι

^{ix} στα πλαίσια της θεραπείας

προάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό της ινικής, αυξάνουν το ιξώδες του πλάσματος ή απλώς, μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια φλεγμονώδη κατάσταση.¹⁴⁸ Από την άλλη πλευρά, έχει καταδειχθεί ότι υπάρχει μια σχέση πρώτης τάξης μεταξύ συγκέντρωσης ινωδογόνου και ρυθμού ινωδόλυσης,¹⁴⁹ θεωρώντας ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου προκαλούν θρόμβωση λόγω επιβράδυνσης της ινωδόλυσης.^(150,151)

Από τα ανωτέρω, η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου στη μελέτη μας, πιθανόν, συνδέεται με τη θρόμβωση και τη φλεγμονή, καταστάσεις που υποτίθεται ότι συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της ΙΚ. Αν και, το ινωδογόνο θεωρείται παράγοντας οξείας φάσης, υποθέτουμε ότι στην ΙΚ ενεργεί ως παράγοντας που προάγει τη θρόμβωση, λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική υπερπηκτικότητα στην ΙΚ που αφορά και άλλους παράγοντες που προάγουν τη θρόμβωση αλλά και την πολυπαραγοντική ανάλυση που καθόρισε το ινωδογόνο ως προγνωστικό δείκτη της ΙΚ (πίνακες 12 & 14). Έτσι, το ινωδογόνο φαίνεται να διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ΙΚ, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποδειχθεί αυτή η υπόθεση.

Η θρομβοφιλία, η οποία ορίζεται ως μια κληρονομική ή επίκτητη ανωμαλία σε ένα ή περισσότερα μέλη της πήξης ή του

καταρράκτη της ινωδόλυσης, με αποτέλεσμα μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, έχει συνδεθεί με την πρόκληση θρόμβωσης.¹⁵²

Καθιερωμένοι παράγοντες θρομβοφιλίας που προδιαθέτουν σε φλεβική θρομβοεμβολή⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾ (ΦΘΕ) θεωρούνται: 1) Μεταλλάξεις με απώλεια λειτουργικότητας των γονιδίων, που αφορούν στα φυσικά αντιπηκτικά: αντιθρομβίνη (AT), πρωτεΐνη C (PC), πρωτεΐνη S (PS).⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾ 2) Μεταλλάξεις με αύξηση λειτουργικότητας σε παράγοντες που προάγουν την πήξη όπως στους παράγοντες V (FV-Leiden) και II (FII G20210A)^(159,160) και 3) Μια φτωχή απάντηση στην αντιπηκτική δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC), ως αποτέλεσμα της ύπαρξης του παράγοντα FV Leiden.

Στη μελέτη μας (πίνακας 13) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στις μεταλλάξεις FV Leiden και FII G20210A μεταξύ των ομάδων, αν και η μετάλλαξη FV Leiden παρατηρήθηκε στο 7.3% των ασθενών. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης C έτειναν να είναι χαμηλότερα, ενώ τα επίπεδα της αντιθρομβίνης και της αντίστασης στη δράση της APC ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα των ασθενών (πίνακας 12). Επιπλέον, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C, της ανεπάρκειας της αντιθρομβίνης και της αντίστασης στη δράση της APC ήταν σημαντικά αυξημένα στην ίδια ομάδα (πίνακας 14).

Η επίκτητη και κληρονομική υπερομοκυστεϊναιμία^x είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση. Υπερομοκυστεϊναιμία που σχετίζεται με την μετάλλαξη C677T του γονιδίου της μεθυλενοτραυδροφολικής ρεδοукτάσης (MTHFR), περιγράφηκε το 1995.¹⁶¹ Ωστόσο, ο ρόλος της παραπάνω μετάλλαξης στη θρόμβωση είναι προφανώς λιγότερο εμφανής από τις μεταλλάξεις FV Leiden και FII G20210A.¹⁶² Μια άλλη γνωστή μετάλλαξη στο γονίδιο της MTHFR, που οδηγεί σε μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας και υπερομοκυστεϊναιμία είναι η αντικατάσταση A→C στο νουκλεοτίδιο 1298 (A1298C). Η τελευταία μετάλλαξη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, και το αλληλόμορφο γονίδιο C μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.¹⁶³ Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας (πίνακας 13), οι ομοζυγώτες για τις μεταλλάξεις A1298C & C677T της MTHFR ήταν περισσότεροι στην ομάδα των ασθενών. Θα μπορούσαμε να εξηγήσουμε αυτή την παρατήρηση με την παραδοχή, ότι οι παραπάνω μεταλλάξεις ίσως να συνδέονται και με την ΙΚ. Μελλοντικές μελέτες, θα πρέπει να ρίξουν περισσότερο φως σε αυτό το πεδίο.

^x η ομοκυστεϊνή δεν μετρήθηκε στη μελέτη μας

Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1) είναι κεντρικό στοιχείο του ινωδολυτικού συστήματος. Κατά τη διαδικασία της ινωδόλυσης, το πλασμινογόνο μετατρέπεται σε πλασμίνη που με τη σειρά της διασπά τους θρόμβους της ινικής. Αυτή η μετατροπή συμβαίνει παρουσία του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου της ουροκινάσης (urokinase plasminogen activator, u-PA) ή του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, t-PA) και ρυθμίζεται σε σημαντικό βαθμό από έναν αναστολέα της πρωτεάσης της σερίνης, τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1).¹⁶⁴ Το ανθρώπινο γονίδιο του PAI-1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q22.¹⁶⁵ Έχει ταυτοποιηθεί ένας γενετικός πολυμορφισμός του γονιδίου στην περιοχή του προαγωγέα, όπου το ένα αλληλόμορφο έχει μια αλληλουχία από τέσσερις γουανοσίνες (4G) και το άλλο από πέντε (5G) στη θέση -675 από το σημείο έναρξης του mRNA.¹⁶⁶ Και τα δύο αλληλόμορφα, 4G και 5G, διαθέτουν περιοχή σύνδεσης ενός ενεργοποιητή της μετάφρασης. Επιπλέον, το αλληλόμορφο 5G διαθέτει και αντίστοιχη περιοχή για αναστολέα, με αποτέλεσμα μικρότερους ρυθμούς μετάφρασης και μικρότερη δραστηριότητα του PAI-1.¹⁶⁷ Έτσι, το 4G αλληλόμορφο γονίδιο συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα του PAI-1,^(168,169) και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ενδαγγειακή θρόμβωση. Ωστόσο, ο αντίκτυπος του γενετικού αυτού πολυμορφισμού στον κίνδυνο για αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση, δεν έχει σαφώς

αποδειχθεί. Παράλληλα, έχει αναφερθεί ένα ευρύ φάσμα στοιχείων, σχετικά με την επιρροή του αλληλόμορφου 4G στον κίνδυνο θρόμβωσης σε διάφορα όργανα-στόχους.¹⁷⁰ Υπάρχουν, επίσης, κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν με πειστικό τρόπο τη σχέση αυτού του πολυμορφισμού με τη φλεβική θρομβοεμβολή, παρά με το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε άτομα που φέρουν και άλλες γενετικές διαταραχές που σχετίζονται με θρομβοφιλία.¹⁷⁰ Πολλές μελέτες υποστηρίζουν μια σημαντική επιρροή του πολυμορφισμού αυτού ή του γονιδιακού προϊόντος του, στην έκβαση διαφόρων σοβαρών φλεγμονωδών παθήσεων όπου η αλληλεπίδραση της πήξης και της φλεγμονής είναι καλά τεκμηριωμένη μέσα από την άμεση ενεργοποίηση του PAI-1 από αρκετές κυτταροκίνες.¹⁷⁰ Στην ομάδα της ΙΚ, οι πολυμορφισμοί 5G/4G και 4G/4G του γονιδίου του PAI-1 ήταν σημαντικά πιο συχνοί σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (πίνακας 13). Μάλιστα, ο 5G/4G πολυμορφισμός με βάση το αποτέλεσμα της πολυπαραγοντικής μελέτης, μπορεί να θεωρηθεί και προγνωστικός δείκτης της ΙΚ. Είναι πιθανό ότι η ύπαρξη αυτών των πολυμορφισμών στους ασθενείς με ΙΚ σχετίζεται με διαταραχή της ινωδόλυσης, διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, θρομβωτικά επεισόδια και τη διεργασία της φλεγμονής.

Το σύνδρομο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι μια διαταραχή που

χαρακτηρίζεται από την υποτροπή κλινικών εκδηλώσεων, όπως η θρομβοεμβολική νόσος ή οι αυτόματες αποβολές, σε άτομα που έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACA) ή αντισώματα έναντι της β_2 γλυκοπρωτεΐνης 1 ($\alpha\beta_2$ GP1) ή το αντιπηκτικό λύκου (LA) ή και συνδυασμούς αυτών). Το σύνδρομο μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές, με τους δύο τύπους να έχουν παρόμοια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά. Σε ασθενείς που έχουν το σύνδρομο, έχουν περιγραφεί ως αρχικές εκδηλώσεις τόσο η φλεβική όσο και η αρτηριακή θρόμβωση ή και τα δύο, με τη φλεβική θρομβοεμβολή να αντιπροσωπεύει την πιο συχνή εκδήλωση.¹⁷¹ Το αντιπηκτικό του λύκου (LA)^{xi} είναι παρόν και σημαντικά αυξημένο στην ομάδα της ΙΚ, όπως φάνηκε στη μελέτη μας (πίνακας 14). Συμπερασματικά, φαίνεται, ότι στην ΙΚ συνυπάρχουν τόσο κληρονομικές όσο και επίκτητες διαταραχές που προάγουν την θρόμβωση.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν κάποιες αναφορές περιστατικών και τρεις μεγαλύτερες μελέτες σχετικά με ΙΚ και παράγοντες θρόμβωσης-υπερπηκτικότητα. Η πρώτη μελέτη ήταν αναδρομική και συνέκρινε 36 ασθενείς με ΙΚ με 18 ασθενείς

^{xi} τα ACA δεν μετρήθηκαν στη μελέτη μας

με εκκολπωματίτιδα και 52 υγιείς μαρτύρες.¹⁷² Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η επίπτωση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (συγκεκριμένα, των $\alpha\beta_2\text{GP1}$), της αντίστασης στη δράση της APC (APCR) και της μετάλλαξης FV Leiden, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα της ΙΚ σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Επιπλέον, αναφέρει ποσοστό 72% συγγενών ή επίκτητων θρομβοφιλικών διαταραχών στην ομάδα της ΙΚ (συμπεριλαμβανομένης ανεπάρκειας των πρωτεϊνών S, C, και αντιθρομβίνης, παρουσίας ACA και LA) χωρίς όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Ένας ασθενής ήταν ομόζυγος για την μετάλλαξη FII G20210A και, παρόλο, που η μετάλλαξη της MTHFR C677T αναγνωρίστηκε σε 8 περιπτώσεις ασθενών (22%, 4 ετερόζυγοι και 4 ομόζυγοι), η διαφορά στην επίπτωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων. Τέλος, θετικοί για αντιπηκτικό λύκου (LA) ήταν 5.6% των ασθενών και κανείς από τους μάρτυρες, αλλά και πάλι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στη μελέτη μας δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μετάλλαξη FV Leiden μεταξύ των ομάδων, παρόλο που παρατηρήθηκε στο 7.3% των ασθενών (7% στον ελληνικό πληθυσμό¹⁷³). Η μετάλλαξη FII G20210A ανιχνεύθηκε σε έναν ασθενή (ετερόζυγο) και σε κανέναν μάρτυρα, ενώ η μετάλλαξη C677T της MTHFR σε 38 ασθενείς (67.9%, 26 ετερόζυγους και 12 ομόζυγους). Για την τελευταία μετάλλαξη, οι ομοζυγώτες ήταν

περισσότεροι στην ομάδα της IK (22.6% vs 13.6%, $p = .525$). Ενώ, στην ίδια ομάδα η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S ήταν πιο συχνή (69.2% vs 59.1%, $p = .301$).

Και στις δύο μελέτες, η αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της IK. Από την άλλη, η συχνότητα της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης ήταν σημαντικά αυξημένη στη δική μας ομάδα ασθενών (17.6% vs 0%, $p = .003$ & 51% vs 28.6%, $p = .029$). Το αντιπηκτικό του λύκου (δεν μετρήθηκαν στη μελέτη μας τα ACA και τα αντισώματα έναντι της $\alpha\beta_2\text{GP1}$) ήταν, επίσης, σημαντικά αυξημένο στην ομάδα των ασθενών μας (11.5% vs 0%, $p = .037$). Επιπρόσθετα, στη μελέτη των Koutroubakis και συν.¹⁷² δεν υπάρχει κάποια αναφορά για τα επίπεδα ινωδογόνου, για την μετάλλαξη A1298C της MTHFR και τους πολυμορφισμούς του γονιδίου του PAI-1 στους ασθενείς με IK. Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα του ινωδογόνου ($> 400 \text{ mg/dl}$) ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα της IK (30.4% vs 0%, $p = .0005$), οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης A1298C ήταν περισσότεροι στην ίδια ομάδα (9.6% vs 4.5%, $p = .061$) ενώ και η επίπτωση των πολυμορφισμών του γονιδίου του PAI-1 ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα των ασθενών (59.6% vs 47.4%, $p = .031$ για τον 5G/4G & 26.9% vs 15.8%, $p = .031$ για τον 4G/4G). Υποθέτουμε ότι η μεγαλύτερη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων μας κυρίως όσον αφορά στην ανεπάρκεια της

πρωτεΐνης C και αντιθρομβίνης αλλά και στην παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου, οφείλεται στον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που περιελάμβανε η μελέτη μας. Μία άλλη, κατά τη γνώμη μας, σημαντική διαφορά των μελετών ήταν στην ομάδα ελέγχου. Στη δική μας μελέτη η ομάδα των μαρτύρων περιελάμβανε άτομα με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΙΚ.

Στη δεύτερη μελέτη, 18 ασθενείς με διάγνωση ΙΚ εκτιμήθηκαν για υπερπηκτικότητα.¹⁷⁴ Παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν: η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S, η αντιθρομβίνη, η αντίσταση στη δράση της APC, η μετάλλαξη FV Leiden, η μετάλλαξη FII G20210A, τα ANCA, τα ASMA, τα ACA, το LA και ο ρευματοειδής παράγοντας (RF). Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι διαταραχές της πήξης ανέρχονταν στο 28% στους ασθενείς με ΙΚ, ενώ στον γενικό πληθυσμό το αντίστοιχο ποσοστό, όπως αναφέρθηκε, ήταν 8.4%. Διαταραχές πήξης που διαπιστώθηκαν στη μελέτη ήταν: η αντίσταση στη δράση της APC, η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, η μετάλλαξη FV Leiden, η μετάλλαξη FII G20210A, η παρουσία ACA και LA ενώ ένας ασθενής ήταν c-ANCA θετικός.

Στην παρούσα μελέτη, και συγκριτικά με την δεύτερη κατά σειρά μελέτη, υπάρχουν διαφορές τόσο στον αριθμό των ασθενών όσο και στο ότι διενεργήθηκε σύγκριση των αποτελεσμάτων με

ομάδα μαρτύρων, ατόμων με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΙΚ. Έτσι παρήχθησαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά στις παρακάτω παραμέτρους: την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και αντιθρομβίνης, την αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και το αντιπηκτικό του λύκου. Από την άλλη, η μελέτη των Midian-Singh και συν.¹⁷⁴ δεν εκτίμησε παράγοντες όπως: το ινωδογόνο, τις μεταλλάξεις του γονιδίου της MTHFR και τους πολυμορφισμούς του γονιδίου του PAI-1. Για τους παράγοντες αυτούς η δική μας μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα καθώς και μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ομοζυγωτία στις μεταλλάξεις A1298C & C677T του γονιδίου της MTHFR στην ομάδα των ασθενών (βλ. ανωτέρω). Τέλος, και σχετικά με τα αυτοαντισώματα, εκτός των ANCA, ASMA και RF που εξέτασε η δεύτερη μελέτη, στη μελέτη μας εξετάστηκαν, επιπλέον, τα ANA και AMA, ενώ για καμία παράμετρο από τις παραπάνω δεν προέκυψε σημαντική συσχέτιση με την ΙΚ.

Η τελευταία μελέτη, που ήταν αναδρομική, περιελάμβανε 19 νέους ασθενείς (< 55 ετών) με τη διάγνωση της ΙΚ, που ελέγχθηκαν για 12 πολυμορφισμούς θρομβοφιλικών και αγγειοδραστικών γονιδίων και κατόπιν έγινε σύγκριση με 52 υγιείς μάρτυρες.²⁷ Σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αναδείχθηκαν στη συχνότητα του αλληλόμορφου 506Q του FV (15.7% vs 1.9% σε ασθενείς και μάρτυρες αντίστοιχα, $p = .005$) και

στη συχνότητα του αλληλόμορφου 4G του γονιδίου του PAI-1 (57.9% vs 35.6% σε ασθενείς και μάρτυρες αντίστοιχα, $p = .005$) αλλά όχι στον γονότυπο FV 506RQ (Leiden). Παρόλο, που η συχνότητα του γονοτύπου 4G/5G ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (52.6% vs 48.1%), ο γονότυπος 4G/4G ήταν συχνότερος στους ασθενείς με ΙΚ (31.6% vs 11.5%, $p = .07$). Αντιθέτως, η συχνότητα των μεταλλάξεων FII G20210A και MTHFR C677T & A1298C ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

Και στη μελέτη μας, όπως άλλωστε προαναφέρθηκε, δεν προέκυψε σημαντική διαφορά στη συχνότητα της μετάλλαξης Leiden και FII G20210A μεταξύ των ομάδων. Από την άλλη, οι ομοζυγώτες των μεταλλάξεων C677T & A1298C του γονιδίου της MTHFR ήταν περισσότεροι στην ομάδα της ΙΚ (22.6% vs 13.6%, $p = .525$ and 9.6% vs 4.5%, $p = .061$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, όσον αφορά στους πολυμορφισμούς του γονιδίου του PAI-1 (5G/4G & 4G/4G), η στατιστική σημαντικότητα ήταν πιο εμφανής στη δική μας μελέτη (βλ. ανωτέρω). Αξίζει να σημειωθεί, ότι μελετήσαμε διαφορετικό πληθυσμό ασθενών (>55 ετών) και η διαφορά στη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων πιθανόν να οφείλεται στη διαφορά του αριθμού των ασθενών.

Η συμβολή της μελέτης μας στην κατανόηση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας της ΙΚ πιστεύουμε ότι είναι σημαντική για τους παρακάτω λόγους:

1. Η παρούσα μελέτη ήταν μια προοπτική μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό (σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες) ασθενών, η οποία χρησιμοποίησε σαν ομάδα ελέγχου άτομα με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ΙΚ, και έδειξε με μεγαλύτερη στατιστική σημαντικότητα, ότι στην ΙΚ η υπερπηκτικότητα διαδραματίζει βασικό ρόλο. Επίσης, παρήγαγε για πρώτη φορά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για παράγοντες που προάγουν την θρόμβωση στους ασθενείς με ΙΚ όπως: η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης, το αντιπηκτικό του λύκου, το ινωδογόνο, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί 5G/4G & 4G/4G του γονιδίου του PAI-1 και, ενδεχομένως, ένα ρόλο για την ομοζυγωτία των μεταλλάξεων A1298C & C677T της MTHFR. Τελικά, με τη στατιστική ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η αντίσταση στη δράση της APC, το ινωδογόνο και ο πολυμορφισμός 5G/4G του γονιδίου του PAI-1 καθορίστηκαν ως δείκτες πρόγνωσης στην εμφάνιση της ΙΚ.

2. Στην ΙΚ, αν και ονομάζεται «ισχαιμική», φαίνεται ότι η αιτιολογία και παθοφυσιολογία της διαφοροποιούνται από εκείνες της οξείας ισχαιμικής ΚΑΝ. Δεδομένα που στηρίζουν την υπόθεση αυτή είναι: διαφορετικό προφίλ αιμοπεταλίων (μεγαλύτερος αριθμός και μικρότερο μέγεθος), η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (N/L ratio, δεν αποδείχθηκε καμία συσχέτιση με την ΙΚ) και ο προστατευτικός ρόλος των υψηλών επιπέδων της HDL και των χαμηλών της APOB στην

KAN, που φαίνεται να απουσιάζει στην ΙΚ. Επιπλέον, και όπως και η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε, οι δύο αυτές παράμετροι μπορεί να θεωρηθούν και ως παράγοντες πρόγνωσης της εκδήλωσης της ΙΚ και, μάλιστα, κατά αντίθετο τρόπο με ότι συμβαίνει στην ΚΑΝ.

3. Για πρώτη φορά δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτοαντισωμάτων-ρευματοειδούς παράγοντα με την ΙΚ. Τα αυτοαντισώματα που μελετήθηκαν ήταν: τα αντιπυρηνικά (ANA), τα έναντι λείων μυικών ινών (ASMA), τα έναντι στοιχείων του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (pANCA & cANCA) και τα αντιμιτοχονδριακά (AMA). Σε μια από τις προηγούμενες μελέτες¹⁷⁴ όπου εξετάστηκαν τα ANCA, τα ASMA και ο ρευματοειδής παράγων σε 18 ασθενείς με ΙΚ αναφέρεται ότι: τα ASMA και ο ρευματοειδής παράγων ήταν αρνητικά ή με χαμηλό τίτλο σε όλους τους ασθενείς με ΙΚ ενώ ένας ασθενής είχε ολικά ANCA αυξημένα με αυξημένο τον τίτλο της IgG ανοσοσφαιρίνης και ήταν και c-ANCA θετικός.

4. Στους ασθενείς με ΙΚ, πιθανόν, να υπάρχει ένα υπόβαθρο χρόνιας, υποκλινικής ανεπάρκειας της βιταμίνης Κ.

5. Η υπονατρίαμία στους ασθενείς με ΙΚ, ενδεχομένως, οφείλεται στην παρουσία της φλεγμονής.

6. Κατά τη σύγκριση των ασθενών με ΙΚ και των μαρτύρων δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για λιπίδια όπως: η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η LDL, καθώς και για παραμέτρους όπως: η ουρία, η κρεατινίνη, η γλυκόζη, οι τρανσαμινάσες, η αλκαλική φωσφατάση, η γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γGT), η χολερυθρίνη, η αμυλάση, η κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), τα ολικά λευκώματα, η αλβουμίνη, το κάλιο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, ο φώσφορος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα d-διμερή.

7. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της εντόπισης της νόσου και του φύλου, του ιατρικού ιστορικού και των φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς.

Μολονότι, υπήρχαν κάποιες διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης, σχετικά με το φύλο, τη συνοσηρότητα και τη χρήση φαρμάκων, υποθέτουμε ότι αυτές οι διαφορές δεν επηρέασαν τα αποτελέσματά μας επειδή οι παράμετροι που εξετάσαμε δεν έχουν κάποια γνωστή συσχέτιση με αυτές. Εξαίρεση αποτελούν τα επίπεδα της HDL, τα οποία εκτιμήθηκαν ξεχωριστά για τα δύο φύλα, καθώς και η υπονατρίαμία, η οποία δεν φάνηκε να έχει σχέση με τις περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα των ασθενών.

Έτσι, στους ασθενείς με ΙΚ, υπάρχει ένα υπόβαθρο υπερπηκτικότητας, κληρονομικό και επίκτητο. Όπως είναι γνωστό, σε τέτοιο υπόβαθρο η παρουσία του αλληλόμορφου 4G του γονιδίου του PAI-1 αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο θρόμβωσης¹⁷⁵. Τα αιμοπετάλια σε αυτούς τους ασθενείς, φαίνεται, να λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο από ότι στην ΚΑΝ και, ενδεχομένως, είναι ενεργοποιημένα. Επιπλέον, η υπονατριαιμία, αποκαλύπτει την παρουσία της φλεγμονής.

Εν κατακλείδι, η μελέτη αυτή, αφενός υποστηρίζει και ισχυροποιεί τα μέχρι τώρα δεδομένα, αφετέρου δίνει περισσότερα στατιστικά σημαντικά στοιχεία και νέους παράγοντες που αφορούν στην θρομβοφιλική-υπερπηκτική κατάσταση των ασθενών με ΙΚ, καθώς και σημαντικά στοιχεία που δείχνουν ότι η αιτιολογία και παθοφυσιολογία της ΙΚ διαφοροποιούνται από αυτές της ισχαιμικής ΚΑΝ, η οποία θεωρείται κατά βάση αθηροσκληρωτική νόσος. Τέλος, φαίνεται από τη μελέτη αυτή ότι η αυτοανοσία, μάλλον, δεν παίζει κάποιο ρόλο στην αιτιολογία και παθοφυσιολογία της ΙΚ.

Είναι σαφές, ότι θα χρειαστούν περισσότερες μελέτες στο μέλλον προκειμένου να διευκρινιστεί και αποσαφηνιστεί η αιτιολογία και η παθοφυσιολογία της ΙΚ.

Οι Carlson & Madoff¹⁷⁶ σε ένα άρθρο για συζήτηση, που δημοσιεύτηκε το 2011 και ονομάζεται «Is "Ischemic" Colitis

ischemic?» αναφέρουν στα συμπεράσματά τους: «The entity known as IC is truly a spectrum of illnesses, but it can be divided into 2 groups: one that is actually ischemic and another that almost certainly is not. In this second group, "ischemic" colitis has become a convenient catchall term for colitis whose actual cause is unknown. No test is specific for IC, but there is very little evidence to suggest that ischemia is actually the cause of most cases of "ischemic" colitis. We do not know the cause of "ischemic" colitis, and indeed the lack of pathologic specificity leaves open the possibility that there can be more than one... But, be that as it may, for now, let us stop accepting the false certainty of the pathogenesis that the name "ischemic colitis" implies. It is, until proven otherwise, "acute idiopathic colitis."».

Βιβλιογραφία

1. Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sternhill V. Reversible vascular occlusion of the colon. Surg. Gynecol. Obstet. 1963; 116: 53-60.
2. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. Am. Gastrointest. Assoc. Gastroenterol. 2000; 118: 954-968.
3. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Petropoulou C, Arampatzi H, Safioleas C, Giannopoulos G, Chatzikonstantinou C, Xiromeritis C, Safioleas M. Ischemic colitis: Surging Waves of Update. Tohoku J. Exp. Med. 2009; 218(2): 83-92.
4. Shaw RS, Green TH Jr. Massive mesenteric infarction following inferior mesenteric artery ligation in resection of the colon for carcinoma. N. Engl. J. Med. 1953; 248: 890.
5. Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischemic colitis. Gut 1966; 7: 1-15.
6. Green BT, Tendler DA. Ischemic colitis: a clinical review. South Med. J. 2005; 98: 217-222.

7. Higgins DRP, Davis JK, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischemic colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 729-738.
8. Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, et al. Incidence of ischemic colitis in Olmsted County, Minnesota, 1976-1998. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(9): S121-22 (Abstract 368).
9. Cole JA, Cook SF, Miller DP, et al. The risk of colonic ischemia among patients with irritable bowel syndrome. *Digestive Disease Week 2002*; A91: (Abstract 726)
10. Davis KJ, Clark DW, Visick G, Soriano JB, Reisner C. Prevalence and incidence of colon ischemia in COPD patients in UK. Analysis of the General Practice Research Database. Presented at the American Geriatrics Society Meeting 2003 May, Baltimore, MD, USA.
11. Davis KJ, Walker AM. Incidence of colon ischemia and perforated intestine in COPD patients: a match cohort analysis. 2004 Submitted
12. Miller DP, Alfredson T, Cook SF, Sands BE, Walker AM. Incidence of colonic ischemia , hospitalized complications of constipation, and bowel surgery in relation to use of alosetron hydrochloride. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98(5): 1117-22.

13. Cole JA, Cook SF, Sands BE, Ajene AN, Miller DP, Walker AM. Occurrence of Colon Ischemia in Relation to Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(3): 486-91.
14. Hunter GC, Guernsey JM. Mesenteric ischemia. *Med. Clin. North. Am.* 1988; 72: 1091-1115.
15. Welch M, Baguneid MS, McMahon RF, Dodd PDF, Fulford PE, Griffiths GD, Walker MG. Histological study of colonic ischemia after aortic surgery. *Br. J. Surg.* 1998; 85(8): 1095-8.
16. Fanti L, Masci E, Mariani A, Chiesa R, Jannello A, Melissano G, Castellano R, Guerini S, Tittobello A. Is endoscopy useful for early diagnosis of ischemic colitis after aortic surgery? Results of a prospective trial. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 29(4): 357-360.
17. Binns JC, Isaacson P. Age-related changes in the colonic blood supply: their relevance to ischemic colitis. *Gut* 1978; 19: 384-390.
18. Scharff JR, Longo WE, Vartarian SM, Jacobs DL, Bahadursingh AN, Kaminski DL. Ischemic colitis: Spectrum for disease and outcome. *Surgery* 2003; 134: 624-630.

19. Preventza OA, Lazarides K, Sawyer MD. Ischemic colitis in young adults: a single institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2001; 5: 388-92.
20. Gandhi SK, Hanson MM, Vernava AM, Kaminski DL, Longo WE. Ischemic colitis. *Dis. Colon Rectum* 1996; 39: 88-100.
21. Newell AM, Deckert JJ. Transient ischemic colitis in young adults. *Am. Fam. Physician* 1997; 56: 1103-8.
22. Brandt LJ, Boley SJ. Colonic ischemia. *Surg. Clin. North. Am.* 1992; 72: 203-229.
23. Champagne BJ, Lee EC, Valerian B, Mulhotra N, Mehta M. Incidence of colonic ischemia after repair of ruptured abdominal aortic aneurysm with endograft. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204: 597-602.
24. Steele SR. Ischemic colitis complicating major vascular surgery. *Surg. Clin. North Am.* 2007; 87: 1099-1114.
25. Manolakis CA, Kapsoritakis NA, Ioannou M, Tsikouras NA, Koukoulis KG, Potamianos PS. Sick Cell-Related Ischemic Colitis in a patient with Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2952–2954.

26. Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J. of Gastroenterol.* 2008; 14: 7302-7308.
27. Theodoropoulou A, Sfiridaki A, Oustamanolakis P, Vardas E, Livadiotaki A, Boumpaki A, Paspatis G, Koutroubakis IE. Genetic risk factors in young patients with ischemic colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 907-911.
28. Feuerstadt P, Brandt LJ. Colon Ischemia: Recent Insights and Advances. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 383-390.
29. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of ischemic colitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2005; 7: 421-426.
30. Walker AM, Bohn RL, Cali C, Cook SF, Ajene AN, Sands BE. Risk Factors for Colon Ischemia. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(7): 1333-7.
31. Fernandez JC, Calvo LN, Vasquez EG, Garcia MJG, Perez MTA, Silva IM, Seara JF. Risk factors associated with the development of ischemic colitis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(36): 4564-4569.
32. Baixauli J, Kiran RP, Delaney CP. Investigation and management of ischemic colitis. *Clevl. Clin. J. Med.* 2003; 70: 920-934.

33. Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszkia MC. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: A study of 313 cases supported by histology. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2245-2252.
34. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's, *Gastrointestinal and Liver Disease - Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 9th Edition. ©2010 Saunders-Elsevier.
35. Griffiths JD. Surgical anatomy of the blood supply of the distal colon. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1956; 19: 241-256.
36. Sonneland J, Anson BJ, Beaton LE. Surgical anatomy of the arterial supply to the colon from the superior mesenteric artery based upon a study of 600 specimens. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1958; 106: 385-387.
37. Sierocinski W. Arteries supplying the left colic flexure in man. *Folia Morphol. (Warsz)* 1975; 34: 117-124.
38. Guttormson NL, Bubrick MP. Mortality from ischemic colitis. *Dis. Colon Rectum* 1989; 32: 469-472.
39. Landreneau RJ, Fry WJ. The right colon as a target organ of nonocclusive mesenteric ischemia. *Arch. Surg.* 1990; 125: 591-594.

40. La M, Tailor A, D' Amico M, Flower RJ, Perretti M. Analysis of the protection afforded by annexin 1 in ischemia-reperfusion injury: focus on neutrophil recruitment. *European Journal of Pharmacology* 2001; 429: 263-278.
41. Fisher DF Jr, Fry WJ. Collateral mesenteric circulation. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1987; 164: 487-492.
42. Stamatakis M, Stefanaki C, Mastrocalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, Xiromeritis C, Safioleas M. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for the medical community. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008; 216: 197-204.
43. Hwang RF, Schwartz RW. Ischemic colitis: a brief review. *Curr. Surg.* 2001; 58: 192-194.
44. Parish KL, Chapman WC, Williams LF Jr. Ischemic colitis. An everchanging spectrum? *Am. Surg.* 1991; 57: 118-121.
45. Longo WE, Ballatyne GH, Gusberg RJ. Ischemic colitis: patterns and prognosis. *Dis. Colon Rectum* 1992; 35: 726-730.
46. Arnott ID, Ghosh S, Ferguson A. The spectrum of ischemic colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11: 295-303.

47. Fitzgerald T, Kim D, Karakozis S, Alam H, Provido H. Kirkpatrick J. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass. *Am. Surg.* 2000; 66: 623-626.
48. Chavalitdhamrong D, Jensen DM, Kovacs TOG, Jutabha R, Dulai G, Ohning G, Machicado GA. Ischemic colitis as a cause of severe hematochezia: risk factors and outcomes compared with other colon diagnoses. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 74: 852-857.
49. Versteeg KR, Broders CW. Gangrene of the bowel. *Surg. Clin. North. Am.* 1979; 59: 869-876.
50. Kaleya RN, Boley SJ. Acute mesenteric ischemia. *Crit. Care Clin.* 1995; 11: 479-512.
51. Kurland B, Brandt LJ, Delany HM. Diagnostic tests for intestinal ischemia. *Surg. Clin. North. Am.* 1992; 72: 85-105.
52. Church JM. *Endoscopy of Colon, Rectum and Anus.* ©1995 New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc, pp. 298-343.
53. Gourley EJ, Gering SA. The meandering mesenteric artery: a historic review and surgical implications. *Dis. Colon Rectum* 2005; 48: 996-1000.

54. Su C, Brandt LJ, Sigal SH, Alt E, Steinberg JJ, Patterson K, Tarr PI. The immunohistological diagnosis of E. coli O157:H7 colitis: Possible association with colonic ischemia. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 1055-1060.
55. Scholz FJ. Ischemic bowel disease. *Radiol. Clin. North. Am.* 1993; 31: 1197-1218.
56. Iida M, Matsui T, Fuchigami T, Iwashita A, Yao T, Fujishima M. Ischemic colitis : serial changes in double contrast barium enema examinations. *Radiology* 1986; 159: 337-341.
57. Yao T, Iwashita A, Hoashi T, Matsui T, Sakurai T, Arima S, Ono H, Schlemper RJ. Phlebosclerotic colitis: value of radiography in diagnosis-report of three cases. *Radiology* 2000; 214: 188-192.
58. Thoeni RF, Cello JP. CT imaging of colitis. *Radiology* 2006; 240: 623-638.
59. Jones B, Fishman EK, Siegelman SS. Ischemic colitis demonstrated by computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1982; 6: 1120-1123.
60. Horton KM, Corl FM, Fishman EK. CT evaluation of the colon: inflammatory disease. *Radiographics* 2000; 20: 399-418.

61. Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB. Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. *Radiology* 1999; 211: 381-388.
62. Ha HK, Lee EH, Lim CH, Shin YM, Jeong YK, Yoon KH, Lee MG, Min YI, Auh YH. Application of MRI for small intestinal diseases. *J. Magn. Reson. Imaging* 1998; 8: 375-383.
63. Li KC, Whitney WS, McDonnell CH, Fredrickson JO, Pelc NJ, Dalman RL, Jefferey RB Jr. Chronic mesenteric ischemia: evaluation with phase-contrast cine MR imaging. *Radiology* 1994; 190: 175-179.
64. Dance EM, Van Beers BE, Jamart J, Hoang P, Laterre PF, Thys FC, Kartheuser A, Pringot J. Prognosis of Ischemic Colitis: Comparison of Color Doppler Sonography with Early Clinical and Laboratory Findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 175: 1151-1154.
65. Hollerweger A. Colonic diseases: The value of US examination. *European Journal of Radiology* 2007; 64: 239-249.
66. Teefey SA, Roarke MC, Brink JA, Middleton WD, Balfe DM, Thyssen EP, Hildebolt CF. Bowel wall thickening: differentiation of inflammation from ischemia with color Doppler and duplex US. *Radiology* 1996; 198: 547-551.

67. Dirkx CA, Gerscovich EO. Sonographic findings in methamphetamine-induced ischemic colitis. J. Clin. Ultrasound. 1998; 26: 479-482.
68. Ripollés T, Simó L, Martinez-Pérez MJ, Pastor MR, Igual A, López A. Sonographic Findings in Ischemic Colitis in 58 Patients. American Journal of Radiology 2005; 184: 777-785.
69. Kaufman SL, Harrington DP, Siegelman SS. Superior mesenteric artery embolization: an angiographic emergency. Radiology 1977; 124: 625-630.
70. Clark RA, Gallant TE. Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. Am. J. Roentgenol. 1984; 142: 555-562.
71. Boos, S. Angiography of the mesenteric artery 1976 to 1991. A change in the indications during mesenteric circulatory disorders? Radiologe 1992; 32: 154-157.
72. Kirkpatrick ID, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. Radiology 2003; 229: 91-98.
73. Stathaki MI, Koutroubakis IE, Koukouraki SI, Kouroumalis EA, Karkavitsas NS. Is there a role for Tc-99m (V)

- DMSA scintigraphy in ischemic colitis? *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 5432-5435.
74. Lee BF, Chiu NT, Chang JK, Liu GC, Yu HS. Technetium-99m(V)-DMSA and gallium-67 in the assessment of bone and joint infection. *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 2128-2131.
75. Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing intestinal ischemia. *Am. J. Surg.* 1994; 167: 575-578.
76. Poeze M, Froon AH, Greve JW, Ramsay G. D-lactate as an early marker of intestinal ischemia after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 1221-1224.
77. Fried MW, Murthy UK, Hassig SR, Woo J, Oates RP. Creatine kinase isoenzymes in the diagnosis of intestinal infarction. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36: 1589-1593.
78. Calman C, Hersey FB, Skaggs JO, Spencer A. Serum lactic dehydrogenase in the diagnosis of the acute surgical abdomen. *Surgery* 1958; 44: 43-51.
79. Habu Y, Tahashi Y, Kiyota K, Matsumura K, Hirota M, Inokuchi H, Kawai K. Reevaluation of clinical features of ischemic colitis. Analysis of 68 consecutive cases diagnosed

- by early colonoscopy. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31: 881-886.
80. Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic Findings and Clinicopathologic Characteristics of Ischemic Colitis: A report of 85 Cases. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 2009-2015.
81. Horgan PG, Gorey TF. Operative assessment of intestinal viability. *Surg. Clin. North. Am.* 1992; 72: 143-155.
82. Ouriel K, Fiore WM, Geary JE. Detection of occult colonic ischemia during aortic procedures: use of an intraoperative photoplethysmographic technique. *J. Vasc. Surg.* 1988; 7: 5-9.
83. Schiedler MG, Cutler BS, Fiddian-Green RG. Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery. *Arch. Surg.* 1987; 122: 881-886.
84. Delaney CP, Couse NF, Mehigan D, Keaveny TV. Inferior mesenteric venous sampling, pulse oximetry and assessment of colonic perfusion during aortic aneurysm surgery. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44: 1786-1791.
85. Kim EH, Gewertz BL. Chronic digitalis administration alters mesenteric vascular reactivity. *J. Vasc. Surg.* 1987; 5: 382-389.

86. Greenwald DA, Brandt LS. Colonic ischemia. *J. Clin. Gastroenterol.* 1998; 27: 122-128.
87. Boley SJ. Colonic ischemia: twenty-five years later. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 931-934.
88. Maupin GE, Rimar SD, Villalba M. Ischemic colitis following abdominal aortic reconstruction for ruptured aneurysm. A 10-year experience. *Am. Surg.* 1989; 55: 378-380.
89. Bergman RT, Gloviczki P, Welch TJ, Naessens JM, Bower TC, Hallett JW Jr, Pairolero PC, Cherry KJ Jr. The role of intravenous fluorescein in the detection of colon ischemia during aortic reconstruction. *Ann. Vasc. Surg.* 1992; 6: 74-79.
90. Longo WE, Ward D, Vernava AM, Kaminski DL. Outcome of patients with total colonic ischemia. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40: 1448-1454.
91. Douzinas EE, Pitaridis MT, Patsouris E, Kollias S, Boursinos V, Karpaliotis DI, Gratsias Y, Evangelou E, Papalois A, Konstantinidou AE, Roussos C. Myocardial ischemia in intestinal postischemic shock: the effect of hypoxemic reperfusion. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 2183-2189.
92. Douzinas EE, Kollias S, Tiniakos D, Evangelou E, Papalois A, Rapidis AD, Tsoukalas GD, Patsouris E, Roussos C.

Hypoxemic reperfusion after 120 mins of intestinal ischemia attenuates the histopathologic and inflammatory response. Crit. Care Med. 2004; 32: 2279-2283.

93. Nieto RD, Varcada M, Ogunbiyi OA, Winslet MC. Systematic review on the treatment of ischemic colitis. Colorectal Disease 2011; 13: 744-747.
94. Allan RN. Inflammatory Bowel Diseases. 3rd Edition ©1997 New York: Churchill Livingstone
95. Brandt L, Boley S, Goldberg L, Mitsudo S, Berman A. Colitis in the elderly. A reappraisal. Am. J. Gastroenterol. 1981; 76: 239-245.
96. Anon R, Bosca MM, Sanchiz V, Tosca J, Almela P, Amors C, Benages A. Factors predicting poor prognosis in ischemic colitis. World J. Gastroenterol. 2006; 12: 4875-4878.
97. Sotiriadis J, Brandt LJ, Behin DS, Southern WN. Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 195-198.
98. Mosele M, Cardin F, Inelmen EM, Coin A, Perissinotto E, Sergi G, Terranova O, Manzato E. Ischemic colitis in the elderly: Predictors of the disease and prognostic factors to negative outcome. Scand. J. of Gastroenterol. 2010; 45(4): 428-433.

99. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–94.
100. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007; 100: 1261–75.
101. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378–84.
102. Huang HS, Chang HH. Platelets in Inflammation and Immune Modulations: Functions Beyond Hemostasis. *Ther. Exp.* 2012; 60:443–451.
103. Michelson AD. Platelets. ©2007 California Academic Press, New York
104. Passacquale G, Vamadevan P, Pereira L et al (2011) Monocyte- platelet interaction induces a pro-inflammatory phenotype in circulating monocytes. *PLoS ONE* 6:e25595.
105. Huo Y, Schober A, Forlow SB et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein. *E. Nat Med* 2003; 9:61–67
106. McGregor L, Martin J, McGregor JL. Platelet-leukocyte aggregates and derived microparticles in inflammation, vascular remodelling and thrombosis. *Front Biosci* 2006; 11:830–837.
107. Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N et al. Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by

- forming large stable platelet-leukocyte aggregates. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1280–1286.
108. Bussolino F, Camussi G. Platelet-activating factor produced by endothelial cells. A molecule with autocrine and paracrine properties. *Eur J Biochem* 1995; 229:327–337.
109. May AE, Langer H, Seizer P et al. Platelet–leukocyte interactions in inflammation and atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:123–127.
110. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, KamalRaj R, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol*. 2009 Sep;62(9):830-3.
111. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 8: 148–156.
112. Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, et al. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect*. 1991; 22:247–250.
113. Larsen TB, Nielsen JN, Fredholm L, et al. Platelets and anticoagulant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002; 32:92–96.

114. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean Platelet Volume: A Useful Marker of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:776–781.
115. Collins CE, Rampton DS. Platelets dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995; 36:5–8.
116. Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2009 August; 15(8): 1245–1255.
117. Ahmed Y, Iddekinge BV, Paul C et al. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 216–20.
118. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409–11.
119. Pizzulli L, Yang A, Martin JF et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998; 19: 80–4.
120. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981; 57: 199–202.
121. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which White Blood

- Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10): 1638–43.
122. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012; 63: 213-7.
 123. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(1): 5-14.
 124. Öztürk S, Erdem A, Özlü MF, Ayhan S, Erdem K, Özyaşar M, Aslantaş Y, Yazıcı M. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. *Arch Turk Soc Cardiol* 2013; 41(4):284-289.
 125. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scand J Immunol* 1981; 13: 573-9.
 126. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995; 122: 335-41.
 127. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844–52.

128. Shah P, Galis Z. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation* 2001; 104:1878–80.
129. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58:95–117.
130. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 70–76.
131. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064–2072.
132. Van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, Zietse R, et al. Hyponatraemia in imported malaria is common and associated with disease severity. *Malar J* 2010; 25: 9:140.
133. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and Inflammation: The Emerging Role of Interleukin-6 in Osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011; 118: 45–51.
134. Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013; 5(9): 317-328.
135. Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N.

- Background to Discuss Guidelines for Control of Plasma HDL cholesterol in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19:207-212.
136. Barter P. HDL: Role as a risk modifier. *Atherosclerosis Supplements* 2011; 12(3) 267–270.
137. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233–41.
138. Tyroler HA. Review of lipid-lowering clinical trials in relation to observational epidemiologic studies. *Circulation* 1987; 76:515–22.
139. Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis* 2009; 206: 17–30.
140. Davis CE, Williams DH, Oganov RG, Tao SC, Rywik SL, Stein Y, Little JA. Sex Difference in High Density Lipoprotein Cholesterol in Six Countries. *Am J Epidemiol* 1996; 143(11): 1100-1106.
141. Athyros VG, Kakafika AI, Papageorgiou AA, Pagourelas ED, Savvatanos SD, Elisaf M, Karagiannis A, Tziomalos K, Mikhailidis DP. Statin-Induced Increase in HDL and Renal Function in Coronary Heart Disease Patients. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 2007; 1: 8-14.
142. Della Valle P, Crippa L, Garlando AM, Pattarini E, Safa O, D'Angelo SV, D'Angelo A. Interference of lupus anticoagulants in prothrombin time assays: implications for

- selection of adequate methods to optimize the management of thrombosis in antiphospholipid-antibody syndrome. *Haematologica* 1999; 84:1065-1074.
143. Nybo M, Dieperink H, Kristensen SR. Prolonged aPTT after kidney transplantation due to transient lupus anticoagulants. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1060–1065.
 144. Baxter JG, Marble DA, Whitfield LR, Wels PB, Walczak P, Schentag JJ. Clinical Risk Factors for Prolonged PT/PTT in Abdominal Sepsis Patients Treated with Moxalactam or Tobramycin Plus Clindamycin. *Ann Surg* 1985; 201(1): 96-102.
 145. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2005; 294:1799 – 809.
 146. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, et al. for the Fibrinogen Studies Collaboration. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007; 166:867 – 79.

147. de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:7 – 17.
148. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000;102:1634 – 8.
149. Kim PY, Stewart RJ, Lipson SM, Nesheim ME. The relative kinetics of clotting and lysis provide a biochemical rationale for the correlation between elevated fibrinogen and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2007;5:1250 – 6.
150. Falls LA, Farrell DH. Resistance of γ A/ γ 'fibrin clots to fibrinolysis. *J Biol Chem* 1997;272:14251 – 6.
151. Farrell DH. γ ' Fibrinogen as a novel marker of thrombotic disease. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(11):1903–1909.
152. Federici C, Gianetti J, Andreassi MG. Genomic medicine and thrombotic risk: who, when, how and why? *Int J Cardiol* 2006; 106:3-9.
153. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft fur Thrombose-*

- und Hamostasefroschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 742-8.
154. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 550-5.
155. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-8.
156. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, Fitches AC, Cooper DN, Millar DS, Jochmans K, Perry DJ, Okajima K, Thein SL, Emmerich J. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 197-211.
157. Reitsma PH. Protein C deficiency: summary of the 1995 database update. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 157-9.
158. Gandrille S, Borgel D, Ireland H, Lane DA, Simmonds R, Reitsma PH, Mannhalter C, Pabinger I, Saito H, Suzuki K, Formstone C, Cooper DN, Espinosa Y, Sala N, Bernardi F, Aiach M. Protein S deficiency: a database of mutations. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the

Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1201–14.

159. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–7.
160. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–703.
161. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet* 1995; 10: 111–113.
162. Bauduer F, Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005; 86: 91–99.
163. Kang S, Wu Y, Liu L, Zhao X, Zhang D. Association of the A1298C polymorphism in MTHFR gene with ischemic

- stroke. *Journal of Clinical Neuroscience* 2014 Feb; 21(2): 198-202.
164. Stiko A, Hervio L, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitors. In: Coleman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia: Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 975–1002.
165. Klinger KW, Winqvist R, Riccio A, Andreasen PA, Sartorio R, Nielsen LS et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21.3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8548 – 52.
166. Dawson S, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 10739 – 45.
167. Burzotta F, Di Castelnuovo A, Amore C, D' Orazio A, Di Bitondo R, Donati MB, et al. 4G/5G promoter PAI-1 gene polymorphism is associated with plasmatic PAI-1 activity in Italians: a model of gene – environment interaction. *Thromb Haemost* 1998; 79: 354 – 8.
168. Festa A, D'Agostino R, Rich SS, Jenny NS, Tracy RP, Haffner SM. Promoter (4G/5G) plasminogen activator

- inhibitor-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in blacks, Hispanics and non-Hispanics whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2003; 107: 2422 – 7.
169. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517 – 32.
170. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thrombosis Research* 2008; 122: 736–742.
171. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117:997-1002.
172. Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Theodoropoulou A, Kouroumalis EA. Role of Acquired and Hereditary Thrombotic Risk Factors in Colon Ischemia of Ambulatory Patients. *Gastroenterology* 2001; 121: 561–565.
173. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-34.
174. Midian-Singh R, Polen A, Durishin C, Crock RD, Whittier FC, Fahmy N. Ischemic Colitis Revisited: A Prospective Study Identifying Hypercoagulability as a Risk Factor. *Southern Medical Journal* 2004; 97 (2): 120-123.

175. Francis CW. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels and Polymorphisms. Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov; 126 (11): 1401-4.
176. Carlson RM, Madoff RD. Is "Ischemic" Colitis Ischemic? Dis Colon Rectum 2011; 54: 370–373.