



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.ΧΡΟΥΣΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

“Διερεύνηση και Αποτύπωση του Ανοσορρυθμιστικού,
Αντιφλεγμονώδους και Αντιοξειδωτικού Ρόλου της Μελατονίνης,
καθώς και του Κιρκάδιου Ρυθμού Έκκρισης της σε Παιδιά με
Νεοπλασματικές Νόσους.”

ΒΛΑΧΟΥ ΑΝΤΩΝΙΑ

Παιδίατρος

Αθήνα 2015

Όρκος του Ιπποκράτη

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα το γιατρό, και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και όλους τους θεούς και όλες τις θεές μάρτυρες βάζω, πως θα τηρήσω τον όρκο μου αυτό, και αυτό το συμβόλαιο, όσο θα διατηρώ τις δυνάμεις μου και την κρίση μου. Το μεν διδάξαντα με την τέχνη αυτή, θα τιμώ όσο και τους δικούς μου γονείς, και θα τον κάνω κοινωνό του δικού μου βίου και θα του οφείλω τα νενομισμένα. Τους δε γιους του, θα θεωρώ ίσους προς αδερφούς μου, και θα τους διδάξω την τέχνη αυτή, αν νοιώθουν την ανάγκη να την μάθουν, χωρίς μισθό και χωρίς έγγραφο συμβόλαιο. Θα διδάξω τα προφορικά και γραπτά μαθήματα και όλη γενικά την υπόλοιπη εξάσκηση του επαγγέλματος, μόνο στους δικούς μου γιους, στους γιους του διδασκάλου μου, και σε μαθητές που με όρκο και σύμβολαιο, κατά τους άγραφους νόμους της ιατρικής, θα έχουν συνδεθεί μαζί μου. Σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιήσω τις θεραπευτικές δίαιτες, μόνο προς όφελος των ασθενών, όσο μπορώ και όπως κρίνω ορθό, να αποφύγω δε κάθε βλάβη και αδικία. Δεν θα χορηγήσω κανένα θανατηφόρο φάρμακο, όποιος κι αν μου το ζητήσει και δεν θα δώσω καμία τέτοια συμβουλή.

Επίσης δεν θα δώσω σε καμία γυναίκα φάρμακο εκτρωτικό. Αγνό και θείο θα διατηρήσω όλο μου το βίο, καθώς και την τέχνη μου. Να μην ευνουχήσω δε κανένα, όπως το ζητούν, αφήνοντας την εργασία αυτή, για άλλους που ασχολούνται με τέτοιες πράξεις.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα εισέρχομαι μόνο προς όφελος των ασθενών, μακριά από κάθε θεληματική αδικία και βλάβη. Και μακριά από αφροδίσιες πράξεις, επί γυναικεύον (σο)μάτο)ν και αντρικών, ελευθέρων ή δούλων.

Όσα κατά τις θεραπείες ακούσω ή θα δω ή και πέραν της ασχολίας μου στην καθημερινή ζωή των ανθρώπων, για τα οποία δεν πρέπει να λέγεται τίποτε, Θα σιωπώ θεωρώντας τα ως εμπιστευτικά μυστικά. Όσο τον όρκο μου λοιπόν θα τηρώ και δεν θα τον παραβαίνω, είτε να έχω καλό όνομα και στη ζωή και στη τέχνη μου και να με εκτιμούν για πάντα όλοι οι άνθρωποι.

Εάν δε παραβώ τον όρκο μου και επιορκήσω, να πάθω τα αντίθετα.

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης της υποψηφίου: 04/04/2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής: 29/04/2004

Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΡΟΥΣΟΣ, Καθηγητής Παιδιατρικής, Πανεπιστημίου Αθηνών
2. ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΑΤΤΑΜΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών
3. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΖΟΥΜΑΚΗΣ, Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας, Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων μέλος)

Ημερομηνία κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής: 09/09/2013

Μέλη της Επταμελούς Επιτροπής:

1. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΡΟΥΣΟΣ, Καθηγητής Παιδιατρικής, Πανεπιστημίου Αθηνών
2. ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΠΕΡΡΕΑ, Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας, Πανεπιστημίου Αθηνών
3. ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΑΤΤΑΜΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών
4. ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Πανεπιστημίου Αθηνών
5. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΖΟΥΜΑΚΗΣ, Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας, Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων μέλος)
6. ROSER PONS, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νευρολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών
7. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΙΧΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής, Πανεπιστημίου Αθηνών

Στο σύζυγο μου Φώτη και στις

κόρες μας Κωνσταντίνα και Ξένια

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας (ΤΑΟ) του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» σε συνεργασία με την Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τις θερμότερες και ειλικρινείς ευχαριστίες μου εκφράζω στη Συντονίστρια Διευθύντρια του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας (ΤΑΟ), κα Σοφία Πολυχρονοπούλου-Ανδρουλακάκη, Παιδίατρο Αιματολόγο-Ογκολόγο, που με δέχτηκε στην κλινική της και με καθοδήγησε σε κάθε βήμα, συμμετέχοντας πολύπλευρα στην ολοκλήρωση της παρούσας Διατριβής. Οι παρατηρήσεις και οι συμβουλές της ήταν και είναι πάντα πολύτιμες

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Γεώργιο Χρούσο που με εμπιστεύτηκε να αναλάβω το συγκεκριμένο θέμα, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας κ. Αντώνη Καττάμη για την πολύτιμη και καθοριστική συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής και τον Επίκουρο Καθηγητή Βιοχημείας κ. Εμμανουήλ Ζουμάκη (επιβλέπων μέλος) που ανέλαβε την επίβλεψη της.

Ευχαριστίες οφείλω στην κα. Αглаΐα Γιαννούλια-Καραντανά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, η οποία ανέλαβε αρχικά το δύσκολο έργο της επίβλεψης της Διδακτορικής αυτής Διατριβής. Η συμβολή της κατά τα πρώτα στάδια εκπόνησης της ήταν πολύτιμη και καθοριστική.

Η εκπόνηση της παρούσας Διατριβής δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την αμέριστη βοήθεια και υποστήριξη του κ. Παπαδάκη Βασίλειου, Παιδιάτρου Αιματολόγου Ογκολόγου, Διευθυντή ΕΣΥ του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας (ΤΑΟ) και των Αιματολόγων κ.κ. Τουρκαντώνη Ναταλίας και Παϊσίου Άννας. Τους ευχαριστώ θερμά για την αρωγή τους κατά τη διάρκεια συλλογής και ανάλυσης του υλικού της μελέτης, για τη συμπαράσταση και τη φιλία τους.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ για την ουσιαστική βοήθεια στην κα Δέσποινα Περρέα, Καθηγήτρια Πειραματικής Παθολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, η οποία διέθεσε ατελείωτες ώρες δίπλα μου για την επεξεργασία και τις εργαστηριακές μετρήσεις των υπό ανάλυση παραμέτρων. Η συνεχής της ενθάρυνση, το ενδιαφέρον και η υποστήριξη της είναι ανεκτίμητες.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Δρ. Ιωάννη Παπασωτηρίου, Βιολόγο, Διευθυντή του Τμήματος Βιοχημείας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και στην κα Χριστίνα Λαζαροπούλου, Χημικό για την καθοριστική προσφορά τους και τις συμβουλές τους πάνω στον Τομέα του Οξειδωτικού στρες.

Ολόθερμα ευχαριστώ τον αδελφό μου, Ιωάννη Βλάχο, για την συνεχή και καθοριστική βοήθεια του.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον σύζυγο μου Φώτιο-Φίλιππο Καραντώνη για την αμέριστη επιστημονική και ηθική του συμβολή από την πρώτη στιγμή και σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της Διδακτορικής αυτής Διατριβής.

Το μεγαλύτερο ευχαριστώ όμως οφείλω στους γονείς και τους ασθενείς που εκούσια συμμετείχαν σε αυτή τη Διδακτορική Διατριβή. Η ευγνωμοσύνη και ο σεβασμός για τον τρόπο που βλέπουν και αντιμετωπίζουν τη ζωή και τα ηθικά διδάγματα που μου έδωσαν ήταν ανεκτίμητα και καθόρισαν την μετέπειτα πορεία μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1	ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ.....	9
1.1.1	Επιδημιολογία	9
1.1.2	Επιβίωση.....	10
1.1.3	1Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΟΛΛ.....	10
1.1.3.1	1.3.1 Γενετικά σύνδρομα.....	10
1.1.3.2	1.3.2 Ιονίζουσα ακτινοβολία	10
1.1.3.3	1.3.3 Προηγούμενα χημειοθεραπεία	10
1.1.3.4	1.3.4 Διάφορα.....	11
1.1.4	1.4 Η βιολογία της παιδικής Λευχαιμίας.....	11
1.1.5	Αιμοποίηση.....	11
1.1.6	1.4.2 Ανάπτυξη-Ωρίμανση των Β-Λεμφοκυττάρων	12
1.1.7	1.4.3 Ανάπτυξη-Ωρίμανση των Τ-Λεμφοκυττάρων.....	15
1.1.8	1.5 Κλινική εικόνα	17
1.1.9	1.6 Διάγνωση	18
1.1.9.1	1.6.1 Μορφολογία.....	19
1.1.9.2	1.6.2 Κυτταροχημεία	22
1.1.9.3	1.6.3 Ανοσοφαινότυπος της ΟΛΛ.....	22
1.1.9.4	1.6.4 Καρυότυπος.....	23
1.1.9.5	1.6.5 FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)	23
1.1.9.6	1.6.6 PCR (Polymerase Chain Reaction)	25
1.1.9.7	1.7 Κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά της ΟΛΛ.....	25
	<u>Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.....</u>	25
	<u>Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.....</u>	26
1.1.10	1.8 Λευχαιμογένεση	27
1.1.11	1.9 Λευχαιμία και κερκάρδιος ρυθμός	27
1.2	2.ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ.....	29
1.2.1	2.1 Συγκέντρωση Μελατονίνης στον οργανισμό	29
1.2.2	2.2.Η μελατονίνη στην παιδική ηλικία	30
1.2.3	2.3.Ανοσορρύθμιση-Αντινεοπλασματική δράση.	31
1.2.4	2.4 Αντιφλεγμονώδης δράση.	32
1.2.5	2.5 Ο ρόλος της οξειδωσης στην καρκινογένεση.....	34
1.2.5.1	2.5.1 Η αντιοξειδωτική δράση της Μελατονίνης	34

1.2.6	2.6 Η αντινεοπλασματική δράση της μελατονίνης	36
1.3	Στόχος της Διατριβής	38
2.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	40
2.1	2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	40
2.1.1	Ασθενείς	40
2.1.2	2.2 Χημειοθεραπευτικό Πρωτόκολλο ALL-BFM 95 ¹³⁵	42
2.1.3	2.3 Υλικό και παράμετροι προς αξιολόγηση	45
2.1.3.1	2.3.1. Μελατονίνη:	46
2.1.3.2	2.3.2. Παράμετροι ανοσορρύθμισης:	46
2.1.3.3	2.3.3. Παράμετροι φλεγμονής:	46
2.1.3.4	2.3.4. Παράμετροι οξειδωτικού στρες:	46
2.1.4	Στατιστική Ανάλυση.....	47
2.2	3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
2.2.1	3.1 Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων.....	50
2.2.2	3.2 Ποσοστό Πολυμορφοπύρηνων	59
2.2.3	3.3 Ποσοστά Λεμφοβλαστών	60
2.2.4	3.4 CRP.....	53
2.2.5	3.5 LDH.....	56
2.2.6	3.6 Μελατονίνη	59
2.2.6.1	3.6.1 Πρωινή συγκέντρωση Μελατονίνης.....	59
2.2.6.2	3.6.2 Βραδινή συγκέντρωση Μελατονίνης	63
2.2.6.3	3.6.3 Διαφορά πρωινής και βραδινής συγκέντρωσης Μελατονίνης	66
2.2.6.4	Κιρκάρδιος Ρυθμός.....	70
2.2.7	3.7 Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα Ορού	70
2.2.7.1	3.7.1 Πρωινή συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού.....	70
2.2.7.2	3.7.2 Βραδινή συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού	74
2.2.7.3	3.7.3 Διαφορά πρωινής και βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού	78
2.2.8	3.8 Ολική Οξειδωτική Ικανότητα Ορού	82
2.2.8.1	3.8.1 Συγκέντρωση πρωινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας Ορού	82
2.2.8.2	3.8.2 Συγκέντρωση βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας Ορού	85
2.2.8.3	3.8.3 Διαφορά πρωινής και βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας Ορού	89
2.2.9	3.9 Λόγος Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα Ορού το πρωί.....	93

2.2.10	3.10	Λόγος βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα Ορού.....	97
2.2.11		Μη παραμετρικές συσχετίσεις.....	105
3.	4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	107
4.		Βιβλιογραφία.....	113
5.		Περίληψη	121
6.		Βιογραφικό	125

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

1.1.1 Επιδημιολογία

Η Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί την συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Σε ποσοστό 70% προέρχεται από Β πρόδρομα κύτταρα¹.

Η ετήσια επίπτωση της νόσου στις ηλικίες από 0-14 έτη ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Περιοχές με τη μεγαλύτερη επίπτωση αποτελούν οι ΗΠΑ , με επίπτωση στα παιδιά ισπανικής καταγωγής (49.9/εκατομμύριο), η Costa Rica (46.3/εκατομμύριο) , η Ελλάδα (44.9/εκατομμύριο) και το Μεξικό (44.5/million). Οι παρατηρήσεις αυτές παρουσιάζουν ενδιαφέρον αν και είναι σημαντικό να συνυπολογιστούν παράγοντες όπως το σύστημα καταγραφής των περιστατικών στην κάθε χώρα. Παρόλα αυτά, συγκεκριμένα μοντέλα επίπτωσης καταδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά παιδικής ΟΛΛ σε ορισμένους πληθυσμούς, τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη. Σε αντίθεση, τα παιδιά αφρικανικής καταγωγής που ζουν είτε σε αναπτυγμένες, είτε σε αναπτυσσόμενες χώρες έχουν χαμηλά ποσοστά ΟΛΛ.

Σημαντικές διαφορές υπάρχουν και στην επίπτωση ανά ηλικία. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η ΟΛΛ παρουσιάζει μέγιστη επίπτωση σε παιδιά 2-5 ετών. Το ποσοστό αρρένων προς θήλεα που διαγιγνώσκονται με ΟΛΛ είναι 1.2:1 ².

Ανοσοφαινοτυπικά, τα περισσότερα περιστατικά είναι CD10+ B-κυτταρικής αρχής ΟΛΛ και γι' αυτό και αυτή η μορφή λευχαιμίας ονομάζεται «κοινή» Β-ΟΛΛ ³.

Null cell ΟΛΛ εμφανίζεται συνηθέστερα στη βρεφική ηλικία, ενώ Τ-ΟΛΛ είναι πιο συχνή στους εφήβους².

1.1.2 Επιβίωση

Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με ΟΛΛ έχουν αυξηθεί σημαντικά από το 1977 έως το 2001. Συγκεκριμένα, η πενταετής επιβίωση έχει αυξηθεί από 68% (1977-1981) σε 86% (1977-2001). Η εντυπωσιακή αυτή αύξηση των ποσοστών επιβίωσης οφείλεται στην βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών και στην καταγραφή και παρακολούθηση τους από διεθνείς κλινικές μελέτες⁴⁻⁶.

Η 5ετής επιβίωση είναι παρόμοια και δεν εξαρτάται από τη φυλή και/ή το φύλο του ασθενούς.

1.1.3 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΟΛΛ

1.1.3.1 Γενετικά σύνδρομα

Ένα μικρό ποσοστό της παιδικής λευχαιμίας σχετίζεται με προδιαθεσικά γενετικά σύνδρομα, τα οποία όμως στο σύνολο τους αποτελούν σε ποσοστό κάτω του 5% του συνόλου των περιστατικών. Από αυτά, το σύνδρομο Down αποτελεί το συνηθέστερο γενετικό σύνδρομο σε παιδιά με λευχαιμία, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου 10-20 φορές περισσότερο από ότι στο γενικό πληθυσμό. Άλλα σύνδρομα τα οποία αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΟΛΛ είναι η Νευροϊνωμάτωση, το σύνδρομο Schwachman, το σύνδρομο Bloom, η Αταξία τηλεαγγειεκτασία και το σύνδρομο Klinefelter⁷.

1.1.3.2 Ιονίζουσα ακτινοβολία

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής αποτελεί αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη λευχαιμίας⁸.

Η έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία ως πηγή μη ιονίζουσας ακτινοβολίας έχει διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό αλλά με αμφίβολα αποτελέσματα. Παρόλ' αυτά, μια τελευταία μελέτη των Schuz και Ahlbom συσχετίζει το βαθμό κινδύνου ανάπτυξης λευχαιμίας με πολύ υψηλά επίπεδα έκθεσης σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, κάτι όμως που παρατηρείται σε ελάχιστα παιδιά⁹.

1.1.3.3 Προηγούμενη χημειοθεραπεία

Παιδιά που έχουν θεραπευτεί για προηγούμενη κακοήθεια, ιδίως όσα έχουν λάβει αλκυλιούντες παράγοντες έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας¹⁰.

Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να συσχετίζεται με τις δόσεις των φαρμάκων, ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες (γενετική προδιάθεση) και σύγχρονη χρήση ακτινοθεραπείας^{11, 12}.

1.1.3.4 Διάφορα

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη λευχαιμίας στα παιδιά αποτελούν η έκθεση σε εντομοκτόνα, ιδίως κατά την κύηση¹³ και οι λοιμώξεις. Σχετικά με τις λοιμώξεις κυριαρχούν 2 θεωρίες. Αυτή του Kinlen, ο οποίος θεωρεί πως η παιδική λευχαιμία είναι αποτέλεσμα μιας σπάνιας αντίδρασης των κυττάρων του ανοσοποιητικού προς τον λοιμογόνο παράγοντα, πιο πιθανά σε ένα ν.ιό. Ο Graves από την άλλη πλευρά θεωρεί πως ιδιαίτερα η προ-B ΟΛΛ προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό των λεμφοβλαστών σε συνδυασμό με μεταλλάξεις που αποτελούντα δεύτερα χτυπήματα μετά από κάποια λοίμωξη^{14, 15}.

Και οι 2 θεωρίες υποθέτουν πως η καθυστερημένη έκθεση σε παθογόνα, όπως συμβαίνει αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας στην παιδική ηλικία.

Αντίθετα, προστατευτικά φαίνεται να δρα ο μακροχρόνιος μητρικός θηλασμός είτε λόγω πρωιμότερης έκθεσης σε κοινούς ιούς και μικρόβια είτε λόγω διαιτητικών και ανοσολογικών πλεονεκτημάτων¹⁶⁻¹⁸.

1.1.4 Η βιολογία της παιδικής Λευχαιμίας

Είναι εκπληκτικός ο ρυθμός με τον οποίο ανακαλύπτονται υποκείμενα βιολογικά μονοπάτια που οδηγούν στη λευχαιμογένεση. Τα ευρήματα αυτά οφείλονται κατά μεγάλο μέρος στην εξέλιξη των τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση της δομής των χρωμοσωμάτων, στην χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ικανών να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα στην επιφάνεια των κυττάρων, στην τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA και στην ανάπτυξη γενετικών μοντέλων σε πειραματόζωα.

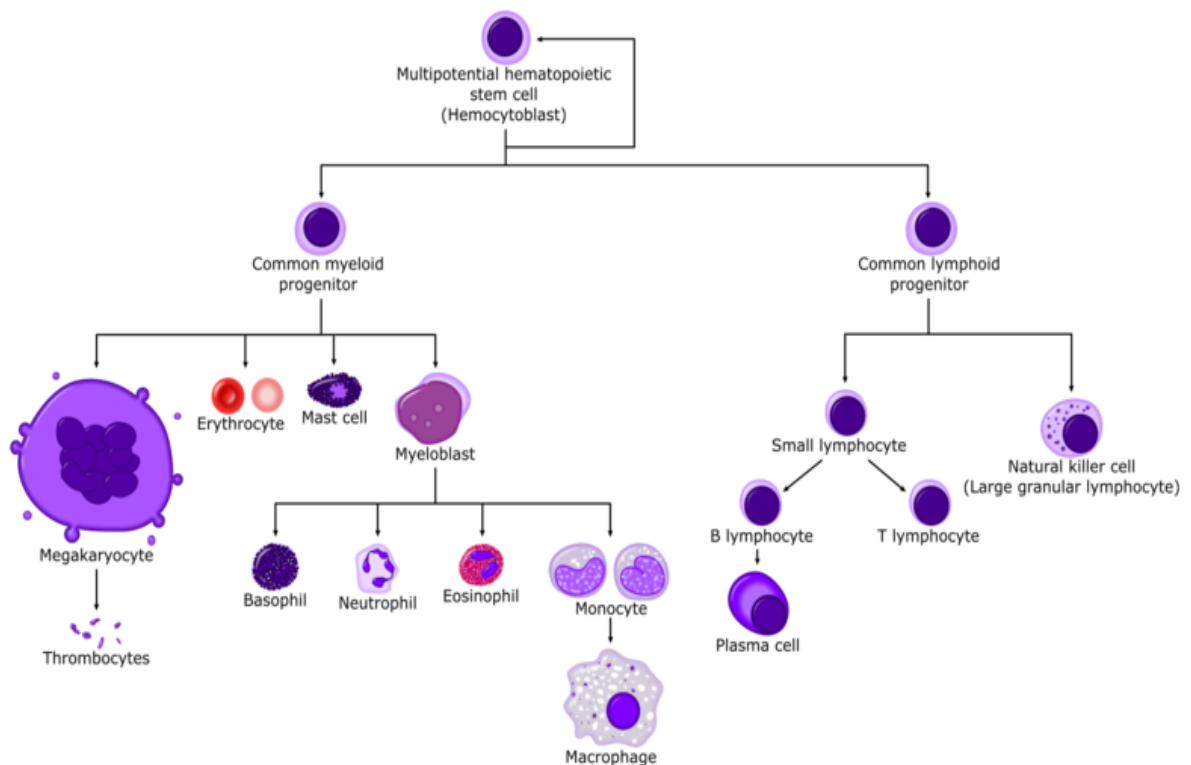
1.1.5 Αιμοποίηση

Αιμοποίηση είναι η διαδικασία παραγωγής και ωρίμανσης των κυττάρων του αίματος στο μυελό των οστών (Εικόνα 1). Η διαδικασία αρχίζει με τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να πολλαπλασιάζονται, να διαφοροποιούνται και να ανανεώνονται. Η διαφοροποίηση σε μυελοειδή ή λεμφοειδή

προγονικά κύτταρα επηρεάζεται από την παρουσία πλειάδας αυξητικών παραγόντων (κυτοκίνες).

Τα πρόδρομα λεμφικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε προ-B ή προ-T κύτταρα. Τα μυελικά πρόδρομα κύτταρα διαφοροποιούνται σε ερυθροβλάστες, μεγακαρυοκύτταρα, μυελοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα ή βασεόφιλα κύτταρα.

Στη λευχαιμία παρατηρείται διαταραχή της αιμοποίησης με αποτέλεσμα την αναστολή ωρίμανσης των προγονικών κυττάρων πέραν ενός συγκεκριμένου σημείου και τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους. Τα αδιαφοροποίητα αυτά κύτταρα (βλάστες) συσσωρεύονται στο μυελό των οστών και ανάμεσα σε άλλα παρεμποδίζουν τη φυσιολογική παραγωγή και ανάπτυξη των υπόλοιπων κυτταρικών σειρών.



Εικόνα 1: Διαφοροποίηση του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου

1.1.6 Ανάπτυξη-Ωρίμανση των Β-Λεμφοκυττάρων

Το ανοσοποιητικό σύστημα των θηλαστικών περιλαμβάνει 3 κύριους πληθυσμούς λεμφοκυττάρων : τα Β-κύτταρα, τα Τ-κύτταρα και τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK- cells). Και οι 3

αυτοί πληθυσμοί προέρχονται από προγονικά κύτταρα που βρίσκονται σε όργανα όπως το εμβρυικό ήπαρ, ο μυελός των οστών και ο θύμος.

Οι υποπληθυσμοί των λεμφοκυττάρων μπορούν να αναγνωριστούν από την έκφραση επιφανειακών και ενδοκυττάρων δεικτών . Τα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένων και των λεμφοκυττάρων προέρχονται από ένα μικρό αριθμό αιμοποιητικών κυττάρων, τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSCs) τα οποία είναι ικανά να ωριμάζουν προς όλες τις κυτταρικές σειρές του αιμοποιητικού συστήματος¹⁹.

Η κατανόηση της διαφοροποίησης και ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων προήλθε κατά κύριο λόγο από μοντέλα επίμυων. Η πλειοψηφία των πολυδύναμων προγονικών κυττάρων στο μυελό των οστών των επίμυων δεν εκφράζει σε υψηλά επίπεδα τους κλασσικούς κυτταρικούς δείκτες, όμως εκφράζει SCA1 και KIT (Lin⁻/SCA⁺/Kit⁺ (LSK) κύτταρα).

Ένα πρωταρχικό γεγονός στη διαφοροποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι η απώλεια της δυνατότητας αυτοανανέωσης, ενώ παράλληλα διατηρείται η ικανότητα διαφοροποίησης τους προς διάφορες κυτταρικές σειρές ώστε να οδηγηθούν στην παραγωγή πολυδύναμων αρχέγονων κυττάρων (multipotent progenitors -MPPs). Περαιτέρω διαφοροποίηση οδηγεί στη δημιουργία κυττάρων ικανών να παράξουν κοκκιοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα (B, T και NK)²⁰. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να διαφοροποιηθούν σε προγονικά λεμφοκύτταρα (early lymphoid progenitors-ELPs) τα οποία ξεκινούν να εκφράζουν τα γονίδια *Rag1* και *Rag2* και να ξεκινούν την αναδιάταξη στον τομέα των βαρέων αλύσεων των ανοσοσφαιρινών.

Τα κύτταρα αυτά μπορούν να διαφοροποιηθούν περαιτέρω σε πρόδρομα λεμφοκύτταρα του θύμου (πρόδρομη T-κυτταρική σειρά) ή σε πρόδρομα λεμφοκύτταρα του μυελού των οστών. Η έκφραση του δείκτη B220 των B-λεμφοκυττάρων από μια υποομάδα των πρόδρομων λεμφοκυττάρων (προ-B λεμφοκύτταρα) του μυελού των οστών συμπίπτει με την είσοδο τους στο μονοπάτι διαφοροποίησης προς B-λεμφοκύτταρα (Εικόνα 2).

Το επόμενο βήμα προς τη διαφοροποίηση είναι η έκφραση του CD19 και η ολοκλήρωση της αναδιάταξης του τομέα της βαρέας αλύσου των ανοσοσφαιρινών από τα πρε-BI κύτταρα. Ο τομέας αυτός των ανοσοσφαιρινών συνεχίζει να αναδιατάσσει το μεταβλητό-V γονιδιακό τμήμα του μέχρι να δημιουργηθούν παραγωγικά VH-DJH αλληλίες στα μεγάλα πρε-BII κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά σταματούν να εκφράζουν τα *Rag1* και *Rag2* και παρουσιάζουν προϊόντα της αναδιάταξης του IGH γονιδίου στην επιφάνεια τους. Εκεί, τα προϊόντα αυτά συνδυάζονται και

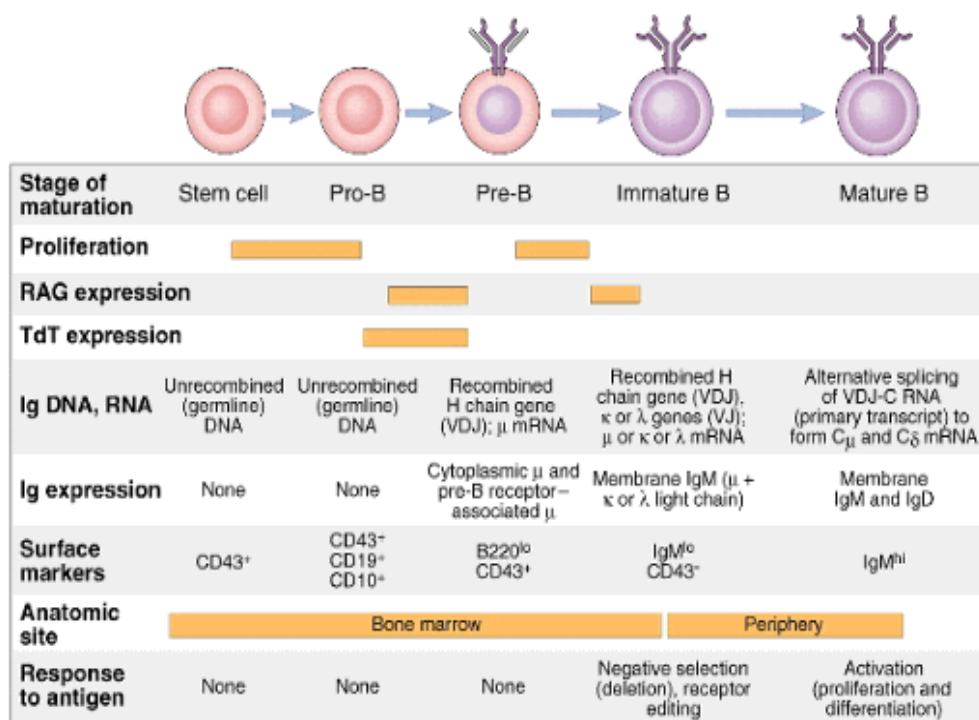
εκφράζουν το προϊόν του αναδιατεταγμένου γονιδίου της IGH στην κυτταρική επιφάνεια. Εκεί, συνδυάζεται με τις συμπληρωματικές ελαφρές αλυσούς της ανοσοσφαιρίνης (IgLs), Vπρο-B και I5, μαζί με τα σηματοδοτικά τους μόρια IgA (κωδικοποιούμενο από το γονίδιο *MB-1*) και Igb (κωδικοποιούμενο από το γονίδιο *B29*) για να σχηματίσουν τον υποδοχέα του προ-B λεμφοκυττάρου (pre-BCR). Η έκφραση αυτού του υποδοχέα αποτελεί καίριο σημείο στην ανάπτυξη των πρώιμων B κυττάρων κατά τη διάρκεια του οποίου επιτελείται ο έλεγχος λειτουργικότητας των βαρέων αλυσών.

Η σηματοδότηση μέσω του pre-BCR επιτρέπει τον αποκλεισμό αλληλίων του τομέα των βαρέων αλυσών και διεγείρει τον κλωνικό πολλαπλασιασμό μεγάλων προ-BII κυττάρων. Ο πολλαπλασιασμός αυτός ακολουθείται από την επανέκφραση των RAGs και την αναδιάταξη του τομέα των ελαφρών αλυσών, οδηγώντας στη δημιουργία μικρών, ωριμότερων προ-BII κυττάρων. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ωρίμανσης, η παρουσία του υποδοχέα BCR στην κυτταρική επιφάνεια σηματοδοτεί το στάδιο του ανώριμου B-κυττάρου^{21, 22}.

Προκειμένου το άωρο πολυδύναμο κύτταρο να εξελιχθεί σε λεμφοκύτταρο, υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα σε διάφορους μηχανισμούς συμπεριλαμβανομένων εξωγενών ερεθισμάτων, ενός εσωτερικού δικτύου μεταγραφικών παραγόντων και επιγενετικών παραγόντων^{23, 24}.

Η διαδικασία περαιτέρω διαφοροποίησης των άωρων κυττάρων της λεμφικής σειράς συσχετίζεται με την έκφραση του FLT3, του υποδοχέα για τον σύνδεσμο του FLT3 (FLT3 receptor ligand (FL)) και του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 7 (IL7R)²⁴.

Οι μεταγραφικοί παράγοντες που είναι απαραίτητοι για την περαιτέρω διαφοροποίηση των άωρων κυττάρων σε B-λεμφοκύτταρα είναι ο Ίκαρος, ο Purine box factor 1 (PU.1) και ο E2A. Ο Ίκαρος, είναι μια δεσμευτική πρωτεΐνη του DNA η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο Ikaros Family Zinc Finger 1 (*IKZF1*) και περιλαμβάνει ποικίλο αριθμό δακτύλων ψευδαργύρου σε 2 τομείς, οι οποίοι προάγουν τη σύνδεση του DNA και το σχηματισμό διμερών και πολυμερών συμπλόκων²⁵. Στη συνέχεια, ακολουθώντας την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων E2A (Helix-loop-helix protein) και EBF1 (Early B Factor 1), ο Ίκαρος προάγει τη διαθεσιμότητα της χρωματίνης που είναι απαραίτητη για τον ανασυνδυασμό των V(D)J τμημάτων των ανοσοσφαιρινών, ενώ παράλληλα ρυθμίζει την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων των πρώιμων B-κυττάρων²⁶.



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

Εικόνα 2: Διαφοροποίηση του Β-λεμφοκυττάρου

1.1.7 Ανάπτυξη-Ωρίμανση των Τ-Λεμφοκυττάρων

Τα Τ-λεμφοκύτταρα των θηλαστικών προέρχονται από πολυδύναμα άωρα κύτταρα του μυελού των οστών ή του εμβρυϊκού ήπατος τα οποία μεταναστεύουν στον θύμο όπου επιτελείται η διαφοροποίηση και ωρίμανση τους (Εικόνα 3) . Εκεί, αλληλεπιδρώντας με παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος πολλαπλασιάζονται και ξεκινούν να διαφοροποιούνται μέσω απενεργοποίησης συγκεκριμένων γονιδίων που οδηγούν στη διαφοροποίηση προς άλλες – μη Τ-κυτταρικές σειρές²⁷.

Στη συνέχεια υποβάλλονται σε αναδιάταξη του γονιδίου του υποδοχέα των Τ-κυττάρων (TCR) και στο σχηματισμό TcR συμπλόκων. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να ωριμάσουν προς διάφορες υποκατηγορίες Τ-λεμφοκυττάρων όπως τα gd Τ- και ab Τ-κύτταρα. Τα ab Τ-κύτταρα περαιτέρω διαχωρίζονται προς CD4⁺ Τ-κύτταρα, CD8⁺ Τ-κύτταρα, κύτταρα φυσικούς φονείς (NK) και ρυθμιστικά Τ-κύτταρα (TReg cells)²⁸.

Από τη στιγμή που τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν από το θύμο προς την περιφέρεια, η κάθε υποομάδα τους αποκτά διαφορετική λειτουργία. Είναι όμως απαραίτητη η ύπαρξη μιας

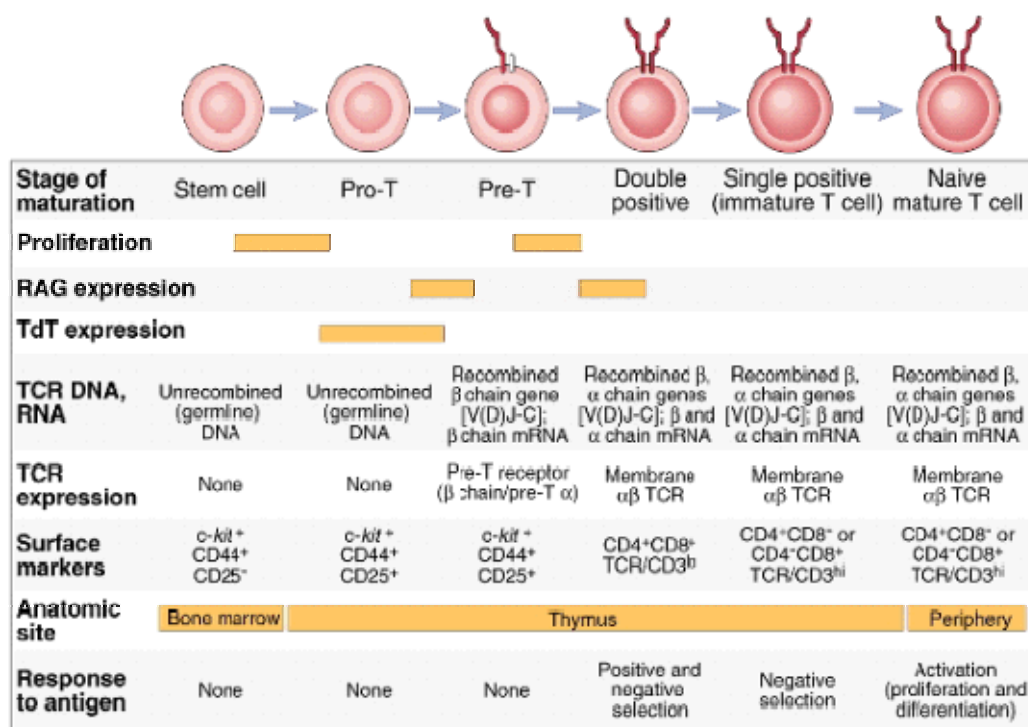
σταθερής ομάδας μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι θα δρουν επαναλαμβανόμενα κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων διαδοχικών βημάτων ωρίμανσης των κυττάρων.

Η διαφοροποίηση από το προγονικό T-κύτταρο (Early T progenitor –ETP) σε διπλό αρνητικό CD3 κύτταρο (DN3) είναι ανεξάρτητη του υποδοχέα TcR , ενώ εξαρτάται από διαδοχικές μετακινήσεις που συμβαίνουν μέσα στο μικροπεριβάλλον του θύμου. Τα ETP και DN2 κύτταρα πολλαπλασιάζονται εκτενώς ενώ παράλληλα ξεκινούν να αποκτούν χαρακτηριστικά T-λεμφοκυττάρου. Καθώς φτάνουν στο στάδιο του DN3 , σταματά ο πολλαπλασιασμός τους και ξεκινά η εκτενής αναδιάταξη του γονιδίου του *TCR* και η δημιουργία των πρώτων πλήρως αναδιατεταγμένων *TCR* τομέων. Τα DN3 T-κύτταρα που επιτυγχάνουν την αναδιάταξη του *TCR* γονιδίου ενεργοποιούνται μέσω TcR-εξαρτώμενης επιλογής. Τα κύτταρα αυτά πλέον ονομάζονται DN3b και διαχωρίζονται από τα DN3 κύτταρα που δεν έχουν ακόμη επιλεγεί και ονομάζονται DN3a.

Η έκφραση του TcRb δίνει τη δυνατότητα στα κύτταρα να υποβληθούν σε επιλογή b και να αρχίσουν να εκφράζουν δείκτες CD4 και CD8 . Με αυτό τον τρόπο γίνονται διπλά θετικά κύτταρα (DP) και τελικά αποκτούν TcRab συμπλέγματα στην επιφάνεια τους. Τελική κατάληξη αυτής της διαδικασίας είναι η δημιουργία ώριμων CD4+ ή CD8+ TcRab+ T-λεμφοκυττάρων.

Εναλλακτικά , τα DN3 T-κύτταρα που αναδιατάσσουν επιτυχώς τις *TCR* g- και d-αλύσσους αντί των b-αλύσων επιλέγονται ως gd T-κύτταρα²⁸.

Πολλοί μεταγραφικοί παράγοντες εμπλέκονται στην ωρίμανση των προγονικών T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των περισσότερων από τους παραγοντες που είναι απαραίτητοι για την ανάπτυξη των πρώιμων T-κυττάρων καθώς και όσων εμπλέκονται στην πλαστικότητα αυτής της κυτταρικής σειράς και στην ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου του *TCR* αλλά και άλλων γονιδίων της T-κυτταρικής σειράς²⁸.



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

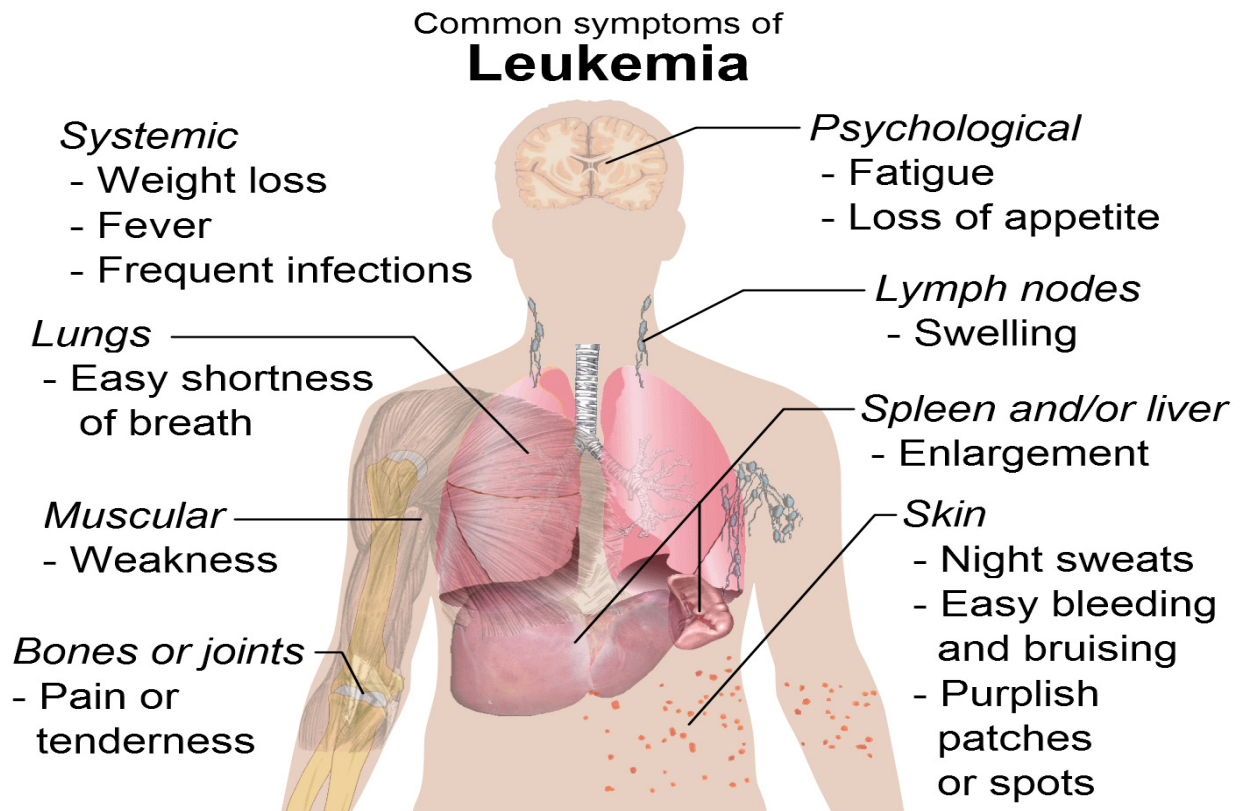
Εικόνα 3: Διαφοροποίηση του T-λεμφοκυττάρου

1.1.8 Κλινική εικόνα

Τα κλινικά συμπτώματα της οξείας λευχαιμίας σχετίζονται με την αντικατάσταση των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών από λευχαιμικά κύτταρα καθώς και από τη διήθηση συμπαγών οργάνων από βλάστες (Εικόνα 4). Ο πυρετός, η ωχρότητα, η αδυναμία, η αιμορραγία εκδηλώσεις, και τα οστικά άλγη αποτελούν τα πιο κοινά συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς²⁹. Σχεδόν το 40 % των παιδιών που νοσούν παρουσιάζουν αρθραλγίες, πιθανώς από λευχαιμική διήθηση του αρθρικού θυλάκου³⁰. Μαζική οργανομεγαλία και διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά τη διάγνωση αποτελούν χαρακτηριστικά της οξείας λευχαιμίας στην βρεφική ηλικία³¹.

Σε υποτροπή της νόσου είναι συνηθέστερη η ανεύρεση διήθησης των όρχεων από ότι κατά τη διάγνωση. Σχεδόν το 10 % των παιδιών με T - λεμφοβλαστική λευχαιμία / λέμφωμα προβάλουν με απειλητική για τη ζωή συμπίεση του τραχειοβρογχικού δέντρου ή της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων λόγω λευχαιμικής διήθησης του θύμου αδένα και άλλων δομών του

μεσοθωρακίου . Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν άμεση παρέμβαση με χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή και τοπικής ακτινοβολίας³¹.



Εικόνα 4: Κλινικά συμπτώματα Λευχαιμίας

1.1.9 Διάγνωση

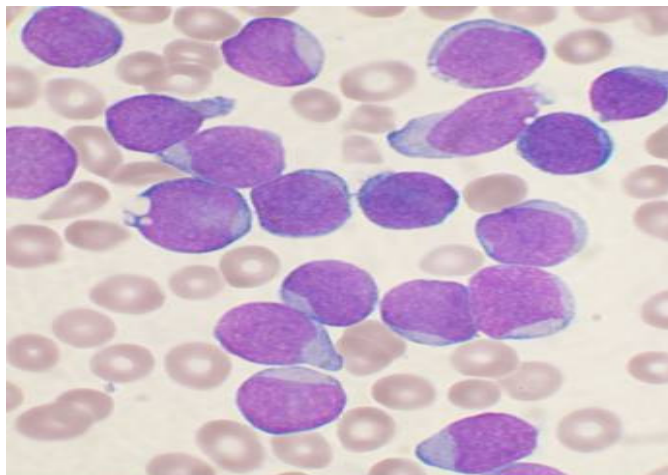
Πέρα από τον καθορισμό της διάγνωσης της οξείας λευχαιμίας , είναι απαραίτητο να γίνει ο διαχωρισμός των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου για τη βέλτιστη αντιμετώπισή τους . Η κατάταξη σε κατηγορίες κινδύνου καθορίζεται από (1) κλινικά χαρακτηριστικά κατά τη διάγνωση (ηλικία, αριθμός λευκών κυττάρων , το φύλο (σε ορισμένα πρωτόκολλα)) , (2) κυτταρογενετικές (ή μοριακές ανωμαλίες) , και (3) ανταπόκριση στη θεραπεία (ελάχιστη υπολειμματική νόσος) . Οι εργαστηριακές μέθοδοι στοχεύουν στα 2 τελευταία.

Η μορφολογία των βλαστών , ο ανοσοφαινότυπος και οι κυτταρογενετικές αναλύσεις αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση και κατάταξη σε ομάδες κινδύνου των ασθενών που πάσχουν από ΟΛΛ.

1.1.9.1 Μορφολογία

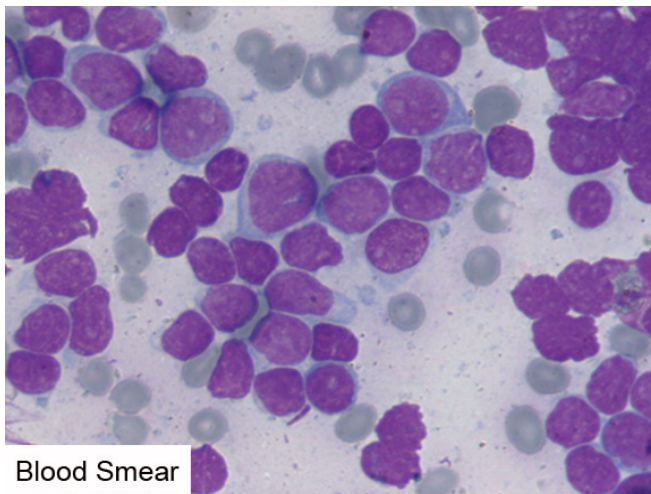
Ταξινόμηση της ΟΛΛ κατά FAB

L1-ΟΛΛ: Μικρά κύτταρα με ομοιογενή πυρήνα , μικρούς ή καθόλου πυρηνίσκους και αραιό κυτταρόπλασμα με μέτρια βασεοφιλία (Εικόνα 5)

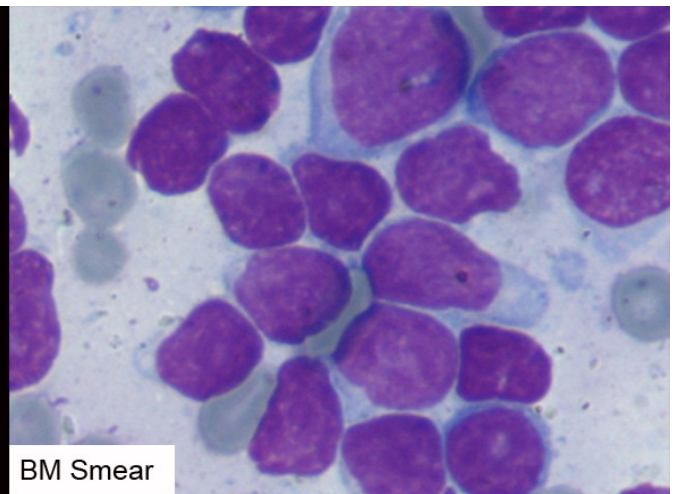


Εικόνα 5: L1 Βλαστικά κύτταρα

L2-ΟΛΛ: Μεγάλα ανομοιομόρφα κύτταρα με ποικίλη μορφολογία πυρήνα και ανώμαλο σχήμα με 1 ή περισσότερους πυρηνίσκους και ποικίλου βαθμού κυτταρόπλασμα και βασεοφιλία (Εικόνα 6).

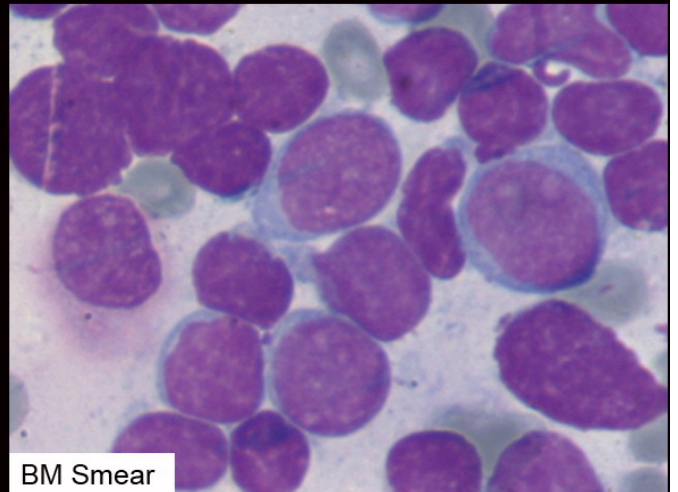


Blood Smear



BM Smear

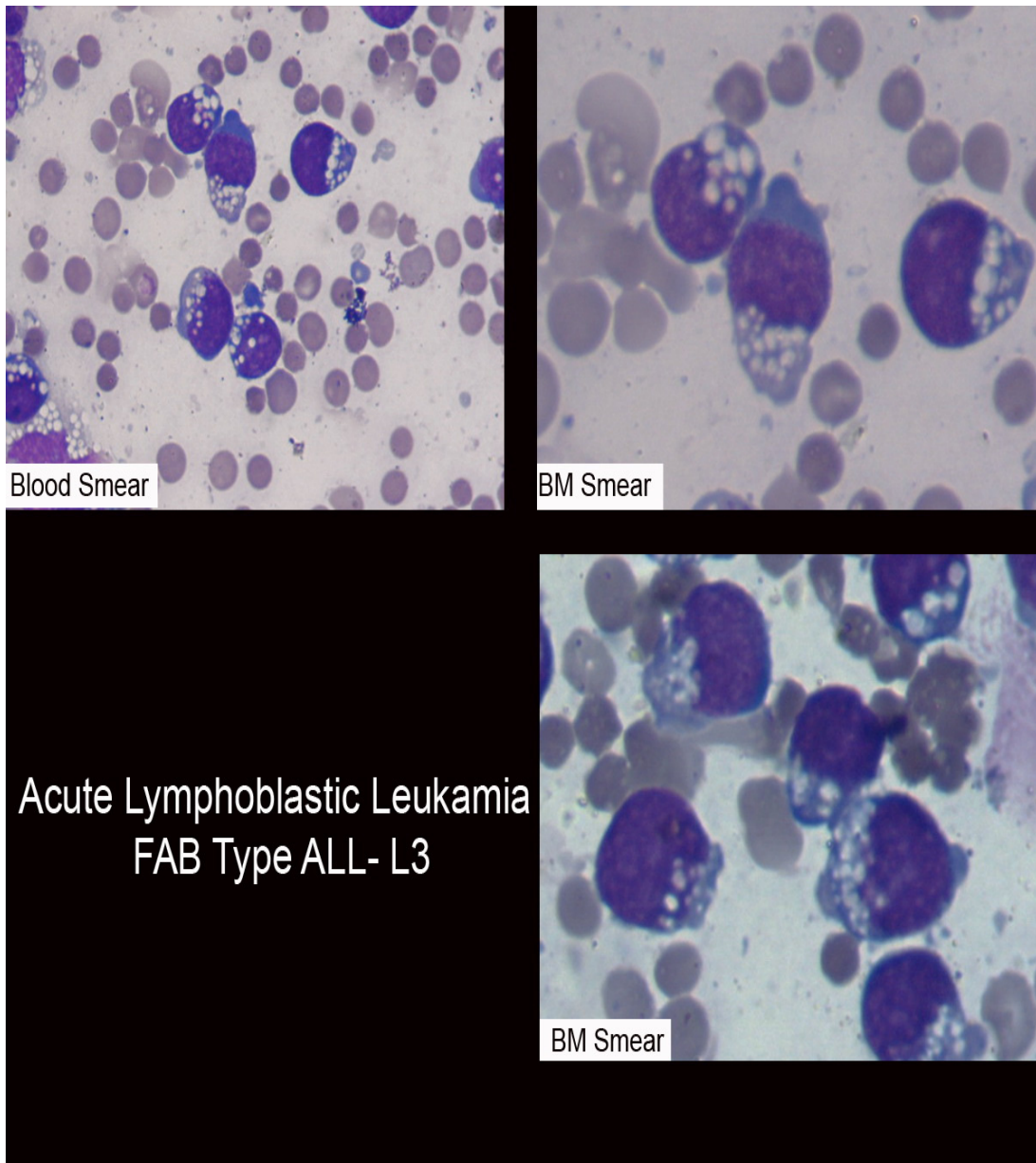
Acute Lymphoblastic Leukemia (FAB Type ALL-L2)



BM Smear

Εικόνα 6: L2-βλαστικά κύτταρα

L3: Μεγάλα ομοιογενή κύτταρα με κανονικά σχηματισμένους πυρήνες, έντονους πυρηνίσκους και άφθονο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα με χαρακτηριστικά κενोटόπια (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: L3-Βλαστικά κύτταρα

1.1.9.2 Κυτταροχημεία

Ιστοχημικές Χρώσεις στη Διάγνωση της ΟΛ (προτεινόμενες κατά FAB)

- Μυελοϋπεροξειδάση (MPO): Εκφράζεται από τη Μυελική σειρά. Η κοκκιώδης σειρά εμφανίζει ισχυρότερη έκφραση από τη μονοκυτταρική.
- Sudan Black (SBB): Εκφράζεται από τη Μυελική σειρά. Η κοκκιώδης σειρά εμφανίζει ισχυρότερη έκφραση από τη μονοκυτταρική.
- Χλωροξεική Εστεράση (CAE): Εκφράζεται από τη Μυελική σειρά. Λιγότερο ευαίσθητη από MPO και SBB.
- α-ναφθουλ-οξεική Εστεράση (ANAE): Θετική στη μονοκυτταρική σειρά, ασθενής στη κοκκιώδη. Επίσης θετική σε μεγακαρυοκύτταρα και αιμοπετάλια.
- Ναφθολ AS-D οξεική Εστεράση (NASDA): Έντονη αντίδραση που αναστέλλεται από φθοριούχα σε μονοκύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα. Ασθενής, ανθεκτική στα φθοριούχα, στην κοκκιώδη σειρά.
- β-ναφθουλ-βουτυρική Εστεράση (NBE): Θετική στη μονοκυτταρική, ασθενής στην κοκκιώδη σειρά.
- Periodic-acid Schiff (PAS): Εκφράζεται έντονα σε πολυμορφοπύρρηνα, μεγακαρυοκύτταρα και αιμοπετάλια. Ασθενής έκφραση στα μονοκύτταρα. Αδρά κοκκία ή συρρέοντα στην ΟΛΛ. Θετική στους ερυθροβλάστες της ερυθρολευχαιμίας.

1.1.9.3 Ανοσοφαινότυπος της ΟΛΛ

Ο κυτταρικός ανοσοφαινότυπος μπορεί να οριστεί ως η έκφραση αντιγόνων των λευκοκυττάρων (πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες) της κυτταρικής μεμβράνης ή του κυτταροπλάσματος οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν με ανοσολογικές μεθόδους και τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Πολλά μονοκλωνικά αντισώματα που είναι διαθέσιμα για αυτό το σκοπό έχουν κατηγοριοποιηθεί ως Clusters of Differentiation (CD) βάσει της αντιδραστικότητας τους έναντι ιδίων αντιγόνων³².

Προγονικά και βλαστικά κύτταρα είναι δυνατό να αναγνωριστούν βάσει μορφολογικών και κυτταροχημικών χαρακτηριστικών. Παρ'όλ'αυτά, ο ανοσοφαινότυπος αποτελεί ένα πιο

ακριβή τρόπο ταυτοποίησης του λευχαιμικού κλώνου³³. Οι σύγχρονες μέθοδοι ανοσοφαινοτύπησης βασίζονται πάνω στην τεχνική της κυτταρομετρίας ροής³⁴.

Ανοσολογική ταξινόμηση της ΟΛΛ κατά EGIL ³⁵

B-ΟΛΛ : CD19+ και/ή CD79a+ και/ή CD22+

- Προ-B-ALL (B-I) : Καμία έκφραση άλλων αντιγόνων διαφοροποίησης των B-κυττάρων.

-Κοινή (common)-B-ΟΛΛ (B-II) : CD10+

-Πρε-B- ALL (B-III) : Έκφραση κυτταροπλασματικού IgM+

-Ωριμη B-ALL (B-IV): Έκφραση κυτταροπλασματικών ή επιφανειακών kappa ή lambda αλυσών.

T-ΟΛΛ : Έκφραση κυτταροπλασματικού ή επιφανειακού CD3+

-Προ-T-ALL (T-I) : CD7+

-Πρε-T-ALL (T-II) : CD2+ και/ή CD5+ και/ή CD8+

-Cortical-T-ALL (T-III): CD1a+

-Ωριμη T-ALL (T-IV) : Μεμβρανικό CD3+ και CD1a

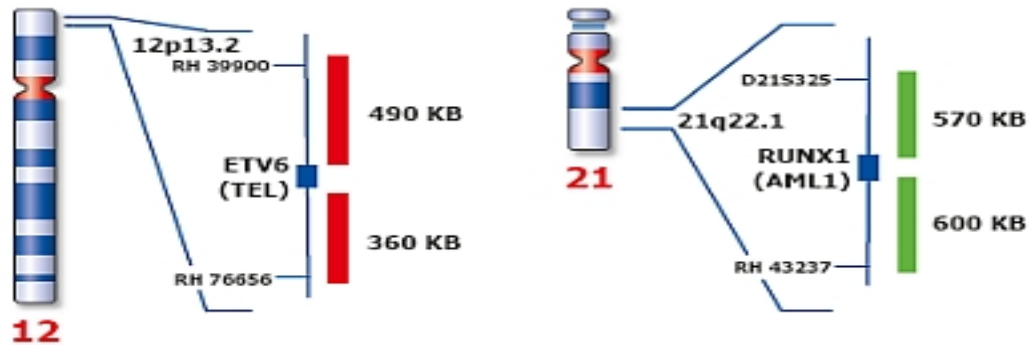
1.1.9.4 Καρυότυπος

Η ικανότητα ανάλυσης της χρωμοσωμικής δομής του λευχαιμικού κυττάρου με καινοτόμες τεχνικές, οδήγησε στην μοριακή ταξινόμηση της νόσου και τη συσχέτιση της με την τελική έκβαση του νοσήματος. Παρολαυτά, η τεχνική αυτή περιορίζεται από την αναγκαιότητα φρέσκου βιολογικού υλικού, την πιθανότητα υπερανάπτυξης μόνο των φυσιολογικών κυττάρων κατά την κυτταροκαλλιέργεια και άλλες τεχνικές δυσκολίες.

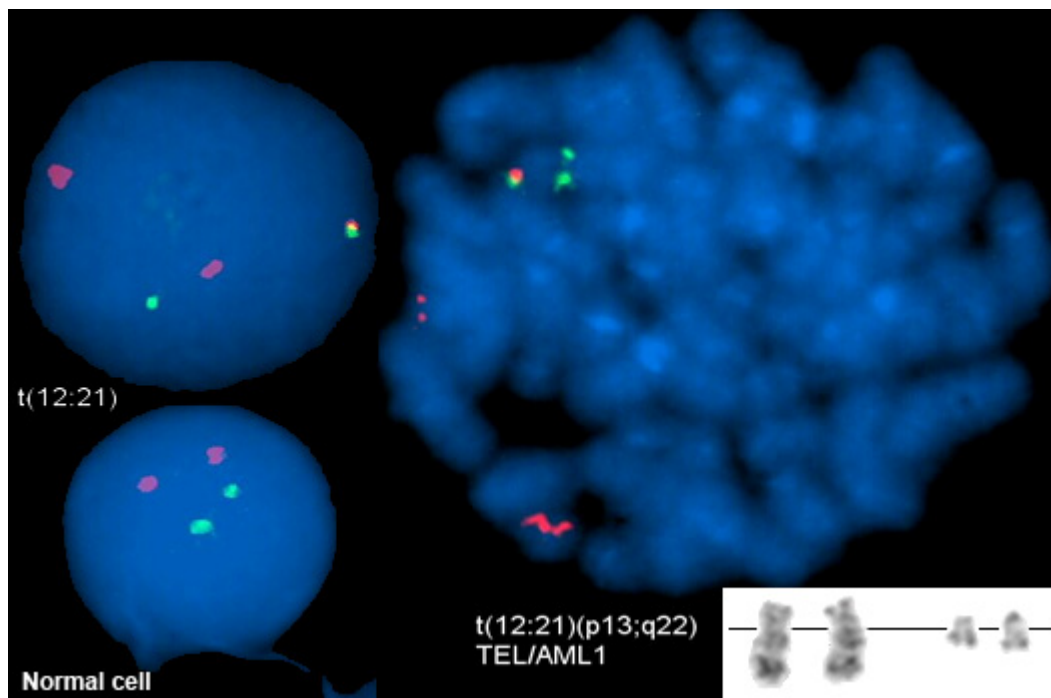
1.1.9.5 FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)

Πολλές από τις δυσκολίες του καρυότυπου μπορούν να ξεπεραστούν από την τεχνική FISH, η οποία στηρίζεται στη χρήση DNA στοιχείων που ενσωματώνονται στα κύτταρα. Παρόλο που η τεχνική απαιτεί την προεπιλογή των πιθανών γενετικών βλαβών, έχει ενισχύσει σημαντικά τη χαρτογράφηση της δομής των χρωμοσωμάτων και έχει οδηγήσει στην ανεύρεση νέων βλαβών,

όπως η προγνωστικά σημαντική *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*) (Εικόνα 8, Εικόνα 9). Η βλάβη αυτή ανιχνεύεται στο 20% των λευχαιμιών Β-κυτταρικής σειράς.



Εικόνα 8: Σχηματισμός χμαιοικού γονιδίου TEL-AML



Εικόνα 9: Ανάδειξη του χμαιοικού γονιδίου TEL-AML με τεχνική FISH

1.1.9.6 PCR (Polymerase Chain Reaction)

Πολλοί υπότυποι της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας χαρακτηρίζονται από αμοιβαίες μεταθέσεις όπως η t(9;22)(q34;q11) που οδηγούν στην δημιουργία υβριδικών γονιδίων όπως το BCR-ABL1 ή στην περίπτωση της t(12;21)(p13;q21), το ETV6-RUNX1. Τα δομικά χαρακτηριστικά αυτών των υβριδικών γονιδίων μπορούν να ανιχνευθούν με ακρίβεια μέσω τεχνικών που βασίζονται στην PCR. Το σημαντικό πλεονέκτημα αυτών των τεχνικών είναι η μεγάλη ευαισθησία τους σε σύγκριση με την τεχνική του FISH και το γεγονός ότι μπορούν να δώσουν ποσοτικά αποτελέσματα.

1.1.9.7 Κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά της ΟΛΛ

Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Με βάση τον αριθμό των χρωμοσωμάτων μπορούν να αναγνωριστούν 4 υποκατηγορίες της ΟΛΛ:

α) Η ΟΛΛ με υπερδιπλοειδία με >47 αριθμό χρωμοσωμάτων είναι η συχνότερη αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία της ΟΛΛ. Απαντάται συχνότερα σε Β-ΟΛΛ και φτάνει το ποσοστό του 30% όλων των περιπτώσεων Β-ΟΛΛ. Συχνότερα εμπλέκονται τα χρωμοσώματα 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 και 25. Θεωρείται θετικός προγνωστικός δείκτης, ιδίως σε αριθμούς χρωμοσωμάτων από 51-68.

β) Η ΟΛΛ με υποδιπλοειδία (αριθμός χρωμοσωμάτων < 46) που σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

γ) Η ΟΛΛ με φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων διπλοειδία, $n=46$) και χωρίς να παρατηρούνται χρωμοσωμικές διαταραχές ανευρίσκεται στο 10-15% και η πρόγνωση της είναι αμφιλεγόμενη.

δ) Η ΟΛΛ με ψευδοδιπλοειδία, δηλαδή με παρουσία 46 χρωμοσωμάτων χωρίς όμως να εκπροσωπούνται όλα τα ζεύγη. Η πρόγνωση της είναι επιφυλακτική³⁶.

Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Η ανίχνευση και ανάδειξη των δομικών χρωμοσωμικών βλαβών που επισυμβαίνουν στην ΟΛΛ αποτελεί τομέα εντατικής έρευνας. Έρευνες αιχμής έχουν αναπτυχθεί σε αυτό τον τομέα με γνώμονα την ταχεία ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Η αντιμετάθεση $t(4;11)$ ή $MLL/AF4$ απαντάται συχνότερα σε βρέφη που πάσχουν από Β-ΟΛΛ. Μέχρι και σε ποσοστό 93% τα βρέφη κάτω των 90 ημερών φέρουν αναδιατάξεις του MLL (48% $t(4;11)$, 32% (11;19) και 4% $t(1;11)$) και έχουν δυσμενή πρόγνωση³⁷.

Μετά από την ηλικία των 90 ημερών, η πρόγνωση των βρεφών με MLL αναδιατάξεις δεν είναι τόσο δυσμενής, και πάλι όμως η επιβίωση χωρίς συμβάμματα (EFS) κυμαίνεται στο 50%

³⁸⁻⁴⁰. Στα μεγαλύτερα παιδιά με MLL αναδιατάξεις, η ταχεία ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την περαιτέρω πορεία τους, καθώς παιδιά με κακή απάντηση στην κορτιζόνη παρουσιάζουν EFS που κυμαίνεται από $33 \pm 16\%$ έως και $80 \pm 18\%$ στους καλούς απαντητές στην κορτιζόνη⁴¹.

Η αντιμετάθεση $t(12;21)$ ή $TEL/AML1$ ($ETV6/RUNX1$) ανιχνεύθηκε αρχικά με την τεχνική του FISH, ενώ δύσκολα ανιχνεύεται με τον συμβατικό καρυότυπο⁴². Αποτελεί τη συχνότερη μετάθεση στην παιδική ΟΛΛ και ανιχνεύεται μέχρι και στο 28% των ασθενών με Β-ΟΛΛ. Σε πολλαπλές μελέτες έχει αναδειχτεί ως θετικός προγνωστικός δείκτης ανεξάρτητα από τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στη διάγνωση, την ηλικία και το φύλο του ασθενούς⁴³. Η μετάθεση αυτή ανευρίσκεται σε ποσοστό έως και 1 % των φυσιολογικών νεογνών, όμως ένα ελάχιστο ποσοστό από αυτά θα αναπτύξει ΟΛΛ⁴⁴.

Η γενετική βλάβη $t(1;19)$ προκύπτει από την αντιμετάθεση του $E2A$ γονιδίου στο χρωμόσωμα 1 με το $PBX1$ γονίδιο στο χρωμόσωμα 19.

Η ανίχνευση της αντιμετάθεσης $t(9;22)$ ή BCR/ABL σε ασθενείς με ΟΛΛ πριν την ένταξη των αναστολέων τυροσινικής κινάσης στη θεραπεία τους, οδηγούσε σε ποσοστά ίασης κάτω του 35% χωρίς HSCT^{45, 46}.

Λιγότερο συχνές γενετικές βλάβες που ανιχνεύονται με καρυότυπο ή FISH περιλαμβάνουν τις: $7p/$ μονοσωμία 7, $iamp21$, ή $CRLF2$ αντιμεταθέσεις/ελλείμματα.

1.1.10 Λευχαιμογένεση

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι συγκεκριμένες ομάδες καρκινικών κυττάρων διατηρούν στοιχεία παρόμοια με αυτά των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και έχουν τη δυνατότητα να δημιουργήσουν κλώνους καρκινικών κυττάρων. Η παρουσία κυττάρων ικανών να δημιουργήσουν λευχαιμικά κύτταρα έχει μεγάλη βιολογική και θεραπευτική σημασία.

Ο ορισμός του προγονικού καρκινικού κυττάρου διαφέρει από αυτόν του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Ενώ και τα δύο αυτά κύτταρα μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι ένα αρχικό καρκινικό κύτταρο μπορεί στην ουσία να είναι ένα επαναπρογραμματισμένο προγονικό κύτταρο που αποκτά χαρακτήρες αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου⁴⁷.

Η ΟΛΛ αποτελεί μια ετερογενή νόσο η οποία περιλαμβάνει διακριτούς κλινικούς και βιολογικούς υποτύπους. Πρόσφατα δεδομένα που έχουν προκύψει από τη χρήση τεχνικών ευρείας ανάλυσης γονιδιώματος υποδεικνύουν ότι ορισμένα άτομα μπορεί να έχουν προδιάθεση για την ανάπτυξη ΟΛΛ. Η ΟΛΛ είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία που απαιτεί την απόκτηση πολλαπλών σωματικών βλαβών. Η αποσαφήνιση των οδών που οδηγούν στη λευχαιμογένεση θα οδηγήσει στην ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων.

1.1.11 Λευχαιμία και κικάρδιος ρυθμός

Ένας από τους μηχανισμούς που πιθανά συμβάλλει στην εν γένει διαδικασία της καρκινογένεσης αποτελεί η διαταραχή του άξονα που ελέγχει τη διατήρηση του κικάρδιου ρυθμού. Το σύστημα ελέγχου του κικάρδιου ρυθμού που συντονίζεται από τους υπερχιασματικούς πυρήνες του υποθαλάμου (suprachiasmatic nuclei-SCN) ρυθμίζει τους καθημερινούς ρυθμούς συμπεριφοράς, φυσιολογίας καθώς και τον κυτταρικό μεταβολισμό και πολλαπλασιασμό. Διαταραχή του συστήματος αυτού σχετίζεται με πτωχή επιβίωση σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Αυξημένα ποσοστά καρκίνου έχουν εξάλλου διαπιστωθεί σε ασθενείς που εργάζονται με βάρδιες και σε αεροσυνοδούς.⁴⁸ Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται τα τελευταία χρόνια από ολόένα και περισσότερες μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματικά μοντέλα⁴⁹⁻⁵².

Ο κικάρδιος ρυθμός είναι ένας ενδογενής μηχανισμός που αποτελείται από σωρεία αυτό-ελεγχόμενων εκκριτικών ώσεων βιολογικά ενεργών ουσιών με ρυθμό 24ώρου. Γονίδια που ελέγχουν τον κικάρδιο ρυθμό και η μετάφραση των προϊόντων τους σε πρωτεΐνες, αποτελούν τα

μοριακά συστατικά που είτε με θετική είτε με αρνητική ανάδραση δημιουργούν και διατηρούν τους κερκαδιους ρυθμούς. Η ρύθμιση του κερκαρδίου ρυθμού περιλαμβάνει γονίδια που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο⁵³. Ανώμαλη έκφραση των γονιδίων αυτών, ως εκ τούτου, μπορεί να οδηγήσει σε γενετική αστάθεια και επιταχυνόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό με δυνητικά την προώθηση της καρκινογένεσης⁵⁴.

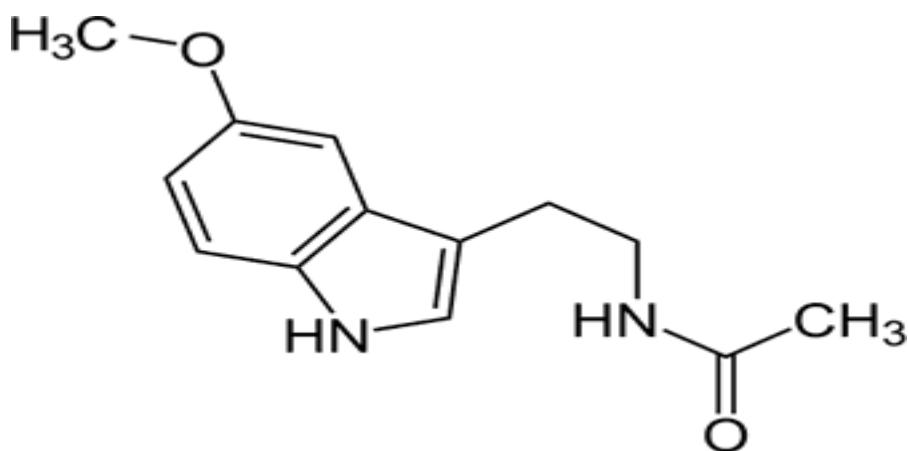
Η ορμόνη η οποία παίζει πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση και διατήρηση του κερκαρδίου ρυθμού στον ανθρώπινο οργανισμό είναι η μελατονίνη (N-ακέτυλο-5-μεθόξυτρυπταμίνη). Πηγή παραγωγής της μελατονίνης είναι το κωνάριο ή επίφυση⁵⁵.

Τα επίπεδα μελατονίνης ορού σε ασθενείς με Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΧΛΛ), έχουν βρεθεί σημαντικά χαμηλή ($P < 0,0001$), σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ χαμηλότερα ακόμη επίπεδα βρέθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς που δούλευαν σε βάρδιες σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν σταθερό ωράριο εργασίας ($P < 0.01$). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η διαταραχή στην έκφραση των γονιδίων που ελέγχουν τον κερκαρδίου ρυθμό μπορεί να οδηγήσει σε αλόγιστο πολλαπλασιασμό των κυττάρων ή/και και αναστολή της απόπτωση τους και ως εκ τούτου μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση της ΧΛΛ⁵⁶.

Έχει διατυπωθεί και διερευνάται η υπόθεση ότι η έκθεση σε υψηλής έντασης ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία καταστέλλει την νυκτερινή παραγωγή μελατονίνης στην επίφυση και μέσω αυτού του μηχανισμού ευθύνεται για την παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας σε άτομα με έκθεση σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Τέτοια διαταραχή στην έκκριση της μελατονίνης έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα, ιδιαίτερα με την έκθεση τους σε ηλεκτρικά ή /και μαγνητικά πεδία. Περαιτέρω υποστήριξη προέρχεται από την παρατήρηση ότι η μελατονίνη είναι εξαιρετικά προστατευτικός αντιοξειδωτικός παράγοντας για το ανθρώπινο αιμοποιητικό σύστημα⁵⁷.

1.2 ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ

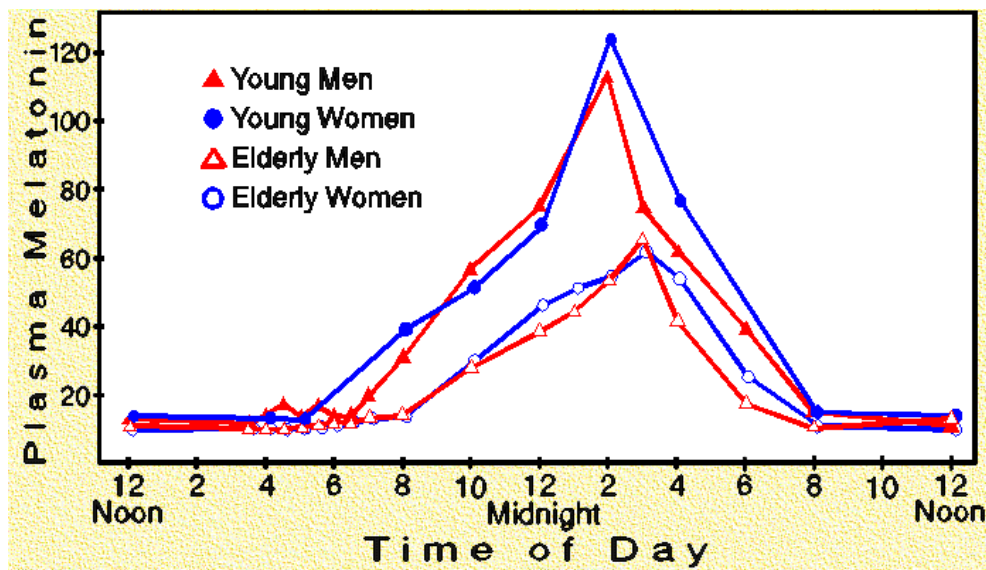
Το κωνάριο ή επίφυση, θεωρείται η κύρια πηγή παραγωγής μελατονίνης (N-ακέτυλο-5-μεθόξυτρυπταμίνη) στον ανθρώπινο οργανισμό (Εικόνα 10). Η ορμόνη αυτή παίζει έναν πρωταρχικό ρόλο στη διατήρηση του κιρκάρδιου ρυθμού. Παράλληλα όμως, παρουσιάζει μια εκπληκτική λειτουργική ποικιλομορφία, κατέχοντας αντιοξειδωτικές, ογκοστατικές, αντιγηραντικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες⁵⁵.



Εικόνα 10: Χημική δομή της Μελατονίνης

1.2.1 Συγκέντρωση Μελατονίνης στον οργανισμό

Η μελατονίνη εμφανίζει τις υψηλότερες συγκεντρώσεις της στον ορό κατά τη διάρκεια της νύχτας (Εικόνα 11). Η χαρακτηριστική αυτή νυχτερινή αύξηση της συγκέντρωσής της φαίνεται να κωδικοποιεί πληροφορίες, όπως η αντίληψη ενός εκάστου για τη διάρκεια της νύχτας. Τα επίπεδά της στο πλάσμα παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις από άτομο σε άτομο. Σε ενήλικες, οι τιμές στον ορό κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι περίπου 20 pg/ml, ενώ κατά τη διάρκεια της νύχτας περίπου 60pg/ml. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της στην κυκλοφορία του αίματος είναι περίπου 47 λεπτά. Η μεγαλύτερη ποσότητα της κυκλοφορούσας μελατονίνης μεταβολίζεται στο ήπαρ σε 6-υδροξύμελατονίνη, η οποία αποβάλλεται στα ούρα. Η συγκέντρωση της μελατονίνης στον σίελο είναι περίπου 30% της συγκέντρωσης του πλάσματος, παρουσιάζοντας τον ίδιο κιρκάρδιο ρυθμό⁵⁸.



Εικόνα 11: Ημερήσια συγκέντρωση Μελατονίνης σε ενήλικες

1.2.2 Η μελατονίνη στην παιδική ηλικία.

Έχει βρεθεί, ότι η παραγωγή της μελατονίνης στον ανθρώπινο οργανισμό ξεκινά ήδη από την εμβρυϊκή ηλικία, καθώς μελέτες που έγιναν σε πρόωρα νεογνά απέδειξαν ότι αποβάλλουν 6-υδροξύμελατονίνη στα ούρα τους. Η αποβολή του μεταβολίτη αυτού της μελατονίνης στα ούρα μειώνεται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της κύησης, φτάνοντας στο χαμηλότερο επίπεδο κατά την ολοκλήρωσής της και παραμένει χαμηλή κατά τους δύο με τρεις πρώτους μήνες της ζωής. Ο χαρακτηριστικός κιρκάρδιος ρυθμός, με υψηλότερες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας και χαμηλότερες κατά την ημέρα αναπτύσσεται την όγδοη με δωδέκατη εβδομάδα μετά τον τοκετό^{59, 60}.

Παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις που παρουσιάζει από άτομο σε άτομο, η παραγωγή της μελατονίνης παραμένει σταθερή για τον ίδιο οργανισμό κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας⁶¹. Μελέτες πάνω σε παιδιά και εφήβους έδειξαν ότι το κωνάριο είναι ήδη πλήρως ανεπτυγμένο από την πρώιμη παιδική ηλικία, και ότι η μείωση της μελατονίνης στο πλάσμα κατά την παιδική και εφηβική ηλικία οφείλεται στην αύξηση της μάζας του σώματος^{62, 63}.

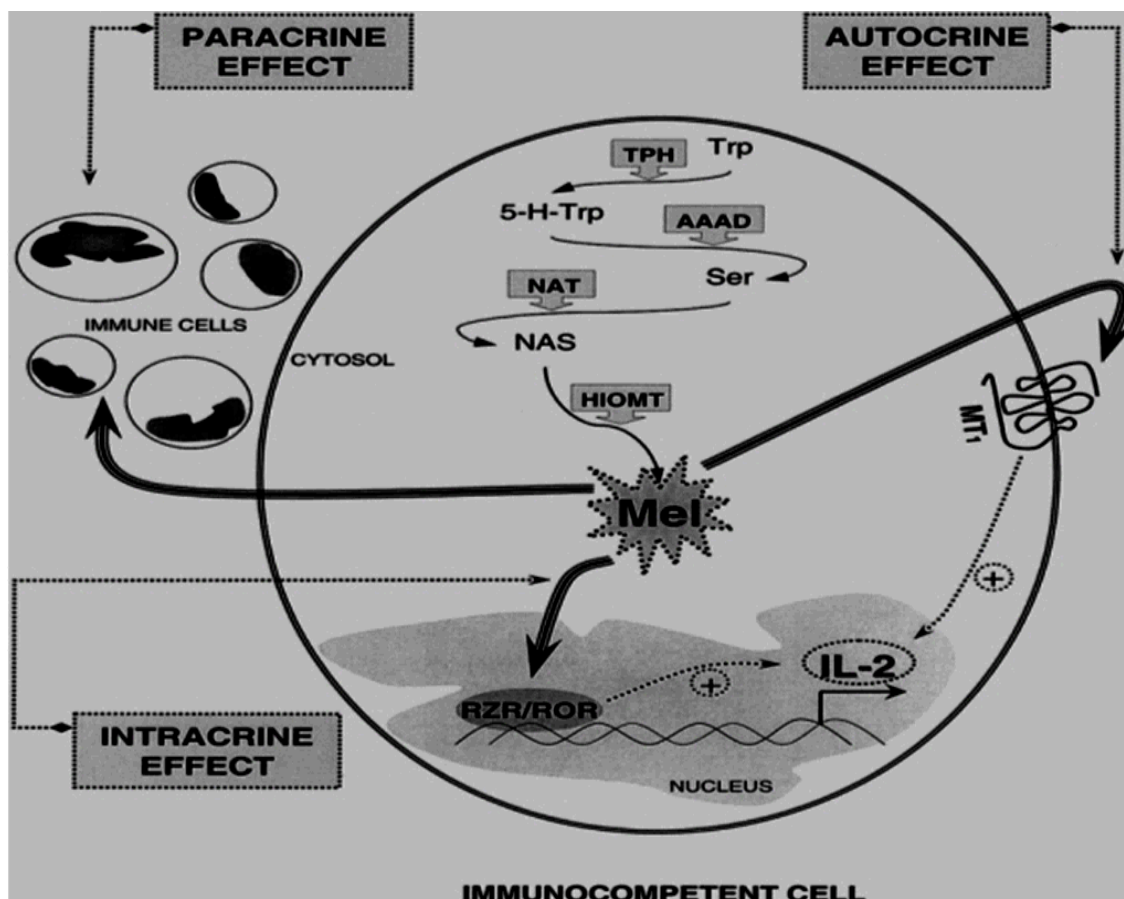
1.2.3 Ανοσορρύθμιση-Αντινεοπλασματική δράση.

Η ορμόνη αυτή, ως νέο μέλος μιας αναπτυσσόμενης ομάδας ρυθμιστικών παραγόντων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και κυτταρικό θάνατο, είναι ο μόνος γνωστός χρονοβιοτικός ορμονικός ρυθμιστής της ανάπτυξης των νεοπλασματικών κυττάρων. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, αυτή η ινδολεαμίνη είναι κυτταροστατική και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω συγκεκριμένων κυτταρικών μηχανισμών. Σε φαρμακευτικές συγκεντρώσεις, η μελατονίνη, ασκεί κυτταροτοξική δράση πάνω στα νεοπλασματικά κύτταρα⁶⁴.

Είναι δυνατό να αναγνωρισθούν αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη μελατονίνη και στις κυτταροκίνες, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει κάποιος μηχανισμός ανατροφοδότησης υπεύθυνος για τη ρύθμιση του δικτύου των κυτταροκινών (Εικόνα 12). Η μελατονίνη, η οποία είναι η περισσότερο μελετημένη ανοσορρυθμιστική ορμόνη του κωναρίου, διεγείρει την απελευθέρωση IL-2 από τα T1 βοηθητικά λεμφοκύτταρα, την έκκριση Ιντερφερόνης-γ και την απελευθέρωση IL-12 από τα δένδριτικά κύτταρα^{65, 66}. Μαζί με την IL-2, η IL-12 αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές κυτταροκίνες στην καταπολέμηση των ανθρώπινων νεοπλασιών⁶⁷. Τόσο η IL-2 όσο και η IL-12 αναστέλλουν την απελευθέρωση μελατονίνης. Η φυσιολογική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής, πιθανώς να είναι η διατήρηση μιας αποτελεσματικής κυτταρικής ανοσίας, εξαρτώμενης από τα T1 βοηθητικά λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένης και της αντικαρκινικής ανοσιακής απόκρισης.

Άλλος ένας μηχανισμός ανατροφοδότησης ανάμεσα στις κυτταροκίνες και τη μελατονίνη περιλαμβάνει την έκκριση του TNF-α. Ο TNF-α διεγείρει την έκκριση της μελατονίνης, ενώ αυτή με τη σειρά της αναστέλλει την παραγωγή του. Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγήσει και την αντικαχεκτική ιδιότητα αυτής της νευροορμόνης⁶⁵. Έχει αποδειχτεί ότι η IL-2 μπορεί να παράγει αποτελεσματική αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση, τόσο ενάντια σε συμπαγείς όγκους, όσο και ενάντια σε αιματολογικές κακοήθειες⁶⁸⁻⁷⁰.

Μελέτες που έχουν γίνει πάνω στην αιμοποιητική δράση της μελατονίνης, υποδεικνύουν ότι η ορμόνη αυτή είναι πολύ πιθανό να διεγείρει το μυελό των οστών μέσω της αλληλεπίδρασης που φαίνεται να έχει με αιμοποιητικούς παράγοντες, όπως η IL-4, η IL-5, η IL-7 και ο GM-CSF⁷¹⁻⁷³.



Εικόνα 12: Σχηματικό μοντέλο της ενδοκρινούς, αυτοκρινούς και παρακρινούς δάσης της μελατονίνης. MT1: melatonin receptor 1; RZR/ROR: nuclear orphan receptors.

1.2.4 Αντιφλεγμονώδης δράση.

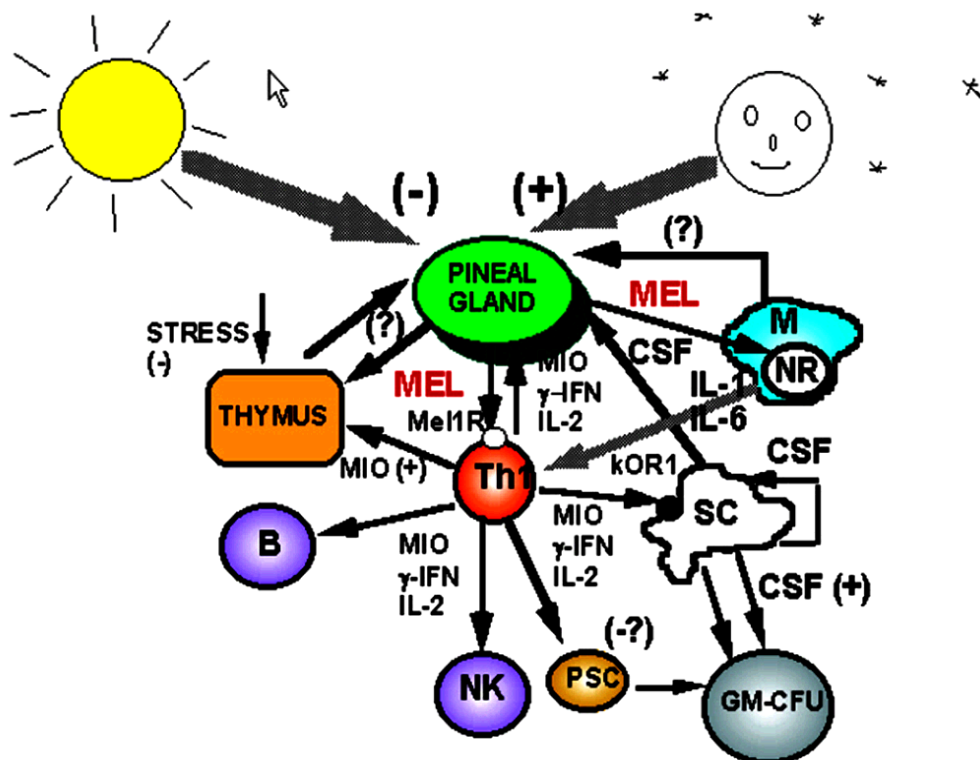
Η ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι δυνατό να εξουδετερώνει την αντινεοπλασματική ιδιότητα της IL-2 λόγω της ανοσοκατασταλτικής δράσης των κυτταροκινών που σχετίζονται με την αντίδραση οξείας φάσης, κυρίως της IL-6^{73, 74}. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μελατονίνη μπορεί να αναστείλει την οξεία φλεγμονώδη αντίδραση. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατό να συμβάλλει στην προαγωγή της ανοσιακής απάντησης κατά του καρκίνου, απομακρύνοντας την ανοσοκαταστολή που σχετίζεται με την ενεργοποίηση της αντίδρασης οξείας φάσης⁷² (Εικόνα 13).

Από τα παραπάνω, συνάγεται ότι η μελατονίνη έχει ανοσοαυξητικές ικανότητες και είναι ικανή να εξουδετερώσει την ανοσοκαταστολή που προκαλείται από φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως οι μικροβιακές⁷³ και οι ιογενείς λοιμώξεις, αλλά και από τα διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται για την καταπολέμηση της νεοπλασίας⁷⁴. Η ινδολεαμίνη αυτή, μειώνει τα επίπεδα των κυτταροκινών οξείας φάσης IL-6, IL-8 και IL-1β, καθώς και τα επίπεδα των

οξειδίων του αζώτου(NO_x)⁷⁵, παρουσιάζοντας και ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες⁷⁶⁻⁸⁰. Επίσης έχει σημειωθεί η ικανότητά της να αυξάνει την παραγωγή κυτταροκινών που καταστέλλουν την φλεγμονώδη αντίδραση, όπως είναι η IL-10 και η IL-13^{81, 82}.

Η Γαλακτική αφυδρογονάση (Lactate Dehydrogenase-LDH) είναι ένα ένζυμο, που βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα του σώματος, αλλά μόνο μία μικρή ποσότητα της αυχνεύεται στο αίμα. Η LDH απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος και τα επίπεδα της αυξάνονται όταν τα κύτταρα υφίστανται βλάβη ή καταστρέφονται. Η LDH χρησιμοποιείται σαν γενικός δείκτης κυτταρικής βλάβης. Συνήθως στο εργαστήριο μετράται η ολική LDH αλλά υπάρχει η δυνατότητα να προσδιοριστούν και διάφορα ισοένζυμα της. Τα ισοένζυμα είναι μόρια LDH που έχουν μικρές διαφορές μεταξύ τους και παράγονται από διαφορετικούς ιστούς στο σώμα. Ανάλογα με τον ισοένζυμο που είναι αυξημένο μπορεί να προσδιοριστεί σε πιο όργανο γίνεται η καταστροφή των κυττάρων. Υπάρχουν 5 διαφορετικά ισοένζυμα που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Έχει παρατηρηθεί σε πειραματικά μοντέλα επίμυων ότι η χορήγηση μελατονίνης μειώνει τα επίπεδα ουσιών που σχετίζονται με ιστική καταστροφή όπως είναι η γαλακτική αφυδρογονάση. Ομοίως, σε συνθήκες αυξημένης ιστικής καταστροφής ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα μελατονίνης η οποία και φαίνεται να αυξάνεται αντιρροπιστικά⁸³.



Εικόνα 13: Σχηματικό μοντέλο του δικτύου μελατονίνης –ανοσοποιητικού και αιμοποιητικού συστήματος. PSC: pluripotent stem cells; NK: natural killer cells; B: B cells; MIO: Melatonin Induced Opioids.

1.2.5 Ο ρόλος της οξείδωσης στην καρκινογένεση

Οι ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου μπορούν να αρχίσουν τη διαδικασία υπεροξείδωσης των λιπιδίων και της βλάβης στο DNA, οδηγώντας τα κύτταρα στη μετάλλαξη, την καρκινογένεση και το θάνατο, αν το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού έχει εξασθενήσει. Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει μια σειρά από αμυντικούς μηχανισμούς ενάντια στις βλάβες που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες.

Σαν πρώτη γραμμή στην άμυνα θεωρούνται τα χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικά μόρια, τα οποία είτε συντίθενται από τον οργανισμό (γλουταθειόνη, ουμπικουινόλη), είτε προσλαμβάνονται με την τροφή (βιταμίνη C, βιταμίνη E, καροτένια) και έχουν σαν ρόλο την μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών.

Τα αντιοξειδωτικά ένζυμα (καταλάσες, υπεροξειδισμούτάση του Μαγγανίου και του συμπλέγματος Χαλκού-Ψευδαργύρου, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης) περαιτέρω εξουδετερώνουν τις ήδη σχηματισμένες ελεύθερες ρίζες προκειμένου να εμποδίσουν την κυτταρική βλάβη.

Η τρίτη γραμμή της άμυνας του οργανισμού περιλαμβάνει μια σειρά μηχανισμών αποκατάστασης των τυχόν δυσλειτουργιών του κυττάρου, καθώς και επιδιόρθωσης βλαβών του γενετικού υλικού που προκάλεσαν οι ελεύθερες ρίζες⁸⁴.

1.2.5.1 Η αντιοξειδωτική δράση της Μελατονίνης

Οι ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου σχηματίζονται στους αναερόβιους οργανισμούς υπό φυσιολογικές συνθήκες και εν συνεχεία εξουδετερώνονται από τους ενδογενείς αμυντικούς μηχανισμούς του κάθε οργανισμού⁸⁵. Κάθε ενδογενής ή εξωγενής παθολογικός παράγοντας – συμπεριλαμβανομένων και των καρκινογόνων- μπορεί να διαταράξει την ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή και εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου, οδηγώντας στο οξειδωτικό στρες. Το Οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση, συμμετέχοντας σε αυτή με πολλαπλούς τρόπους. Αρχικά, οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβη σε διάφορα μόρια οδηγώντας τα άμεσα ή έμμεσα στην μετάλλαξη ενεργοποιώντας τη διαδικασία καρκινογένεσης⁸⁶.

Τα προϊόντα που παράγονται από την οξείδωση του DNA, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών αποτελούν δείκτες αυτής της διαδικασίας και συγχρόνως μπορεί και τα ίδια να προκαλέσουν περαιτέρω βλάβη στο γενετικό υλικό των κυττάρων συμβάλλοντας και με αυτό τον τρόπο στην καρκινογένεση⁸⁷⁻⁹⁰. Ένας από τους συχνότερα μετρούμενους δείκτες βλάβης του DNA είναι η 8-

οξυ-2'-δεοξυγουανოსύνη, η οποία είναι ιδιαιτέρως μεταλλαξιογόνος. Με τον ίδιο τρόπο, η οξειδωτική βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών οδηγεί στην υπεροξείδωση των λιπιδίων, κατά την διάρκεια της οποίας σχηματίζονται σωρεία παραπροϊόντων τα οποία άμεσα ή έμμεσα προκαλούν βλάβες στο DNA^{89, 91}.

Τόσο οι ενδογενείς όσο και οι εξωγενείς αντιοξειδωτικοί παράγοντες μπορούν να αποτρέψουν το σχηματισμό των μεταβολιτών που προκύπτουν από την οξειδωτική βλάβη των προαναφερθέντων μακρομορίων και με αυτό τον τρόπο να ασκήσουν προστατευτική δράση κατά του καρκίνου⁸⁵.

Εξογενείς και ενδογενείς παράγοντες κατατάσσονται ως καρκινογόνα βάσει επιδημιολογικών μελετών σε ανθρώπους και πειραματόζωα.

Η μελατονίνη είναι ένα από τα καλά τεκμηριωμένα αντιοξειδωτικά μόρια, ενώ παράλληλα ασκεί και εξουδετερωτική δράση έναντι των ελευθέρων ριζών. Η ινδολεαμίνη αυτή έχει αποδειχτεί πως εξουδετερώνει αποτελεσματικά την ιδιαίτερα τοξική ρίζα του υδροξειλίου (-OH) και άμεσα ή έμμεσα εξουδετερώνει πλειάδα άλλων ελεύθερων ριζών⁹²⁻⁹⁷.

Ολοένα και περισσότερες μελέτες πιστοποιούν την προληπτική δράση της μελατονίνης κατά του καρκίνου^{64, 97-102}, η οποία σε μεγάλο βαθμό προέρχεται από την αντιοξειδωτική της δράση και την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών.

Η μελατονίνη σαν αντιοξειδωτικός παράγοντας συμμετέχει:

1) Στην άμεση εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου και των τοξικών προϊόντων του αζώτου^{77, 79, 84}.

2) Στη διέγερση των αντιοξειδωτικών ενζύμων και την αύξηση του κυτταρικού mRNA των ενζύμων αυτών, όπως της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, της υπεροξειδισμούτάσης (Mn και Cu-Zn) και της καταλάσης των ερυθροκυττάρων^{103, 104}.

3) Στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης των μιτοχονδρίων και τη μείωση της “διαρροής” ηλεκτρονίων. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται και η παραγωγή ελευθέρων ριζών^{105, 106}.

4) Στην αύξηση της αποτελεσματικότητας και άλλων αντιοξειδωτικών παραγόντων, όπως της βιταμίνης E, της βιταμίνης C και της γλουταθειόνης¹⁰⁷.

5) Στην προστασία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), καθώς η μελατονίνη διέρχεται με ευκολία και σε ικανές ποσότητες από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ως μικρό

λιπόφιλο μόριο που είναι, προστατεύοντας έτσι τους νευρώνες από την τοξική δράση των ελεύθερων ριζών¹⁰⁸.

6) Στην προστασία του DNA του κυττάρου. Η μελατονίνη βρίσκεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον πυρήνα από ότι σε άλλα μέρη του κυττάρου και σε στενή σύνδεση με το DNA. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η μελατονίνη παρέχει ιδιαίτερη προστασία στο DNA του κυττάρου από ουσίες που προάγουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών, όπως τα εντομοκτόνα, η ακτινοβολία και άλλα καρκινογόνα¹⁰⁹.

Μελέτες πάνω σε παιδιά με νεοπλασματικές νόσους, έδειξαν ότι το οξειδωτικό στρες που υφίστανται λόγω της ίδιας της νόσου, αλλά και λόγω της θεραπείας στην οποία υποβάλλονται, είναι αυξημένο^{110, 111}. Αντίθετα, μείωση παρατηρείται στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού τους, κάτι που τα καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτα στις τοξικές επιδράσεις των ελευθέρων ριζών.

1.2.6 Η αντινεοπλασματική δράση της μελατονίνης

Η ανοσορρυθμιστική δράση της μελατονίνης και οι αντινεοπλαστικές της ιδιότητες βρίσκονται υπό εντατική έρευνα^{112, 113}. Πειραματικές μελέτες που πραγματοποιούνται σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η εκτομή του κωναρίου ενισχύει την ανάπτυξη όγκων και τη μεταστατική τους εξάπλωση¹¹⁴. Μαζί με αυτό, οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα και αναδεικνύουν την αξία αυτής της ορμόνης στη μάχη κατά του καρκίνου. Όπως συζητήθηκε προηγουμένως, η μελατονίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με διάφορες κυτοκίνες. Ωστόσο, αυτή η νευροορμόνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Όταν η μελατονίνη δόθηκε ως μοναδική θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους που απέτυχαν να ανταποκριθούν στη συνήθη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, 39% πέτυχαν σταθεροποίηση της νόσου και παρουσίασαν βελτίωση στη γενική κλινική κατάσταση τους, κάτι το οποίο πιθανά συνδέεται και με μια σημαντική μείωση των επιπέδων της IL-6. Επιπλέον, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της IFN-α και γ, της IL-1, IL-2 και του TNF παρουσίασαν σημαντικές διαφορές πριν και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με μελατονίνη. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν συνεπή με την υπόθεση ότι η μελατονίνη ρυθμίζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς με καρκίνο με την ενεργοποίηση του δικτύου κυτταροκινών¹¹⁵.

Ιδιαίτερης κλινικής σημασίας είναι τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, οι οποίες δείχνουν ότι η μελατονίνη μπορεί να αντισταθμίσει τα τοξικά αποτελέσματα της χημειοθεραπείας, δρώντας ως ένας αντιοξειδωτικός παράγοντας και παράλληλα με την αύξηση του ποσοστού των αποπτωτικών κακοηθών κυττάρων. Μία από αυτές τις κλινικές μελέτες, περιελάμβανε ασθενείς με μεταστατικούς συμπαγείς όγκους και κακή κλινική κατάσταση που έλαβαν ταυτόχρονα μελατονίνη (20 mg / ημέρα από του στόματος), μαζί με τη χημειοθεραπεία. Εκτός από το να έχουν σημαντικά υψηλότερη μονοετή επιβίωση και αντικειμενική υποχώρηση της έκτασης του όγκου, δείχθηκε ότι η μελατονίνη μείωσε τη συχνότητα των δυσμανών επιπτώσεων της χημειοθεραπείας, όπως τη θρομβοκυτταροπενία, την καρδιοτοξικότητα, τη νευροτοξικότητα και τη στοματίτιδα¹¹⁶.

Μια άλλη κλινική δοκιμή για να αξιολογηθεί η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης μελατονίνης και ιρινοτεκάνης (CPT-11) στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου, έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών στους οποίους είχε επιτευχθεί έλεγχος της νόσου ήταν σημαντικά υψηλότερο σε όσους υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το συνδυασμό της CPT-11 συν μελατονίνης σε σχέση με εκείνους που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία¹¹⁷.

Παρόμοια αποτελέσματα, τα οποία αναδεικνύουν τις άμεσες ογκοστατικές ιδιότητες της μελατονίνης και την ικανότητά της να διαμορφώνει τις επιδράσεις της χημειοθεραπείας του καρκίνου ελήφθησαν όταν αυτή χορηγήθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Το συνολικό ποσοστό υποχώρησης του όγκου και η 5-ετής επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία. Ήταν πραγματικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι, ενώ κανένας ασθενής από όσους έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, ήταν ζωντανός δύο χρόνια αργότερα, το 49% των ασθενών που έλαβαν πρόσθετη χημειοθεραπεία συν μελατονίνης (20 mg ημερησίως από το στόμα) ήταν εν ζωή μετά από 5 χρόνια¹¹⁸.

Τέλος, μια προοπτική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ανεγχείρητο προχωρημένο πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα υποστήριξε τα παραπάνω αποτελέσματα και το ρόλο της μελατονίνης ως ογκοστατικό και ανοσορρυθμιστικό παράγοντα.

Ειδικότερα, 100 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε αρτηριακό χημειοεμβολισμό TACE συν από του στόματος χορήγηση της μελατονίνης. Τα αποτελέσματα

ήταν σημαντικά καλύτερα στην ομάδα TACE συν μελατονίνης, με υψηλότερο ποσοστό εκτομής και υψηλότερη 0.5 , 1 και 2-ετή επιβίωση¹¹⁹.

1.3 Στόχος της Διατριβής

Η αποτύπωση του κικάρδιου ρυθμού έκκρισης μελατονίνης σε παιδιά με νεοπλασματικές νόσους είναι κάτι που δεν έχει παρουσιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία και δεν είναι γνωστό κατά πόσον ο ρυθμός αυτός διατηρείται ή επηρεάζεται από την υποκείμενη νόσο τους. Επίσης η ανοσορυθμιστική, η αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτική δράση της ορμόνης αυτής μόλις τελευταία έχει αρχίσει να καταγράφεται, ενώ ελάχιστες είναι οι αναφορές σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι :

- 1) Η καταγραφή των πρωινών και βραδινών επιπέδων της μελατονίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν από ΟΛΛ κατά την διάγνωση της νόσου, κατά την εντατική φάση της χημειοθεραπείας και κατά την ολοκλήρωση της.
- 2) Η ακριβής αποτύπωση του κικάρδιου ρυθμού έκκρισης της μελατονίνης και η διερεύνηση της διατήρησης του προτύπου έκκρισης της ορμόνης με αυξημένες συγκεντρώσεις την νύχτα και χαμηλότερες την ημέρα. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό κατά πόσον αυτός ο ρυθμός επηρεάζεται από την ίδια τη νόσο και την ανταπόκριση της ή όχι στη χημειοθεραπεία
- 3) Η καταγραφή του οξειδωτικού στρες (Ολική Οξειδωτική Ικανότητα του ορού) που υφίσταται ο οργανισμός τόσο κατά την διάγνωση της νόσου, όσο και κατά την εντατική φάση της χημειοθεραπείας.
- 4) Η καταγραφή του επιπέδου της αντιοξειδωτικής άμυνα του οργανισμού (Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού) κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια της εντατικής φάσης χημειοθεραπείας.
- 5) Αποτύπωση της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού και της ιστικής καταστροφής κατά τη διάρκεια της διάγνωσης και κατά τη χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου μέσω παρακολούθησης των επιπέδων της CRP και της LDH.

- 6) Συσχέτιση των επιπέδων της μελατονίνης με τις παραμέτρους ελέγχου Οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού στα πλαίσια αποτύπωσης του αντιοξειδωτικού της ρόλου.
- 7) Συσχέτιση των επιπέδων της μελατονίνης με τις παραμέτρους ελέγχου των επιπέδων φλεγμονής και ιστικής καταστροφής στον οργανισμό στα πλαίσια αποτύπωσης του αντιφλεγμονώδους της ρόλου.

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός κλινικών και *in vitro* μελετών που πιστοποιούν την ικανότητα της μελατονίνης να προστατεύει τον ανθρώπινο οργανισμό από τις βλάβες που επιφέρουν οι ελεύθερες ρίζες. Η πλειοψηφία των ερευνών αυτών περιορίζεται σε ενήλικες, ενώ η ελάχιστη βιβλιογραφία που υπάρχει πάνω στην αντιοξειδωτική δράση της μελατονίνης σε παιδιά αφορά κυρίως σε μετεγχειρητικούς ασθενείς.

Ο ρόλος που διαδραματίζει η μελατονίνη στην αντίδραση οξείας φάσης έχει μόλις τα τελευταία χρόνια αρχίσει να μελετάται. Η βιβλιογραφία πάνω σε αυτό τον τομέα είναι πολύ μικρή. Έμφαση προσπαθεί να δοθεί στην αντιφλεγμονώδη δράση της μελατονίνης, αλλά οι έρευνες περιορίζονται κατά κύριο λόγο σε ενήλικες και σε πειραματόζωα¹²⁰⁻¹²².

Παράγοντες που σχετίζονται με την αντίδραση οξείας φάσης και οι οποίοι φαίνεται να επηρεάζονται από τη μελατονίνη, είναι η Ιντερλευκίνη-1β (IL-1β)¹²³, η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η IL-8¹²⁴⁻¹²⁶, ο TNF-α¹²⁷, καθώς και κυτταροκίνες που καταστέλλουν τη φλεγμονώδη αντίδραση, όπως η IL-10¹²⁸ και η IL-13¹²⁹. Δεν έχει μελετηθεί καθόλου η μεταβολή ή/και διατήρηση των επιπέδων της σε συνθήκες καταβολισμού και ιστικής καταστροφής όπως συμβαίνει σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 2 .ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Ασθενείς

Στην παρούσα μελέτη έγιναν μετρήσεις σε 168 δείγματα περιφερικού αίματος από 12 παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν από Β-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία ενδιαμέσου κινδύνου. Συνολικά ελήφθησαν 14 δείγματα περιφερικού αίματος από τον κάθε ασθενή σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές -7 πρωινές (10:00 πμ) και 7 βραδινές (22:00μμ) αιμοληψίες.

Το ηλικιακό εύρος των ασθενών κυμαίνεται από 25 μήνες (2 έτη και 1/12) έως 16,5 έτη. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 6,5 έτη. Τα παιδιά διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας (ΤΑΟ) του Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία» από τον Απρίλιο του 2004 έως τον Δεκέμβριο του 2007. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης του κάθε ασθενούς ήταν 8 μήνες.

Ακολουθήθηκε σε όλους τους ασθενείς το Χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο ALL-BFM 95. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης βρίσκονται σήμερα εκτός θεραπείας. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου συνοψίζονται στον **πίνακα 1**.

Χαρακτηριστικά	Αριθμός Ασθενών
Φύλο	
Κορίτσια	3
Αγόρια	9
Ομάδα Κινδύνου	
Χαμηλού	0
Ενδιαμέσου	12
Υψηλού	0
Ηλικία	
1-6 ετών	7
>6 ετών	5
ΚΝΣ	
>5 κύτταρα/L	0
<5 κύτταρα/L	12
Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων (WBC)	
<20 X 10 ⁹ /μL	9
>20 X 10 ⁹ /Ml	3
Ανοσοφαινότυπος	
common B ALL	10
pre- B ALL	2

Πίνακας 1.
Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη διάγνωση

2.1.2 Χημειοθεραπευτικό Πρωτόκολλο ALL-BFM 95¹³⁰

Σύμφωνα με το ανωτέρω χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο, η διάγνωση της ΟΛΛ τίθεται με την ανεύρεση > 25% λεμφοβλαστών στον μυελό των οστών. Περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος κατά τη διάγνωση περιλαμβάνει τον ανοσοφαινότυπο με κυτταρομετρία ροής, το DNA index και τον κυτταρογενετικό και μοριακό έλεγχο.

Κατάταξη σε ομάδες κινδύνου

Οι ασθενείς κατατάσσονται σε 3 ομάδες κινδύνου (χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού) σύμφωνα με τα κάτωθι κριτήρια:

Χαμηλού κινδύνου (Standard Risk-SR): μη ύπαρξη κριτηρίων HR και αριθμός λευκών κατά τη διάγνωση $<20 \times 10^9 /L$ ή/και ηλικία κατά τη διάγνωση >1 ή <6 ετών και όχι T-ΟΛΛ.

Ενδιαμέσου Κινδύνου (Intermediate Risk –IR): μη ύπαρξη κριτηρίων HR και αριθμός λευκών κατά τη διάγνωση $20 \times 10^9 /L$ ή παραπάνω ή/και ηλικία κατά τη διάγνωση <1 ή >6 ετών ή/και T-ΟΛΛ.

Υψηλού κινδύνου (High Risk-HR) : PPR, ή/και μη επίτευξη πλήρους ύφεσης την ημέρα 33, ή/και παρουσία της μετάλλαξης t(9;22) (ή BCR/ABL), ή /και παρουσία της μετάλλαξης t(4;11) (ή MLL/AF4).

Η κατάσταση του ΚΝΣ δεν αποτελεί κριτήριο κατηγοριοποίησης των ασθενών.

Η μη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) καταγράφεται ως CNS 1, ενώ η σαφής συμμετοχή του -CNS 3- καθορίζεται από την παρουσία > 5 κυττάρων/L στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) τα οποία και ταυτοποιούνται ως λεμφοβλάστες ή με την ύπαρξη εμφανών διηθήσεων του ΚΝΣ σε αξονική τομογραφία. Εάν ανευρεθούν λεμφοβλάστες στην κυτταροφυγοκέντρηση του ENY αλλά σε αριθμό μικρότερο/ή ίσο με 5 κύτταρα/L ή επί τραυματικής αρχικής οσφυονωτιαίας παρακέντησης, τότε η κατάσταση του ΚΝΣ κατηγοριοποιείται ως CNS2.

Κριτήρια ανταπόκρισης

Η ανταπόκριση στην χορήγηση κορτιζόνης καθορίζεται μετά από 7 ημέρες μονοθεραπείας με πρεδνιζόνη και 1 ενδοραχιαία έγχυση μεθοτρεξάτης την 1^η ημέρα. Η παρουσία $> 1 \times 10^9$ βλαστών/L στο περιφερικό αίμα την 8^η ημέρα θεωρείται κακή απάντηση στην κορτιζόνη(Poor

Prednizone Response-PPR) , ενώ η παρουσία λιγότερων από $> 1 \times 10^9$ βλαστών/L ως καλή απάντηση στην κορτιζόνη (Good Prednizone Response-GPR).

Η μυελική ανταπόκριση στη θεραπεία καθορίζεται την 33^η ημέρα θεραπείας. Πλήρης ύφεση (Complete remission-CR) ορίζεται ως η παρουσία $< 5\%$ βλαστών σε μυελό που βρίσκεται σε ανάπλαση, με απουσία λευχαιμικών κυττάρων στο ENY και απουσία εντοπισμένης νόσου. Αντίσταση στη θεραπεία ή μη ανταπόκριση ορίζεται η μη επίτευξη πλήρους ύφεσης μέχρι το 4^ο σχήμα μεθοτρεξάτης. Υποτροπή θεωρείται η επανεμφάνιση $> 25\%$ λεμφοβλαστών στον μυελό των οστών ή η παρουσία εντοπισμένης νόσου σε οποιοδήποτε σημείο του χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου.

Θεραπεία

Το πλάνο θεραπείας δείχνεται σχηματικά στην Εικόνα 14.

Στους ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου χορηγούνται κατά τη φάση εφόδου prednisone, Vincristin, Daunorubicin, Asparaginase και κατά το 2^ο μισό της εφόδου προστίθενται Cyclophosphamide και Aracytin. Στους SR ασθενείς η πρώτη φάση εφόδου διαφοροποιείται στο ότι ο αριθμός των δόσεων Daunorubicin είναι μειωμένος κατά το ήμισυ -σε 2 δόσεις των 30 mg/m² (πρωτόκολλο IA) -έναντι 4 δόσεων που λαμβάνουν οι ασθενείς ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου.

Κατά τη φάση σταθεροποίησης, στο πρωτόκολλο M, χορηγείται υψηλή δόση (High Dose-HD) μεθοτρεξάτης (MTX) με 5 g/m² σε 24 ώρες έγχυση με καθυστερημένη διάσωση λευκοβορίνης στους ασθενείς χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου, ενώ οι ασθενείς υψηλού κινδύνου λαμβάνουν 6 σχήματα HR ως θεραπεία σταθεροποίησης. Μόνο οι ασθενείς HR λαμβάνουν προφυλακτικά αυξητικό παράγοντα (G-CSF) μετά από κάθε σχήμα κατά την φάση της σταθεροποίησης.

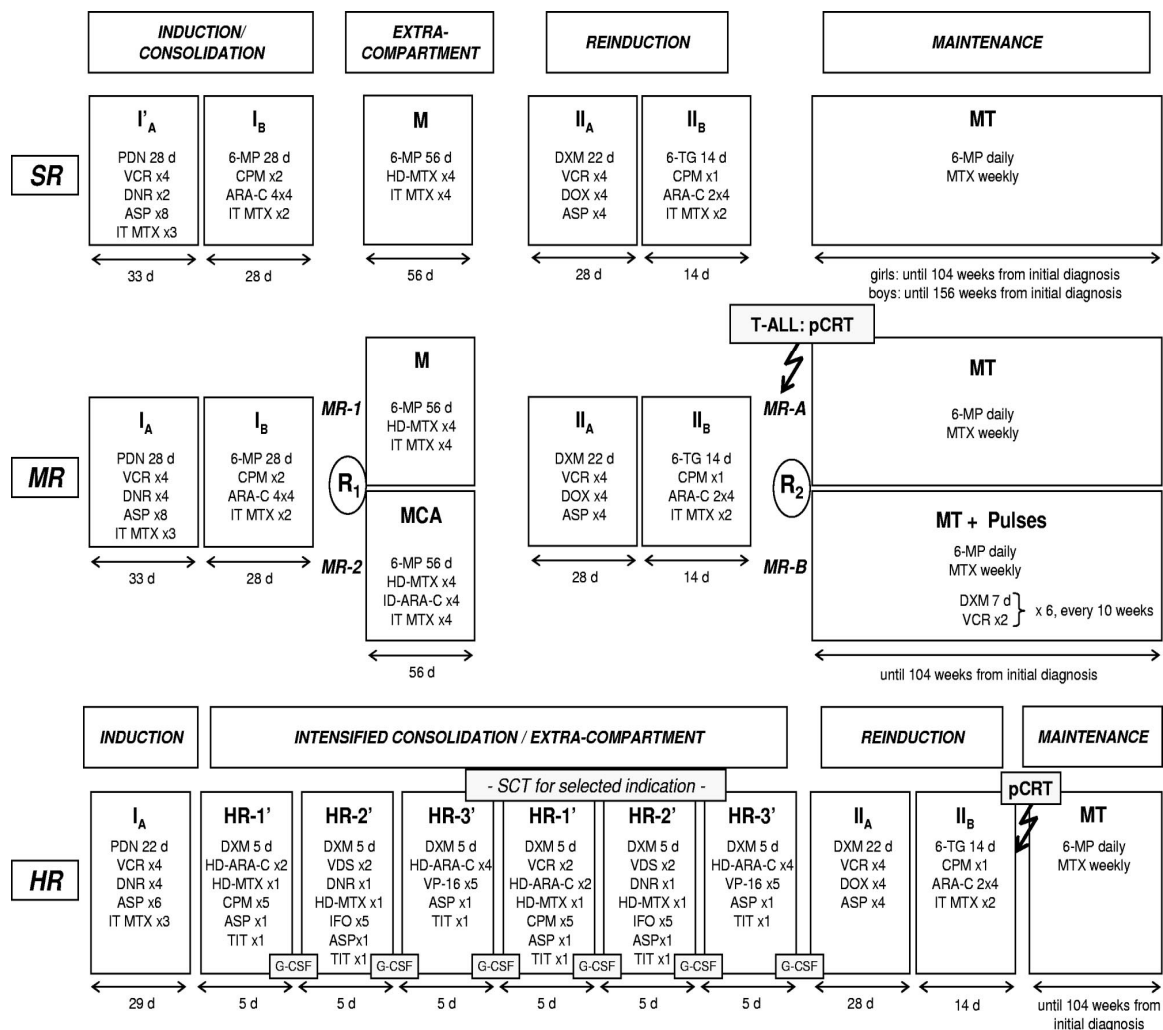
Η φάση της επανεφόδου είναι κοινή για όλες τις ομάδες των ασθενών και χρησιμοποιούνται εκ νέου τα ίδια φάρμακα της θεραπείας εφόδου με τη διαφορά πως αντί για Prednisone χορηγείται Dexamethasone και αντί για Daunorubicin δίδεται Doxorubicin.

Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων συνιστάται για ένα υποσύνολο των ασθενών HR αν υπάρχει συγγενής συμβατός δότης.

Οι ασθενείς με T-ΟΛΛ και οι HR ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω λαμβάνουν προφυλακτική ακτινοβολήση (pCRT) με 12 Gy, μετά το τέλος της επανεφόδου . Οι CNS3

ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω λαμβάνουν 18 Gy θεραπευτική ακτινοβολία CRT (TCRT) (12 Gy για ηλικία 2 ετών) και επιπλέον ενδορραχιαίες εγχύσεις.

Η θεραπεία συντήρησης με από το στόμα καθημερινή χορήγηση 6-μερκαπτοπουρίνης και μεθοτρεξάτης εβδομαδιαίως ρυθμίζεται σύμφωνα με τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) (εύρος-στόχου WBC από 2 έως $3 \times 10^9 / L$).



Εικόνα 14: Διάγραμμα Χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου ALL-BFM 95

2.1.3 Υλικό και παράμετροι προς αξιολόγηση

Από τους ασθενείς ελήφθησαν πρωινά και βραδινά δείγματα αίματος κατά τη διάγνωση, κατά την εντατική φάση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου και κατά την ολοκλήρωση του. Μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης και σειριακών αιμοληψιών εκάστου ασθενούς ήταν οι 8 μήνες.

Συνολικά ελήφθησαν 14 δείγματα από τον κάθε ασθενή σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές -7 πρωινά (10:00 πμ) και 7 βραδινά (22:00μμ) δείγματα αίματος. Οι χρονικές στιγμές των αιμοληψιών επιλέχθηκαν βάσει του χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου ALL BFM-95 που έλαβαν οι ασθενείς ώστε να αποτελούν σημεία ορόσημα για την πορεία της θεραπείας τους.

Χρονοδιάγραμμα δειγματοληψιών

1η δειγματοληψία (T0): Διάγνωση (πρωινό και βραδινό δείγμα αίματος)

2η δειγματοληψία (T1): Ημέρα 33η(πρωινό και βραδινό δείγμα αίματος)/Ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου(Induction-IA)

3η δειγματοληψία (T2): Προ έναρξης του 1ου MCA (πρωινό και βραδινό δείγμα αίματος)/Ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου (Induction-IB) και αμέσως προ έναρξης της θεραπείας σταθεροποίησης (Consolidation).

4η δειγματοληψία (T3): Προ έναρξης του 3ου MCA (πρωινό και βραδινό δείγμα αίματος)/ Μέσον της θεραπείας σταθεροποίησης.

5η δειγματοληψία (T4): Προ έναρξης της φάσης 1 του Protocol II (πρωινό και βραδινό δείγμα αίματος)/ Έναρξη της φάσης επανεφόδου (Reinduction)

6η δειγματοληψία (T5): Προ έναρξης της φάσης 2 του Protocol II (πρωινό και βραδινό δείγμα αίματος)/ Ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης και αμέσως πριν την έναρξη της 2^{ης} φάσης επανεφόδου.

7η δειγματοληψία (T6): Τέλος του Protocol II (πρωινό και βραδινό δείγμα αίματος)/ Ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης επανεφόδου-Ολοκλήρωση της εντατικής φάσης του χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου.

Συλλέχθηκαν με αυτό τον τρόπο 168 δείγματα περιφερικού αίματος. Τα δείγματα αυτά στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν και ο ορός που ελήφθη αποθηκεύτηκε στους -70 °C μέχρι την ολοκλήρωση της συλλογής των δειγμάτων από όλους τους ασθενείς της μελέτης. Στη συνέχεια στα δείγματα ορού έγινε η μέτρηση των εξής παραμέτρων:

2.1.3.1 Μελατονίνη:

Η τιμή της οποίας προσδιορίζεται με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) στον ορό των ασθενών. Χρησιμοποιήθηκε το ELISA Kit for Melatonin (MT) της USCNK , Product No. CEA908Ge, Kologne, Germany, για ανίχνευση μελατονίνης σε ορό και πλάσμα. Εύρος ανίχνευσης 12.35-1000pg/mL και ελάχιστο επίπεδο ανίχνευσης 4.52pg/mL.

Για την αποτύπωση του κικάρδιου ρυθμού έκκρισης της, η τιμή της μελατονίνης έχει προσδιοριστεί τόσο στα πρωινά δείγματα αίματος, όσο και στον ορό αίματος το οποίο έχει ληφθεί κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι πρωινές αιμοληψίες έγιναν στις 10:00πμ και οι βραδινές στις 22:00μμ ώστε να μπορέσει να αποτυπωθεί ο κικάρδιος ρυθμός έκκρισης της ορμόνης. Έχει μετρηθεί η μελατονίνη συνολικά και στα 168 δείγματα αίματος.

2.1.3.2 Παράμετροι ανοσορρύθμισης:

Έχει καταγραφεί ο αριθμός και ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τις 7 προκαθορισμένες χρονικές στιγμές σε όλους τους ασθενείς προκειμένου να αποτυπωθεί η κατάσταση του ανοσοποιητικού τους συστήματος κατά την συγκεκριμένη φάση της θεραπείας καθώς και ο αριθμός των βλαστών ώστε να διαφαίνεται η ανταπόκριση του κάθε ασθενούς στο χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο.

2.1.3.3 Παράμετροι φλεγμονής:

Προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσον υπάρχει φλεγμονώδης αντίδραση στον οργανισμό τόσο στη διάγνωση της νόσου, όσο και κατά την εντατική φάση του χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου, να πιστοποιηθεί η υποχώρηση της κατά την ύφεση της νόσου και να συσχετιστεί με τις εκάστοτε τιμές της μελατονίνης έχει γίνει μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein/CRP) και της γαλακτικής αφυδρογονάσης (Lactate Dehydrogenase/LDH) στις προαναφερθείσες 7 χρονικές στιγμές.

2.1.3.4 Παράμετροι οξειδωτικού στρες:

Αξιόπιστους δείκτες του οξειδωτικού στρες, αλλά και της εκτίμησης της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού αποτελούν η Ολική Οξειδωτική Ικανότητα του ορού και η Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του Ορού.

Η **ολική Οξειδωτική Ικανότητα του ορού** μετρήθηκε σε περιφερικό αίμα των ασθενών πρωί και βράδυ στις προκαθορισμένες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους (168 δείγματα). Για τον προσδιορισμό τους χρησιμοποιήθηκε το PerOx (TOS/TOC) Kit της

ImmunDiagnostik AG το οποίο βασίζεται σε χρωματομετρική μέθοδο. Ανιχνεύει την Ολική Οξειδωτική κατάσταση/Ικανότητα σε πλάσμα/EDTA και ορό. Η μέθοδος αυτή ανιχνεύει τα ολικά υπεροξειδία των λιπιδίων, τα επίπεδα των οποίων συσχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου.

Αναμενόμενες τιμές

Χαμηλά επίπεδα Οξειδωτικού στρες < 180 $\mu\text{mol/l}$

Μέτρια επίπεδα Οξειδωτικού στρες 180 έως 310 $\mu\text{mol/l}$

Υψηλά επίπεδα Οξειδωτικού στρες > 310 $\mu\text{mol/l}$

Η **ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού** μετρήθηκε σε περιφερικό αίμα των ασθενών πρωί και βράδυ στις προκαθορισμένες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους (168 δείγματα). Για τον προσδιορισμό τους χρησιμοποιήθηκε το ImAnOx (TAS/TAC) Kit της ImmunDiagnostik AG το οποίο βασίζεται σε χρωματομετρική μέθοδο. Ανιχνεύει την Ολική Αντιοξειδωτική κατάσταση/Ικανότητα σε πλάσμα/EDTA και ορό. Ο προσδιορισμός της αντιοξειδωτικής ικανότητας επιτελείται μέσω της αντίδρασης των αντιοξειδωτικών στοιχείων στο προς ανάλυση δείγμα με μια προκαθορισμένη ποσότητα υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) που προστίθεται εξωγενώς. Τα αντιοξειδωτικά στοιχεία που υπάρχουν στον ορό εξουδετερώνουν μια ποσότητα του υπεροξειδίου του υδρογόνου. Το εναπομείναν H_2O_2 προσδιορίζεται φωτομετρικά.

Αναμενόμενες τιμές

Χαμηλά επίπεδα Αντιοξειδωτικής ικανότητας < 280 $\mu\text{mol/l}$

Μέτρια επίπεδα Αντιοξειδωτικής ικανότητας 280 έως 320 $\mu\text{mol/l}$

Υψηλά επίπεδα Αντιοξειδωτικής ικανότητας > 320 $\mu\text{mol/l}$

Μέση τιμή Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού σε ομάδα υγείων ενηλίκων ήταν 305 $\mu\text{mol/l}$ (n=69).

2.1.4 Στατιστική Ανάλυση

Η φάση αυτή άρχισε με το τέλος των Εργαστηριακών μετρήσεων. Έχει γίνει η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των μετρήσεων και έχει αξιολογηθεί η σχέση της μελατονίνης με τις παραμέτρους ανοσορρύθμισης, φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Παράλληλα έχει κατασκευασθεί και διάγραμμα των συγκεντρώσεων των πρωινών και νυχτερινών επιπέδων της μελατονίνης στους ασθενείς για την περαιτέρω διεξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τη

διατήρηση ή μη του κικάρδιου ρυθμού έκκρισης της κατά τη διάγνωση της νόσου, κατά την εντατική φάση της χημειοθεραπείας και κατά τη ύφεση.

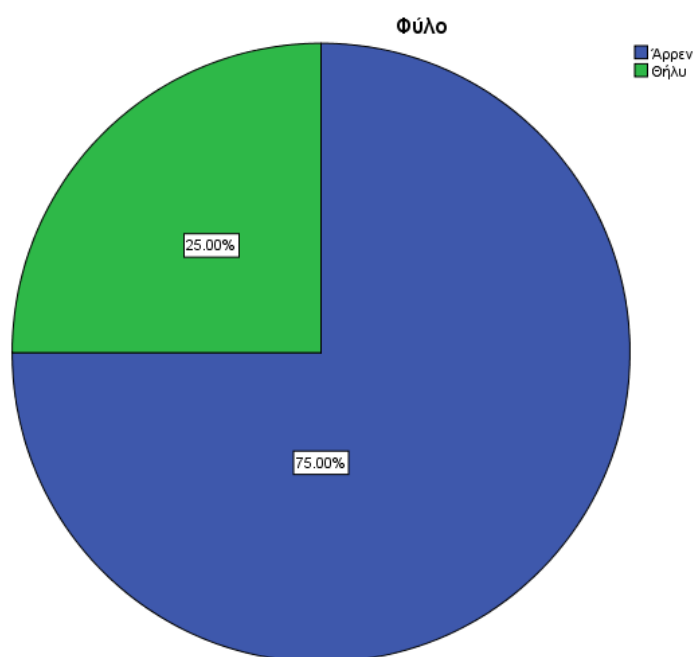
Οι αριθμητικές μεταβλητές περιγράφονται ως μέσοι όροι ± 1 τυπική απόκλιση. Η κανονικότητα των κατανομών εκτιμήθηκε με τον έλεγχο Kolmogorov – Smirnov και γραφικές μεθόδους.

Οι συγκρίσεις μεταξύ πολλαπλών χρονικών στιγμών πραγματοποιήθηκαν με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανομένων μετρήσεων (Repeated Measures ANOVA) και του μη παραμετρικού Friedman's Test.

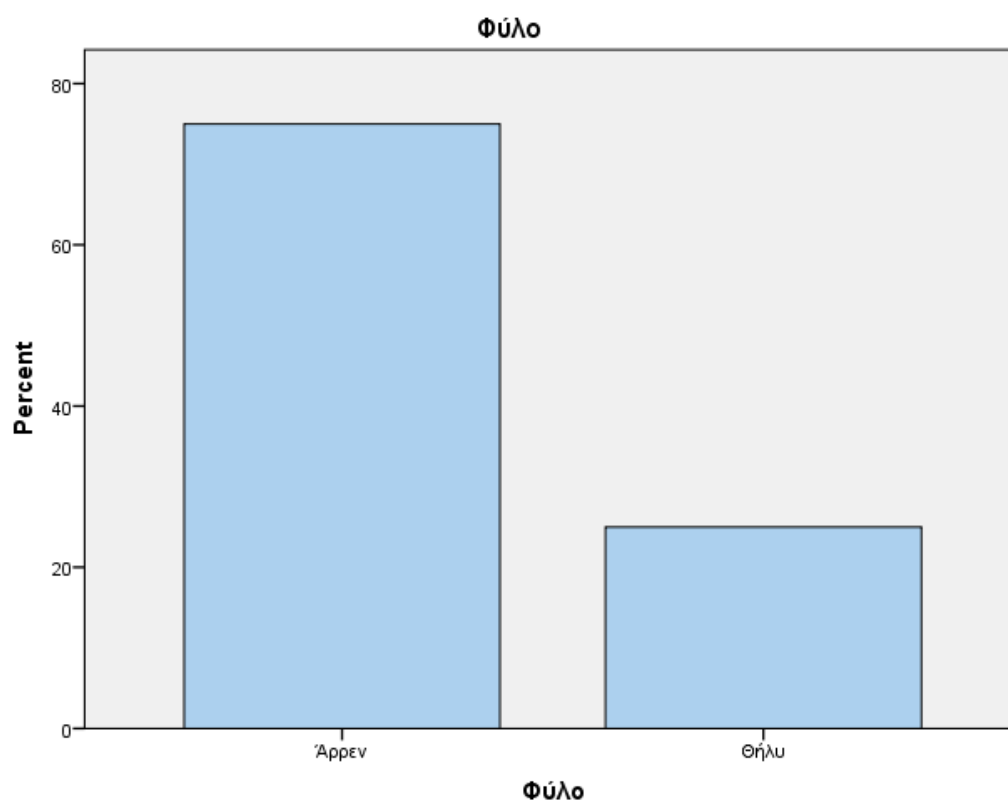
Σε περιπτώσεις πολλαπλών ελέγχων πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος False Discovery Rate (FDR) των Benjamini & Hochberg για τον εντοπισμό σημαντικών διαφορών μεταξύ ζευγών και ελέγχου του σφάλματος οικογενείας συγκρίσεων ($\alpha=0.05$).

Όλοι οι πραγματοποιηθέντες έλεγχοι ήταν διπλής διευθύνσεως. Επίπεδο σημαντικότητας επιλέχθηκε το $p=0.05$.

2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 12 ασθενείς εκ των οποίων οι 9 ήταν αγόρια (75%) και οι 3 (25%) κορίτσια.



2.2.1 Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων

Ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από 940/κκχ ελάχιστη τιμή , έως 47.000/κκχ μέγιστη τιμή. Μέσος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων διάγνωσης ήταν 9959.7.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), ο ελάχιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 220/κκχ και ο μέγιστος 4930/κκχ με μέση τιμή τα 2336.6.

Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, ο ελάχιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 1800/κκχ και ο μέγιστος 5260/κκχ με μέση τιμή τα 3273.6.

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, ο ελάχιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 1020/κκχ και ο μέγιστος 10780/κκχ με μέση τιμή τα 4185.8.

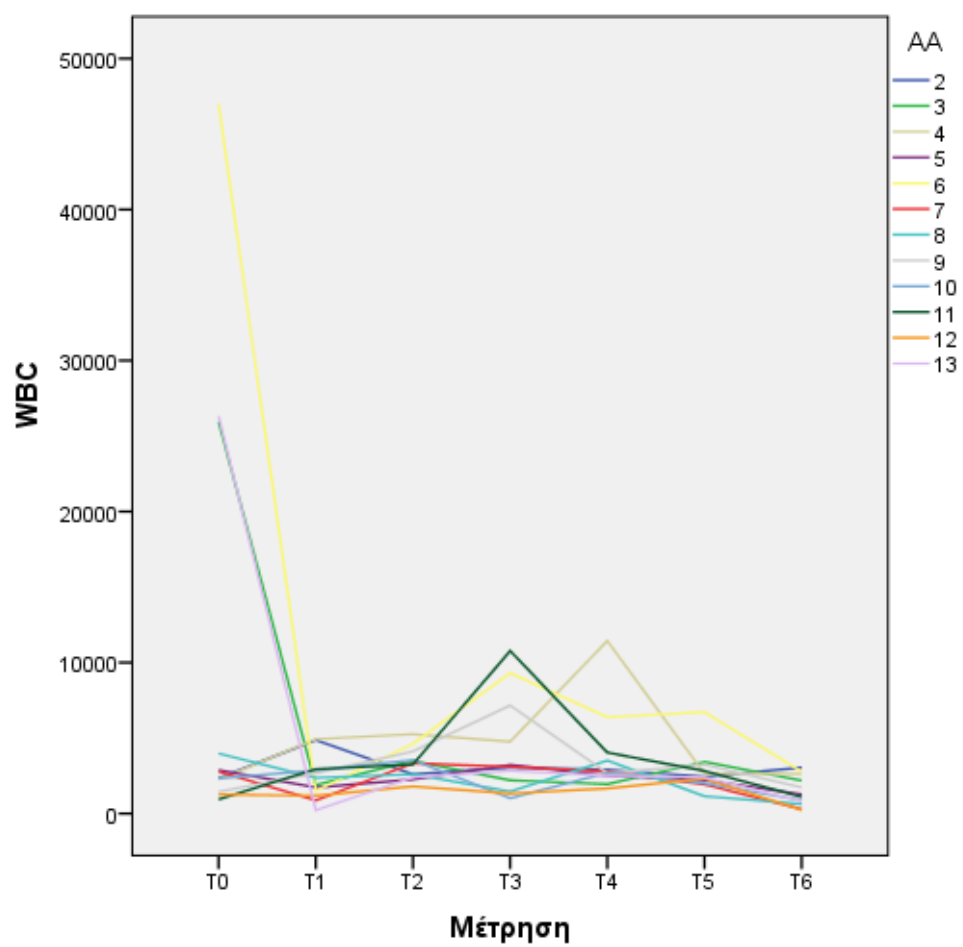
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, ο ελάχιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 1660/κκχ και ο μέγιστος 11440/κκχ με μέση τιμή τα 3755.8.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, ο ελάχιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 1150/κκχ και ο μέγιστος 6720/κκχ με μέση τιμή τα 2775.

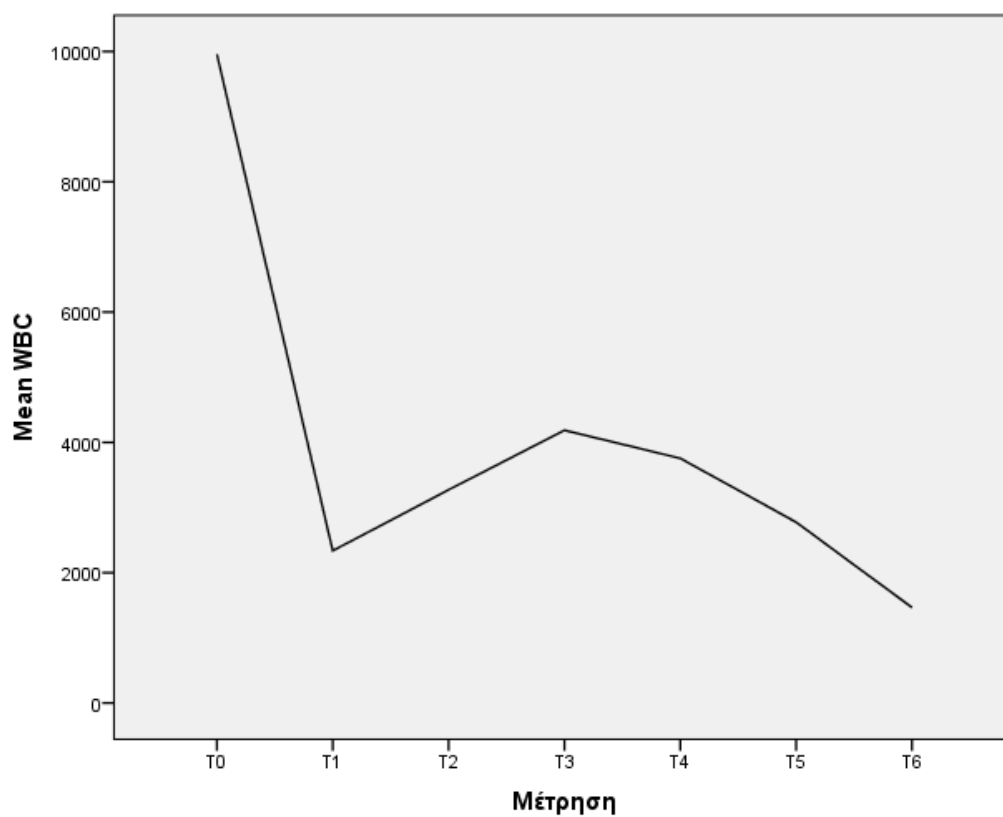
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, ο ελάχιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 230/κκχ και ο μέγιστος 3050/κκχ με μέση τιμή τα 1465.8.

Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

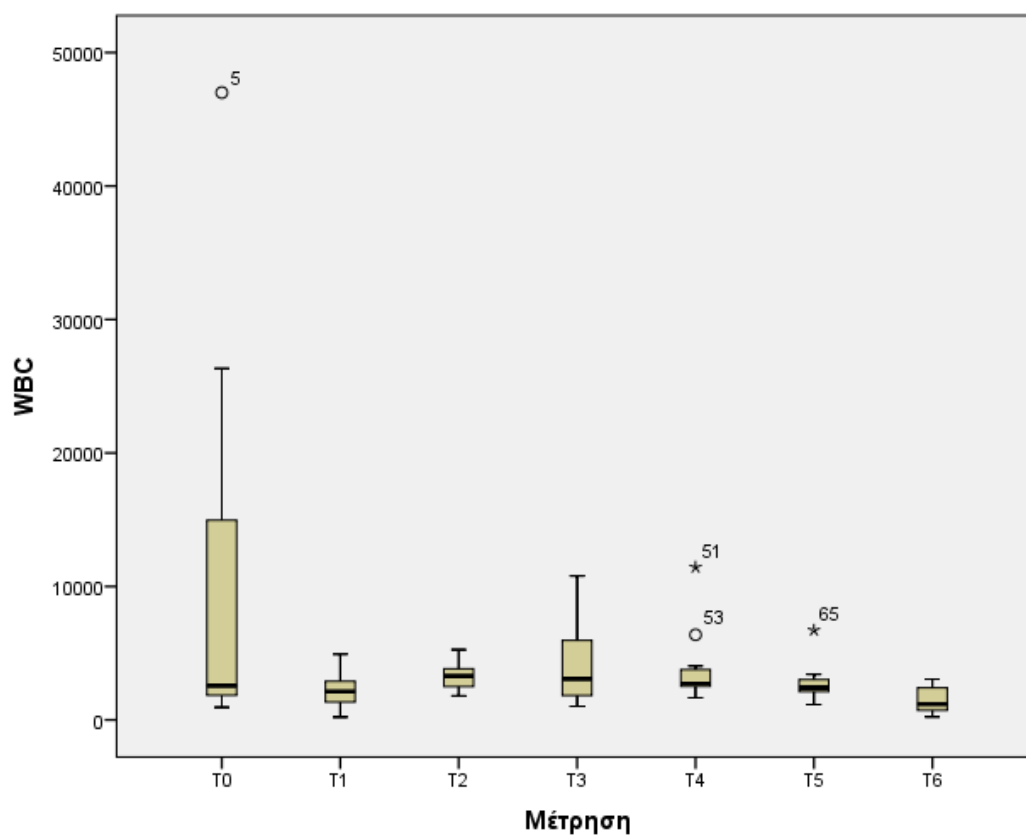
	N=Patients	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
WBC T0Π	12	940	47000	9959.17	14888.737
WBC T1Π	12	220	4930	2336.67	1450.294
WBC T2Π	12	1800	5260	3273.33	1021.205
WBC T3Π	12	1020	10780	4185.83	3214.859
WBC T4Π	12	1660	11440	3755.83	2709.731
WBC T5Π	12	1150	6720	2775.00	1378.744
WBC T6Π	12	230	3050	1465.83	986.310



Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων κατά ασθενή στις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης



Μέσος αριθμός λευκών Αιμοσφαιρίων στις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης



Τιμές Λευκών αιμοσφαιρίων ανά χρονική στιγμή αιμοληψίας

Συγκρίσεις τιμών Λευκών αιμοσφαιρίων ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.024	-	-	-	-	-
T2	0.037	0.859	-	-	-	-
T3	0.068	0.859	0.859	-	-	-
T4	0.051	0.859	0.859	0.859	-	-
T5	0.028	0.859	0.859	0.859	0.859	-
T6	0.016	0.859	0.859	0.792	0.859	0.859

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις τιμές των Λευκών Αιμοσφαιρίων μεταξύ των χρονικών στιγμών των δειγματοληψιών. Συγκεκριμένα, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση (T0) ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερος από τις τιμές που παρατηρήθηκαν την ημέρα 33 (T1), στο τέλος της εφόδου (T2), στο μέσον της επανεφόδου (T5) και στο τέλος της επανεφόδου (T6).

2.2.2 CRP

Η τιμή της CRP των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από 0 κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 234 mg/L . Μέση τιμή CRP διάγνωσης ήταν 37.8 mg/dL.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η τιμή της CRP των ασθενών κυμάνθηκε από 0 κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 117 mg/L . Μέση τιμή CRP ήταν 14.1 mg/dL.

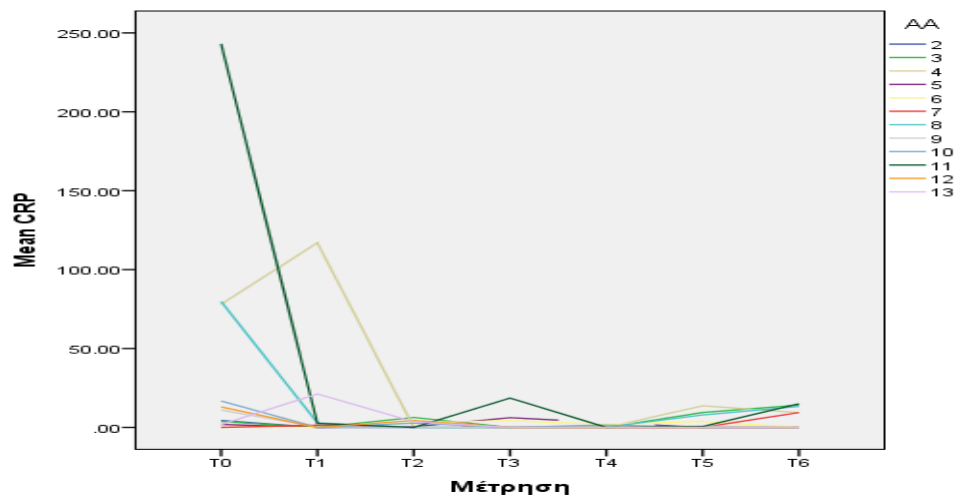
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η τιμή της CRP των ασθενών κυμάνθηκε από 0 κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 6mg/dL. Μέση τιμή CRP ήταν 1.87 mg/dL.

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η τιμή της CRP των ασθενών κυμάνθηκε από 0 κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 49 mg/dL . Μέση τιμή CRP ήταν 2.42 mg/dL.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η τιμή της CRP των ασθενών κυμάνθηκε από 0 κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 2 mg/dL . Μέση τιμή CRP ήταν 0.33 mg/dL.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η τιμή της CRP των ασθενών κυμάνθηκε από 0 κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 14 mg/L . Μέση τιμή CRP ήταν 3.03 mg/dL.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η τιμή της CRP των ασθενών κυμάνθηκε από 0 κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 15mg/dL . Μέση τιμή CRP ήταν 5.57 mg/dL.

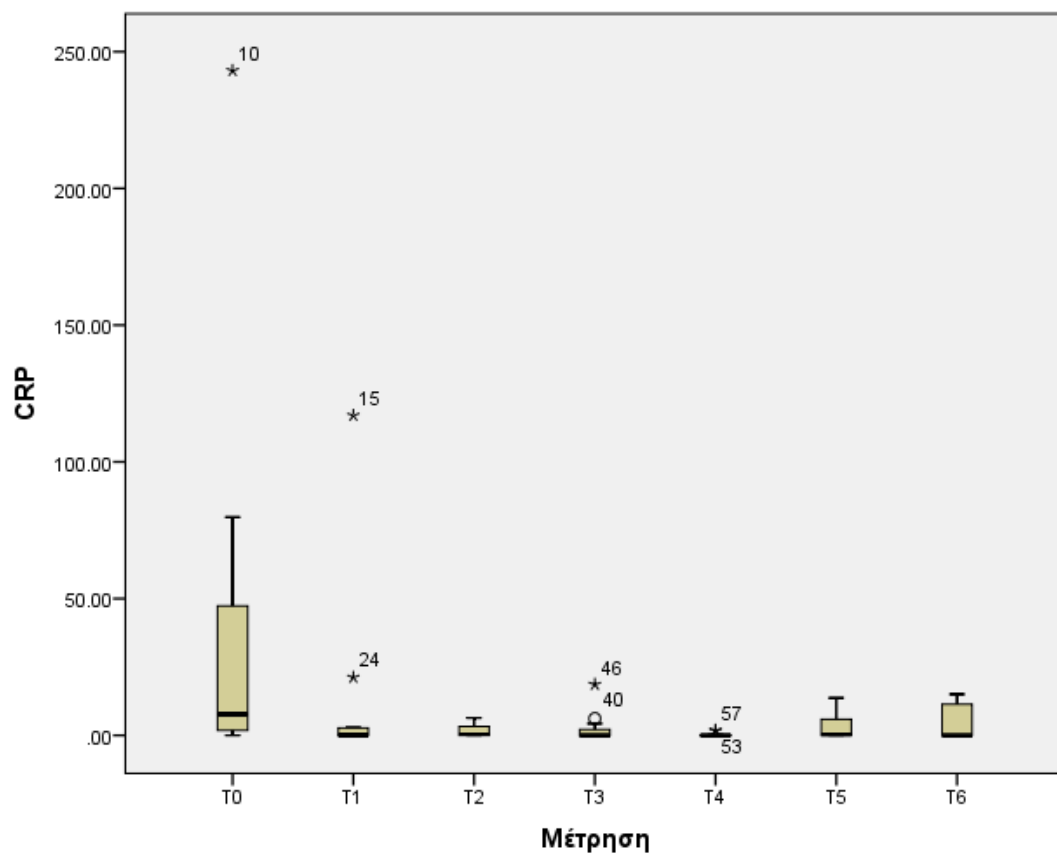
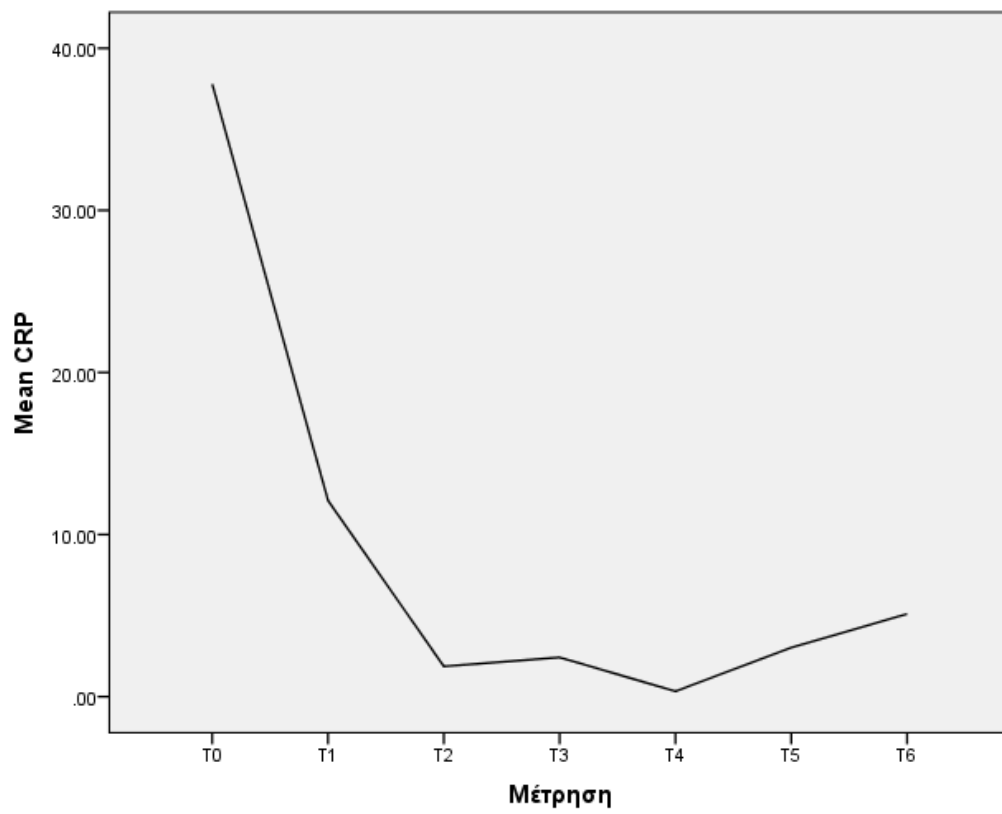


Συγκέντρωση CRP ανά ασθενή τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

Μέση συγκέντρωση CRP τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CRP T0Π	12	.00	243.10	37.8008	70.71841
CRP T1Π	12	0	117	12.10	33.572
CRP T2Π	11	0	6	1.87	2.231
CRP T3Π	12	0	19	2.42	5.494
CRP T4Π	11	0	2	.33	.690
CRP T5Π	12	0	14	3.03	4.721
CRP T6Π	11	0	15	5.57	6.618

Μέση συγκέντρωση CRP τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση CRP ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις τιμών CRP ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.142	-	-	-	-	-
T2	0.032	0.965	-	-	-	-
T3	0.032	0.965	0.965	-	-	-
T4	0.032	0.965	0.965	0.965	-	-
T5	0.032	0.965	0.965	0.965	0.965	-
T6	0.041	0.965	0.965	0.965	0.965	0.965

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων CRP μεταξύ των αιμοληψιών. Συγκεκριμένα, οι υψηλότερες μετρήσεις παρατηρήθηκαν κατά την αρχική αιμοληψία τη χρονική στιγμή της διάγνωσης (T0), στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες από τις μετρήσεις κατά την έναρξη της σταθεροποίησης (T2), στο μέσον της σταθεροποίησης (T3), στην έναρξη της επανεφόδου (T4), στο μέσον της επανεφόδου (T5) και κατά την ολοκλήρωση της εντατικής φάσης του χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου (T6).

2.2.3 LDH

Η τιμή της LDH των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από 222 IU/L κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 1172 IU/L . Μέση τιμή LDH διάγνωσης ήταν 589.17 IU/L.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η τιμή της LDH των ασθενών κυμάνθηκε από 235 IU/L κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 508 IU/L . Μέση τιμή LDH ήταν 355.08 IU/L.

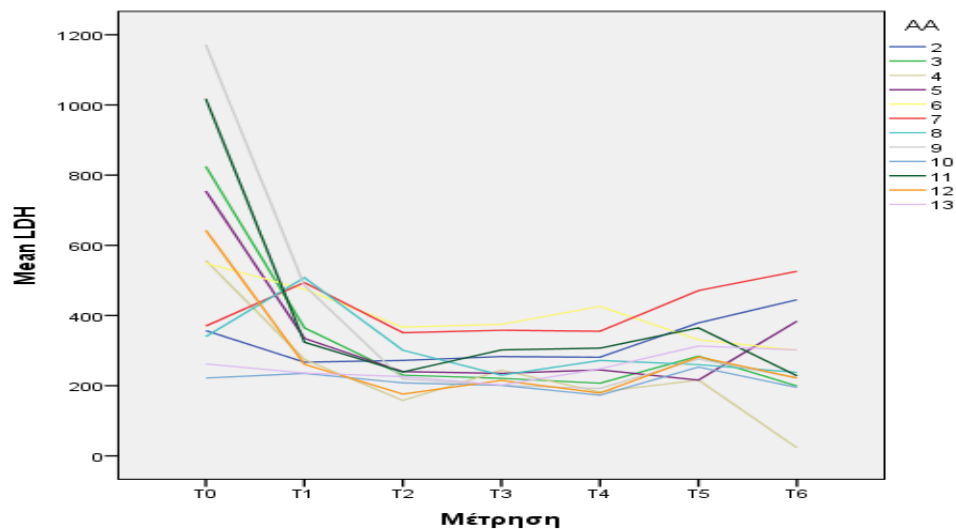
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η τιμή της LDH των ασθενών κυμάνθηκε από 158 IU/L κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 367 IU/L . Μέση τιμή LDH ήταν 248.9 IU/L.

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η τιμή της LDH των ασθενών κυμάνθηκε από 201 IU/L κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 375 IU/L . Μέση τιμή LDH ήταν 255.5 IU/L.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η τιμή της LDH των ασθενών κυμάνθηκε από 173 IU/L κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 426 IU/L . Μέση τιμή LDH ήταν 255.5 IU/L.

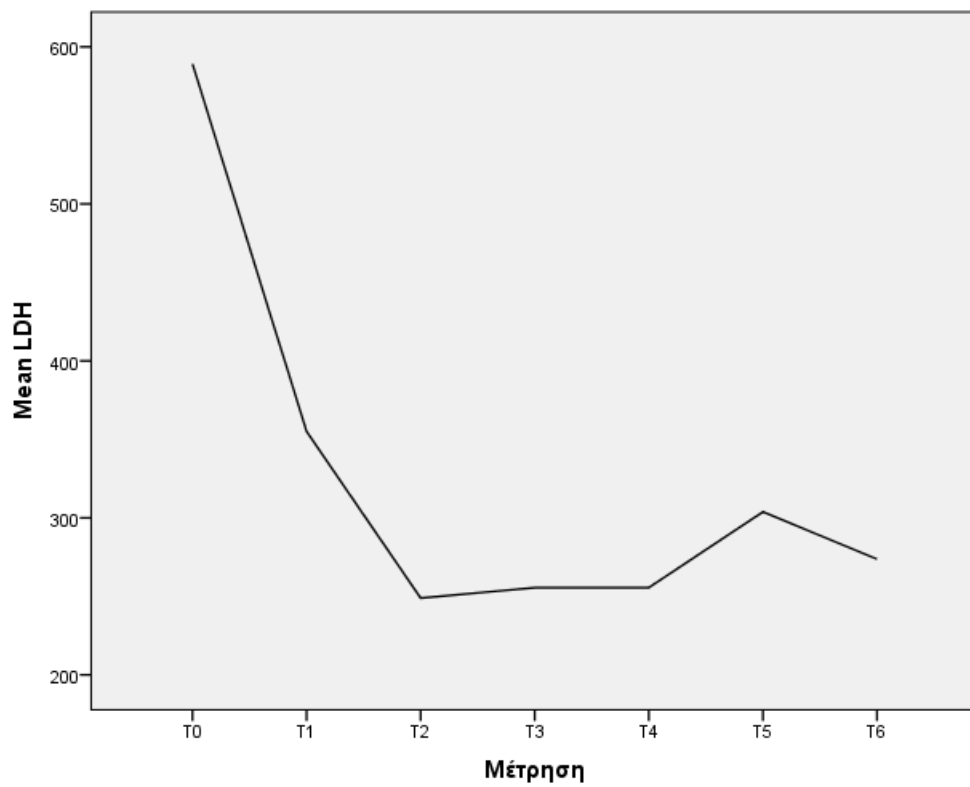
Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η τιμή της LDH των ασθενών κυμάνθηκε από 216 IU/L κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 471 IU/L . Μέση τιμή LDH ήταν 303.8 IU/L.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η τιμή της CRP των ασθενών κυμάνθηκε από 23 IU/L κατ'ελάχιστο έως μέγιστο 526 IU/L . Μέση τιμή LDH ήταν 273.7 IU/L.

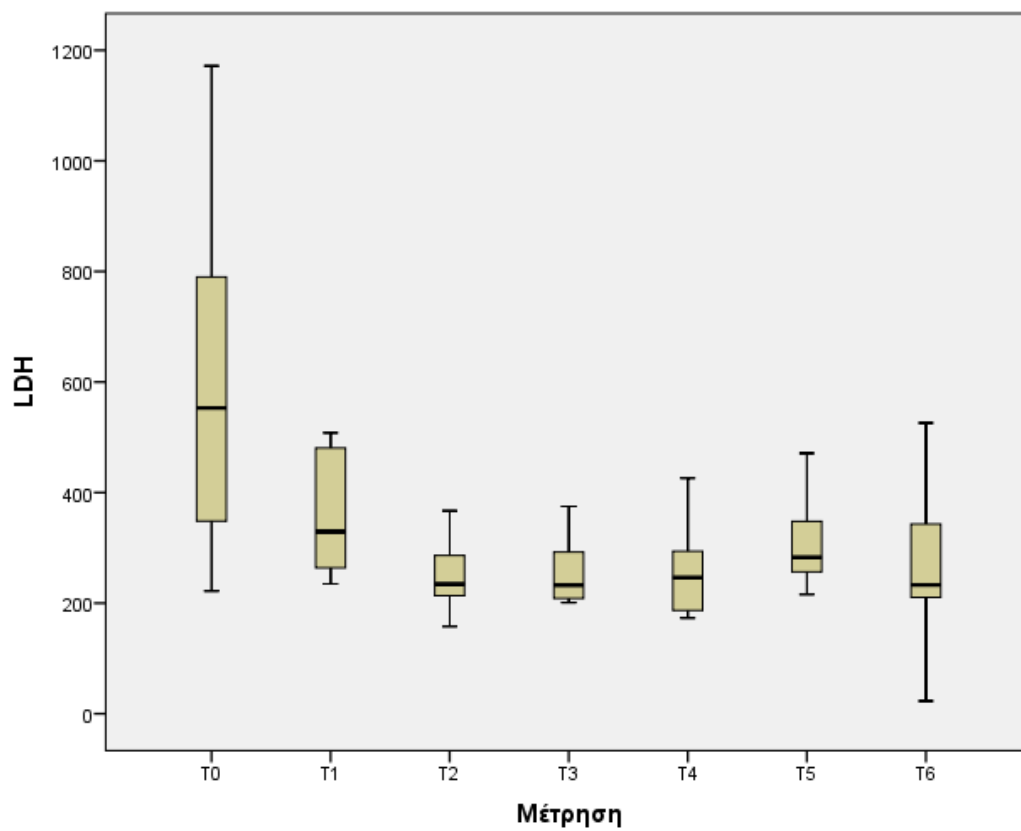


Συγκέντρωση LDH ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών
Μέση συγκέντρωση LDH κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
LDH T0Π	12	222	1172	589.17	304.232
LDH T1Π	12	235	508	355.08	107.574
LDH T2Π	12	158	367	248.92	63.834
LDH T3Π	12	201	375	255.58	60.709
LDH T4Π	12	173	426	255.58	78.136
LDH T5Π	12	216	471	303.83	73.693
LDH T6Π	12	23	526	273.75	131.441



Μέση συγκέντρωση LDH κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση LDH ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις τιμών LDH ανάμεσα στις χρονικές τιμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.00043	-	-	-	-	-
T2	0.0000011	0.20911	-	-	-	-
T3	0.0000011	0.20911	0.95403	-	-	-
T4	0.0000011	0.20911	0.95403	100.000	-	-
T5	0.0000194	0.61060	0.61060	0.61060	0.61060	-
T6	0.0000031	0.34436	0.87817	0.88021	0.88021	0.84661

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τιμές LDH μεταξύ των αιμοληψιών. Συγκεκριμένα, οι υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν κατά την αρχική αιμοληψία στη διάγνωση (T0), στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες από όλες τις ακόλουθες μετρήσεις.

2.2.4 Μελατονίνη

2.2.4.1 Πρωινή συγκέντρωση Μελατονίνης

Η πρωινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 16 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το πρωί ήταν 6.9 pg/ml .

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η πρωινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 22 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το πρωί ήταν 8.6 pg/ml .

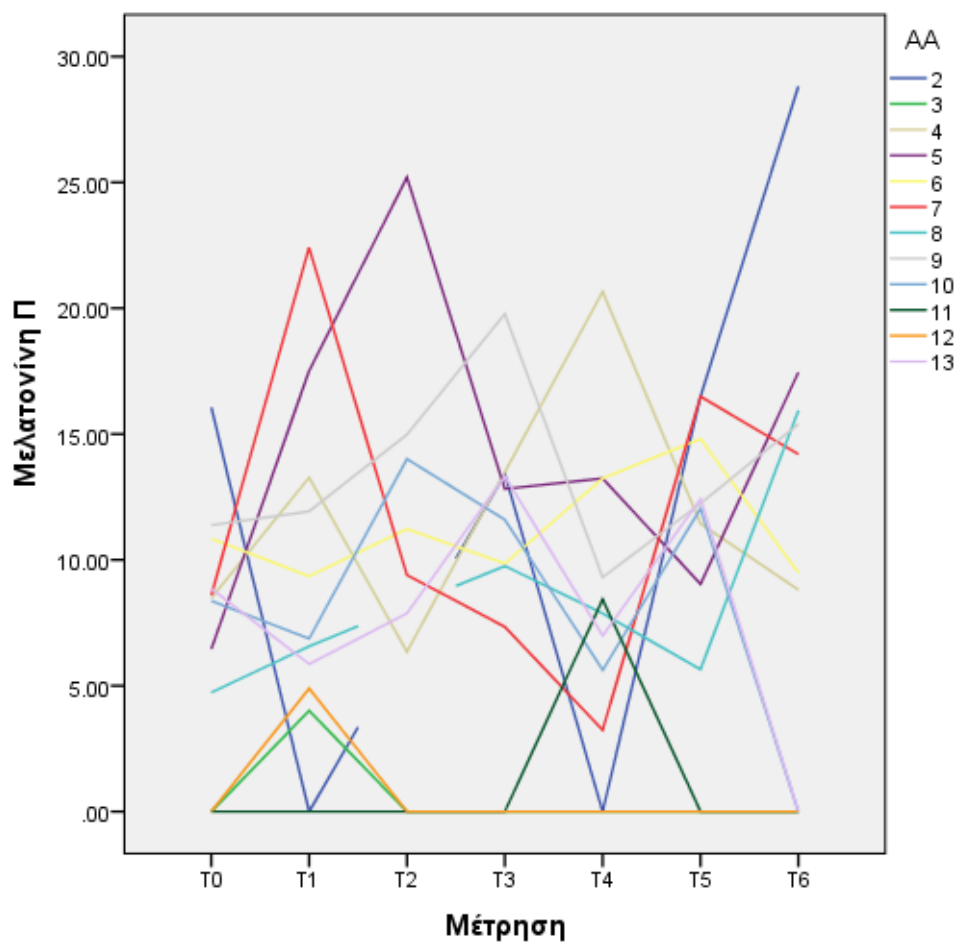
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η πρωινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 25 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το πρωί ήταν 8.9 pg/ml .

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η πρωινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 19.7 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το πρωί ήταν 9.2 pg/ml .

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 21 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το πρωί ήταν 7.4 pg/ml .

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 16.5 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το πρωί ήταν 9.2 pg/ml .

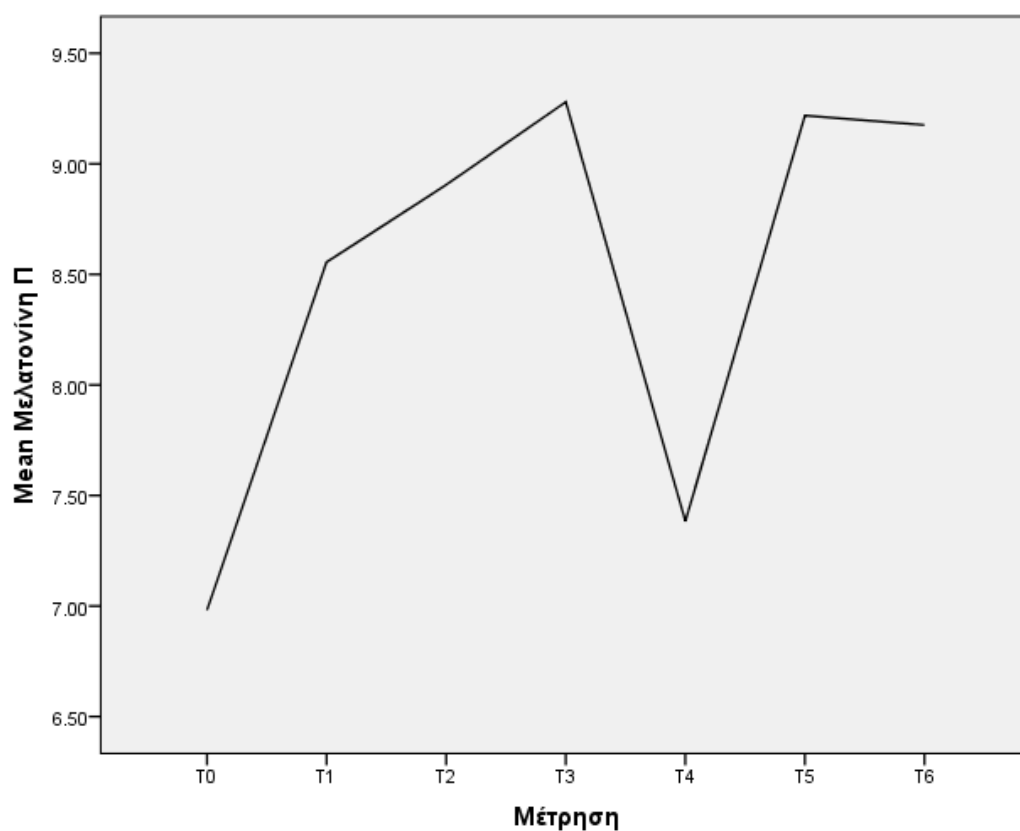
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 28.8 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το πρωί ήταν 9.2 pg/ml .



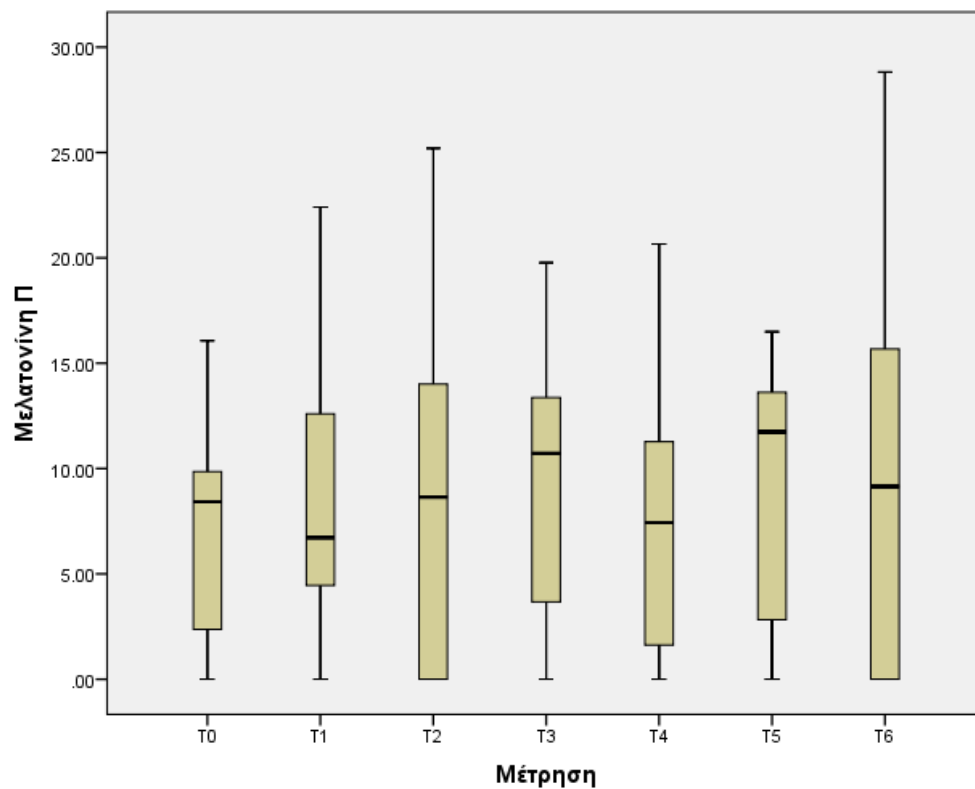
Συγκέντρωση πρωινής μελατονίνης ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Μέση συγκέντρωση πρωινής μελατονίνης κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Μελατονίνη T0Π	12	.00	16.06	6.9817	5.03209
Μελατονίνη T1Π	12	0	22	8.56	6.748
Μελατονίνη T2Π	10	0	25	8.90	8.025
Μελατονίνη T3Π	12	.00	19.77	9.2800	6.33698
Μελατονίνη T4Π	12	0	21	7.38	6.280
Μελατονίνη T5Π	12	.00	16.49	9.2183	6.30294
Μελατονίνη T6Π	12	.00	28.82	9.1758	9.46430



Μέση συγκέντρωση πρωινής μελατονίνης κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση πρωινής μελατονίνης ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις πρωινών τιμών μελατονίνης ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.99	-	-	-	-	-
T2	0.99	0.99	-	-	-	-
T3	0.99	0.99	0.99	-	-	-
T4	0.99	0.99	0.99	0.99	-	-
T5	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	-
T6	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις πρωινές τιμές μελατονίνης μεταξύ των χρονικών στιγμών ελέγχου των ασθενών.

2.2.4.2 Βραδινή συγκέντρωση Μελατονίνης

Η βραδινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 19 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το βράδυ ήταν 7.5 pg/ml .

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η βραδινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 17.5 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το βράδυ ήταν 8.3 pg/ml .

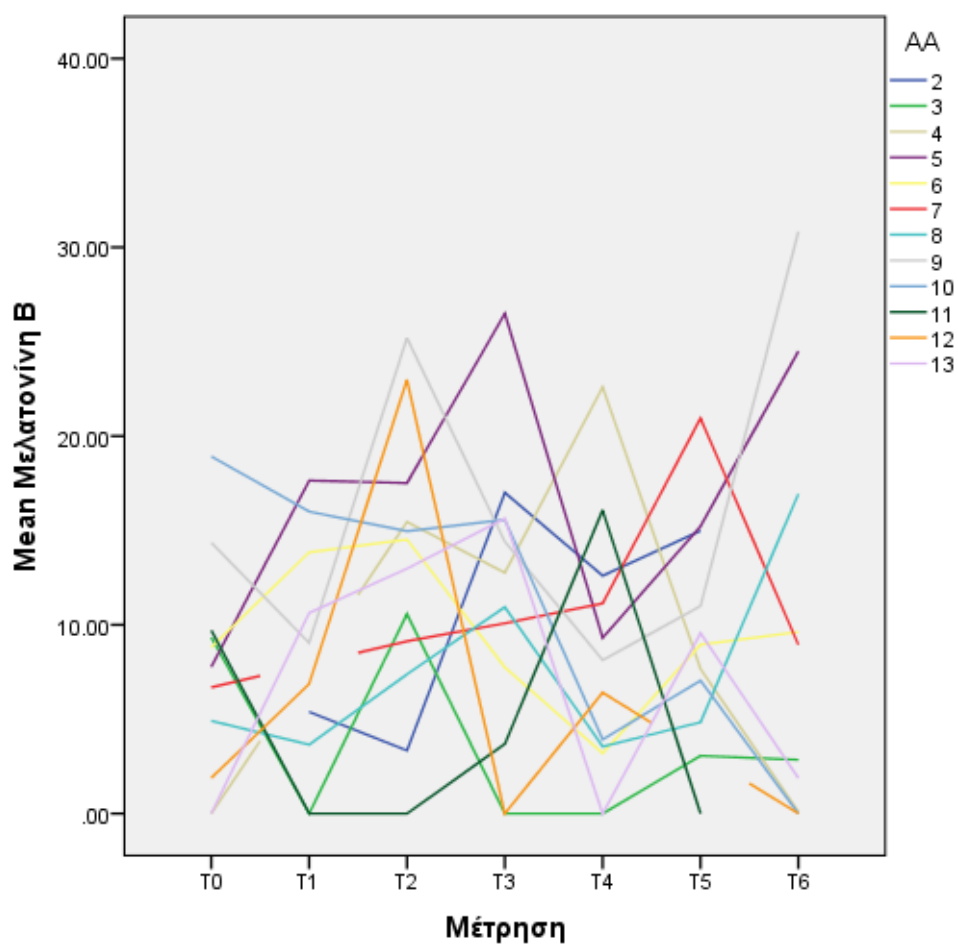
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η βραδινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 25.2 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το βράδυ ήταν 12.8 pg/ml .

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η βραδινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 26 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το βράδυ ήταν 11.2 pg/ml .

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 22.6 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το βράδυ ήταν 8.0 pg/ml .

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 20.9 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το βράδυ ήταν 9.4 pg/ml .

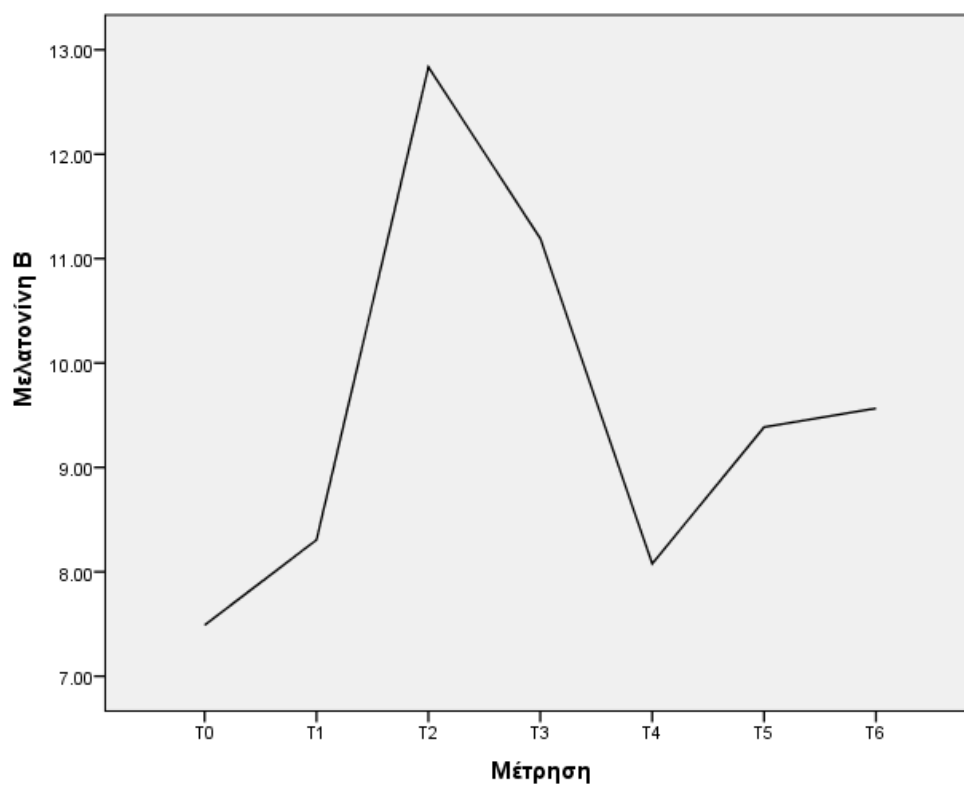
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 30.8 pg/ml μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση μελατονίνης το βράδυ ήταν 9.6 pg/ml .



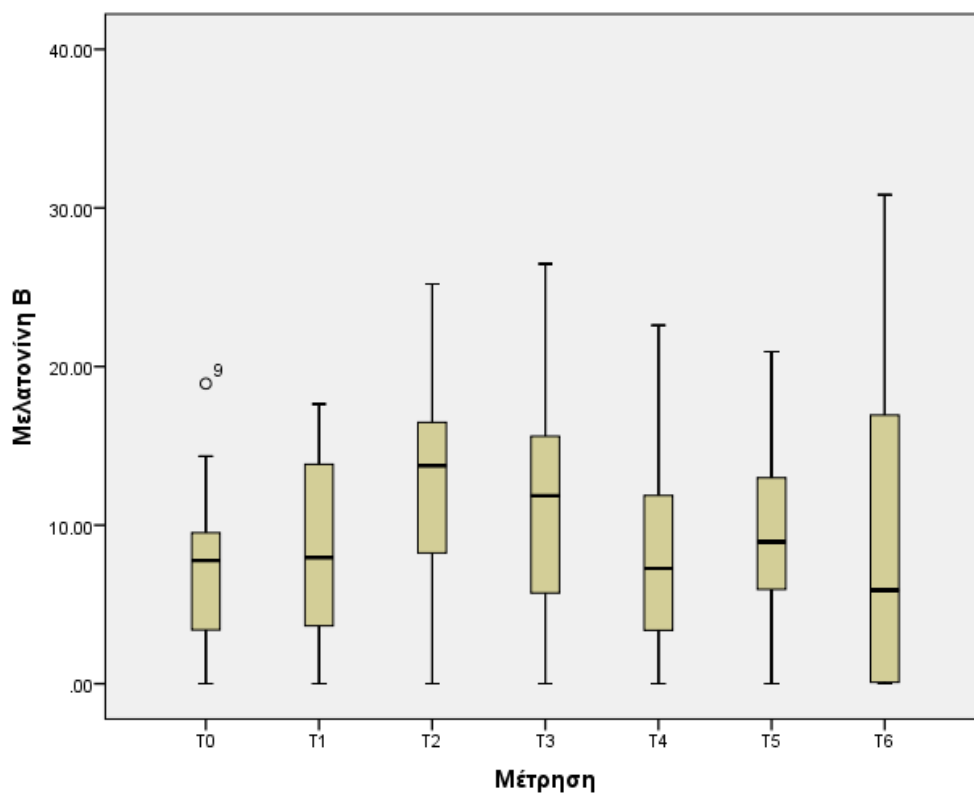
Συγκέντρωση βραδινής μελατονίνης ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Μέση συγκέντρωση βραδινής μελατονίνης κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Μελατονίνη T0B	11	0	19	7.49	5.821
Μελατονίνη T1B	10	.00	17.64	8.3060	6.26373
Μελατονίνη T2B	12	.00	25.20	12.8350	7.35707
Μελατονίνη T3B	12	0	26	11.19	7.622
Μελατονίνη T4B	12	.0	22.6	8.077	6.7483
Μελατονίνη T5B	11	.00	20.94	9.3864	5.99027
Μελατονίνη T6B	10	.0	30.8	9.565	11.0870



Μέση συγκέντρωση βραδινής μελατονίνης κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση βραδινής μελατονίνης ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις βραδινών τιμών μελατονίνης ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

T0	T1	T2	T3	T4	T5	
T1	0.93	-	-	-	-	-
T2	0.91	0.91	-	-	-	-
T3	0.91	0.91	0.91	-	-	-
T4	0.94	0.96	0.91	0.91	-	-
T5	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	-
T6	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.96

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των χρονικών στιγμών στις βραδινές τιμές της μελατονίνης.

2.2.4.3 Διαφορά πρωινής και βραδινής συγκέντρωσης Μελατονίνης

Η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης μελατονίνης των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -7 , έως 8 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης μελατονίνης πρωί-βράδυ ήταν 1.1 .

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -4.0 , έως 9.13 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης μελατονίνης πρωί-βράδυ ήταν 1.6 .

Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -4 , έως 11 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης μελατονίνης πρωί-βράδυ ήταν 2.7.

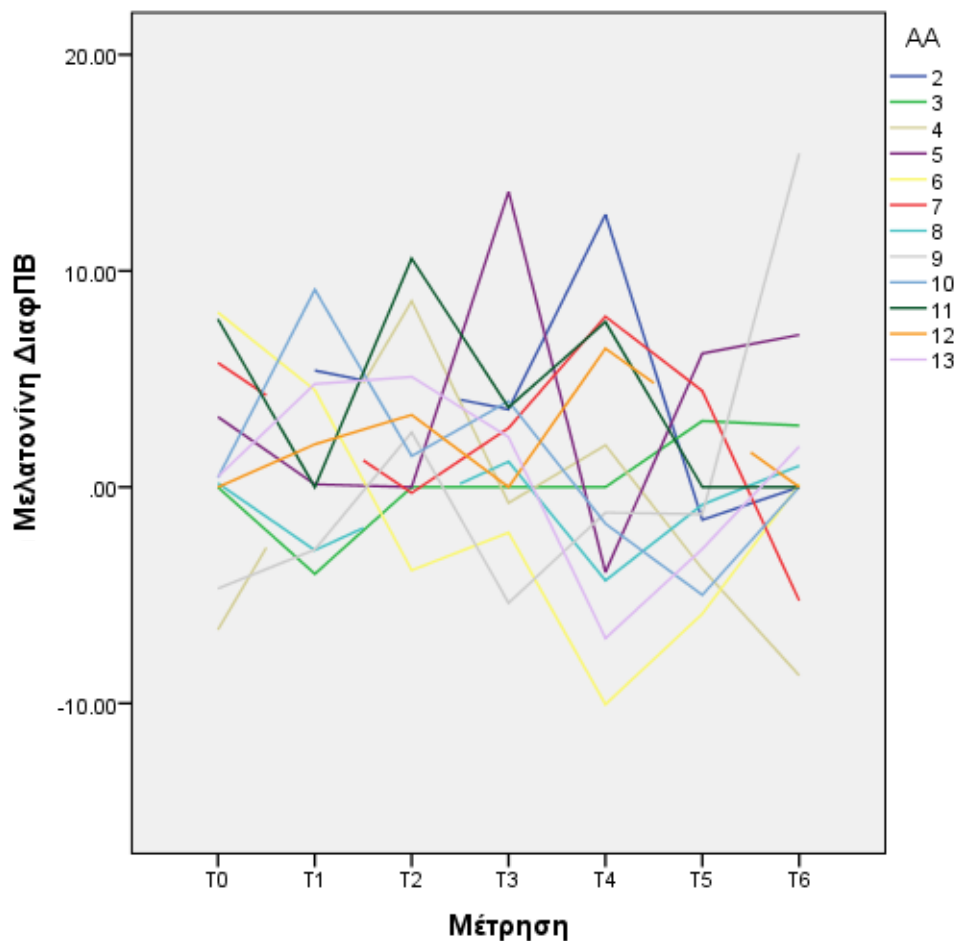
Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -5.4 , έως 13.7 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης μελατονίνης πρωί-βράδυ ήταν 1.9.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης μελατονίνης των ασθενών

κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -10.1 , έως 12.6 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης μελατονίνης πρωί-βράδυ ήταν 0.7.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -5.9 , έως 6.2 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης μελατονίνης πρωί-βράδυ ήταν -0.7.

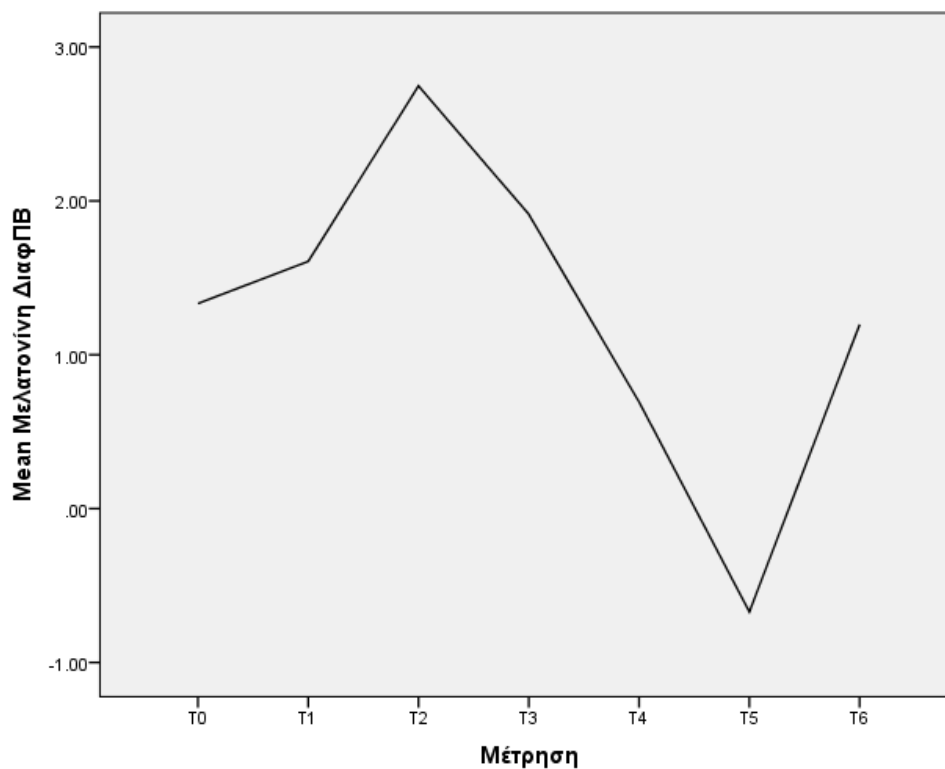
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης μελατονίνης των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -8.7 , έως 15.4 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης μελατονίνης πρωί-βράδυ ήταν 1.4.



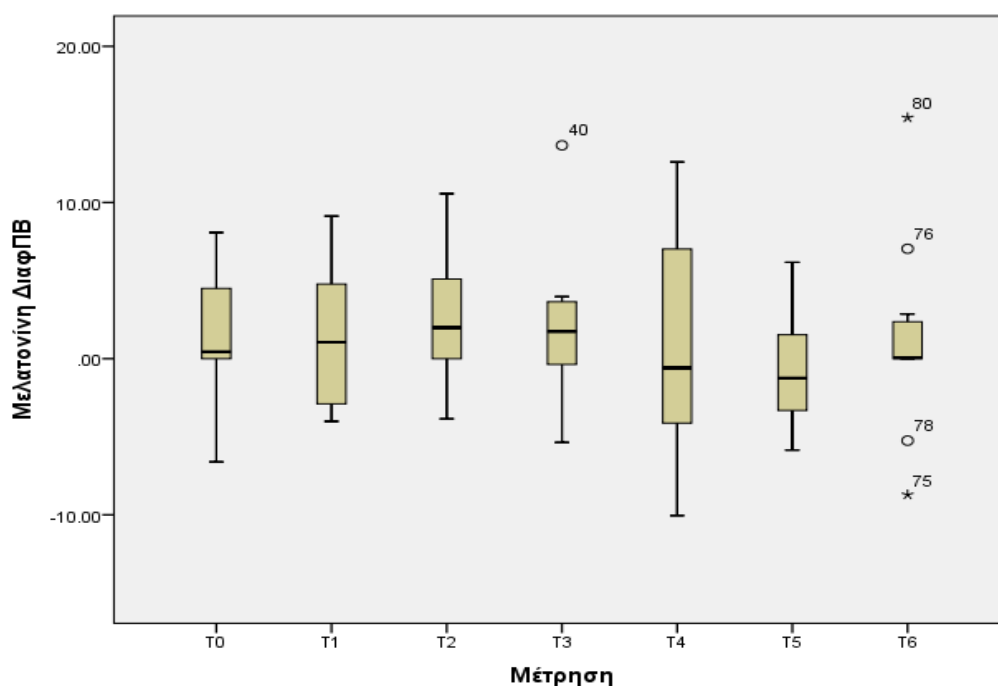
Διαφορά συγκέντρωσης πρωινής και βραδινής μελατονίνης ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Διαφορά συγκέντρωσης πρωινής και βραδινής μελατονίνης κατά τις 7
χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Μελατονίνη ΔιαφΠΒ0	11	-7	8	1.33	4.645
Μελατονίνη ΔιαφΠΒ1	10	-4.01	9.13	1.6070	4.29979
Μελατονίνη ΔιαφΠΒ2	10	-4	11	2.75	4.358
Μελατονίνη ΔιαφΠΒ3	12	-5.36	13.66	1.9125	4.60116
Μελατονίνη ΔιαφΠΒ4	12	-10.1	12.6	.693	6.7869
Μελατονίνη ΔιαφΠΒ5	11	-5.86	6.18	-.6700	3.85522
Μελατονίνη ΔιαφΠΒ6	10	-8.71	15.43	1.4360	6.52436



Διαφορά συγκέντρωσης πρωινής και βραδινής μελατονίνης κατά τις 7 χρονικές στιγμές
παρακολούθησης των ασθενών



Διαφορά συγκέντρωσης πρωινής και βραδινής μελατονίνης ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

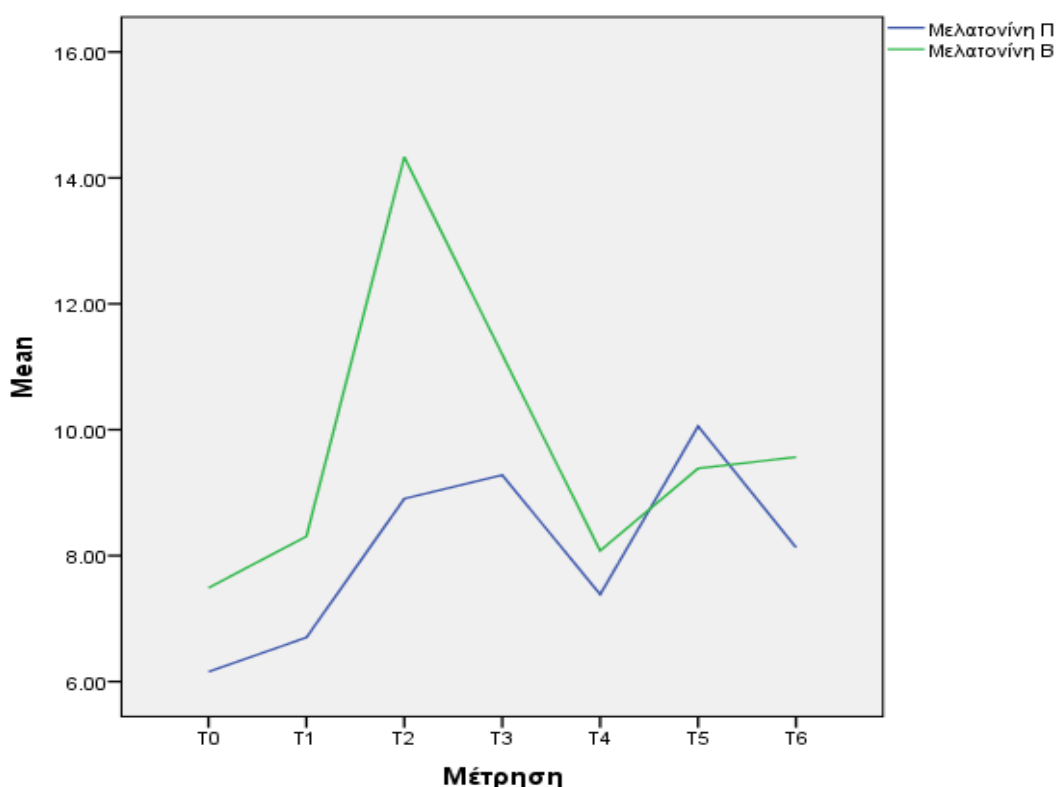
Συγκρίσεις διαφοράς πρωινών και βραδινών τιμών μελατονίνης ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.95	-	-	-	-	-
T2	0.95	0.95	-	-	-	-
T3	0.95	0.95	0.95	-	-	-
T4	0.95	0.95	0.95	0.95	-	-
T5	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	-
T6	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95

P value adjustment method: BH

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη διαφορά πρωινής και βραδινής μελατονίνης μεταξύ των χρονικών στιγμών παρακολούθησης των ασθενών.

2.2.4.4 Κιρκάδιος Ρυθμός έκκρισης Μελατονίνης



Συγκέντρωση πρωινής και βραδινής μελατονίνης (κιρκάριος ρυθμός) κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

2.2.5 Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα Ορού

2.2.5.1 Πρωινή συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού

Η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 38 $\mu\text{mol/L}$, έως 392 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 320.7 $\mu\text{mol/L}$.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 233 $\mu\text{mol/L}$, έως 385 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 316.5 $\mu\text{mol/L}$.

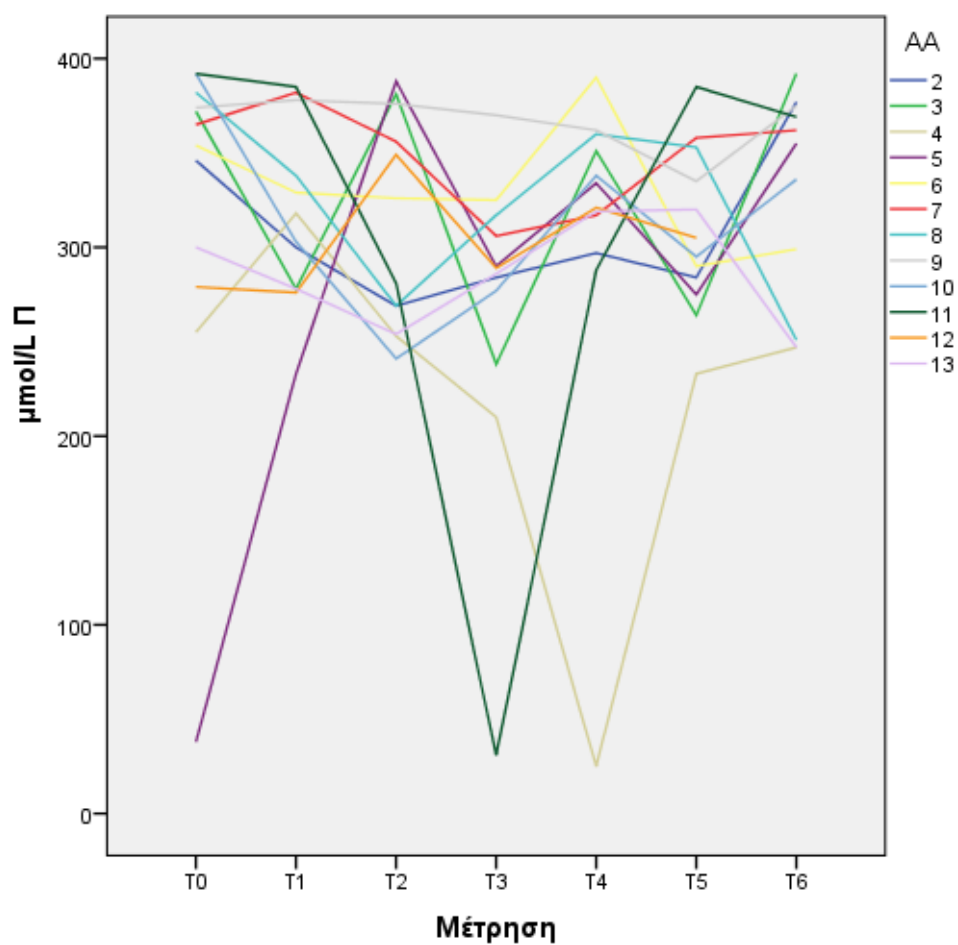
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 241 $\mu\text{mol/L}$, έως 388 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 311.9 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 31 $\mu\text{mol/L}$, έως 370 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 268.6 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 25 $\mu\text{mol/L}$, έως 390 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 308.5 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 233 $\mu\text{mol/L}$, έως 385 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 308.1 $\mu\text{mol/L}$.

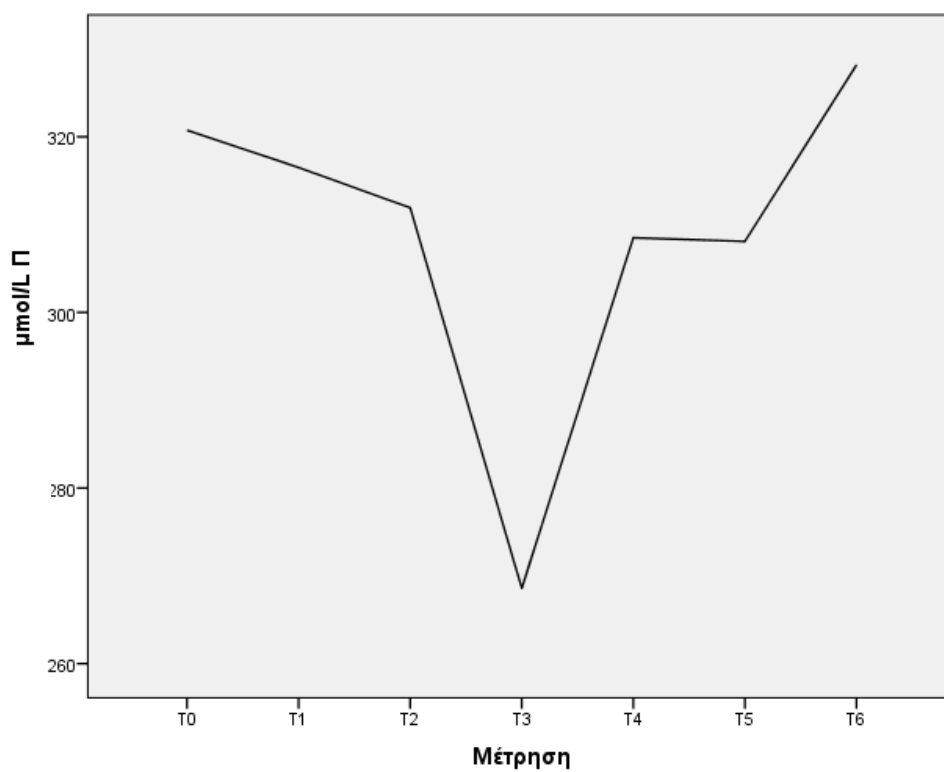
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 247 $\mu\text{mol/L}$, έως 392 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 328.2 $\mu\text{mol/L}$.



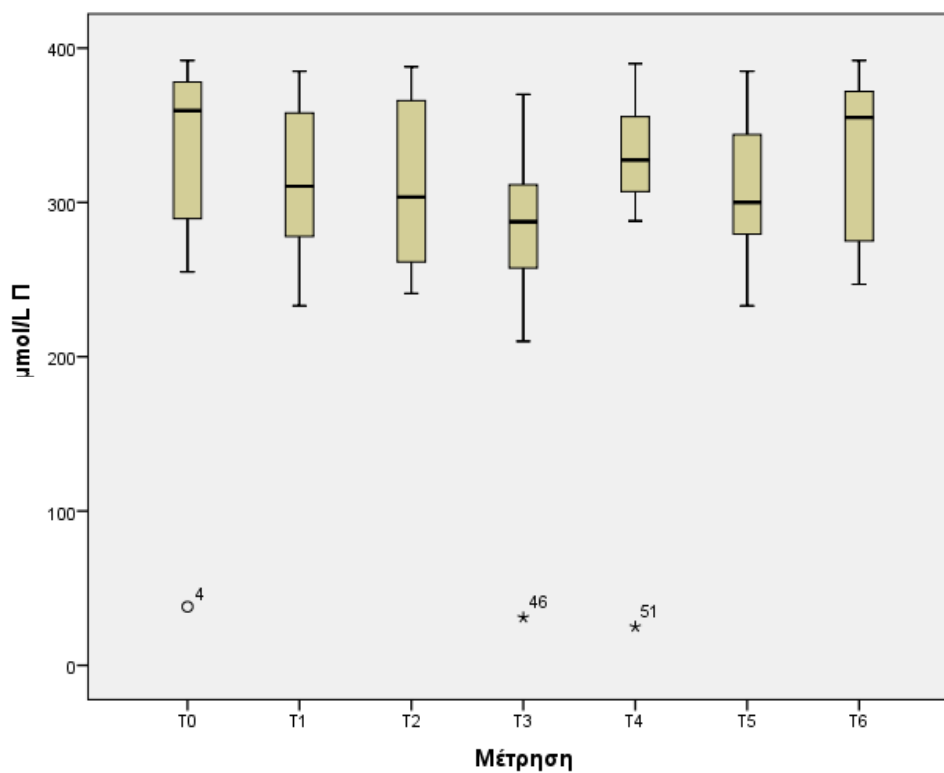
Συγκέντρωση πρωινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Μέση συγκέντρωση πρωινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAI μmol/LT0Π	12	38	392	320.75	99.778
OAI T1Π	12	233	385	316.50	48.069
OAI T2Π	12	241	388	311.92	56.148
OAI T3Π	12	31	370	268.58	85.020
OAI T4Π	12	25	390	308.50	93.783
OAI T5Π	12	233	385	308.08	43.750
OAI T6Π	11	247	392	328.18	56.769



Μέση συγκέντρωση πρωτεΐνης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση πρωτεΐνης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις πρωινών τιμών Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.95	-	-	-	-	-
T2	0.95	0.95	-	-	-	-
T3	0.65	0.65	0.65	-	-	-
T4	0.95	0.95	0.95	0.65	-	-
T5	0.95	0.95	0.95	0.65	0.99	-
T6	0.95	0.95	0.95	0.65	0.95	0.95

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στα επίπεδα πρωινών τιμών Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές τιμές δειγματοληψιών.

2.2.5.2 Βραδινή συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού

Η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 314 $\mu\text{mol/L}$, έως 392 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 372.3 $\mu\text{mol/L}$.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 237 $\mu\text{mol/L}$, έως 391 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 334.1 $\mu\text{mol/L}$.

Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 263 $\mu\text{mol/L}$, έως 391 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 330 $\mu\text{mol/L}$.

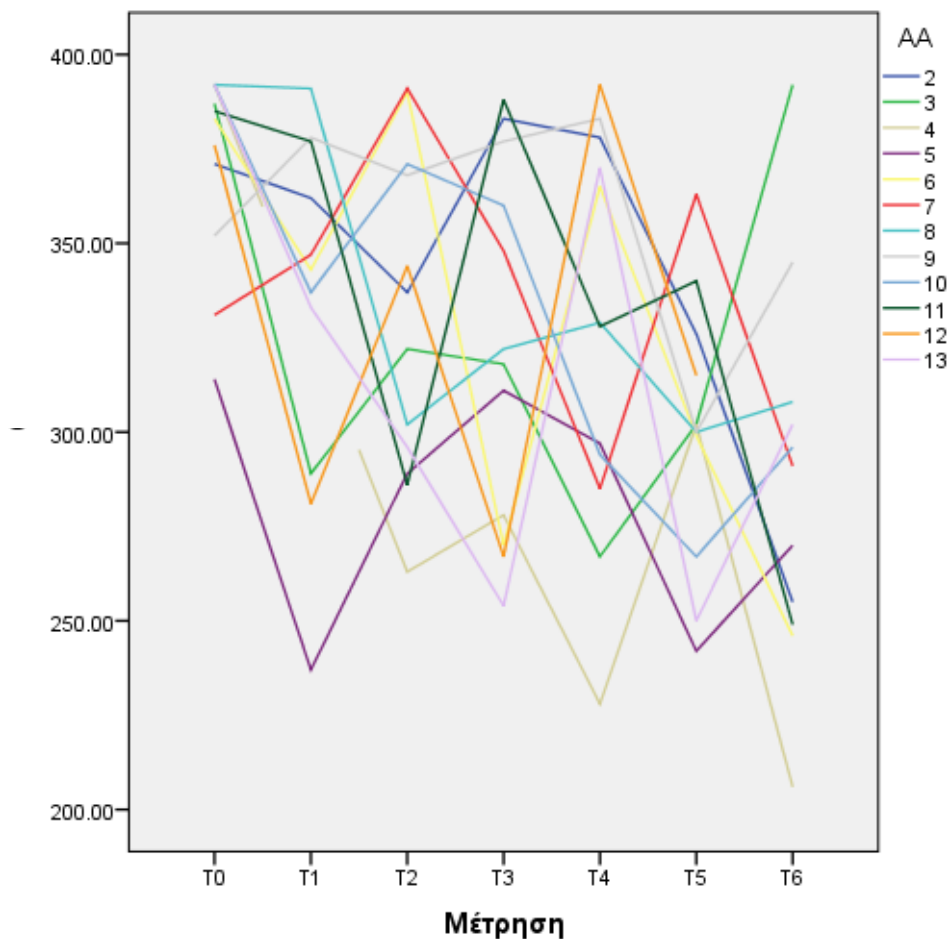
Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 254 $\mu\text{mol/L}$, έως 388 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 323 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε

από ελάχιστη τιμή 228 $\mu\text{mol/L}$, έως 392 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 326.3 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 242 $\mu\text{mol/L}$, έως 363 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 300.5 $\mu\text{mol/L}$.

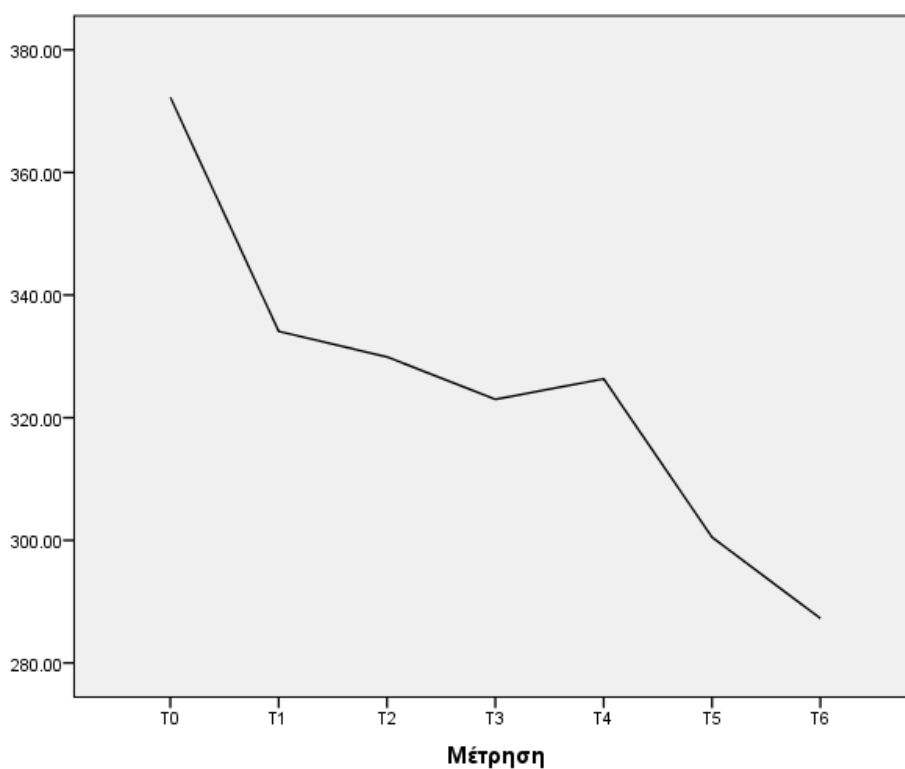
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 206 $\mu\text{mol/L}$, έως 392 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 387.3 $\mu\text{mol/L}$.



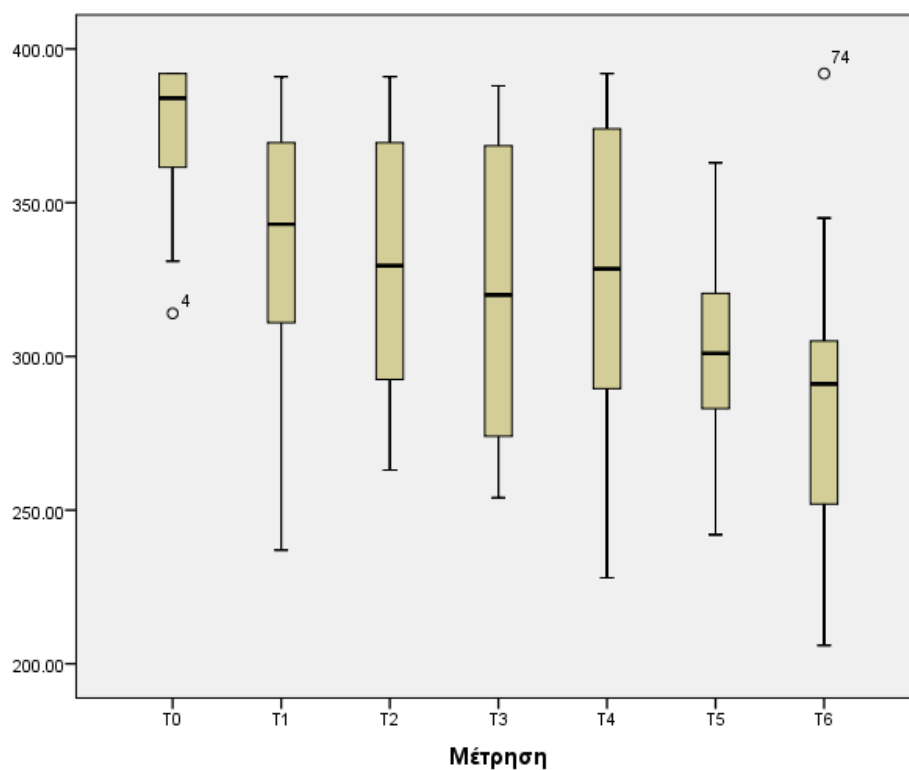
Συγκέντρωση βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ($\mu\text{mol/L}$) ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Μέση συγκέντρωση βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAI $\mu\text{mol/L}$ T0B	12	314	392	372.25	26.244
OAI T1B	11	237	391	334.09	47.245
OAI T2B	12	263	391	329.92	43.486
OAI T3B	12	254	388	323.00	48.276
OAI T4B	12	228	392	326.33	52.578
OAI T5B	12	242	363	300.50	34.940
OAI T6B	11	206	392	287.27	51.137



Μέση συγκέντρωση βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ($\mu\text{mol/L}$) κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ($\mu\text{mol/L}$) ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις βραδινών τιμών Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.09784	-	-	-	-	-
T2	0.07042	0.85384	-	-	-	-
T3	0.05503	0.72095	0.81944	-	-	-
T4	0.06364	0.81944	0.85384	0.85384	-	-
T5	0.00166	0.13833	0.18727	0.32400	0.25219	-
T6	0.00034	0.06364	0.07042	0.11848	0.09784	0.66549

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις τιμές βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού μεταξύ των υποομάδων. Συγκεκριμένα, οι χαμηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν κατά τις τελευταίες δύο αιμοληψίες, δηλαδή στο μέσον της επανεφόδου (T5) και στο τέλος της επανεφόδου (T6) στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες από τις αρχικές μετρήσεις κατά τη διάγνωση (T0).

2.2.5.3 Διαφορά πρωινής και βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού

Η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -34 , έως 276 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν 51.5 .

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -35 , έως 62 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν 17.7.

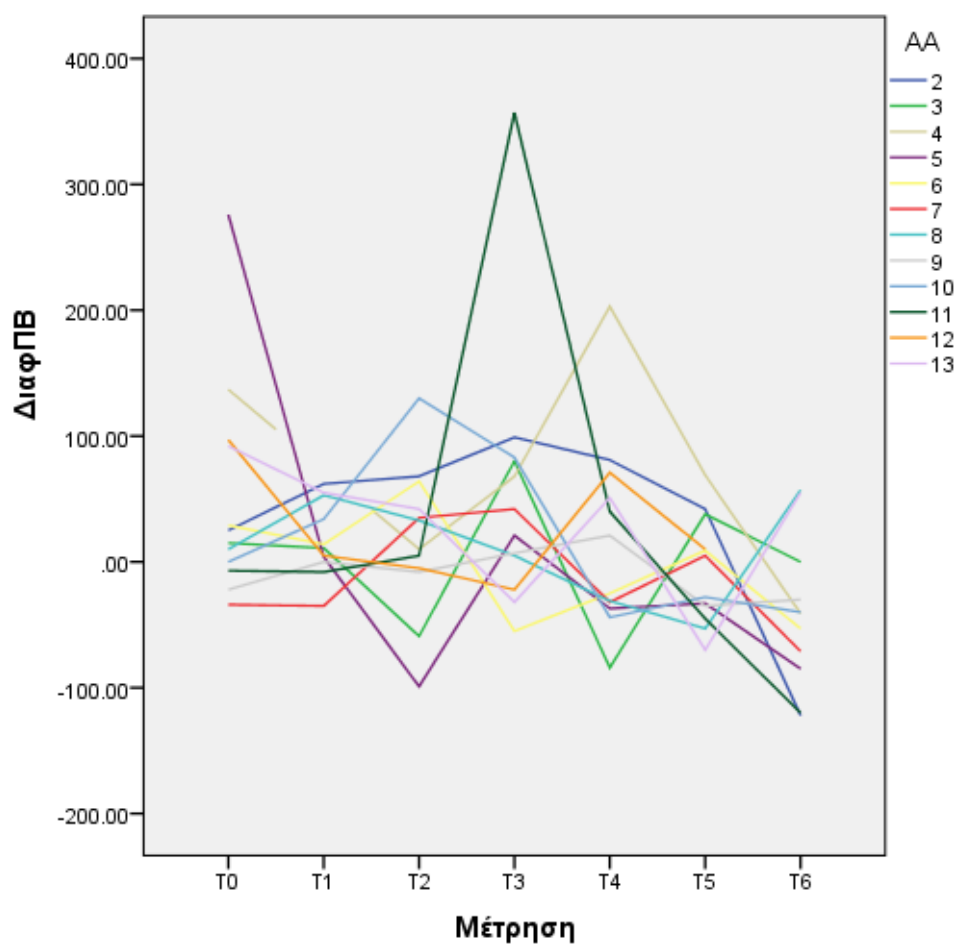
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -99 , έως 130 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν 18.

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -55 , έως 357 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν 54.4 .

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -84 , έως 203 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν 17.8.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -70 , έως 69 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -7.6.

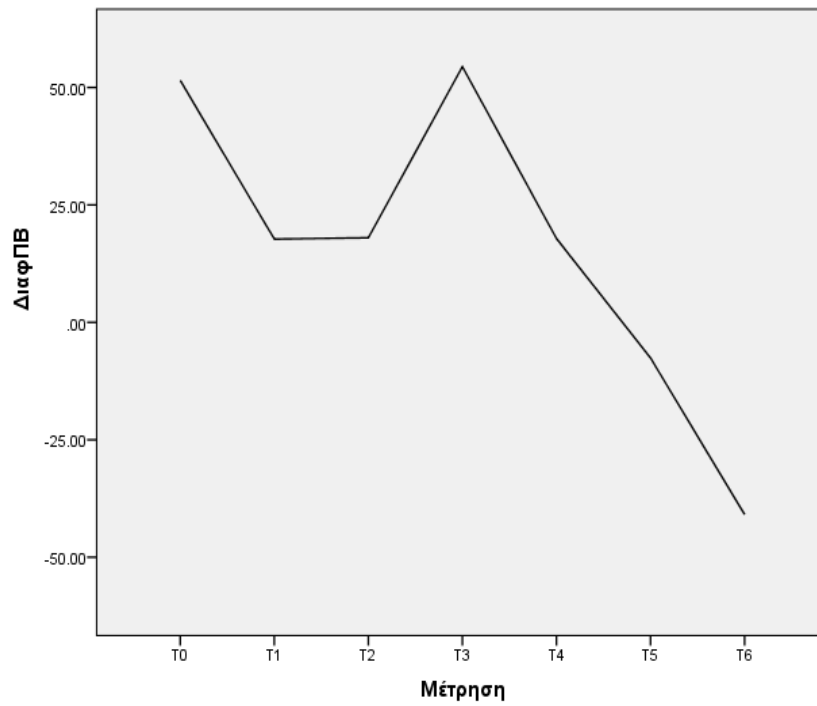
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -122 , έως 57 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -40.9.



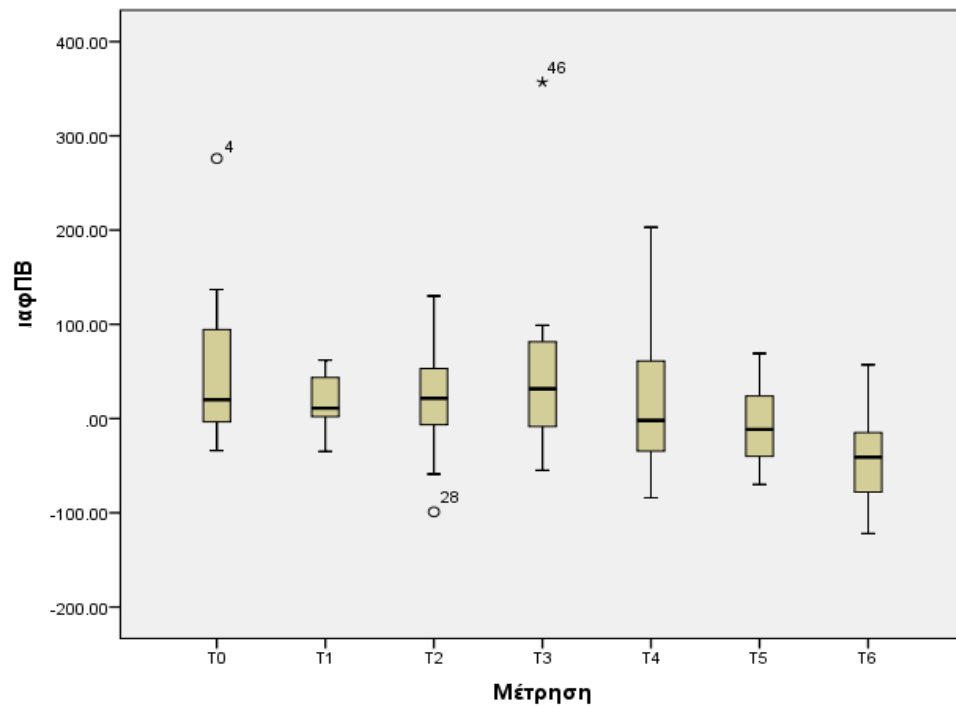
Διαφορά συγκέντρωσης πρωτεΐνης και βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Διαφορά μέσης συγκέντρωσης πρωτεΐνης και βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

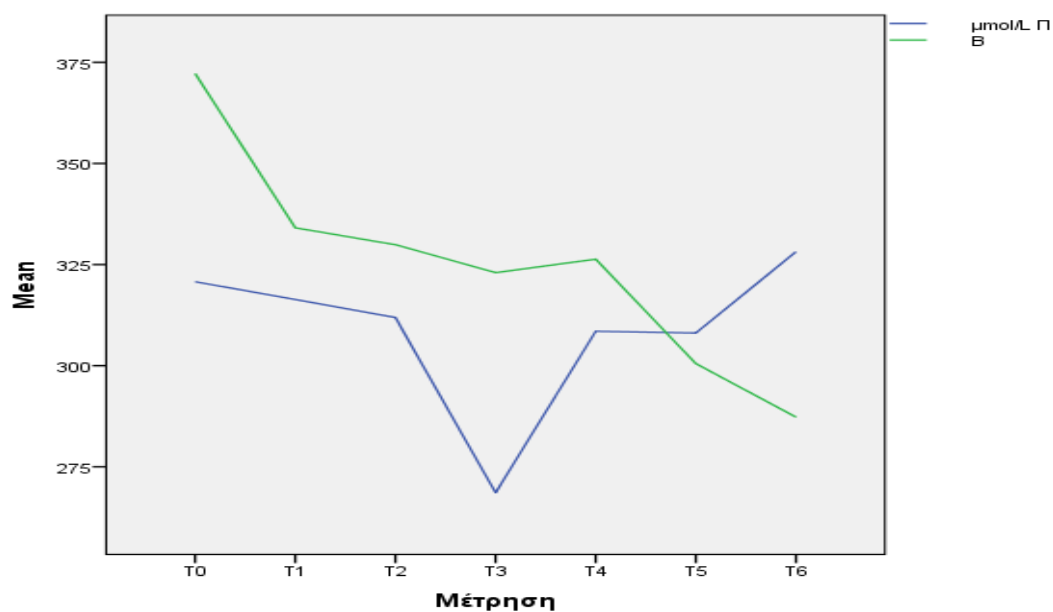
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΟΑΙ ΔιαφΠΒ0	12	-34	276	51.50	87.631
ΟΑΙ ΔιαφΠΒ1	11	-35	62	17.73	30.040
ΟΑΙ ΔιαφΠΒ2	12	-99	130	18.00	59.777
ΟΑΙ ΔιαφΠΒ3	12	-55	357	54.42	107.213
ΟΑΙ ΔιαφΠΒ4	12	-84	203	17.83	77.815
ΟΑΙ ΔιαφΠΒ5	12	-70	69	-7.58	42.977
ΟΑΙ ΔιαφΠΒ6	11	-122	57	-40.91	60.336



Διαφορά μέσης συγκέντρωσης πρωτεΐνης και βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Διαφορά συγκέντρωσης πρωτεΐνης και βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών



Μέση συγκέντρωση πρωινής και βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις διαφοράς πρωινής και βραδινής Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.401	-	-	-	-	-
T2	0.401	0.997	-	-	-	-
T3	0.997	0.401	0.401	-	-	-
T4	0.401	0.997	0.997	0.401	-	-
T5	0.174	0.492	0.492	0.174	0.492	-
T6	0.029	0.174	0.174	0.029	0.174	0.401

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων. Συγκεκριμένα, οι χαμηλότερες τιμές Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών παρατηρήθηκαν κατά την τελευταία αιμοληψία, στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες από τις μετρήσεις τόσο κατά τη διάγνωση (T0) όσο και κατά το μέσον της θεραπείας σταθεροποίησης (T3).

2.2.6 Ολική Οξειδωτική Ικανότητα Ορού

2.2.6.1 Συγκέντρωση πρωινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας Ορού

Η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 247 $\mu\text{mol/L}$, έως 1124 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 913.3 $\mu\text{mol/L}$.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 $\mu\text{mol/L}$, έως 1068 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 161.2 $\mu\text{mol/L}$.

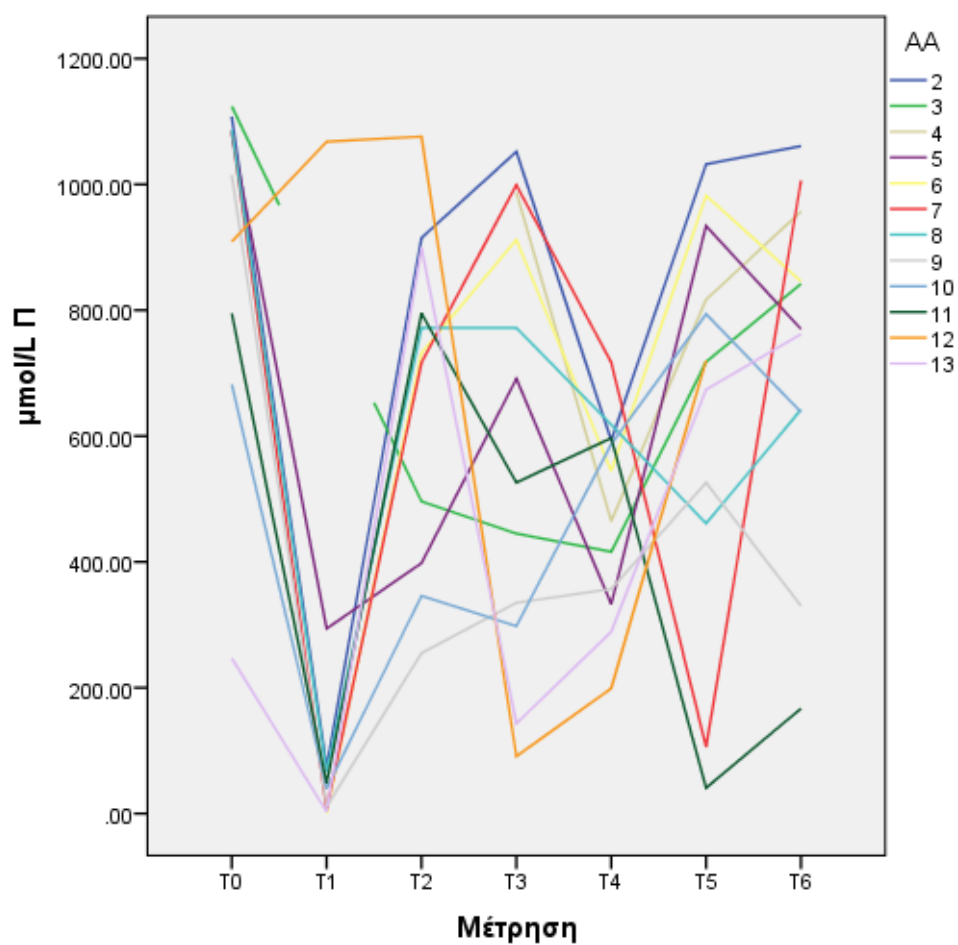
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 255 $\mu\text{mol/L}$, έως 1076 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 672.8 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 91 $\mu\text{mol/L}$, έως 1052 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 604.2 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 199 $\mu\text{mol/L}$, έως 717 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 476.3 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 41 $\mu\text{mol/L}$, έως 1032 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 650.4 $\mu\text{mol/L}$.

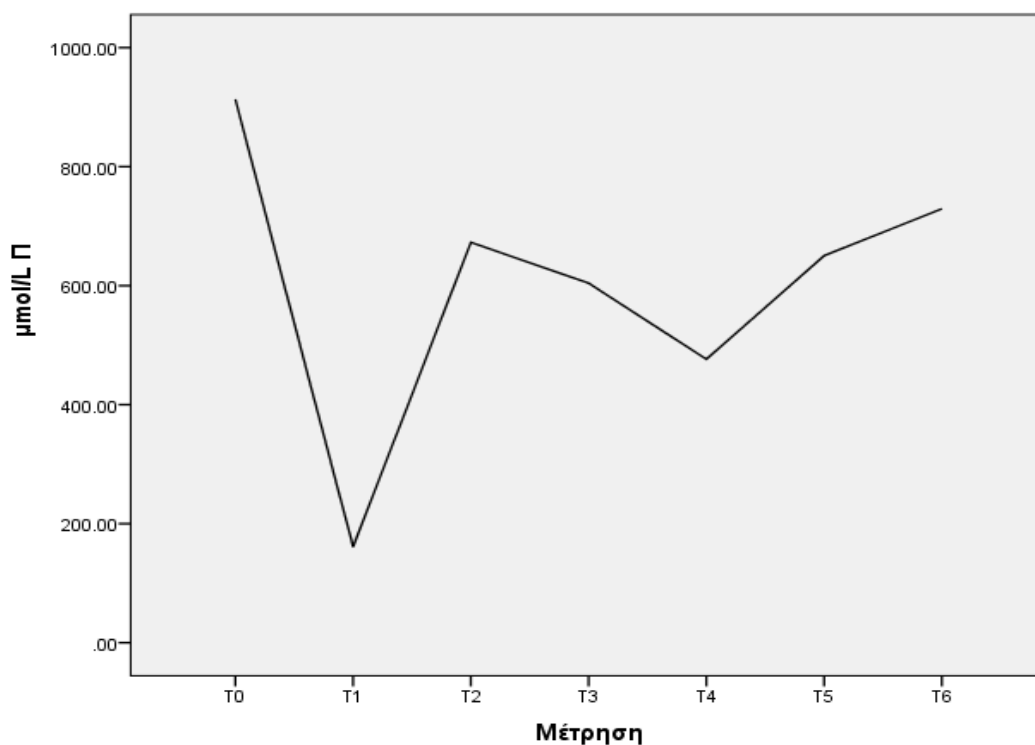
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η πρωινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 167 $\mu\text{mol/L}$, έως 1061 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το πρωί ήταν 729.2 $\mu\text{mol/L}$.



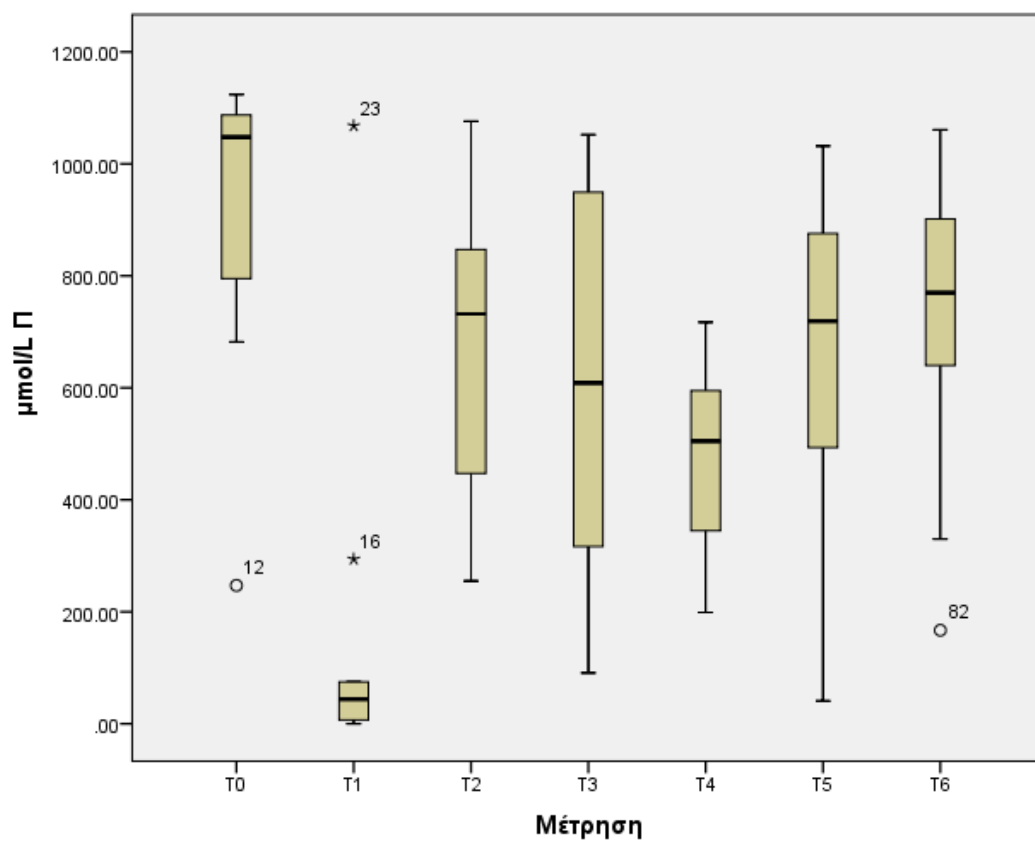
Συγκέντρωση πρωτεΐνης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Μέση συγκέντρωση πρωτεΐνης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΟΟΙ μmol/L T0Π	10	247	1124	913.30	277.266
ΟΟΙ T1Π	10	0	1068	161.20	330.197
ΟΟΙ T2Π	11	255	1076	672.82	262.823
ΟΟΙ T3Π	12	91	1052	604.25	344.717
ΟΟΙ T4Π	12	199	717	476.33	157.735
ΟΟΙ T5Π	12	41	1032	650.42	318.154
ΟΟΙ T6Π	11	167	1061	729.18	275.510



Μέση συγκέντρωση πρωτεΐνης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση πρωτεΐνης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις πρωινών τιμών Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.0000026	-	-	-	-	-
T2	0.11171	0.00078	-	-	-	-
T3	0.03656	0.00229	0.66251	-	-	-
T4	0.00229	0.03656	0.18288	0.38832	-	-
T5	0.07946	0.00083	0.85181	0.72867	0.21810	-
T6	0.21810	0.00023	0.71360	0.39282	0.07946	0.63233

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών. Συγκεκριμένα, οι υψηλότερες τιμές πρωινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας Ορού παρατηρήθηκαν κατά την αρχική αιμοληψία στη διάγνωση της νόσου, στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες από τις χρονικές στιγμές T1 (ημέρα 33^η), T3 (μέσον της θεραπείας σταθεροποίησης) και T4 (έναρξη θεραπείας επανεφόδου). Επίσης, οι χαμηλότερες μετρήσεις πρωινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού παρατηρήθηκαν κατά τη δεύτερη μέτρηση, ημέρα 33η (T1), στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες από όλες τις υπόλοιπες μετρήσεις.

2.2.6.2 Συγκέντρωση βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας Ορού

Η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 107 $\mu\text{mol/L}$, έως 1136 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 913.3 $\mu\text{mol/L}$.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 6 $\mu\text{mol/L}$, έως 197 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 49.3 $\mu\text{mol/L}$.

Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 77 $\mu\text{mol/L}$, έως 1005 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 486.3 $\mu\text{mol/L}$.

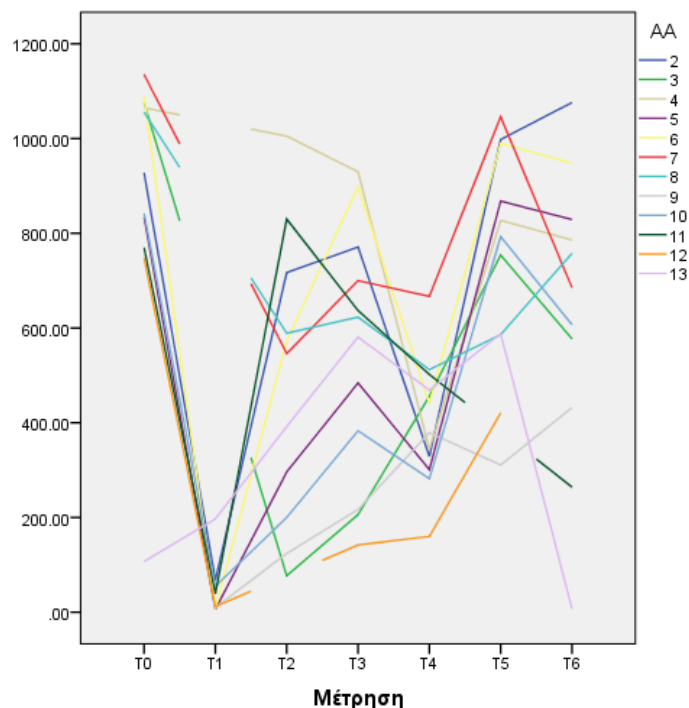
Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 142 $\mu\text{mol/L}$, έως

930 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 547.7 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 160 $\mu\text{mol/L}$, έως 667 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 403.5 $\mu\text{mol/L}$.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 311 $\mu\text{mol/L}$, έως 1046 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 743.8 $\mu\text{mol/L}$.

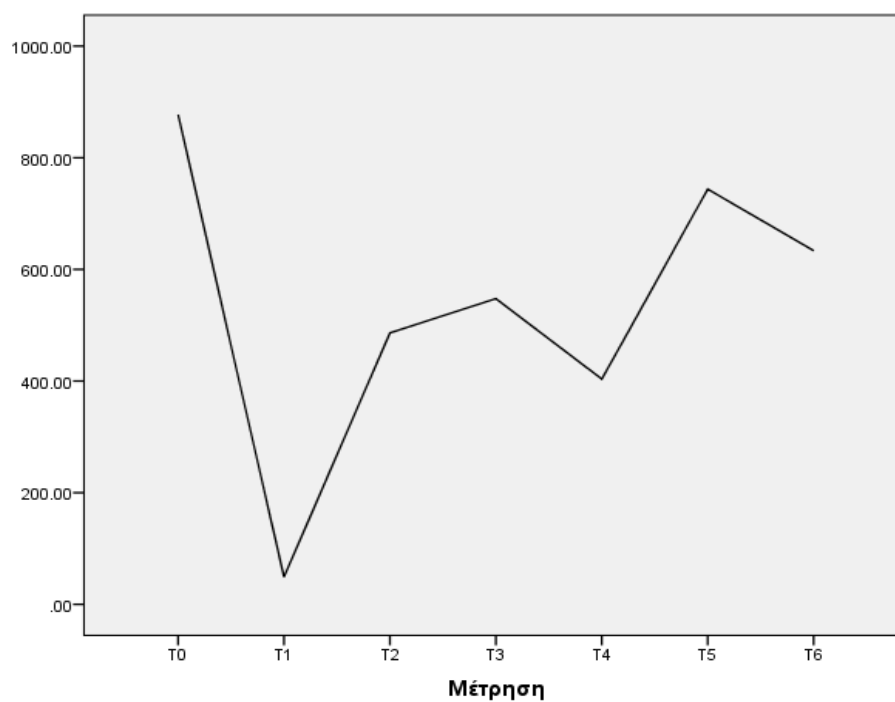
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η βραδινή συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας του ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 7 $\mu\text{mol/L}$, έως 1076 $\mu\text{mol/L}$ μέγιστη τιμή. Μέση συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού το βράδυ ήταν 633.5 $\mu\text{mol/L}$.



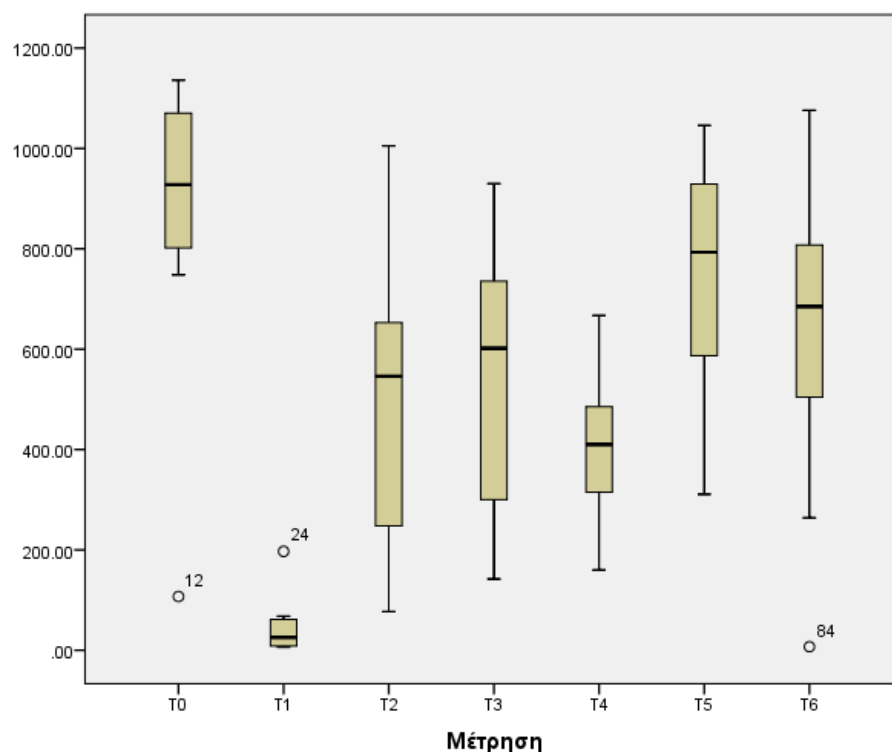
Συγκέντρωση βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ($\mu\text{mol/L}$) ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Μέση συγκέντρωση βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΟΟΙ $\mu\text{mol/L}$ T0B	11	107	1136	877.36	290.805
ΟΟΙ T1B	8	6	197	49.25	64.258
ΟΟΙ T2B	11	77	1005	486.27	297.975
ΟΟΙ T3B	12	142	930	547.67	266.044
ΟΟΙ T4B	12	160	667	403.50	132.669
ΟΟΙ T5B	11	311	1046	743.82	241.272
ΟΟΙ T6B	11	7	1076	633.55	307.876



Μέση συγκέντρωση βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ($\mu\text{mol/L}$) κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού (μmol/L) ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις βραδινών τιμών Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.000000014	-	-	-	-	-
T2	0.00133	0.00114	-	-	-	-
T3	0.00519	0.00017	0.55605	-	-	-
T4	0.00011	0.00551	0.44922	0.22210	-	-
T5	0.26188	0.000000814	0.03384	0.09441	0.00428	-
T6	0.04283	0.000023412	0.22210	0.44922	0.04836	0.35217

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων. Συγκεκριμένα, οι υψηλότερες μετρήσεις Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού τη νύχτα παρατηρήθηκαν κατά την αρχική μέτρηση, στη διάγνωση της νόσου, σημαντικά υψηλότερες από τις μετρήσεις στο τέλος της θεραπείας εφόδου (T2), στο μέσον της θεραπείας σταθεροποίησης (T3), στο μέσον της επανεφόδου (T4) και κατά την ολοκλήρωση της επανεφόδου (T6).

Κατά τη χρονική στιγμή T1 (ημέρα 33), παρατηρήθηκαν οι μικρότερες τιμές Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού τη νύχτα, σημαντικά χαμηλότερες από όλες τις άλλες χρονικές στιγμές.

Κατά τη χρονική στιγμή T5 (μέσον επανεφόδου), παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού τη νύχτα, σημαντικά υψηλότερες από τις μετρήσεις T1 (ημέρα 33), T2 (τέλος εφόδου), και T4 (έναρξη επανεφόδου).

Κατά τη χρονική στιγμή T6 (τέλος επανεφόδου), παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού τη νύχτα, σημαντικά υψηλότερες από τις μετρήσεις T1 (ημέρα 33) και T4 (έναρξη επανεφόδου).

2.2.6.3 Διαφορά πρωινής και βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας Ορού

Η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης της Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -247 , έως 160 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -69.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -97 , έως 32 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -16.29 .

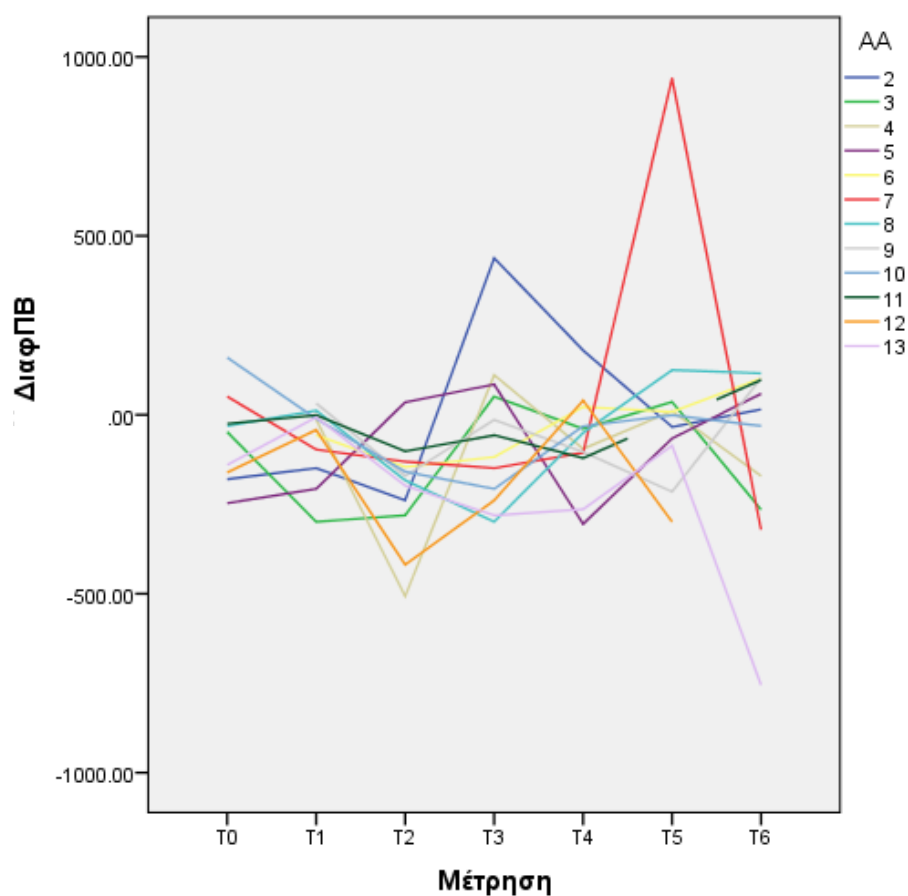
Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή --507 , έως 35 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -198.1.

Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -299 , έως 438 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -56.6.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -305 , έως 180 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -72.8.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -299 , έως 940 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν 38.

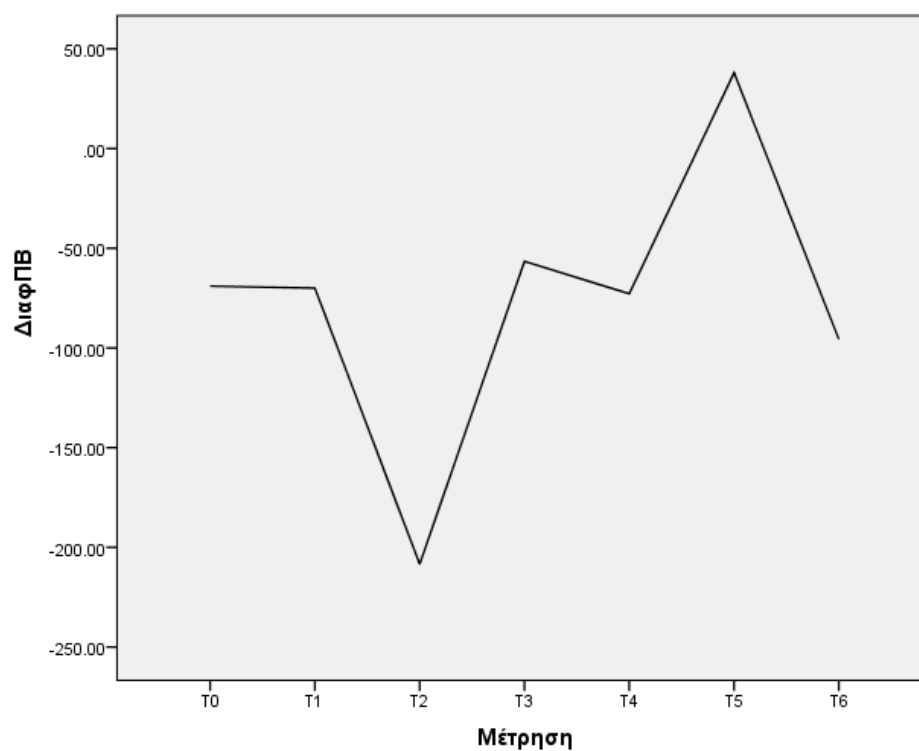
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, η διαφορά συγκέντρωση της πρωινής και βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή -755 , έως 116 μέγιστη διαφορά. Μέση διαφορά συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού πρωί-βράδυ ήταν -95.6.



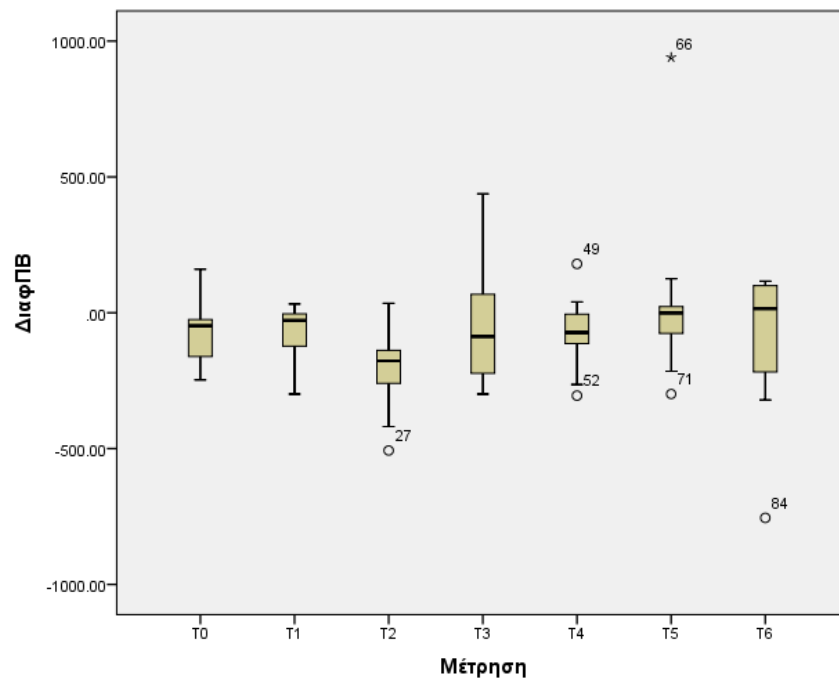
Διαφορά συγκέντρωσης πρωινής και βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Διαφορά συγκέντρωσης πρωινής και βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

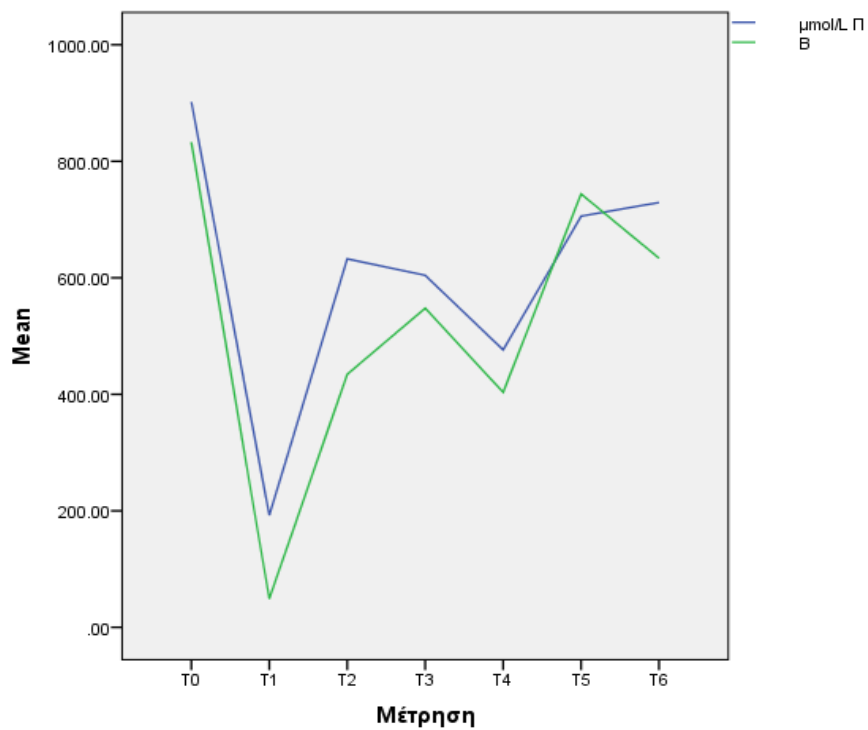
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΟΟΙ ΔιαφΠΒ0	9	-247	160	-69.00	126.576
ΟΟΙ ΔιαφΠΒ1	7	-97	32	-16.29	42.141
ΟΟΙ ΔιαφΠΒ2	10	-507	35	-198.10	155.454
ΟΟΙ ΔιαφΠΒ3	12	-299	438	-56.58	209.648
ΟΟΙ ΔιαφΠΒ4	12	-305	180	-72.83	129.443
ΟΟΙ ΔιαφΠΒ5	11	-299	940	38.00	321.455
ΟΟΙ ΔιαφΠΒ6	11	-755	116	-95.64	268.377



Διαφορά μέσης συγκέντρωσης πρωινής και βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Διαφορά συγκέντρωσης πρωτεΐνης και βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών



Συγκέντρωση πρωτεΐνης και βραδινής Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις διαφοράς συγκέντρωσης πρωινών και βραδινών τιμών Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.99	-	-	-	-	-
T2	0.43	0.43	-	-	-	-
T3	0.99	0.99	0.43	-	-	-
T4	0.99	0.99	0.43	0.99	-	-
T5	0.50	0.47	0.09	0.50	0.47	-
T6	0.99	0.99	0.47	0.99	0.99	0.43

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη διαφορά πρωινών και βραδινών τιμών Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές.

2.2.7 Λόγος Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα Ορού το πρωί

Ο λόγος της συγκέντρωσης της πρωινής Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κατά τη διάγνωση κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.8 , έως 28.4 μέγιστη τιμή λόγου. Μέση τιμή του λόγου πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ήταν 5.1.

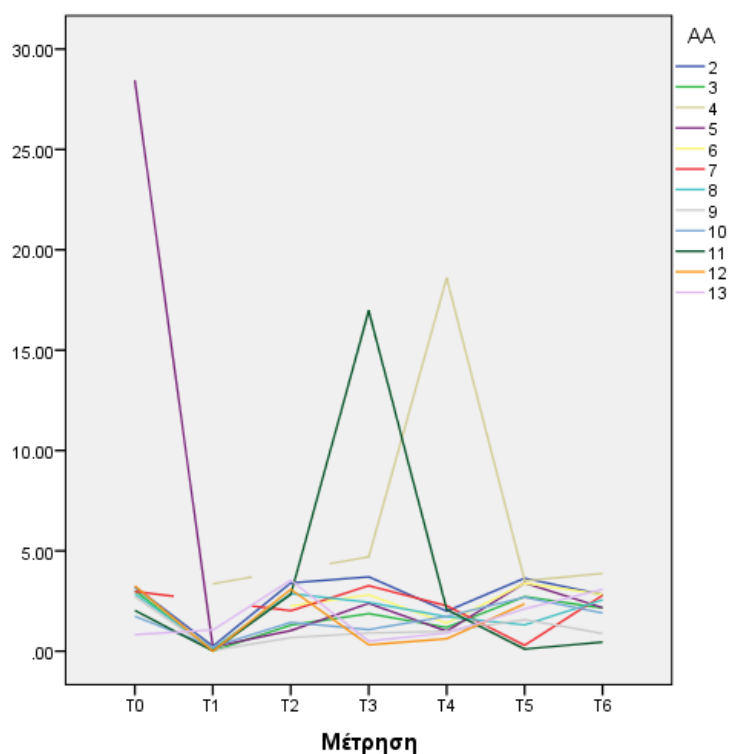
Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), ο λόγος της πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 3.4 μέγιστη. Μέση τιμή λόγου Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το πρωί ήταν 0.52.

Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, ο λόγος πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.7 , έως 3.5 μέγιστη. Μέση τιμή του λόγου της πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ήταν 2.2. Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, ο λόγος της πρωινής συγκέντρωσης της Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.3 , έως 17 μέγιστη. Μέση τιμή του λόγου πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής και Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας ορού ήταν 3.4.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, ο λόγος της πρωινής συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.6 , έως 18.6 μέγιστη. Μέση τιμή του λόγου της πρωινής συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ήταν 2.9.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, ο λόγος της πρωινής συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.1 , έως 3.6 μέγιστη. Μέση τιμή του λόγου της πρωινής συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ήταν 2.2.

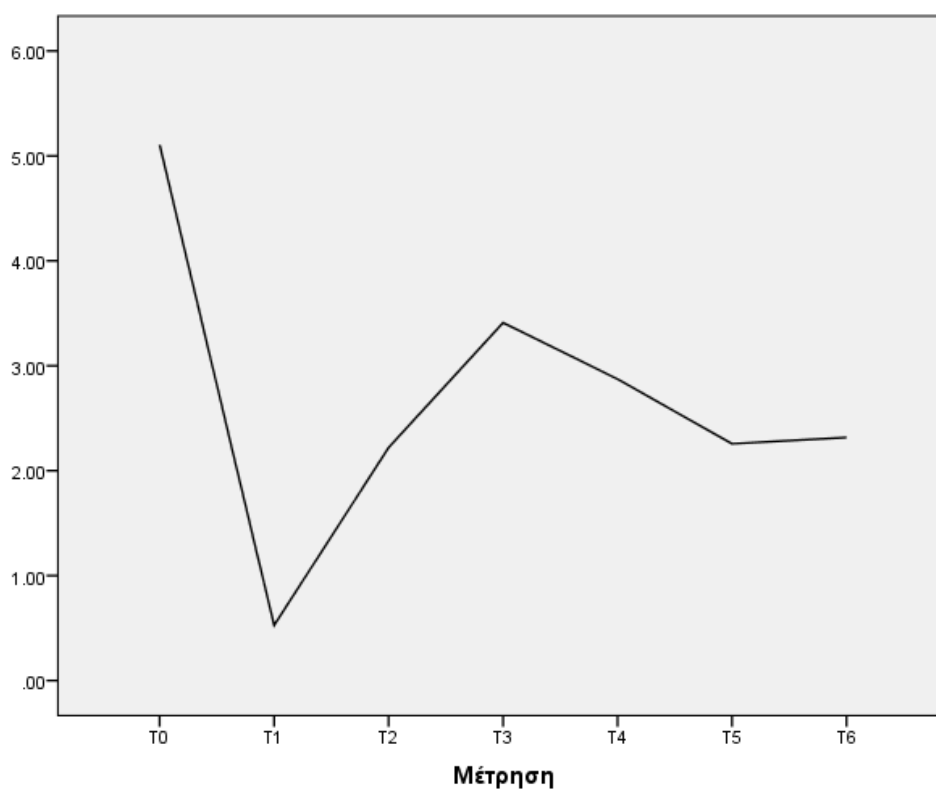
Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, ο λόγος της πρωινής συγκέντρωση της Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.45 , έως 3.9 μέγιστη διαφορά. Μέση τιμή του λόγου της πρωινής συγκέντρωση Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ήταν 2.3.



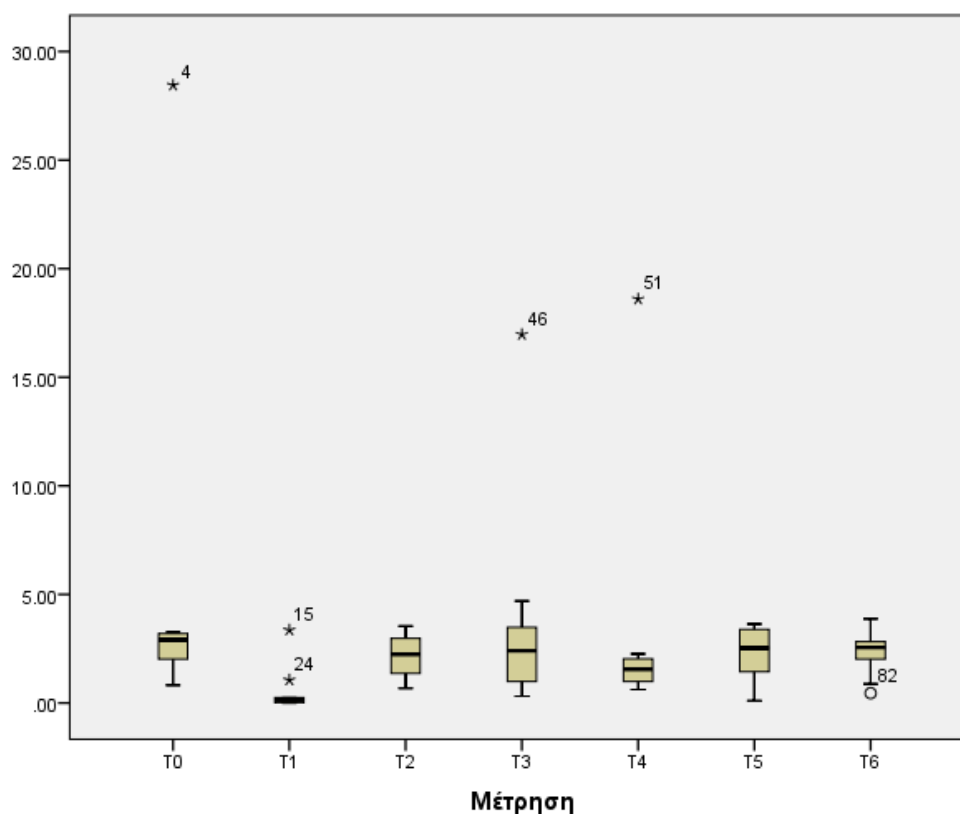
Λόγος πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητας ορού ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Λόγος πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OOI vs OAI 0Π	10	.8	28.4	5.105	8.2377
OOI vs OAI 1Π	10	.0	3.4	.527	1.0431
OOI vs OAI 2Π	11	.7	3.5	2.220	.9990
OOI vs OAI 3Π	12	.3	17.0	3.411	4.4731
OOI vs OAI 4Π	12	.6	18.6	2.873	4.9800
OOI vs OAI 5Π	12	.1	3.6	2.257	1.2178
OOI vs OAI 6Π	11	.45	3.87	2.3171	.97793



Λόγος πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Λόγος πρωινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις του λόγου των πρωινών μετρήσεων Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.0064	-	-	-	-	-
T2	0.6246	0.0064	-	-	-	-
T3	0.8080	0.0064	1.000	-	-	-
T4	0.0507	0.0070	0.3164	0.5575	-	-
T5	0.8154	0.0064	1.000	1.000	0.3164	-
T6	0.5575	0.0064	1.000	1.000	0.2080	1.000

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του λόγου ΟΟΙ προς ΟΑΙ το πρωί κατά τη χρονική στιγμή T1 (ημέρα 33), με τιμές στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες μετρήσεις.

2.2.8 Λόγος βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα Ορού

Ο λόγος της συγκέντρωσης της Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ, κατά τη διάγνωση, κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.3 , έως 3.4 μέγιστη. Μέση τιμή λόγου συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ήταν 2.36.

Μετά την ολοκλήρωση της 1^{ης} φάσης εφόδου (ημέρα 33^η), ο λόγος της συγκέντρωσης της βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 0.6 μέγιστη. Μέση τιμή λόγου συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ήταν 0.14.

Μετά την ολοκλήρωση της 2^{ης} φάσης εφόδου και προ έναρξης της φάσης σταθεροποίησης, ο λόγος της συγκέντρωσης της βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.2 , έως 3.8 μέγιστη. Μέση τιμή λόγου συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ήταν 1.55.

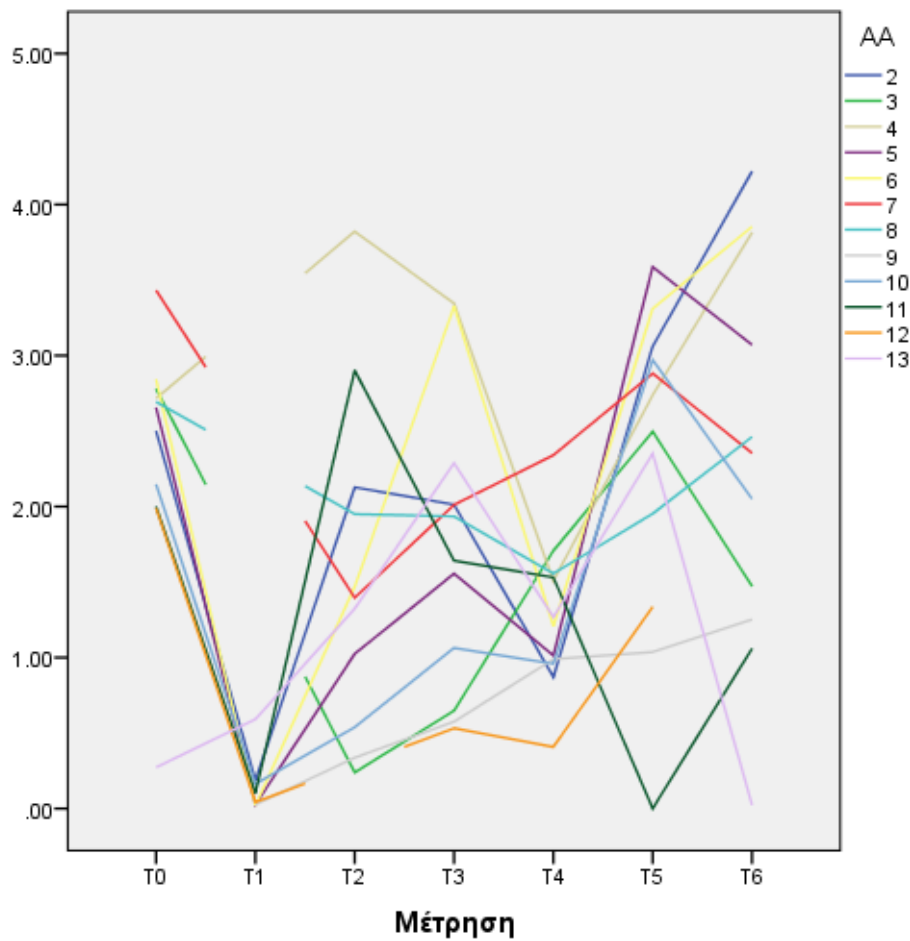
Κατά το μέσον της φάσης σταθεροποίησης, ο λόγος της συγκέντρωσης της βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.5 , έως 3.3 μέγιστη. Μέση τιμή λόγου συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ήταν 1.74.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης σταθεροποίησης και προ έναρξης της επανεφόδου, ο λόγος της συγκέντρωσης της βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0.4 , έως 2.3 μέγιστη. Μέση τιμή λόγου συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ήταν 1.28.

Κατά το μέσον της φάσης επανεφόδου, ο λόγος της συγκέντρωσης της βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 3.6 μέγιστη διαφορά. Μέση τιμή λόγου συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ήταν 2.31.

Κατά την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου, ο λόγος της συγκέντρωσης της βραδινής μέτρησης Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού των ασθενών

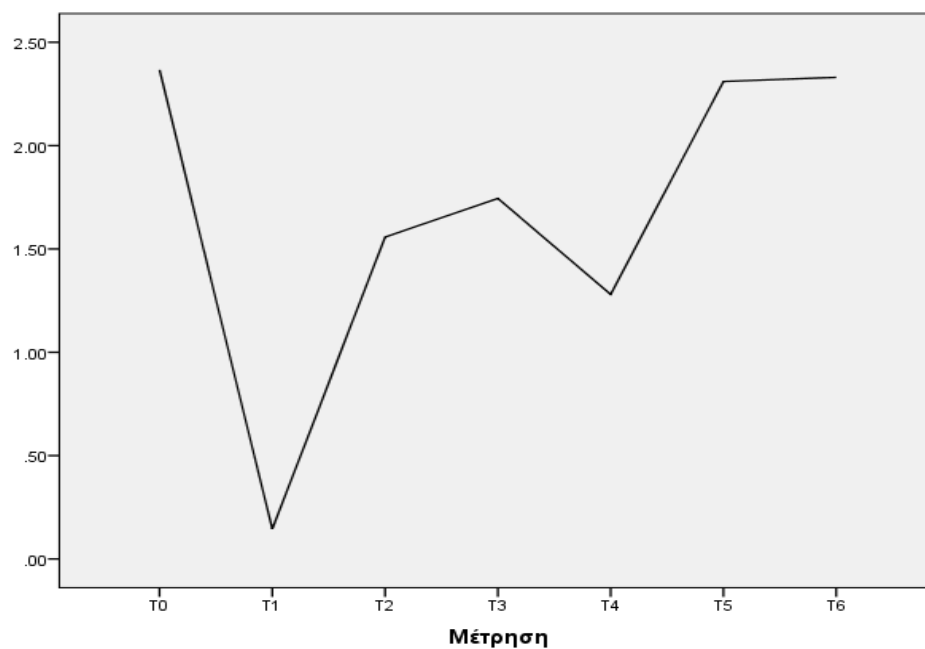
κυμάνθηκε από ελάχιστη τιμή 0 , έως 4.2 μέγιστη. Μέση τιμή λόγου συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ήταν 2.33.



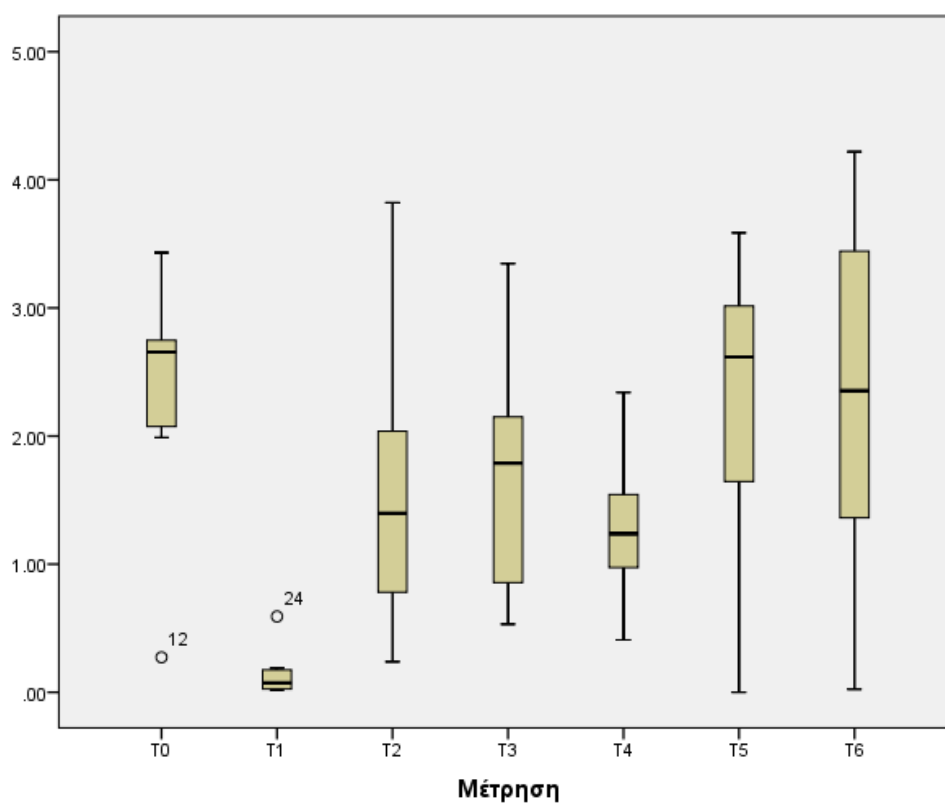
Λόγος βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας ορού προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητας ορού ανά ασθενή κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης

Λόγος βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

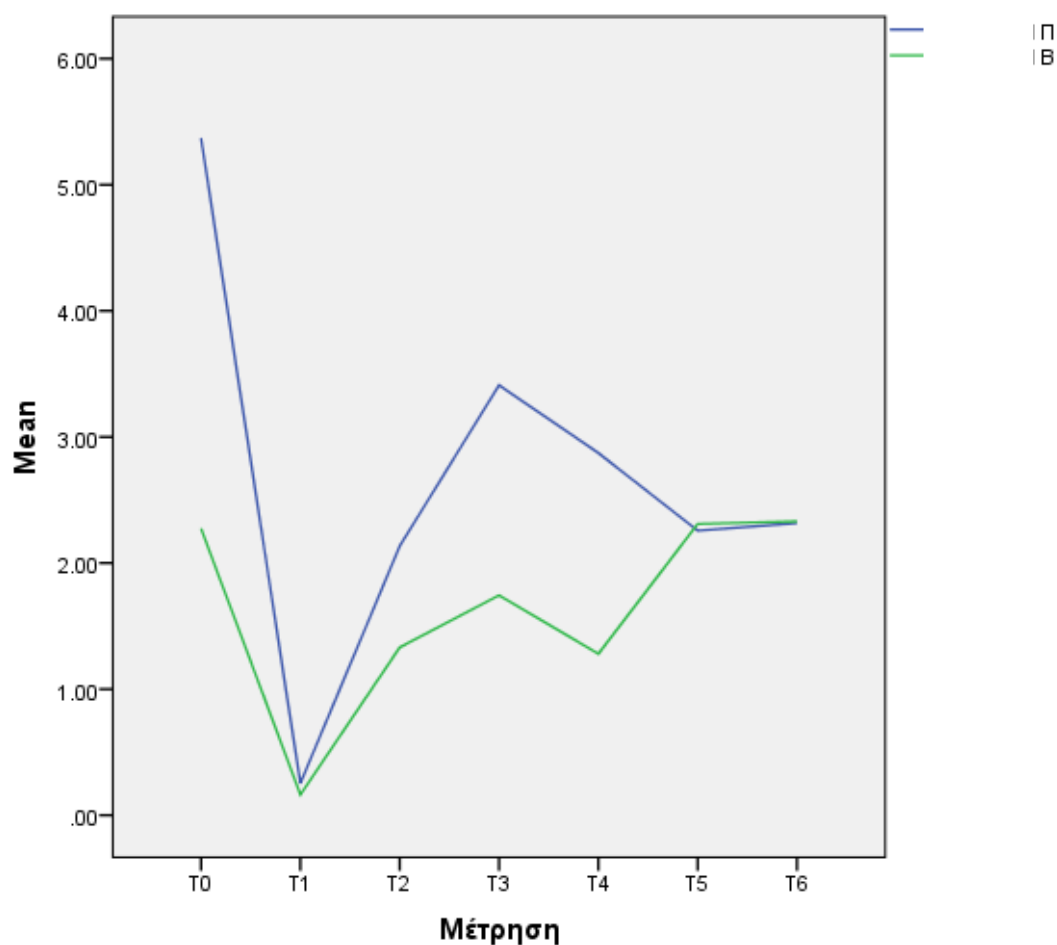
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OOI vs OAI 0B	11	.3	3.4	2.367	.8108
OOI vs OAI 1B	8	.0	.6	.145	.1919
OOI vs OAI 2B	11	.2	3.8	1.557	1.0977
OOI vs OAI 3B	12	.5	3.3	1.745	.9576
OOI vs OAI 4B	12	.4	2.3	1.280	.4945
OOI vs OAI 5B	12	.0	3.6	2.310	1.0536
OOI vs OAI 6B	11	.0	4.2	2.330	1.3257



Λόγος μέσης βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών



Λόγος βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ανά χρονική στιγμή παρακολούθησης των ασθενών



Λόγος πρωινής (OOI vs OAI Π) και βραδινής (OOI vs OAI Β) συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού κατά τις 7 χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

Συγκρίσεις του λόγου της βραδινής συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού ανάμεσα στις χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
T1	0.000027	-	-	-	-	-
T2	0.0978	0.0076	-	-	-	-
T3	0.1876	0.0020	0.7391	-	-	-
T4	0.0230	0.0230	0.5937	0.3000	-	-
T5	0.9597	0.000027	0.1019	0.2010	0.0230	-
T6	0.9597	0.000027	0.1019	0.2010	0.0230	0.9597

P value adjustment method: Benjamini - Hochberg (FDR)

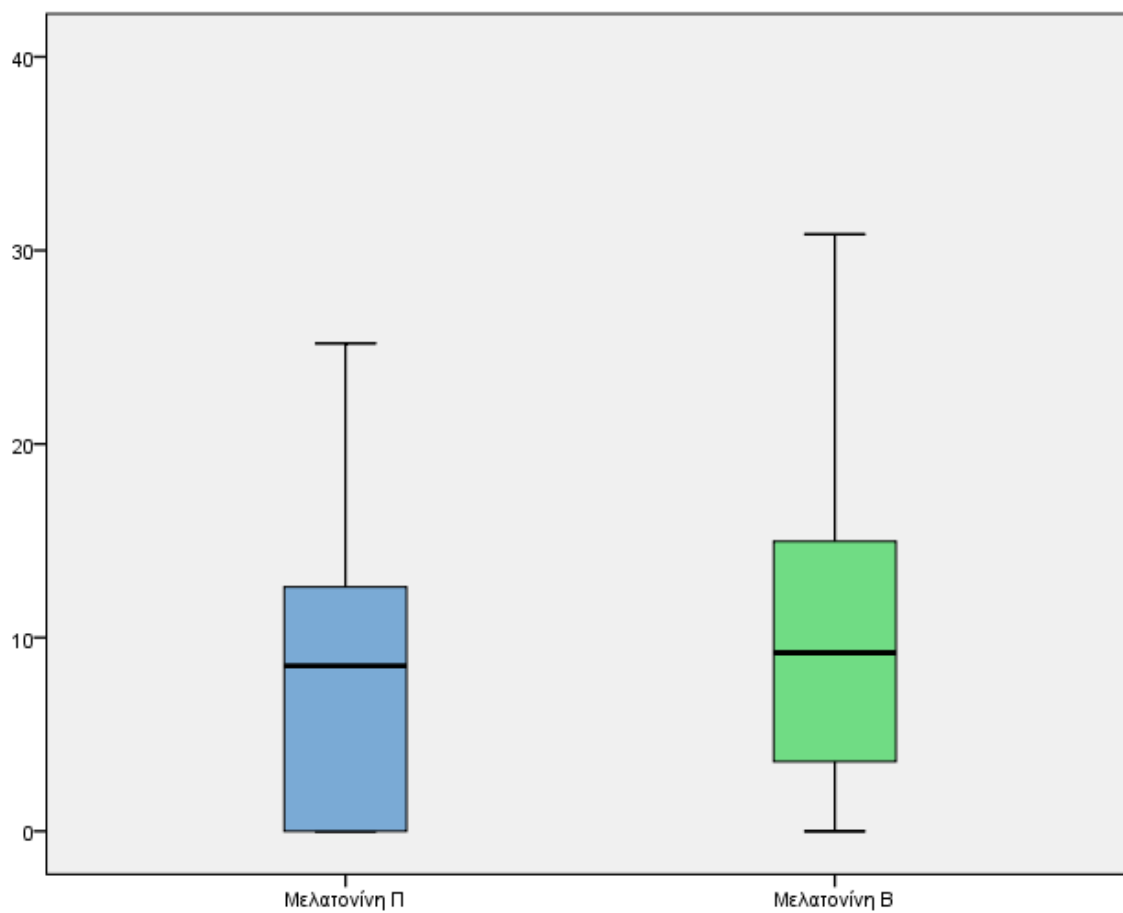
Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις τιμές του λόγου Ολικής Οξειδωτικής Ικανότητας προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού τη νύχτα. Συγκεκριμένα, οι χαμηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν κατά τη χρονική στιγμή T1 (ημέρα 33), σημαντικά χαμηλότερες από όλες τις υπόλοιπες μετρήσεις. Μειωμένες τιμές παρατηρήθηκαν επίσης κατά τη χρονική στιγμή T4 (έναρξη επανεφόδου), σημαντικά χαμηλότερες από τις μετρήσεις T5 (μέσον επανεφόδου) και T6 (ολοκλήρωση επανεφόδου).

2.2.9 Συσχέτιση τιμών μελατονίνης με Ολική Οξειδωτική και Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού.

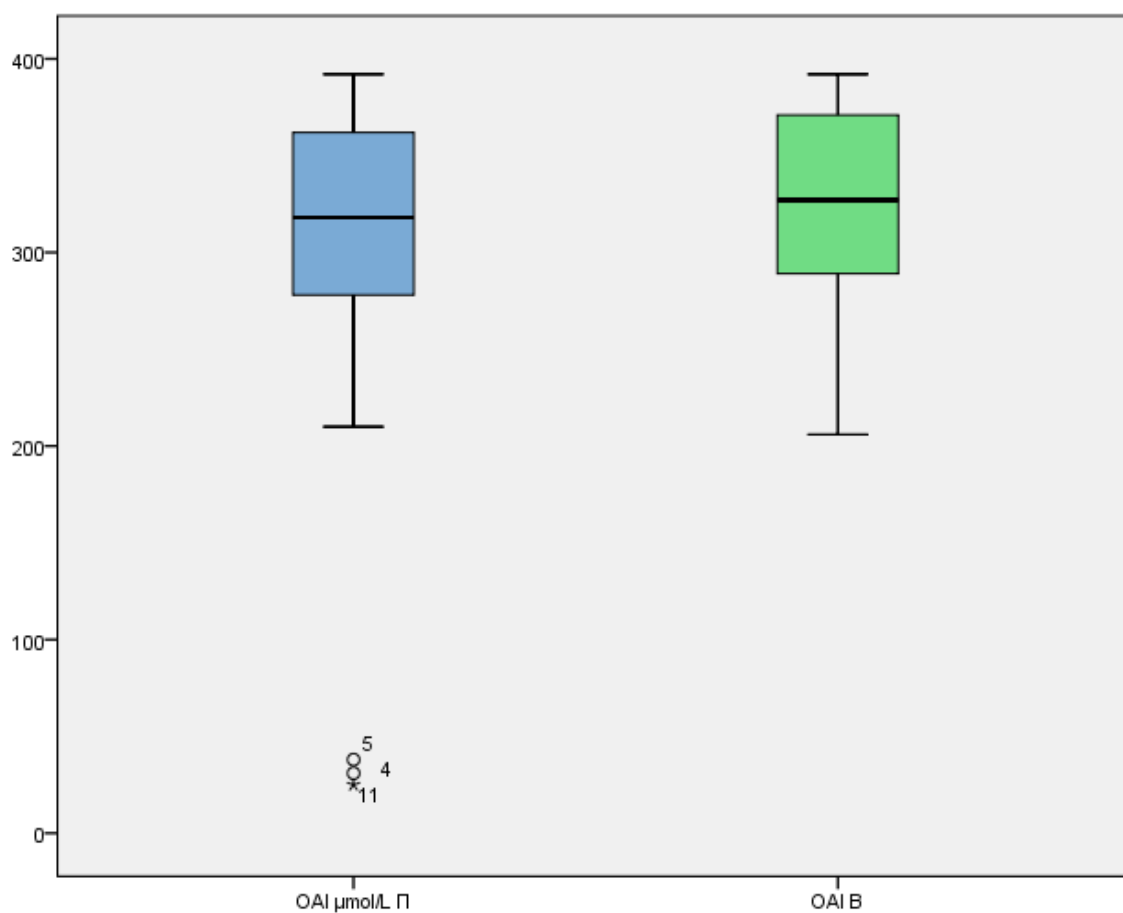
	Mean	N	Std. Deviation
Μελατονίνη Π	8.1004	76	6.19391
Μελατονίνη Β	9.7220	76	7.39133
ΟΑΙ $\mu\text{mol/L}$ Π	308.59	82	72.449
ΟΑΙ Β $\mu\text{mol/L}$	325.1098	82	49.34635
ΟΟΙ Π $\mu\text{mol/L}$	612.7945	73	329.56937
ΟΟΙ Β $\mu\text{mol/L}$	531.5068	73	321.75811

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφοροποιήσεις των τιμών των παραμέτρων μεταξύ των πρωϊνών και βραδινών αιμοληψιών. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της μελατονίνης βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα κατά τις βραδινές αιμοληψίες ($p < 0.05$), ενώ οι μετρήσεις της ΟΟΙ ήταν σημαντικά υψηλότερες το πρωί ($p < 0.001$). Αν και οι βραδινές τιμές της ΟΑΙ βρέθηκαν επίσης αυξημένες σε σχέση με τα αποτελέσματα των πρωινών αιμοληψιών, η διαφορά δεν εντοπίστηκε ως στατιστικώς σημαντική ($p = 0.1$).

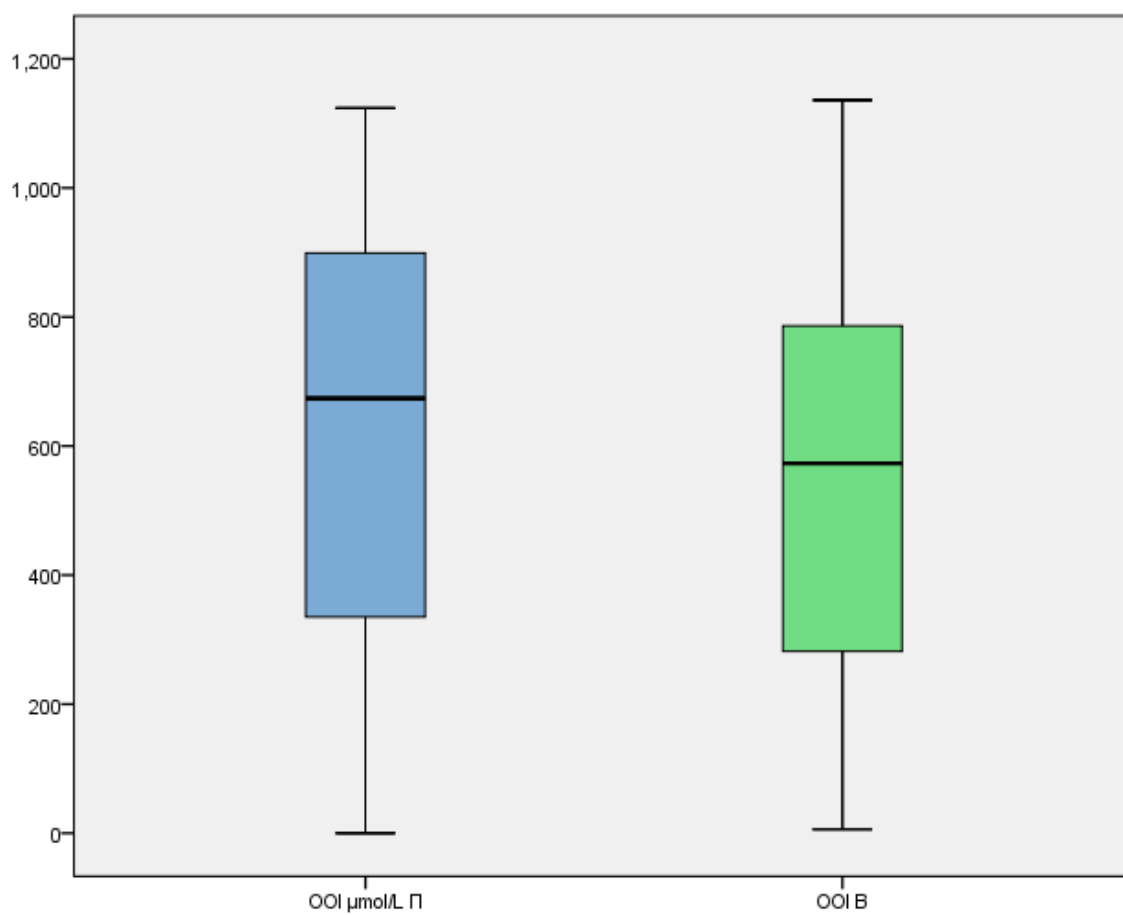
Σύγκριση Συγκέντρωσης Μελατονίνης Ορού κατά τις πρωϊνές και βραδινές αιμοληψίες.



Σύγκριση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού κατά τις πρωινές και βραδινές αιμοληψίες.



Σύγκριση ΟλικήςΟξειδωτικής Ικανότητας Ορού κατά τις πρωϊνές και βραδινές αιμοληψίες.



2.2.10 Μη παραμετρικές συσχετίσεις

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις πρωινές και βραδινές τιμές **μελατονίνης** ($r=0.63$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις βραδινές τιμές **μελατονίνης** και στη διαφορά πρωινών και βραδινών τιμών μελατονίνης ($r=0.4$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή της πρωινής **μελατονίνης** και στο λόγο της Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ($r=0.23$, $p<0.05$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού** το πρωί με την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού το βράδυ ($r=0.36$, $p=0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού** το πρωί με τη διαφορά Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας Ορού πρωί και βράδυ ($r= -0.6$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού** το βράδυ με τη διαφορά Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητα του ορού πρωί και βράδυ ($r=0.48$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού** το βράδυ και στην τιμή της CRP ($r=0.3$, $p<0.005$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού** το βράδυ και στην τιμή της LDH ($r=0.25$, $p=0.023$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Οξειδωτική Ικανότητα ορού** το πρωί με την Ολική Οξειδωτική Ικανότητα του ορού το βράδυ ($r=0.74$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Οξειδωτική Ικανότητα ορού** το πρωί με το λόγο Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού το βράδυ ($r=0.72$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Οξειδωτική Ικανότητα ορού** το πρωί και στην τιμή της LDH ($r=0.23$, $p=0.04$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Οξειδωτική Ικανότητα ορού** το βράδυ και στην τιμή της LDH ($r=0.35$, $p=0.002$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην **Ολική Οξειδωτική Ικανότητα ορού** το βράδυ με το λόγο Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού το πρωί ($r=0.7$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο **Λόγο Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού** το πρωί με το λόγο Ολικής Οξειδωτικής προς Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού το βράδυ ($r=0.7$, $p<0.001$)

✚ Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή της **LDH** και στην τιμή της CRP ($r=0.4$, $p<0.001$)

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Στο μεγαλύτερο ποσοστό της (70%) προέρχεται από Β πρόδρομα κύτταρα¹.

Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με ΟΛΛ έχουν αυξηθεί σημαντικά από το 1977 έως το 2001. Συγκεκριμένα, η πενταετής επιβίωση έχει αυξηθεί από 68% (1977-1981) σε 86% (1977-2001). Η εντυπωσιακή αυτή αύξηση των ποσοστών επιβίωσης οφείλεται στην βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών, που έχει επιτευχθεί μέσω της συστηματικής τους αντιμετώπισης στα πλαίσια πολυκεντρικών διεθνών μελετών⁴⁻⁶.

Πέρα από τον καθορισμό της διάγνωσης της οξείας λευχαιμίας, είναι απαραίτητο να γίνει ο διαχωρισμός των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου για τη βέλτιστη αντιμετώπιση τους. Η κατάταξη σε κατηγορίες κινδύνου καθορίζεται από (1) κλινικά χαρακτηριστικά κατά τη διάγνωση (ηλικία, αριθμός λευκών κυττάρων, το φύλο (σε ορισμένα πρωτόκολλα)) , (2) κυτταρογενετικές (ή μοριακές ανωμαλίες) , και (3) ανταπόκριση στη θεραπεία (ελάχιστη υπολειμματική νόσος) . Οι εργαστηριακές μέθοδοι στοχεύουν στα 2 τελευταία.

Η μορφολογία των βλαστών, ο ανοσοφαινότυπος και οι κυτταρογενετικές αναλύσεις αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση και κατάταξη σε ομάδες κινδύνου των ασθενών που πάσχουν από ΟΛΛ.

Είναι εκπληκτικός ο ρυθμός με τον οποίο ανακαλύπτονται υποκείμενα βιολογικά μονοπάτια που οδηγούν στη λευχαιμογένεση. Τα ευρήματα αυτά οφείλονται κατά μεγάλο μέρος στην εξέλιξη των τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση της δομής των χρωμοσωμάτων, στην χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ικανών να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα στην επιφάνεια των κυττάρων, στην τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA και στην ανάπτυξη γενετικών μοντέλων σε πειραματόζωα.

Είναι γενικά αποδεκτό πως η ΟΛΛ αποτελεί μια ετερογενή νόσο η οποία περιλαμβάνει διακριτούς κλινικούς και βιολογικούς υποτύπους. Πρόσφατα δεδομένα που έχουν προκύψει από τη χρήση τεχνικών ευρείας ανάλυσης γονιδιώματος υποδεικνύουν ότι ορισμένα άτομα μπορεί να έχουν προδιάθεση για την ανάπτυξη ΟΛΛ. Η ΟΛΛ είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία που

απαιτεί την απόκτηση πολλαπλών σωματικών βλαβών. Η αποσαφήνιση των οδών που οδηγούν στη λευχαιμογένεση θα οδηγήσει στην ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων.

Ο κικάρδιο ρυθμός είναι ένας ενδογενής μηχανισμός που αποτελείται από σωρεία αυτό-ελεγχόμενων εκκριτικών ώσεων βιολογικά ενεργών ουσιών με ρυθμό 24ώρου. Γονίδια που ελέγχουν τον κικάρδιο ρυθμό και η μετάφραση των προϊόντων τους σε πρωτεΐνες, αποτελούν τα μοριακά συστατικά που είτε με θετική είτε με αρνητική ανάδραση δημιουργούν και διατηρούν τους κικαρδιους ρυθμούς. Το σύστημα ελέγχου του κικάρδιου ρυθμού που συντονίζεται από τους υπερχιασματικούς πυρήνες του υποθαλάμου (suprachiasmatic nuclei-SCN) ρυθμίζει τους καθημερινούς ρυθμούς συμπεριφοράς, φυσιολογίας καθώς και τον κυτταρικό μεταβολισμό και πολλαπλασιασμό. Η ρύθμιση του κικάρδιου ρυθμού περιλαμβάνει γονίδια που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο⁵³. Ανώμαλη έκφραση των γονιδίων αυτών, ως εκ τούτου, μπορεί να οδηγήσει σε γενετική αστάθεια και επιταχυνόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό με δυνητικά την προώθηση της καρκινογένεσης

Η συμβολή της διαταραχής του άξονα που ελέγχει τη διατήρηση του κικάρδιου ρυθμού στη διαδικασία της καρκινογένεσης έχει υποτεθεί βάση επιδημιολογικών και πειραματικών δεδομένων⁴⁹⁻⁵². Διαταραχή του συστήματος αυτού σχετίζεται με πτωχή επιβίωση σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Αυξημένα ποσοστά καρκίνου έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς που εργάζονται με βάρδιες και σε αεροσυνοδούς⁴⁸.

Η ορμόνη η οποία παίζει πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση και διατήρηση του κικάρδιου ρυθμού στον ανθρώπινο οργανισμό είναι η μελατονίνη (N-ακέτυλο-5-μεθόξυτρυπταμίνη). Κύρια πηγή παραγωγής της μελατονίνης είναι το κωνάριο ή επίφυση⁵⁵. Τα επίπεδα μελατονίνης ορού σε ασθενείς με Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΧΛΛ), έχουν βρεθεί σημαντικά χαμηλή ($P < 0,0001$), σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ χαμηλότερα ακόμη επίπεδα βρέθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς που δούλευαν σε βάρδιες σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν σταθερό ωράριο εργασίας ($P < 0.01$). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η διαταραχή στην έκφραση των γονιδίων που ελέγχουν τον κικάρδιο ρυθμό μπορεί να οδηγήσει σε αλόγιστο πολλαπλασιασμό των κυττάρων ή/και αναστολή της απόπτωσης τους και ως εκ τούτου μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση της ΧΛΛ⁵⁶.

Έχει διατυπωθεί και διερευνάται η υπόθεση ότι η έκθεση σε υψηλής έντασης ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία καταστέλλει την νυκτερινή παραγωγή μελατονίνης στην επίφυση και μέσω αυτού του μηχανισμού ευθύνεται για την παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου

ανάπτυξης λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας σε άτομα με έκθεση σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Τέτοια διαταραχή στην έκκριση της μελατονίνης έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα, ιδιαίτερα με την έκθεση τους σε ηλεκτρικά ή /και μαγνητικά πεδία. Υποστηρικτική της θεωρίας αυτής είναι και η παρατήρηση ότι η μελατονίνη είναι ένας σημαντικός αντιοξειδωτικός παράγοντας για το ανθρώπινο αιμοποιητικό σύστημα⁵⁷.

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως οι τιμές των πρωινών επιπέδων μελατονίνης είχαν μικρές διακυμάνσεις από τη στιγμή της διάγνωσης και σε όλη τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με μέσες συγκεντρώσεις από 6.9 έως 9.2 pg/ml. Το φυσιολογικό εύρος συγκέντρωσης της μελατονίνης το πρωί βάσει βιβλιογραφίας κυμαίνεται για παιδιά 6-8 ετών σε 35.54 +/- 9 pg/ml, παρουσιάζει ελάττωση των επιπέδων της στις ηλικίες 8-13 years old (25.28 +/- 7.16, pg/ml) και αυξάνεται ξανά σε 31.14 +/- 8.29 pg/ml στις ηλικίες 13-15 ετών. Παρατηρούμε λοιπόν πως τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και σε όλη τη διάρκεια της εντατικής δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα τους. Η συγκέντρωση της μελατονίνης το πρωί σε όλες τις χρονικές στιγμές και στο σύνολο των ασθενών κυμάνθηκε σε επίπεδα που συμβαδίζουν με αυτά του υγιούς πληθυσμού σε αντίστοιχες ηλικίες¹³¹.

Αντίστοιχα, οι βραδυνές τιμές μελατονίνης στο σύνολο των ασθενών και σε όλες τις χρονικές στιγμές κυμάνθηκαν σε επίπεδα αντίστοιχα του υγιούς πληθυσμού, με μέσες συγκεντρώσεις από 7.49 έως 12.8 pg/ml, χωρίς να παρουσιαστούν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα¹³².

Εν συγκρίσει με τις πρωινές τιμές, τα επίπεδα της μελατονίνης βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα κατά τις βραδινές αιμοληψίες ($p < 0.05$), κάτι που συμβαδίζει με το φυσιολογικό ρυθμό έκκρισης της νευροορμόνης, που παρουσιάζει υψηλότερες τιμές τη νύχτα και χαμηλότερες την ημέρα¹³².

Αποτυπώνεται μέσω της μελέτης αυτής ότι ο κirkάρδιος ρυθμός έκκρισης της μελατονίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία διατηρείται αμετάβλητος τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, συμβαδίζοντας με πρότυπα έκκρισης του υγιούς πληθυσμού. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία άλλα δεδομένα πάνω στον κirkάρδιο ρυθμό έκκρισης της μελατονίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ, ούτε σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα.

Η διατήρηση του κirkάρδιου ρυθμού επηρεάζει πολλές λειτουργίες του οργανισμού, όπως η έκκριση ορμονών. Επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στη βιοδιαθεσιμότητα και μεταβολισμό

φαρμακευτικών ουσιών. Έχει αποδειχθεί ότι η αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών ουσιών μπορεί να επηρεασθεί από τη χρονική στιγμή λήψης τους¹³³⁻¹³⁶ (βιβλ.).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μελατονίνη παρουσιάζει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες καθώς μειώνει τα επίπεδα των οξειδίων του αζώτου(NOx)^{75, 76-80} και εξουδετερώνει αποτελεσματικά την ιδιαίτερα τοξική ρίζα του υδροξειλίου ($-\text{OH}$) και άμεσα ή έμμεσα εξουδετερώνει πλειάδα άλλων ελεύθερων ριζών⁹²⁻⁹⁷.

Ο ρόλος της δράσης της μελατονίνης στη διατήρηση της οξειδωτικής ισορροπίας μελετήθηκε εκτιμώντας τα επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής και οξειδωτικής ικανότητας του ορού. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή της πρωινής **μελατονίνης** και στο λόγο της Ολικής Οξειδωτικής προς την Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα ορού το βράδυ ($r=0.23$, $p<0.05$). Παρόλο που δεν βρέθηκαν άλλες ισχυρές συσχετίσεις, ο ρόλος της δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η οξειδωτική/αντιοξειδωτική ισορροπία έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία και επηρεάζεται και από πολλές άλλες μεταβλητές, όπως το λευχαιμικό φορτίο και η χρήση αντινεοπλασματικών ουσιών. Η οξειδωτική δράση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων μπορεί να οφείλεται είτε στην άμεση παραγωγή οξειδωτικών ελεύθερων ριζών είτε στην έμμεση μέσω κυτταρικής νέκρωσης.

Στα πλαίσια αυτά, η Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα του ορού δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις πρωινές τιμές τόσο κατά τη διάγνωση όσο και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Σε αντίθεση, οι βραδινές τιμές Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας του ορού ήταν χαμηλότερες κατά τις τελευταίες δύο αιμοληψίες, δηλαδή στο μέσον της επανεφόδου (T5) και στο τέλος της επανεφόδου (T6). Το εύρημα αυτό πιθανά αντανακλά επίδραση της χημειοθεραπείας που οι ασθενείς είχαν δεχτεί κατά την διάρκεια της ημέρας, ακριβώς πριν την αιμοληψία, με αποτέλεσμα την κατανάλωση των αντιοξειδωτικών μορίων.

Η ολική οξειδωτική ικανότητα ορού παρουσίασε στατιστικά υψηλότερες τιμές κατά τη διάγνωση τόσο στις πρωινές όσο και στις βραδυνές τιμές της. Το εύρημα αυτό συμβαδίζει με βιβλιογραφικά δεδομένα που καταγράφουν υψηλό οξειδωτικό στρες κατά την διάγνωση ασθενών με κακοήθη νοσήματα, τόσο λευχαιμία όσο και σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους¹³⁷⁻¹³⁹. Το ύψος των επιπέδων οξειδωτικού στρες συχνά συμβαδίζει και με την έκταση της νόσου ενώ για ασθενείς με συμπαγείς όγκους δίνει ένδειξη υπερ μεταστατικής νόσου¹⁴⁰.

Οι στατιστικά χαμηλότερες από όλες τις υπόλοιπες χρονικές στιγμές μετρήσεις ολικής οξειδωτικής ικανότητας ορού το πρωί και το βράδυ καταγράφηκαν την ημέρα 33. Κατά τη χρονική αυτή στιγμή η νόσος βρίσκεται σε ύφεση με ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο <10-4, υποστηρίζοντας εκ νέου τη δράση του λευχαιμικού φορτίου στην οξειδωτική ισορροπία. Επιπλέον είναι η φάση ολοκλήρωσης της θεραπείας με πρεδνιζόνη, η οποία ελαττώνοντας την φλεγμονώδη αντίδραση μπορεί να συμβάλει και στην μείωση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες.¹⁴¹ Η άνοδος των επιπέδων του οξειδωτικού στρες σε επόμενες χρονικές στιγμές κατά τη θεραπεία μπορεί να ερμηνευτεί από την επίδραση της χημειοθεραπείας^{142, 143 144, 145}.

Αντίστοιχα με τα επίπεδα ολικής οξειδωτικής ικανότητας, ο λόγος της συγκέντρωσης Ολικής Οξειδωτικής προς την ολική Αντιοξειδωτική ικανότητα ορού παρουσίασε στατιστικά χαμηλότερα επίπεδα τόσο κατά την πρωινή όσο και κατά τη βραδινή μέτρηση την ημέρα 33 συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες μετρήσεις.

Η αντιφλεγμονώδης δράση της μελατονίνης έχει τεκμηριωθεί από πολλαπλές μελέτες^{72 73, 74}. Η μελατονίνη φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα των κυτταροκινών οξείας φάσης IL-6, IL-8 και IL-1β, και να αυξάνει την παραγωγή κυτταροκινών που καταστέλλουν την φλεγμονώδη αντίδραση, όπως είναι η IL-10 και η IL-13^{81, 82}. Η μελατονίνη είναι ικανή να εξουδετερώνει τις επιδράσεις που προκαλούνται από φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως οι μικροβιακές⁷³ και οι ιογενείς λοιμώξεις, αλλά και από τα διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται για την καταπολέμηση της νεοπλασίας^{74, 75}. Έχει παρατηρηθεί σε πειραματικά μοντέλα επίμυων ότι η χορήγηση μελατονίνης μειώνει τα επίπεδα ουσιών που σχετίζονται με ιστική καταστροφή όπως είναι η γαλακτική αφυδρογονάση. Ομοίως, σε συνθήκες αυξημένης ιστικής καταστροφής ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα μελατονίνης η οποία και φαίνεται να αυξάνεται αντιρροπιστικά⁸³.

Η αντιφλεγμονώδης δράση της μελατονίνης εκτιμήθηκε σε συσχέτιση με τα επίπεδα φλεγμονής, όπως αυτά αποτυπώθηκαν με τα επίπεδα της LDH και της CRP. Στην μελέτη μας, οι υψηλότερες τιμές καταγράφηκαν κατά τη διάγνωση και ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες από όλες τις υπόλοιπες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της εντατικής φάσης χημειοθεραπείας των ασθενών. Το εύρημα αυτό συμβαδίζει με μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας που καταγράφουν υψηλές τιμές CRP σε ασθενείς με κακοήθεις νεοπλασματικές νόσους στα πλαίσια ύπαρξης άσηπτης φλεγμονώδους αντίδρασης και κατ' επέκταση άνοδο των τιμών της ως πρωτεΐνη οξείας φάσης¹³⁷. Τα επίπεδα της ομαλοποιήθηκαν και παρέμειναν σταθερά χαμηλά σε

όλους τους ασθενείς κατά τις υπόλοιπες χρονικές στιγμές στις οποίες πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες για τη μελέτη. Αντίστοιχα, οι στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές LDH καταγράφηκαν στην αρχική αιμοληψία στη διάγνωση, αντικατοπτρίζοντας τον αυξημένο καταβολισμό του υψηλού φορτίου λευχαιμικών κυττάρων, όπως έχει περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες^{146, 147}.

Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων CRP και LDH και επιπέδων μελατονίνης, υποδηλώνοντας την μικρή επίδραση της ορμόνης αυτής σε σύγκριση με άλλους παράγοντες όπως το λευχαιμικό φορτίο, στη φλεγμονή.

Το κύριο εύρημα της μελέτης αυτής είναι η αποτύπωση της διατήρησης του κιρκάδιου ρυθμού έκκρισης της μελατονίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία. Η έντονη διακύμανση οξειδωτικής ισορροπίας στους ασθενείς αυτούς καταδεικνύει την πολυπαραγοντική της προέλευση, στην οποία συμμετέχουν το λευχαιμικό φορτίο, η δράση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων καθώς και ενδογενή μόρια, όπως η μελατονίνη. Τα αποτελέσματα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην κατανόηση παθογενετικών μηχανισμών, καθώς και στο σχεδιασμό μελετών φαρμοκινητικής/φαρμακοδυναμικής καθώς και ανάπτυξης θεραπευτικών μοντέλων εξωγενούς χορήγησης μελατονίνης.

4. Βιβλιογραφία

1. Stiller C, Parkin D. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *British medical bulletin*. 1996; **52**(4): 682-703.
2. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber C. The international incidence of childhood cancer. *International Journal of Cancer*. 1988; **42**(4): 511-20.
3. Greaves MF, Katz FE, Myers CD, Davies L, Sieff C. Selective expression of cell surface antigens on human haemopoietic progenitor cells. *Progress in clinical and biological research*. 1985; **184**: 301-15.
4. Reaman GH. Pediatric cancer research from past successes through collaboration to future transdisciplinary research. *Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*. 2004; **21**(3): 123-7.
5. Kumar A, Soares H, Wells R, Clarke M, Hozo I, Bleyer A, et al. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children's Oncology Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005; **331**(7528): 1295.
6. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008; **112**(2): 416-32.
7. Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatric hematology and oncology*. 1992; **9**(2): 139-49.
8. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *The British journal of radiology*. 1997; **70**: 130-9.
9. Schuz J, Ahlbom A. Exposure to electromagnetic fields and the risk of childhood leukaemia: a review. *Radiation protection dosimetry*. 2008; **132**(2): 202-11.
10. Hijiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer*. 2009; **115**(1): 23-35.
11. Hawkins MM, Wilson LM, Stovall MA, Marsden HB, Potok MH, Kingston JE, et al. Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992; **304**(6832): 951-8.
12. Haddy N, Le Deley MC, Samand A, Diallo I, Guerin S, Guibout C, et al. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006; **42**(16): 2757-64.
13. Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews*. 2007; **10**(1-2): 81-99.
14. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet*. 1988; **2**(8624): 1323-7.
15. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1988; **2**(2): 120-5.
16. Parker L. Breast-feeding and cancer prevention. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001; **37**(2): 155-8.
17. Lancashire RJ, Sorahan T. Breastfeeding and childhood cancer risks: OSCC data. *British journal of cancer*. 2003; **88**(7): 1035-7.
18. Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics*. 1983; **72**(3): 295-9.
19. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *The American journal of pathology*. 2006; **169**(2): 338-46.
20. Adolfsson J, Mansson R, Buza-Vidas N, Hultquist A, Liuba K, Jensen CT, et al. Identification of Flt3+ lympho-myeloid stem cells lacking erythro-megakaryocytic potential a revised road map for adult blood lineage commitment. *Cell*. 2005; **121**(2): 295-306.
21. Czerny T, Busslinger M. DNA-binding and transactivation properties of Pax-6: three amino acids in the paired domain are responsible for the different sequence recognition of Pax-6 and BSAP (Pax-5). *Molecular and cellular biology*. 1995; **15**(5): 2858-71.

22. Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development. *Annual review of immunology*. 2004; **22**: 55-79.
23. Bryder D, Sigvardsson M. Shaping up a lineage--lessons from B lymphopoiesis. *Current opinion in immunology*. 2010; **22**(2): 148-53.
24. Ramirez J, Lukin K, Hagman J. From hematopoietic progenitors to B cells: mechanisms of lineage restriction and commitment. *Current opinion in immunology*. 2010; **22**(2): 177-84.
25. Yoshida T, Ng SY, Zuniga-Pflucker JC, Georgopoulos K. Early hematopoietic lineage restrictions directed by Ikaros. *Nature immunology*. 2006; **7**(4): 382-91.
26. Thompson EC, Cobb BS, Sabbattini P, Meixlsperger S, Parelho V, Liberg D, et al. Ikaros DNA-binding proteins as integral components of B cell developmental-stage-specific regulatory circuits. *Immunity*. 2007; **26**(3): 335-44.
27. Hayday AC, Pennington DJ. Key factors in the organized chaos of early T cell development. *Nature immunology*. 2007; **8**(2): 137-44.
28. Rothenberg EV, Moore JE, Yui MA. Launching the T-cell-lineage developmental programme. *Nature reviews Immunology*. 2008; **8**(1): 9-21.
29. Chessells JM, Harrison CJ, Kempinski H, Webb DK, Wheatley K, Hann IM, et al. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. *Leukemia*. 2002; **16**(5): 776-84.
30. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *Journal of pediatric orthopedics*. 2008; **28**(1): 20-8.
31. Singh ZN, Gulley ML. Acute Leukemia. *Pediatric Neoplasia*: Springer; 2012. p. 21-51.
32. Mason D, André P, Bensussan A, Buckley C, Civin C, Clark E, et al. CD antigens 2002. *Blood*. 2002; **99**(10): 3877-80.
33. van Dongen JJ, Adriaansen HJ, Hooijkaas H. Immunophenotyping of leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas. Immunological markers and their CD codes. *The Netherlands journal of medicine*. 1988; **33**(5-6): 298-314.
34. Smyth MJ. Flow cytometry in the study of apoptosis. 1999.
35. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; **9**(10): 1783-6.
36. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nature genetics*. 2002; **30**(1): 41-7.
37. van der Velden VH, van Dongen JJ. MRD detection in acute lymphoblastic leukemia patients using Ig/TCR gene rearrangements as targets for real-time quantitative PCR. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2009; **538**: 115-50.
38. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, Donnelly MJ, Gilliland DG, Tarbell NJ, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer*. 1997; **80**(12): 2285-95.
39. Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; **49**(7 Suppl): 1070-3.
40. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002; **359**(9321): 1909-15.
41. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett JM, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*. 2003; **17**(4): 700-6.
42. Romana SP, Mauchauffe M, Le Coniat M, Chumakov I, Le Paslier D, Berger R, et al. The t(12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood*. 1995; **85**(12): 3662-70.
43. Ford AM, Bennett CA, Price CM, Bruin MC, Van Wering ER, Greaves M. Fetal origins of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; **95**(8): 4584-8.

44. Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002; **99**(12): 8242-7.
45. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000; **342**(14): 998-1006.
46. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007; **109**(3): 926-35.
47. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, Stubbs MC, Wang Y, Faber J, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature*. 2006; **442**(7104): 818-22.
48. Filipski E, Lévi F. Circadian disruption in experimental cancer processes. *Integrative cancer therapies*. 2009; **8**(4): 298-302.
49. Antoch MP, Gorbacheva VY, Vykhovanets O, Toshkov IA, Kondratov RV, Kondratova AA, et al. Disruption of the circadian clock due to the Clock mutation has discrete effects on aging and carcinogenesis. *CELL CYCLE-LANDES BIOSCIENCE-*. 2008; **7**(9): 1197.
50. Filipski E, Subramanian P, Carriere J, Guettier C, Barbason H, Levi F. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2009; **680**(1): 95-105.
51. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *International journal of epidemiology*. 2009; **38**(4): 963-70.
52. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes & Control*. 2006; **17**(4): 539-45.
53. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005; **437**(7063): 1257-63.
54. Sahar S, Sassone-Corsi P. Metabolism and cancer: the circadian clock connection. *Nat Rev Cancer*. 2009; **9**(12): 886-96.
55. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia-Maurino S, Reiter RJ, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004; **18**(3): 537-9.
56. Rana S, Munawar M, Shahid A, Malik M, Ullah H, Fatima W, et al. Deregulated expression of circadian clock and clock-controlled cell cycle genes in chronic lymphocytic leukemia. *Molecular biology reports*. 2014; **41**(1): 95-103.
57. Henshaw DL, Reiter RJ. Do magnetic fields cause increased risk of childhood leukemia via melatonin disruption? *Bioelectromagnetics*. 2005; **Suppl 7**: S86-97.
58. Illnerova H, Zvolsky P, Vanecek J. The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time. *Brain research*. 1985; **328**(1): 186-9.
59. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992; **75**(2): 367-9.
60. Sivan Y, Laudon M, Tauman R, Zisapel N. Melatonin production in healthy infants: evidence for seasonal variations. *Pediatric research*. 2001; **49**(1): 63-8.
61. Cavallo A, Dolan LM. 6 - Hydroxymelatonin sulfate excretion in human puberty. *Journal of pineal research*. 1996; **21**(4): 225-30.
62. Schmidt F, Penka B, Trauner M, Reinsperger L, Ranner G, Ebner F, et al. Lack of pineal growth during childhood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995; **80**(4): 1221-5.
63. Young IM, Francis PL, Leone AM, Stovell P, Silman RE. Constant pineal output and increasing body mass account for declining melatonin levels during human growth and sexual maturation. *J Pineal Res*. 1988; **5**(1): 71-85.

64. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Current topics in medicinal chemistry*. 2002; **2**(2): 113-32.
65. Lissoni P. The pineal gland as a central regulator of cytokine network. *Neuro endocrinology letters*. 1999; **20**(6): 343-9.
66. Garcia-Maurino S, Pozo D, Carrillo-Vico A, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life sciences*. 1999; **65**(20): 2143-50.
67. Lissoni P, Rovelli F, Giani L, Fumagalli L, Mandala M. Immunomodulatory effects of IL-12 in relation to the pineal endocrine function in metastatic cancer patients. *Natural immunity*. 1998; **16**(5-6): 178-84.
68. Lissoni P, Bolis S, Brivio F, Fumagalli L. A phase II study of neuroimmunotherapy with subcutaneous low-dose IL-2 plus the pineal hormone melatonin in untreatable advanced hematologic malignancies. *Anticancer research*. 2000; **20**(3b): 2103-5.
69. Lissoni P. Effects of low-dose recombinant interleukin-2 in human malignancies. *The cancer journal from Scientific American*. 1997; **3 Suppl 1**: S115-20.
70. Lissoni P, Malugani F, Bordin V, Conti A, Maestroni G, Tancini G. A new neuroimmunotherapeutic strategy of subcutaneous low-dose interleukin-2 plus the long-acting opioid antagonist naltrexone in metastatic cancer patients progressing on interleukin-2 alone. *Neuroendocrinology Letters*. 2002; **23**(3): 255-8.
71. Barkhudaryan N, Dunn AJ. Molecular mechanisms of actions of interleukin-6 on the brain, with special reference to serotonin and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Neurochemical research*. 1999; **24**(9): 1169-80.
72. Lissoni P, Rovelli F, Meregalli S, Fumagalli L, Musco F, Brivio F, et al. Melatonin as a new possible anti-inflammatory agent. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 1997; **11**(4): 157-9.
73. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatric research*. 2001; **50**(6): 756-60.
74. Conti A, Maestroni GJ. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J Pineal Res*. 1995; **19**(3): 103-10.
75. Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M, et al. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *Journal of pediatric surgery*. 2004; **39**(2): 184-9; discussion -9.
76. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Current topics in medicinal chemistry*. 2002; **2**(2): 181-97.
77. Gulcin I, Buyukokuroglu ME, Kufrevioglu OI. Metal chelating and hydrogen peroxide scavenging effects of melatonin. *J Pineal Res*. 2003; **34**(4): 278-81.
78. Lee MC, Chung YT, Lee JH, Jung JJ, Kim HS, Kim SU. Antioxidant effect of melatonin in human retinal neuron cultures. *Experimental neurology*. 2001; **172**(2): 407-15.
79. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, Gentile C, Tesoriere L, Livrea MA. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res*. 2003; **34**(1): 1-10.
80. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer BF, Limson J, Weintraub ST, et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation. *Free radical biology & medicine*. 2000; **29**(11): 1177-85.
81. Raghavendra V, Singh V, Kulkarni SK, Agrewala JN. Melatonin enhances Th2 cell mediated immune responses: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists. *Molecular and cellular biochemistry*. 2001; **221**(1-2): 57-62.
82. McKenzie AN, Culpepper JA, de Waal Malefyt R, Briere F, Punnonen J, Aversa G, et al. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993; **90**(8): 3735-9.
83. Yang FL, Subeq YM, Lee CJ, Lee RP, Peng TC, Hsu BG. Melatonin ameliorates hemorrhagic shock-induced organ damage in rats. *The Journal of surgical research*. 2011; **167**(2): e315-21.

84. Tan DX, Hardeland R, Manchester LC, Poeggeler B, Lopez-Burillo S, Mayo JC, et al. Mechanistic and comparative studies of melatonin and classic antioxidants in terms of their interactions with the ABTS cation radical. *J Pineal Res.* 2003; **34**(4): 249-59.
85. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *European journal of biochemistry / FEBS.* 1993; **215**(2): 213-9.
86. Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 1996; **32a**(1): 30-8.
87. de Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free radical biology & medicine.* 1999; **26**(1-2): 202-26.
88. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology.* 2002; **181-182**: 219-22.
89. Burcham PC. Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis.* 1998; **13**(3): 287-305.
90. Kasprzak KS. Oxidative DNA and protein damage in metal-induced toxicity and carcinogenesis< sup>1, 3</sup>. *Free Radical Biology and Medicine.* 2002; **32**(10): 958-67.
91. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis.* 2000; **21**(3): 361-70.
92. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Progress in neurobiology.* 1998; **56**(3): 359-84.
93. Reiter RJ. Oxidative damage to nuclear DNA: amelioration by melatonin. *NEL Review. Neuro endocrinology letters.* 1999; **20**(3-4): 145-50.
94. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biological signals and receptors.* 2000; **9**(3-4): 160-71.
95. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi WB, Karbownik M, Calvo JR. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biological signals and receptors.* 2000; **9**(3-4): 137-59.
96. Reiter RJ, Tan DX, Karbownik M. Cholelithiasis, oxidative stress and melatonin. *J Pineal Res.* 2001; **30**(2): 127-8.
97. Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY).* 2000; **225**(1): 9-22.
98. Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2001; **33**(8): 735-53.
99. Karbownik M. Potential anticarcinogenic action of melatonin and other antioxidants mediated by antioxidative mechanisms. *Neuro endocrinology letters.* 2002; **23 Suppl 1**: 39-44.
100. Karbownik M, Reiter RJ. Melatonin protects against oxidative stress caused by delta-aminolevulinic acid: implications for cancer reduction. *Cancer investigation.* 2002; **20**(2): 276-86.
101. Bartsch C, Bartsch H. Melatonin in cancer patients and in tumor-bearing animals. *Advances in experimental medicine and biology.* 1999; **467**: 247-64.
102. Karasek M, Pawlikowski M. Pineal gland, melatonin and cancer. *NEL Review. Neuro endocrinology letters.* 1999; **20**(3-4): 139-44.
103. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *Journal of biomedical science.* 2000; **7**(6): 444-58.
104. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004; **36**(1): 1-9.
105. Acuna Castroviejo D, Escames G, Carazo A, Leon J, Khaldy H, Reiter RJ. Melatonin, mitochondrial homeostasis and mitochondrial-related diseases. *Current topics in medicinal chemistry.* 2002; **2**(2): 133-51.
106. Okatani Y, Wakatsuki A, Reiter RJ, Miyahara Y. Acutely administered melatonin restores hepatic mitochondrial physiology in old mice. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2003; **35**(3): 367-75.

107. Gitto E, Tan DX, Reiter RJ, Karbownik M, Manchester LC, Cuzzocrea S, et al. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2001; **53**(10): 1393-401.
108. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res*. 1995; **18**(1): 1-11.
109. Shida CS, Castrucci AM, Lamy-Freund MT. High melatonin solubility in aqueous medium. *J Pineal Res*. 1994; **16**(4): 198-201.
110. Popadiuk S, Korzon M, Renke J, Wozniak M. [Carbonyl groups content on the basis of protein peroxidation analysis with total antioxidant status in blood of children with cancers]. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 1998; **51 Suppl 4**: 107-12.
111. Balcerska A, Stachowicz-Stencel T, Lysiak-Szydlowska W. [Dynamics of the course of neoplastic disease and status of antioxidant system]. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 2000; **53**(3-4): 128-33.
112. Aust S, Jaeger W, Klimpfinger M, Mayer K, Baravalle G, Ekmekcioglu C, et al. Biotransformation of melatonin in human breast cancer cell lines: role of sulfotransferase 1A1. *J Pineal Res*. 2005; **39**(3): 276-82.
113. Gonzalez-Puga C, Garcia-Navarro A, Escames G, Leon J, Lopez-Cantarero M, Ros E, et al. Selective CCK-A but not CCK-B receptor antagonists inhibit HT-29 cell proliferation: synergism with pharmacological levels of melatonin. *J Pineal Res*. 2005; **39**(3): 243-50.
114. Bartsch H, Buchberger A, Franz H, Bartsch C, Maidonis I, Mecke D, et al. Effect of melatonin and pineal extracts on human ovarian and mammary tumor cells in a chemosensitivity assay. *Life sciences*. 2000; **67**(24): 2953-60.
115. Neri B, de Leonardis V, Gemelli MT, di Loro F, Mottola A, Ponchiatti R, et al. Melatonin as biological response modifier in cancer patients. *Anticancer research*. 1998; **18**(2b): 1329-32.
116. Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzoia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*. 1999; **35**(12): 1688-92.
117. Cerea G, Vaghi M, Ardizzoia A, Villa S, Bucovec R, Mengo S, et al. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low-dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil-containing combinations. *Anticancer research*. 2002; **23**(2C): 1951-4.
118. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res*. 2003; **35**(1): 12-5.
119. Yan JJ, Shen F, Wang K, Wu MC. Patients with advanced primary hepatocellular carcinoma treated by melatonin and transcatheter arterial chemoembolization: a prospective study. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPDI*. 2002; **1**(2): 183-6.
120. Williams TM, Fox KR, Kant JA. Interleukin-2: basic biology and therapeutic use. *Hematologic pathology*. 1991; **5**(2): 45-55.
121. Carrillo-Vico A, Garcia-Maurino S, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003; **17**(6): 755-7.
122. Maestroni GJ. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Advances in experimental medicine and biology*. 1999; **467**: 217-26.
123. Arias J, Melean E, Valero N, Pons H, Chacin-Bonilla L, Larreal Y, et al. [Effect of melatonin on lymphocyte proliferation and production of interleukin-2 (IL-2) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in mice splenocytes]. *Investigacion clinica*. 2003; **44**(1): 41-50.
124. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, Brivio O, Fumagalli L. Circadian secretions of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans. *Natural immunity*. 1998; **16**(1): 1-5.

125. Maestroni GJ. MLT and the immune-hematopoietic system. *Advances in experimental medicine and biology*. 1999; **460**: 395-405.
126. Lissoni P, Barni S, Rovelli F, Brivio F, Ardizzoia A, Tancini G, et al. Neuroimmunotherapy of advanced solid neoplasms with single evening subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 and melatonin: preliminary results. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1993; **29a**(2): 185-9.
127. Lissoni P, Malugani F, Malysheva O, Kozlov V, Laudon M, Conti A, et al. Neuroimmunotherapy of untreatable metastatic solid tumors with subcutaneous low-dose interleukin-2, melatonin and naltrexone: modulation of interleukin-2-induced antitumor immunity by blocking the opioid system. *Neuro endocrinology letters*. 2002; **23**(4): 341-4.
128. Lissoni P, Barni S, Fossati V, Ardizzoia A, Cazzaniga M, Tancini G, et al. A randomized study of neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin compared to supportive care alone in patients with untreatable metastatic solid tumour. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 1995; **3**(3): 194-7.
129. Lissoni P, Barni S, Cazzaniga M, Ardizzoia A, Rovelli F, Brivio F, et al. Efficacy of the concomitant administration of the pineal hormone melatonin in cancer immunotherapy with low-dose IL-2 in patients with advanced solid tumors who had progressed on IL-2 alone. *Oncology*. 1994; **51**(4): 344-7.
130. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008; **111**(9): 4477-89.
131. Molina Carballo A, Munoz Hoyos A, Uberos Fernandez J, Acuna Castroviejo D, Molina Font JA. [Pineal functioning (melatonin levels) in healthy children of different ages. An update and the value of pineal gland study in pediatrics]. *Anales espanoles de pediatria*. 1996; **45**(1): 33-44.
132. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988; **66**(3): 648-52.
133. Siffoi-Fernandez S, Dulong S, Li XM, Filipski E, Grechez-Cassiau A, Peteri-Brunback B, et al. Functional genomics identify Birc5/survivin as a candidate gene involved in the chronotoxicity of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2014; **13**(6): 984-91.
134. Iurisci I, Filipski E, Reinhardt J, Bach S, Gianella-Borradori A, Iacobelli S, et al. Improved tumor control through circadian clock induction by Seliciclib, a cyclin-dependent kinase inhibitor. *Cancer research*. 2006; **66**(22): 10720-8.
135. Ahowesso C, Li XM, Zampera S, Peteri-Brunback B, Dulong S, Beau J, et al. Sex and dosing-time dependencies in irinotecan-induced circadian disruption. *Chronobiology international*. 2011; **28**(5): 458-70.
136. Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, Salmi T, Schroder H, Bjork O. Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Journal of pediatric hematology/oncology*. 1997; **19**(2): 102-9.
137. Camargo CQ, Borges DD, Oliveira PF, Chagas TR, Del Moral JA, Durigon GS, et al. Individuals with Hematological Malignancies Before Undergoing Chemotherapy Present Oxidative Stress Parameters and Acute Phase Proteins Correlated with Nutritional Status. *Nutrition and cancer*. 2015: 1-9.
138. Rasool M, Farooq S, Malik A, Shaukat A, Manan A, Asif M, et al. Assessment of circulating biochemical markers and antioxidative status in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) patients. *Saudi journal of biological sciences*. 2015; **22**(1): 106-11.
139. Karki K, Pande D, Negi R, Khanna S, Khanna RS, Khanna HD. Correlation of serum toll like receptor 9 and trace elements with lipid peroxidation in the patients of breast diseases. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2015; **30**: 11-6.
140. Khan SU, Mahjabeen I, Malik FA, Kayani MA. Prognostic significance of altered blood and tissue glutathione levels in head and neck squamous cell carcinoma cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014; **15**(18): 7603-9.

141. Sandal G, Mutlu B, Uras N, Erdevi O, Oguz SS, Dilmen U. Evaluation of treatment with hydrocortisone on oxidant/antioxidant system in preterm infants with BPD. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013; **17**(19): 2594-7.
142. Stenzel SL, Krull KR, Hockenberry M, Jain N, Kaemingk K, Miketova P, et al. Oxidative stress and neurobehavioral problems in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients undergoing chemotherapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2010; **32**(2): 113-8.
143. Caron JE, Krull KR, Hockenberry M, Jain N, Kaemingk K, Moore IM. Oxidative stress and executive function in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; **53**(4): 551-6.
144. Ciaccio M, Tesoriere L, Pintauro AM, Re R, Vallesi-Cardillo S, Bongiorno A, et al. Vitamin A preserves the cytotoxic activity of adriamycin while counteracting its peroxidative effects in human leukemic cells in vitro. *Biochemistry and molecular biology international*. 1994; **34**(2): 329-35.
145. Taylor OA, Hockenberry MJ, McCarthy K, Gundy P, Montgomery D, Ross A, et al. Evaluation of Biomarkers of Oxidative Stress and Apoptosis in Patients With Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series. *Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*. 2015.
146. Zhang Q, Liu KQ, Liu BC, Zhou CL, Li W, Lin D, et al. [Analysis of tumor lysis syndrome in 380 cases of acute leukemia]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology*. 2015; **23**(1): 61-4.
147. Xu J, Chen T, Liu Y, Zhu H, Wu W, Shen W, et al. Easily manageable prognostic factors in 152 Chinese elderly acute myeloid leukemia patients: a single-center retrospective study. *Journal of biomedical research*. 2014; **28**(5): 396-405.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η μελατονίνη είναι η κύρια ορμόνη που εκκρίνεται από το κωνάριο. Βασικός ρόλος της είναι η βιολογική αίσθηση διάρκειας ημέρας και νύκτας και θεωρείται ο κυρίαρχος ρυθμιστής του κιρκάδιου ρυθμού στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα επίπεδα της ορμόνης αυτής μεταβάλλονται κατά την διάρκεια του εικοσιτετραώρου με επαναλαμβανόμενο κυκλικό ρυθμό και συγκεντρώσεις υψηλότερες κατά τη διάρκεια της νύχτας. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η διατήρηση του κιρκάδιου ρυθμού πολλαπλών βιολογικών διεργασιών. Η μελατονίνη έχει επίσης αποδειχτεί πως παρουσιάζει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση μέσω της άμεσης εξουδετέρωσης ελευθέρων ριζών του Οξυγόνου και του αζώτου, καθώς και μέσω της προώθησης της δράσης πληθώρας αντιοξειδωτικών ενζύμων. Παράλληλα, φαίνεται να κατέχει και αντιφλεγμονώδη δράση μέσω επαγωγής έκκρισης αντιφλεγμονωδών και καταστολή παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

Σκοπός: Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αποτύπωση του κιρκάδιου ρυθμού έκκρισης της μελατονίνης και η διερεύνηση διατήρησης του σε παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν από Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία από τη στιγμή της διάγνωσης και σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, θα εκτιμηθεί το Οξειδωτικό στρες και η αντιοξειδωτική άμυνα αυτών των ασθενών, καθώς και η φλεγμονώδης αντίδραση που πιθανά συνυπάρχει.

Μέθοδος: Στην παρούσα μελέτη, παρακολουθήθηκαν 12 ασθενείς με ενδιαμέσου κινδύνου Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία από τη στιγμή της διάγνωσης, μέχρι την έναρξη της θεραπείας συντήρησης, σύμφωνα με το πρωτόκολλο BFM-ALL. Έγιναν σειριακές αιμοληψίες πρωί και βράδυ σε προκαθορισμένες φάσεις της θεραπείας. Στα δείγματα αυτά έγινε μέτρηση μελατονίνης, ολικής οξειδωτικής και ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ορού, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και γαλακτική αφυδρογονάση (LDH).

Συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν συνολικά 7 πρωινά και 7 βραδινά δείγματα αίματος από κάθε ασθενή.

Αποτελέσματα : Η μελατονίνη διατηρεί τον κirkάδιο ρυθμό έκκριση της, με υψηλότερες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια της νύκτας και υψηλότερες την ημέρα σε όλες τις χρονικές στιγμές ελέγχου στην παρούσα μελέτη ($p < 0.05$). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ένας αντίστροφος κirkάδιος ρυθμός στην Ολική Οξειδωτική Ικανότητα του ορού, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στα πρωινά δείγματα ($p < 0.001$). Τα υψηλότερα επίπεδα Οξειδωτικού στρες παρατηρήθηκαν κατά τη διάγνωση των ασθενών ($p < 0.001$), χρονική στιγμή κατά την οποία και η μελατονίνη παρουσίαζε τις χαμηλότερες τιμές, αν και χωρίς στατιστικώς σημαντική συσχέτιση. Επιπλέον, τα πρωινά επίπεδα της μελατονίνης συσχετίστηκαν με το λόγο Οξειδωτικής προς αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού το βράδυ ($r = 0.23$, $p < 0.05$). Τέλος οι τιμές της CRP και της LDH βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης των ασθενών ($p < 0,001$).

Συμπέρασμα : Τα αποτελέσματα της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής έδειξαν πως τα επίπεδα μελατονίνης στον ορό παιδιατρικών ασθενών με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία διατηρούν τον κirkάδιο ρυθμό τους από τη στιγμή της διάγνωσης και σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η οξειδωτική ικανότητα των ασθενών αυτών ανέδειξε έναν παρεμφερή , αντίστροφο κirkάδιο ρυθμό, ο οποίος επίσης διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Παρόλ'αυτά, το οξειδωτικό επίπεδο των ασθενών παρουσίασε σημαντικές αυξομειώσεις ανάμεσα στις χρονικές στιγμές των μετρήσεων. Η μελέτη αυτή καταδεικνύει για πρώτη φορά την περιοδικότητα έκκρισης της μελατονίνης και του επιπέδου Οξειδωτικού στρες σε παιδιατρικούς ασθενείς με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία από τη στιγμή της διάγνωσης και σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, προσφέροντας νέες πληροφορίες πάνω στον πολυποίκιλο ρόλο αυτής της νευροορμόνης.

BACKGROUND: Melatonin is the main hormone secreted by the pineal gland in the human brain. It has a strong impact on the sleep-wake cycle and is considered to be a general modulator of human circadian rhythm. The circulating levels of the hormone vary in a daily cycle, allowing the regulation of the circadian rhythms of several biological functions. Melatonin has been also shown to directly neutralize a number of free radicals and reactive oxygen and nitrogen species, as well as to promote the activity of several antioxidative enzymes.

AIM: Aim of the present study was to elucidate whether melatonin maintains its diurnal variation among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) from diagnosis and throughout their treatment. Moreover, the oxidative status of these patients and their antioxidative potential was also evaluated, as well as the inflammatory response to the disease itself and to the chemotherapeutic regimen.

METHOD: In this study, 12 patients with intermediate risk B-acute lymphoblastic leukemia were followed from diagnosis until maintenance according to BFM-ALL protocol. Serial morning and evening blood samples were collected and melatonin, total oxidative, total antioxidative serum capacity white blood cell number, C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) were measured at diagnosis and before each new chemotherapeutic course. In total, 7 morning and 7 night samples were collected and analyzed from each patient.

RESULT: Melatonin's secretion retained its circadian rhythmicity with higher levels during the night and lower during the day throughout the study ($p < 0.05$). Furthermore, an inverse circadian rhythm was observed in the Total Oxidative Capacity with higher levels measured in morning samples ($p < 0.001$). The highest levels of oxidative stress were measured at the time of diagnosis ($p < 0.001$) and this was the time point during which melatonin's concentration was at its lowest, although not statistically significant. Finally, morning levels of melatonin correlated with the antioxidative versus oxidative ratio ($r 0.23$, $p < 0.05$).

CONCLUSION: The results of this study showed that melatonin levels in the serum retain their circadian rhythm in this pediatric population from diagnosis and throughout treatment. Patients' oxidative capacity exhibited a similar inverse circadian rhythm which is also retained throughout the study. However, oxidative status presented significant fluctuations between distinct measurements. This study characterizes for the first time the day/night melatonin and oxidative stress periodicity in ALL pediatric patients from diagnosis until maintenance; offering novel information on the multifaceted role of this neurohormone.

Κρήτης & Δαβάκη 100,
Παιανία
TK 19002 Αθήνα
Αριθμός τηλεφώνου
210-6031866 & 6937031661

ΒΛΑΧΟΥ ΑΝΤΩΝΙΑ

Εκπαίδευση

- 1983-1995** Λεόντειος Σχολή Νέας Σμύρνης
- 1995-2001** Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Βελιγραδίου, Ομοσπονδιακής Δημοκρατίας της Γιουγκοσλαβίας. (19/06/01)
Βαθμός πτυχίου: 7.79
- 20/06/02** Αναγνώριση του τίτλου σπουδών ως ισότιμο και αντίστοιχο προς τα χορηγούμενα πτυχία από τα Τμήματα Ιατρικής των Σχολών Επιστημών Υγείας των Ελληνικών Ανωτάτων Εκπαιδευτικών Ιδρυμάτων.
- 01/11/02-31/01/03** Τρίμηνος εκπαίδευση και εργασία στο ΓΝΝ Κέρκυρας, ως υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου δυνάμει της υπ'αριθ.Υ10γ/οικ.95916Γ.Π./ 1-10-2002 απόφασης του ΥΥΠΚΑ.
- 01/02/03-16/02/04** Ανάλυση καθηκόντων στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του ΓΝΝ Κέρκυρας.
29/04/04 Έναρξη εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής υπό τον Καθηγητή Γ. Χρούσο (Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών). Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή: Χρούσος Γ.(Καθηγητής), Α. Καττάμης (Αναπληρωτής Καθηγητής), Ε. Ζουμάκης (Επίκουρος Καθηγητής).
05/12/2007 Έναρξη ειδικότητας Παιδιατρικής στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία».
05/09/2012 Απόκτηση τίτλου Παιδιατρικής ειδικότητας
12/03/2013 Εκπαίδευση και απόκτηση πιστοποιητικού “ Good Clinical Practice”

Εργασία

- 5/9/2012-4/4/2013** Α΄ Παιδιατρική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Κέντρο Ειδικών Θεραπειών (ΚΕΘ), Ογκολογική Μονάδα Παίδων Μαριάννα Βαρδινογιάννη-Ελπίδα, Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών, «Η Αγία Σοφία», στα πλαίσια παράτασης του χρόνου ειδικότητας.
- 5/4/2013-19/01/2014** Α΄ Παιδιατρική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Κέντρο Ειδικών Θεραπειών (ΚΕΘ), Ογκολογική Μονάδα Παίδων Μαριάννα Βαρδινογιάννη-Ελπίδα, Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών, ως έμμισθος επιστημονικός συνεργάτης.
- 20/01/2014 – σήμερα** Πανεπιστημιακός Υπότροφος Α΄ Παιδιατρικής κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Κέντρο Ειδικών Θεραπειών (ΚΕΘ), Ογκολογική Μονάδα Παίδων Μαριάννα Βαρδινογιάννη-Ελπίδα, Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών

Επιστημονικές- δημοσιεύσεις- ανακοινώσεις

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Melatonin and Immunomodulation: Connections and Potential Clinical Applications
Aglaia Giannoulia-Karantana^a, **Antonia Vlachou**^b, Sophia Polychronopoulou^b, Ioannis Papassotiriou^c, George P. Chrousos^a

^aFirst Department of Pediatrics, Athens University Medical School, and Departments of

^bPediatric Hematology-Oncology, and

^cClinical Biochemistry, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece.

Evaluation of the effects of laparotomy and laparoscopy on the immune system in intra-abdominal sepsis--a review.

Karantonis

FF, Nikiteas N, Perrea D, **Vlachou A**, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsigris C, Kostakis A. J Invest Surg. 2008 Nov-Dec;21(6):330-9

Variation of serum C-reactive protein over time in pediatric cancer patients with febrile illness and its relevance with the identified pathogen.

Sklavou R, Karavanaki K, Critselis E, Kossiva L, Giannaki M, Tsolia M, Papadakis V, Papargyri S, **Vlachou A**, Karantonis F, Gouriotis D, Polychronopoulou S. Department of Pediatric Hematology-Oncology, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece. Clin Biochem. 2012 Oct;45(15):1178-82

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Ενζυμοπενικές Αναμιμίες. Βλάχου Α., Καττάμης Α. ΗΑΕΜΑ 2013;4(1) :1-11

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Ανακοινώσεις στο 25^ο Παγκόσμιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2007

OUTCOME OF HODGKIN'S LYMPHOMA IN CHILDREN DIAGNOSED DURING 1997-2006. Parcharidou Agapi¹, Paisiou Anna¹, Papadakis Vassilios¹, **Vlachou Antonia**¹, Papargyri Sophia¹, Stefanaki Calliopi², Delikou Sophia¹, Polychronopoulou Sophia¹. ¹Department Pediatric Hematology-Oncology, Children's Hospital "Aghia Sophia", Athens Greece. ²Department of Pathology, Children's Hospital "Aghia Sophia" Athens, Greece

ATYPICAL PRESENTATION OF METASTATIC EWING- SARCOMA Papadakis Vassilios¹, Sklavou Rigina¹, **Vlachou Antonia**¹, Parcharidou Agapi¹, Kourtesis Antonios², Stefanaki Kalliopi³, Kitra Basiliki⁴, Polychronopoulou Sophia¹. (1) Department of Pediatric Hematology-Oncology, (2) B' Cardiothoracic Department, (3) Histopathology Department, (4) B.M.T. Unit, Athens Pediatric Hospital "Aghia Sophia"

EXTENSIVE ARTERIOVENOUS DYSPLASIA OF THE INTESTINE , AS A CAUSE OF SEVERE INFANTILE ANEMIA DUE TO RECURRENT GASTROINTESTINAL BLEEDING. Tourkantoni Natalia¹, Papadakis Vassilios¹, Panagiotou Ioanna², Parcharidou Agapi¹, Paissiou Anna¹, Sklavou Rigina¹, **Vlachou Antonia**¹, Roma Eleftheria², Christopoulos-Geroulanos Georgios³, Tzakis Andreas⁴, Polychronopoulou Sofia¹. 1. Department of Pediatric Hematology-Oncology, Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, GREECE 2. Department of Gastroenterology, Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, GREECE 3. B' Department of Surgery, Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, GREECE 4. Department of Surgery, Division of liver /G.I transplantasion, Jackson Memorial Hospital, Miami-Florida-USA.

THERAPEUTIC RESULTS FOR NEPHROBLASTOMAS FOLLOWING THE SIOP PROTOCOLS. Papadakis Vassilios¹, **Vlachou Antonia**¹, Sklavou Rigina¹, Paissiou Anna¹, Tourkantoni Natalia¹, Stefanaki Kalliopi², Polychronopoulou Sophia¹. 1. Department of Pediatric Haematology-Oncology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece, 2. Histopathology Department, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece.

DEVELOPMENT OF SECONDARY OSTEOSARCOMA AFTER THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA **Vlachou Antonia**¹, Parcharidou Agapi¹, Sklavou Rigina¹, Papadakis Vassilios¹, Karanikas Elias², Polychronopoulou Sophia¹. 1. Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Aghia Sophia" Childrens Hospital, Athens-Greece, 2. B'

Orthopedic Department, “Aghia Sophia” Childrens Hospital, Athens-Greece.

SARCOMA TUMOR FAMILY IN CHILDHOOD: A 6 YEAR EXPERIENCE IN SOFT TISSUE SARCOMA, EXTRA- AND INTRAOSSEUS OSTEOSARCOMA Tourkantoni Natalia, Paissiou Anna, Papadakis Vassilios, **Vlachou Antonia**, Sklavou Regina, Polychronopoulou Sophia Department of Pediatric Hematology-Oncology, “Aghia Sophia” Children’s Hospital, Athens, GREECE

CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION OF CYTOPENIAS IN CHILDREN : THE ROLE OF VIRAL INFECTIONS **Vlachou Antonia**¹, Parcharidou Agapi¹, Sklavou Rigina¹, Papadakis Vassilios¹, Papargyri Sofia¹, Spanakis Nikolaos², Legakis Nikolaos², Polychronopoulou Sophia¹. 1.Department of Pediatric Hematology-Oncology, “Aghia Sophia” Childrens Hospital, Athens-Greece, 2.Laboratory of Virology, University of Athens, Athens-Greece.

CORRELATION OF CRP VALUE EVOLUTION WITH THE INFECTIVE AGENT, DURING FEBRILE EPISODES, IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS Sklavou Rigina¹, Papadakis Vasileios¹, Parcharidou Agapi¹, Giannaki Maria², **Vlachou Antonia**¹, Ntelikou Sophia¹, Tourkantoni Natalia¹, Paisiou Anna¹, Papargyri Sophia¹, Vasila Sophia¹, Polychronopoulou Sophia¹. (1)Department of Pediatric Hematology-Oncology, (2)Department of Microbiology, Athens Pediatric Hospital “Aghia Sophia”

Ανακοινώσεις στο ESPHI (European Society for Pediatric Hematology and Immunology) Athens 14-17 September 2007

CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION OF CYTOPENIAS IN CHILDREN : THE ROLE OF VIRAL INFECTIONS **Vlachou Antonia**¹, Parcharidou Agapi¹, Sklavou Rigina¹, Papadakis Vassilios¹, Papargyri Sofia¹, Spanakis Nikolaos², Legakis Nikolaos², Polychronopoulou Sophia¹. 1.Department of Pediatric Hematology-Oncology, “Aghia Sophia” Childrens Hospital, Athens-Greece, 2.Laboratory of Virology, University of Athens, Athens-Greece.

CORRELATION OF CRP VALUE EVOLUTION WITH THE INFECTIVE AGENT, DURING FEBRILE EPISODES, IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS Sklavou Rigina¹, Papadakis Vasileios¹, Parcharidou Agapi¹, Giannaki Maria², **Vlachou Antonia**¹, Ntelikou Sophia¹, Tourkantoni Natalia¹, Paisiou Anna¹, Papargyri Sophia¹, Vasila Sophia¹, Polychronopoulou Sophia¹. (1)Department of Pediatric Hematology-Oncology, (2)Department of Microbiology, Athens Pediatric Hospital “Aghia Sophia”

Ανακοινώσεις στο 23^ο Annual SIOP Conference , San Francisco, California April 10-12, 2008

CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION OF CYTOPENIAS IN CHILDREN : THE ROLE OF VIRAL INFECTIONS **Vlachou Antonia**¹, Parcharidou Agapi¹, Sklavou Rigina¹, Papadakis Vassilios¹, Papargyri Sofia¹, Spanakis Nikolaos², Legakis Nikolaos², Polychronopoulou Sophia¹. 1.Department of Pediatric Hematology-Oncology, “Aghia Sophia” Childrens Hospital, Athens-Greece, 2.Laboratory of Virology, University of Athens, Athens-Greece.

CORRELATION OF CRP VALUE EVOLUTION WITH THE INFECTIVE AGENT, DURING FEBRILE EPISODES, IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS .Sklavou Rigina¹, Papadakis Vasileios¹, Parcharidou Agapi¹, Giannaki Maria², **Vlachou Antonia**¹, Ntelikou Sophia¹, Tourkantoni Natalia¹, Paisiou Anna¹, Papargyri Sophia¹, Vasila Sophia¹, Polychronopoulou Sophia¹. (1)Department of Pediatric Hematology-Oncology, (2)Department of Microbiology,

Athens Pediatric Hospital “Agia Sophia”

Παρουσίαση Poster στο 23^ο European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases . Berlin, Germany, 27–30 April 2013.

MALASSEZIA FURFUR FUNGAIMIA IN A PEDIATRIC HAEMATOLOGY PATIENT. COULD THE ISOLATES METABOLOM RELATE TO VIRULENCE? 1A. Velegaki, 2A. Chrysaki, 3P. Magiatis, 2A. Stathi, 1S. Kritikou, 4A. Vlachou, 4N. Tourkanton, 4A. Kattamis, 2A. Charisiadou

Παρουσίαση στο 33^ο Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Leipzig, Germany, 12-16 May 2015. VORICONAZOLE ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH MALIGNANCIES.

Συμμετοχή σε
χρηματοδοτούμενα
ερευνητικά προγράμματα

«ΠΥΘΑΓΟΡΑΣ II-Ενίσχυση Ερευνητικών Ομάδων στα Πανεπιστήμια» Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων. Ειδική Υπηρεσία Διαχείρισης Επιχειρησιακού Προγράμματος Εκπαίδευση και Αρχική Επαγγελματική Κατάρτιση (Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ II). Θέμα: Αναγνώριση προτύπων και ανακάλυψη γνώσεων σε ιατρικά πειραματικά δεδομένα. Εφαρμογή στην πρόγνωση της αθηρωμάτωσης, μέσω των νεότερων βιοχημικών παραμέτρων μη επεμβατικών εξετάσεων και τεχνολογιών μηχανικής μάθησης. Ανάπτυξη και υλοποίηση πρότυπου εκπαιδευτικού λογισμικού εξειδίκευσης ερευνητών στο χώρο της αθηρωμάτωσης.

Συμμετοχή σε κλινικές
μελέτες

3/20/13-σήμερα CICL670AGR04 “ Πολυκεντρική μη παρεμβατική μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης του deferasirox στην ποιότητα ζωής των ασθενών με β-Μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία και υπερφότωση με σίδηρο, οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε συνδυαστική ή διαδοχική θεραπεία αποσιδήρωσης”(CONVENIENCE). Υπό την επίβλεψη του κου Καττάμη Αντώνη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, Α Παιδιατρικής Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών.

20/5/2012-σήμερα "Μακρόχρονη μελέτη παρατήρησης και εκτίμησης της ασφάλειας, της επίπτωσης και του είδους των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας με δεφερριπρόνη σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, ηλικίας από 1 μηνός έως 18 ετών ” (DEEP-3). Υπό την επίβλεψη του κου Καττάμη Αντώνη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, Α Παιδιατρικής Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών.

26/6/13-σήμερα “Ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της δεφερασιρόξης σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου, με μη εξαρτώμενη από μετάγγιση μεσογειακή αναιμία” (THETIS) Υπό την επίβλεψη του κου Καττάμη Αντώνη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, Α Παιδιατρικής Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά (Cambridge Proficiency)

Γαλλικά (Sorbonne II, Option Littérature)