

ΑΠΟ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΗΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓ. Π. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΣΤΗΝ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ

ΦΛΩΡΑ ΖΕΡΒΟΥ - ΒΑΛΒΗ
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 1982

ΑΠΟ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΗΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓ. Π. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΣΤΗΝ ΕΡΙΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ

ΦΛΩΡΑ ΖΕΡΒΟΥ - ΒΑΛΒΗ
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 1982

Στούς γονεῖς μου

Η δικριτικής διατριβής υπό της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών δέν ύποδηλοί άποδοχήν των γνωμών των συγγραφέων.
(Οργανισμός του Πανεπιστημίου, άρθρον 202 § 2, νόμος 5343).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
I. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ . . .	17
1. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	17
α. Ιστορική άναδρομή	17
β. Έρπητοιού του άνθρωπου	18
γ. Δομή του έρπητοιού HSV-1	18
δ. Κύκλος άνάπτυξης του έρπητοιού HSV-1	19
ε. Άντιδραση του ξενιστή στην πρωτολοίμωξη	20
στ. Έγκατάσταση του HSV-1 στά αισθητικά γάγγλια . .	22
ζ. Υποτροπιάζουσα λοίμωξη	23
2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	24
α. Γενικά	24
β. Κλινικές έκδηλώσεις πρωτοπαθοῦς έρπητικής στοματίτιδας	26
γ. Κλινικές έκδηλώσεις δευτεροπαθοῦς έρπητικής στοματίτιδας	26
3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	28
4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	29
II. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΣΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ	34
1. ΘΡΑΥΣΜΟΣ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ	34
2. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ	38
3. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΦΥΤΟΑΙΜΟΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΝΗ	42

	Σελ.
III. ΕΡΠΗΤΟΪΟΙ ΚΑΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ ΞΕΝΙΣΤΗ	45
1. ΙΟΣ ΤΟΥ ΑΠΛΟΥ ΕΡΠΗΤΑ (HSV)	45
2. ΛΟΙΠΟΙ ΕΡΠΗΤΟΪΟΙ	52
3. ΟΓΚΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ ΕΡΠΗΤΟΪΩΝ	54
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
IV. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	57
1. ΥΛΙΚΟ	57
2. ΜΕΘΟΔΟΣ	73
V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	83
1. ΘΡΑΥΣΜΟΣ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ	83
2. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ	94
3. ΒΑΘΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΦΥΤΟΑΙΜΟ- ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΝΗ IN VITRO	101
VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	111
1. ΘΡΑΥΣΜΟΣ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ	111
2. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ	115
3. ΒΑΘΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΦΥΤΟΑΙΜΟ- ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΝΗ IN VITRO	117
VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	121
SUMMARY	123
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	125

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Κυτταρογενετική άποτελεῖ νέο και πρόσφορο μέσο έρευνας γιά πλήθος βιολογικών έπιστημών. Η γνωριμία μου μέ τό θαυμάσιο κόσμο της έγινε τό φθινόπωρο τοῦ 1978 χάρη στήν 'Υφηγήτρια τῆς "Εδρας τῆς Στοματολογίας Εύτερη Μπαζοπούλου-Κυρκανίδου, πού τότε μόλις είχε έπιστρέψει άπό τό Πανεπιστήμιο τῆς Minnesota τῶν Η.Π.Α., δρόπου είχε τελειώσει τίς μεταπτυχιακές της σπουδές στήν Παθολογία τοῦ Στόματος καί είχε είδικευθεῖ καί στόν τομέα τῆς Κυτταρογενετικῆς. Μετά τήν έπιστροφή της στήν 'Ελλάδα μαζί μέ τόν Καθηγητή τῆς "Εδρας "Άγγελο Π. Άγγελόπουλο άρχισαν προσπάθειες γιά νά δημιουργηθεῖ τμῆμα Κυτταρογενετικῆς στό 'Εργαστήριο τῆς Στοματολογίας.

Από τά άρχικά άκόμη στάδια αύτῶν τῶν προσπαθειῶν βρέθηκα πρόθυμη νά έργαστω προκειμένου νά άξιοποιήσω τήν εύκαιρια πού μοῦ διενόταν νά πάρω νέες γνώσεις, νά μάθω καινούργιες τεχνικές καί μεθόδους.

Η ίδεα νά έρευνήσω τήν έρπητική στοματίτιδα άπό κυτταρογενετικῆς πλευρᾶς μοῦ δημιουργήθηκε σιγά-σιγά βλέποντας στή διεθνή βιβλιογραφία πώς μία τόσο σχετικά συχνή νόσος τοῦ στόματος δέν είχε μελετηθεῖ κυτταρογενετικά παρά σέ σποραδικές μόνο περιπτώσεις καί μάλιστα μερικά καί άμεθόδευτα. Μέ τή σκέψη δτι μία τέτοια έρευνα θά έφερνε ζωντανή στο φῶς νέα στοιχεῖα σέ αύτό τό πεδίο άνελαβα, μετά άπό συνεννόηση μέ τόν Καθηγητή "Άγγελο Π. Άγγελόπουλο, τήν έργασία αύτή.

Η ολη έργασία ταξινομήθηκε σέ Γενικό και Εἰδικό μέρος. Στό Γενικό έπιλεχτηκαν ἀπό τή διεθνή βιβλιογραφία και παρουσιάστηκαν αύτά πού άναφέρονταν στήν έρπητική στοματίτιδα σά νοσολογική διντότητα, άναπτύχθηκαν τά κυτταρογενετικά φαινόμενα πού μελετήθηκαν στό Εἰδικό μέρος και παρατέθηκαν τά συναφή κυτταρογενετικά εύρήματα ἀπό μελέτες πού άφοροῦσαν στήν έπιδραση διαφόρων έρπητούων στόν άνθρωπο και στά ζῶα *in vivo* και *in vitro*.

Στό Εἰδικό μέρος, μετά τήν περιγραφή τοῦ κλινικοῦ ύλικοῦ και τής μεθοδολογίας, παρουσιάστηκαν, έρμηνεύτηκαν και συζητήθηκαν τά ἀποτελέσματα, τά δηοῖα στή συνέχεια διατυπώθηκαν συμπερασματικά. Ακολούθησε περίληψη στά Άγγλικά και ἀναφορά τής βιβλιογραφίας.

Από αύτή τή θέση αἰσθάνομαι ἔντονη τήν ύποχρέωση νά τονίωσ ὅτι τό έργο αύτό - έργο ζωῆς γιά μένα - θάταν σχεδόν ἀδύνατο νά πραγματοποιηθεῖ χωρίς τή βοήθεια δρισμένων ἀτόμων.

Πρώτα ἀπ'όλα τοῦ Καθηγήτη μου "Άγγελου Π. Άγγελόπουλου, πού μοῦ ἀνοίξε νέους δρίζοντες ἐπιστημονικῆς σκέψης και ἀντίληψης, μέ ένθάρρυνε και μέ παρακολούθησε μέ ένδιαφέρον και ἐμπιστοσύνη σέ δλα τά στάδια αύτῆς τής έργασίας και μοῦ συμπαραστάθηκε γενικά και ώς δάσκαλος και ώς ἀνθρωπος.

Ἐπίσης, τής Υφηγήτριας Εύτερης Μπαζοπούλου-Κυρκανίδου, πού μοῦ μεταλαμπάδευσε χωρίς φειδώ τίς γνώσεις της και στάθηκε - δασκάλα και φίλη - διαρκῶς στό πλευρό μου ἀπό τό ἄλφα ώς τό ώμέγα αύτῆς τής διατριβῆς φροντίζοντας ἀκούραστα και παλεύοντας γιά τήν δσο τό δυνατό ἀρτιότερη ἐκτέλεσή της, ζωντανό παράδειγμα σκληρῆς έργατικότητας γιά μένα.

Ακόμη, δέν ήταν μικρή ή βοήθεια δλου τοῦ ἐπιστημονικοῦ και τεχνικοῦ προσωπικοῦ τής "Εδρας τής Στοματολογίας στή συλλογή περιστατικῶν και στήν ἐπεξεργασία τοῦ ύλικοῦ. Αξιόλογη,

ἐπίσης, ήταν ή συμβολή φοιτητῶν τής "Οδοντιατρικῆς Σχολῆς Αθηνῶν, πού προσῆλθαν ἐθελοντικά και πρόσφεραν ύλικό γιά τήν ἔρευνα.

Ἐπί πλέον, ἐμπλουτισμός τοῦ ἀριθμοῦ τῶν περιστατικῶν μου ἐπιτεύχθηκε χάρη στόν ἐπιμελητή Δρα Νικόλαο Ντούλα και τούς γιατρούς τῶν ἐξωτερικῶν Ιατρείων τοῦ Νοσοκομείου Παίδων "Αγιας Κυριακοῦ", πού πρόθυμα μοῦ ἐπέτρεψαν νά παρευρίσκομαι στίς ἐφημερίες τοῦ Νοσοκομείου αύτοῦ και χάρη στόν ἐπιμελητή Δρα Ξενοφώντα Κρίκο και τή γιατρό Βάσω Συμεωνίδου τοῦ Νοσοκομείου Παίδων "Αγία Σοφία".

Ανεξάρτητα, δμως, ἀπό σειρά προτεραιότητας αἰσθάνομαι τήν ἀνάγκη νά ἀναφερθῶ στή συμβολή τής οἰκογένειάς μου, πού ὑπῆρξε οὐσιαστική.

Ο ἄνδρας μου, μαθηματικός - ἐπιχειρησιακός ἔρευνητής Μανώλης Μ.Βάλβης, ἐκτός ἀπό τή στατιστική ἐπεξεργασία τῶν εύρημάτων τής ἔρευνάς μου, μοῦ πρόσφερε τή θερμή του ύποστήριξη στίς προσπάθειές μου, παρά τήν προσωπική του - ἀναγκαστική - παραμέληση ἀπό μέρους μου.

Οι γονεῖς τοῦ ἄνδρα μου, Μιχάλης και Παρασκευή, στάθηκαν μέ ἀπέραντη ἀφοσίωση και ἀγάπη δεύτεροι γονεῖς γιά τό μικρούλη μου γιατό Μιχαήλ, πού γεννήθηκε και μεγάλωσε παράλληλα μέ τό ἐπίπονο αύτό έργο. Οι γονεῖς μου, Σπύρος και Δέσποινα, μέ τίς φροντίδες τους μέ βοήθησαν σέ θέματα πραχτικά ἀλλά και μέ στήριξαν ἡθικά μέ τό συνεχές ἐνδιαφέρον, τήν ἐνθάρρυνση, τή στοργή και τήν ἀγάπη τους. Ήται, τό οἰκογενειακό μου περιβάλλον φρόντισε ώστε νά μπορέσω νά ἀνταπεξέλθω σέ ἔνα ἀπόλυτα ἀναγκαῖο μέρος ἀπό τό εύρος τῶν ύποχρεώσεων πού δημιουργοῦνται σέ μία έργαζόμενη και συνάμα σπουδάζουσα ἔγγαμη γυναίκα και μητέρα.

Οι θερμές εὐχαριστίες πρός δλους αύτούς και πρός κάθε φίλο και υποστηριχτή τής προσπάθειάς μου ἀποτελοῦν ἐλάχιστο δείγμα τής βαθειᾶς εὐγνωμοσύνης μου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι έρπητοι οι έγείρουν τό ένδιαφέρον τῶν έρευνητῶν ἔξαιτιας δρισμένων βιολογικῶν φαινομένων πού παρουσιάζουν, όπως ἡ παραμονή σε λανθάνουσα κατάσταση καὶ ἐπαναδραστηριοποίησή τους, ἡ δύκογόνος δράση τους καὶ εἰδικότερα ἡ καρκινογόνος.

Η ἀνακάλυψη δτι οι έρπητοι μποροῦν νά προκαλέσουν βλάβες στά χρωμοσώματα κυττάρων θηλαστικῶν είναι σχετικά πρόσφατη. Μ' αὐτήν ἄνοιξε ἔνας καινούργιος τρόπος μελέτης γιά τίς έρπητοιώσεις, δ κυτταρογενετικός. Η κυτταρογενετική μελέτη τῶν λοιμώξεων πού προκαλοῦν οι έρπητοι δίνει τήν εύχέρεια τῆς προσέγγισης τής ἀλληλεπίδρασης τῶν ίων αύτῶν μέ τό γενετικό ύλικό τοῦ κυττάρου-ξενιστή. Αὐτή ἡ ἀλληλεπίδραση είναι δυνατό νά δηγήσει τό κύτταρο στό θάνατο ἔξαιτίας παραγωγικῆς λοιμωχης, είναι, δμως, ἀκόμα δυνατό νά τό δηγήσει σε καταστάσεις ἀστάθειας τοῦ καρυότυπου ἔξαιτίας τής παραμονῆς τοῦ ίνκοῦ γενετικοῦ ύλικοῦ μέσα στό κύτταρο, πού ίσως παίζει τελικά ρόλο στήν ἔξαλλαγή τοῦ κυττάρου καὶ στή δημιουργία δύκων. Είναι πιά γενικά ἀποδεκτό δτι δταν δ ίός προκαλεῖ αύξημένα κυτταρογενετικά φαινόμενα είναι δυνατό νά δηγήσει στόν καρκίνο.

Η πρόκληση ἀνωμαλιῶν στά χρωμοσώματα κυττάρων ἀπό τόν ίο τοῦ ἀπλοῦ έρπητα τύπου 1 (HSV-1) ἔχει διαπιστωθεῖ ἐπανειλημένα σε κυτταροκαλλιέργειες μολυσμένες *in vitro* μέ λοιμογόνες δόσεις τοῦ ίοῦ. Λίγα, δμως, είναι γνωστά γιά τίς κυτταρογενετικές ἀνωμαλίες πού μπορεῖ νά προκαλεῖ δ ίός σε περιπτώσεις *in vivo* μόλυνσης τοῦ ἀνθρώπου. Συγκεκριμένα στήν πρωτοπαθή ἡ δευ-

τεροπαθή έρπητική στοματίτιδα καμιά συστηματική μελέτη δέν έχει γίνει μέχρι σήμερα.

Σκοπός αύτής της έργασίας ήταν ή μελέτη στό άπλο μικροσκόπιο :

- 1) κυτταρογενετικών φαινομένων τῶν λεμφοκυττάρων τοῦ αἷματος ἀσθενῶν μὲ πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα καὶ εἰδικότερα τῶν βλαβῶν πού τυχόν προκαλοῦνται στά χρωμοσώματα ἀπό τὴ λοίμωξη ἀπό τὸν ίδιο τοῦ άπλοῦ έρπητα τύπου 1 (HSV-1)
- καὶ 2) τυχόν μεταβολῆς πού συμβαίνει στό ρυθμό διαίρεσης τῶν λεμφοκυττάρων καὶ κατ' ἐπέκταση στὴ λειτουργικότητα τῶν ἀνοσοκυττάρων αὐτῶν κατά τὴ διάρκεια τῆς νόσησης ἀπό πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα.

Τὰ κυτταρογενετικά φαινόμενα πού μελετήθηκαν στά λεμφοκύτταρα ήταν α) ὁ θραυσμός τῶν χρωμοσωμάτων καὶ β) οἱ ἀνταλλαγές τῶν ἀδελφῶν χρωματίδων, τὰ ὅποια ἀποτελοῦν ἀδρές μεταβολές τῶν χρωμοσωμάτων.

Ο προσδιορισμός τῆς μεταβολῆς στό ρυθμό διαίρεσης τῶν λεμφοκυττάρων ἔγινε μὲ τὴ μελέτη τῆς ἀντιδραστικότητας πού ἐπιδεικνύουν τὰ λεμφοκύτταρα *in vitro* μετά τὴ διέγερσή τους μὲ τό μιτογόνο φυτοαιμοσυγκολλητίνη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ

1. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

a. Ιστορική ἀναδρομή

Η έρπητική στοματίτιδα ἀποτελεῖ συχνή λοίμωξη τοῦ στόματος, πού προκαλεῖται ἀπό τὸν ίδιο τοῦ άπλοῦ έρπητα (τύπος 1) καὶ ἐκδηλώνεται μὲ φυσαλλιδῶδες ἐνάνθημα η/καὶ ἐξάνθημα.

Ο όρος "έρπης", πού προέρχεται ἀπό τό "έρπω", ήταν γνωστός ἀπό τὴν ἐποχή τοῦ "Ιπποκράτη": "... καὶ ὄκδσα ὑπό ψύξιος θνήσκει, η ἐλκοῦται, καὶ έρπησιν ἐσθιομένοισιν, έδρῃ, αἰδοίῳ, ὑστέρῃ, κύστει, τούτοισι τὸ θερμὸν φίλιον καὶ κρίνον, τὸ δέ ψυχρὸν πολέμιον καὶ κτεῖνον" (Ιπποκράτη Αφορισμοί 5.22). Μὲ τὸν όρο "έρπητα", δημιούρησε τὴν ἐποχῆς του χαρακτήριζαν περισσότερο ἔνα τύπο βλάβης παρά μία νόσο *sui generis*. "Ἐτοί δηλώνονταν ἐκτεταμένες ("έρπουσες") δερματικές βλάβες, συχνά ἐξελκωμένες, ὅπως ὁ καρκίνος τοῦ δέρματος, η νομή, τὸ ἔρυσίπελας, τὸ ἔκζεμα, ὁ φυματώδης λύκος καὶ ἵσως ἀκόμη καὶ η εύλογία. (Beswick 1979). Η υπαρξη, δημιούρησε τὸν ίδιο τοῦ άπλοῦ έρπητα καὶ ἡ αἰτιολογική συσχέτισή του πρός τὴ νόσο πού προκαλεῖ, δηλαδή τὸν άπλο έρπητα, καταδείχτηκε μὲ τίς έργασίες τῶν Doerr τό 1938, τῶν Burnet καὶ Williams τό 1939 καὶ τοῦ Black τό 1942 (Παπαγεωργίου καὶ Καπετανάκης 1979).

β. Έρπητοι τοῦ ἀνθρώπου

Ο ἵσις τοῦ ἀπλοῦ ἔρπητα τύπος 1, Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) ἢ Herpesvirus hominis-1 (HVH-1) ἀνήκει στὴν οἰκογένεια τῶν ἔρπητοιών (Herpesviridae), στὴν δοιά ἀνήκουν οἱ ἔρπητοι τοῦ ἀνθρώπου καὶ τῶν ζώων. Στούς ἔρπητοιούς τοῦ ἀνθρώπου, ἐκτός ἀπό τὸν HSV-1, ἀνήκουν ἄκομη : ὁ ἵσις τοῦ ἀπλοῦ ἔρπητα τύπος 2, Herpes Simplex Virus-2 (HSV-2) ἢ Herpesvirus hominis-2 (HVH-2)· ὁ ἵσις τῆς ἀνεμευλογιᾶς-ζωστῆρα, Varicella-zoster virus (VZV) ἢ Herpesvirus hominis-3 (HVH-3)· ὁ ἵσις Epstein-Barr, Epstein-Barr virus (EBV) ἢ Herpesvirus hominis-4 (HVH-4)· ὁ ἵσις τῆς νόσου μὲν μεγαλοκυτταρικά ἔγκλειστα ἢ κυτταρομεγαλοτός, Cytomegalovirus (CMV) ἢ Herpesvirus hominis-5 (HVH-5) (Τσότσος 1980, Τσότσος καὶ Παπαβασιλείου 1979).

Οἱ ἔρπητοι τοῦ ἀνθρώπου εἶναι ὑπεύθυνοι γιὰ τὴν πρόκληση μιᾶς πλειάδας λοιμώξεων ποικίλης βαρύτητας. Ο ἵσις τοῦ ἀπλοῦ ἔρπητα συχνότερα προκαλεῖ στοματίτιδα, ἐπιχείλιο ἔρπητα, ἔρπητα τῶν γεννητικῶν ὀργάνων καὶ κερατοεπιπεφυκίτιδα ἐνῷ λιγότερο συχνά προκαλεῖ μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, παρωνυχία καὶ διάσπαρτο (διάχυτο) ἔρπητα (Joncas 1979). Εὐδικότερα, ὁ HSV-1 ἀπομονώνεται κυρίως ἀπό βλάβες τοῦ προσώπου καὶ τοῦ ἄνω μέρους τοῦ σώματος, ἐνῷ ὁ HSV-2 κυρίως ἀπό βλάβες τῆς γεννητικῆς περιοχῆς (Smith 1976).

γ. Δομή τοῦ ἔρπητοιο HSV-1

Ο HSV-1, ὅπως καὶ ὅλοι οἱ ἔρπητοι, ἀποτελεῖται ἀπό καψίδιο (capsid) καὶ πυρηνοειδές (nucleid ἢ core). Τὸ καψίδιο ἀποτελεῖται ἀπό πρωτεΐνες καὶ περιβάλλεται ἀπό λιπογλυκοπρωτεΐνικό ἔλυτρο ἢ πέπλο (envelope). Η διάμετρος τοῦ ἔλυτροφόρου ἴτικοῦ σωματιδίου κυμαίνεται μεταξύ 150-180nm. Τὸ καψίδιο περικαλύπτει τὸ πυρηνοειδές πού συγκροτεῖται ἀπό DNA περιελεγμένο γύρω ἀπό πρωτεΐνικό πήνιο, εἶναι δηλαδὴ DNA-ἵσις. Τὸ DNA ἀποτε-

λεῖται ἀπό τίς 4 βάσεις, ἀδενίνη, γουανίνη, θυμίνη καὶ κυτοσίνη (Hicks καὶ Terezhalmay 1979, Τσότσος καὶ Παπαβασιλείου 1979). Στὸ καψίδιο διφεύλεται ἡ ἀντιγονική του δύναμη, ἐνῷ στὸ πυρηνοειδές ἡ λοιμογόνος του (Παπαναγιώτου 1976).

δ. Κύκλος ἀνάπτυξης τοῦ ἔρπητοιο HSV-1

Ο HSV-1 εἶναι μολυσματικός ἵσις πού φαίνεται νά ἔχει συγγένεια (affinity) μὲ κύτταρα ἐξαδερμικῆς προέλευσης καὶ ἔτοι προσβάλλει τό δέρμα, τούς βλεννογόνους, τούς ὀφθαλμούς, καὶ τό νευρικό ίστο (Hicks καὶ Terezhalmay 1979).

Η διαπέραση τῆς κυτταρικῆς μεμβράνης ἀπό τοὺς Ἱόύς, ἔξ αιτίας τοῦ μεγέθους τους, δέν πρέπει νά εἶναι παθητική. "Όλο καὶ περισσότερο γίνεται ἀποδεκτό ὅτι ἡ διαδικασία μὲ τὴν δοιά διεισδύουν στὰ κύτταρα εἶναι συχνά δρισμένη γιὰ κάθε ἵσι καὶ ἔξαρτᾶται ἀπό εἰδικά γονίδια πού μποροῦν νά χαρακτηρισθοῦν σάν γονίδια ίτικῆς εύπάθειας (viral susceptibility genes) (Gerald καὶ Bruns 1978). Γιά τὸν HSV-1, μελέτες σέ μεκτές (hybrid) καλλιέργειες ἀπό κύτταρα ἀνθρώπου καὶ τρωκτικοῦ (Chinese hamster) έδειξαν ὅτι ἡ εύαισθησία στὴ λοίμωξη ἀπό αὐτὸν ἔξαρτᾶται ἀπό τὴν παρουσία τοῦ ἀνθρώπινου χρωμοσώματος 3. "Εται συνάγεται ὅτι τὰ γονίδια πού εἶναι ὑπεύθυνα γιὰ τὴν εύαισθησία στὸ συγκεκριμένο ἱδιδράζονται στὸ ἀνθρώπινο χρωμόσωμα 3 (Carritt καὶ Goldfarb 1976).

Ο HSV-1, ἀφοῦ προσκολληθεῖ στὴν πλασματική μεμβράνη τοῦ κύτταρου-ξενιστῆ, εἰσέρχεται στὸ κύτταρο ἢ μετά ἀπό σύντηξη (fusion) τοῦ ἔλυτρου του μὲ τὴν πλασματική μεμβράνη (Morgan καὶ συν. 1968, Smith καὶ Harven 1974) ἢ, πιὸ συχνά, φαγοκυτταρώνεται (Smith καὶ Harven 1974). Στὴν τελευταία περίπτωση ὁ ἵσις προσλαμβάνεται ἀπό τὸ κύτταρο μέσα σέ ἕνα πινοκυτωτικό κυστίδιο (pinocytotic vesicle) χωρίς νά διαρρηχτεῖ τὸ ἔλυτρο του (Dales καὶ Silverberg 1969). Στὸ κυτταρόπλασμα τοῦ κύτταρου-

ξενιστή μέ τή βοήθεια ένζύμων άρχικά άποδομεῖται τό ξελυτρο καί τό άπογυμνωμένο καψίδιο μεταναστεύει καί καταλαμβάνει θέση κοντά στούς πυρηνικούς πόρους (Schwartz καί Elizan 1975). Στή συνέχεια άπομακρύνονται οι πρωτεΐνες τοῦ καψιδίου καί τό DNA τοῦ ιοῦ (genome) έλευθερώνεται μέσα στόν πυρήνα τοῦ κύτταρου-ξενιστή. Ἀπό τό σημεῖο αύτό δέν μπορεῖ νά άνιχνευθεῖ. Στό κύτταρο, όμως, παρατηροῦνται μεταβολές στό μεταβολισμό του πού σχετίζονται μέ τή σύνθεση εἰδικῶν δομικῶν ύπομονάδων καί ένζύμων τοῦ ιοῦ (Hicks καί Terezhalmay 1979). Τό κύτταρο-ξενιστής συνθέτει νουκλεϊνικό (πυρηνικό) δξύ ΐδιο μέ τοῦ ιοῦ καί παράγει πρωτεΐνες όμοιες μέ τοῦ καψιδίου του. Σύμφωνα, μάλιστα, μέ πειράματα πού έγιναν σέ πιθήκους, συνάγεται δτι τό DNA τοῦ HSV-1 άλοκληρώνεται μέσα στό χρωμοσωμικό DNA τοῦ ξενιστή κατά τή διάρκεια παραγωγικής λοίμωξης (Biegeleisen καί Rush 1976). Ἡ συναρμολόγηση τῶν δομικῶν ύπομονάδων τοῦ ιοῦ καί δέ άριθμός τῶν ίων-άπογόνων του στό μολυσμένο κύτταρο ρυθμίζεται άπό τό DNA τοῦ ιοῦ-εἰσβολέα (Roizman καί συν. 1963). Μ' αύτό τόν τρόπο παράγονται άπόγονοι-ιοί, οι δποῖοι μπορεῖ νά μεταδοθοῦν σέ μή μολυσμένα κύτταρα διά μέσου τῶν σημείων κυτταρικής έπαφῆς (cell-to-cell fusion) (Hicks καί Terezhalmay 1979).

ε. Ἀντίδραση τοῦ ξενιστή στήν πρωτοιμώξη

Τό κύτταρο πού προσβάλλεται άπό τόν ίο γενικά προσπαθεῖ νά άμυνθεῖ παράγοντας ίντερφερόνη (interferon). Ἡ ίντερφερόνη καθιστᾶ τό κύτταρο ἀνθεκτικό στήν έπιδραση τοῦ ιοῦ καί έτοι δέν έπιτρέπει τόν πολλαπλασιασμό του μέσα στό κύτταρο. Ἐπίσης διαχέεται καί στά γειτονικά κύτταρα καί τά προστατεύει (Συμεωνίδης 1969).

Ἐκτός άπό τήν παραγωγή ίντερφερόνης άπό τά προσβεβλημένα κύτταρα καί δέ άργανισμός άλοκληρος ἀντίδραση κινητοποιῶντας τόν άνοσοβιολογικό του μηχανισμό. Πάντως, δέ ρόλος τής κυτταρι-

κής καί χυμικής άνοσίας στήν άνάρρωση άπό τήν πρωτοπαθή λοίμωξη καί στόν έλεγχο τῶν ύποτροπῶν τής άφανούς λοίμωξης πού θά έπακολουθήσει είναι άκόμα θέμα συζητήσεων (Møller-Larsen καί συν. 1978). Είναι, όμως, γενικά άποδεκτό δτι ή κυτταρική άνοσία είναι πιό σπουδαία στήν άνάρρωση άπό τίς λοιμώξεις, ένω ή χυμική άνοσία είναι υπεύθυνη γιά τήν πρόληψη άναλοιμώξεων (Rouse καί Babiuk 1978).

Ἡ κυτταρική άνοσία έμφανίζεται νωρίς καί σχετίζεται στενότερα μέ τή στιγμή τής άνάρρωσης. Κατά τή διάρκεια πρωτοπαθούς έρπητικής λοίμωξης άπό HSV-1 τά λεμφοκύτταρα εύαισθητοποιοῦνται στό άντιγόνο τοῦ ιοῦ καί άρχιζει μία λεμφοπαραγωγική (lymphoproliferative) ἀντίδραση σ' αύτόν, πού έίναι μεγαλύτερη κατά τήν περίοδο πού ύπάρχουν έντονα τά συμπτώματα τής νόσου. Δέκα πέντε μέρες μετά τήν έναρξη τῶν συμπτωμάτων ή λεμφοπαραγωγική ἀντίδραση άρχιζει νά έλαττώνεται (Shillitoe καί συν. 1978). Σχετικά μέ τ' ἀντισώματα, όμως, παρατηρήθηκε δτι ή έμφάνισή τους δέν σχετίζεται μέ τήν έναρξη τής άνάρρωσης· ἀντίθετα, αύτή καταδεικνύεται μετά τήν έπέλευση τής άνάρρωσης (Rosenberg καί συν. 1972, Rosenberg καί Notkins 1974, Rousse καί Babiuk 1974, 1975). Ἐχει διατυπωθεῖ, όμως, καί ή άποψη δτι ή κυτταρική καί χυμική άνοσία μποροῦν νά συνυπάρχουν κατά τή διάρκεια τής άνάρρωσης άπό πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (Møller-Larsen καί συν. 1978).

Ἄλλοι άμυντικοί μηχανισμοί πού συμμετέχουν στήν παρεμπόδιση τής ίωσης είναι ή φαγοκυτταρική δραστηριότητα τοῦ δικτυοενδοθηλιακοῦ συστήματος καθώς καί διάφορες τοπικές συνθήκες δυσμενεῖς γιά τή δραστηριότητα τοῦ ιοῦ, σπας τό δξεινό περιβάλλον πού δημιουργεῖται μέ τή φλεγμονή (Συμεωνίδης 1969).

Γενικότερα, πιστεύεται δτι ή έλάττωση τοῦ άριθμοῦ τῶν κυττάρων πού παράγουν λοιμογόνους ιούς καί ή έπούλωση τῶν βλα-

βῶν συμπίπτουν μέ τόν χρόνο πού ἐμφανίζεται ἡ τοπική καί γενική ἀνοσολογική ἀντίδραση (Meyers καί Pettit 1973).

Ἡ ἀλληλεπίδραση τοῦ ιοῦ μέ τό κύτταρο μπορεῖ νά ἔχει σάν ἀποτέλεσμα τήν ἐκφύλιση καί νέκρωση τοῦ κυττάρου, πράγμα πού ἐξαρτᾶται ἀπό τή δραστηριότητα τοῦ ιοῦ, δόπτε καί ἐμφανίζονται οἱ κλινικές ἐκδηλώσεις.

στ. Ἐγκατάσταση τοῦ HSV-1 στά αἰσθητικά γάγγλια

Μετά τόν ἐνοφθαλμισμό τοῦ HSV-1 στά ἐπιθηλιακά κύτταρα, ὁ ίός, ὅπως βρέθηκε, κινεῖται κατά μῆκος τῶν αἰσθητικῶν νεύρων, πιθανότατα ἐνδοαξονικά, καί φθάνει στά ἐπιχώρια αἰσθητικά γάγγλια καί κατόπιν στό κεντρικό νευρικό σύστημα (Cook καί Stevens 1973). Μπορεῖ, ἐπίσης, νά συμβαίνει αίματογενής διασπορά τοῦ ιοῦ καί πολλά ὄργανα, συμπεριλαμβανομένων καί τοῦ νευρικοῦ συστήματος, "ἐμβολιάζονται" μ' αὐτόν τόν τρόπο (Nahmias καί Roizman 1973). Ὁ ίός, σύμφωνα μέ πειράματα πού ἔγιναν σέ ποντικούς, ἐγκαθίσταται ἐκλεκτικά στό νευρικό ιστό καί μάλιστα στά αἰσθητικά γάγγλια, ἀκόμη καί μετά ἀπό ἐνδοφλέβια μόλυνση μέ αὐτόν (Cook καί Stevens 1976).

Μόλις ὁ HSV-1 φθάσει στά γάγγλια δημιουργεῖται ὀξεία παραγωγική (productive) λοίμωξη, ἡ ὁποία, ὅμως, φαίνεται ὅτι παύει στό γάγγλιο σύγχρονα μέ τήν ἐπούλωση τῶν περιφερικῶν βλαβῶν, ὅπως ἔδειξαν μελέτες σέ κουνέλια πού ὑπέστησαν πειραματική ἐρπητική κερατίτιδα (Rajčáni καί Čiampor 1978). Ἡ κυτταρική καί χυμική ἀνοσία παιζουν ρόλο στήν περιστολή τῆς γαγγλιακῆς λοίμωξης (Openshaw καί συν. 1979). Κατόπιν ὁ HSV παραμένει στά αἰσθητικά γάγγλια καί, προκειμένου γιά τήν ἐρπητική στοματίτιδα στά γάγγλια τοῦ τριδύμου, σέ μή λοιμογόνο μορφή, δηλαδή σέ λανθάνουσα κατάσταση (Stevens καί συν. 1972). Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες πού ἔγιναν σέ ἀνθρώπινα πτώματα ἀμέσως μετά τό θάνατο ἔδειξαν τήν παρουσία ἀφανοῦς ἐρπητού στά

γάγγλια τοῦ τριδύμου σέ ὑψηλή ἀναλογία (Bastian καί συν. 1972, Warren καί συν. 1977). Οἱ ἀφανεῖς αὐτές λοιμώξεις πού ἐγκαθίστα ὁ HSV-1 ἐμμένουν σέ διη τή διάρκεια τῆς ζωῆς τοῦ ξενιστή καί εἶναι δυνατό νά μεταπέσουν σέ ὑποτροπιάζουσες ἐμφανεῖς, ὅταν ὁ ίός ἐπαναδραστηριοποιηθεῖ κάτω ἀπό εἰδικές συνθήκες καί νάρχισει πάλι στά γάγγλια ἡ ίδιη σύνθεση (Beswick 1979). Αύτό τό γενονός, πού συμβαίνει παρά τήν ὑπαρξη ὑψηλοῦ τίτλου κυκλοφορούντων ἀντισώμάτων, ἔχει χαρακτηρισθεῖ σάν ἀνοσολογικό παράδοξο.

ζ. Ὑποτροπιάζουσα λοίμωξη

Πολλές προσπάθειες ἔχουν καταβληθεῖ γιά τήν καλύτερη κατανόηση τοῦ μηχανισμοῦ τῶν ὑποτροπῶν, ἔτσι ἀρκετές μελέτες ἔχουν διεξαχθεῖ στόν τομέα τῆς κυτταρικῆς ἀνοσίας. Σύμφωνα μέ πειράματα πού ἔγιναν σέ ἀσθενεῖς μέ συχνά ὑποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα στά μεσοδιαστήματα τῶν προσβολῶν βρέθηκαν μειωμένες οἱ λεμφοπαραγωγικές ἀνταποκρίσεις στό ἀντιγόνο τοῦ HSV-1. Ἔπομένως, σέ τέτοιους ἀσθενεῖς, εἶναι πιθανό νά ὑπάρχει ἐλάττωμα στήν κυτταρική ἀνοσία, τό ὅποιο ἵσως παιζει ρόλο στήν ὑποτροπή. Μάλιστα, τό ἐλάττωμα αύτό πιθανό δέν ἀφορᾶ μόνο στό δεδομένο ἀντιγόνο ἀλλά εἶναι γενικότερο (Kirchner καί συν. 1978).

Διαχωρισμό μεταξύ τῶν μηχανισμῶν τῆς κυτταρικῆς ἀνοσίας στόν ὑποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα βρῆκαν, ἐπίσης, οἱ Steele καί συν. (1975). Σέ *in vitro* μελέτες τους σέ λεμφοκύτταρα ἀσθενῶν μέ ὑποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα δ βλαστογενετικός δείχτης τους (*blastogenic index*) ἦταν σημαντικά αύξημένος σέ σχέση μέ μάρτυρες ἐνῶ, ἀντίθετα, ἡ κυτταροτοξικότητά τους μειωμένη. "Ετοι μέ πέθεσαν ὅτι δ ὑποτροπιάζοντας ἐπιχείλιος ἐρπητας ἵσως προκύπτει ἀπό κάποια ἀνεπάρκεια πού προσβάλλει ἔνα τουλάχιστον ἀπό τούς μηχανισμούς πού προαναφέρθηκαν.

Εἶδικότερα, γιά τήν βλαστική μεταμόρφωση τῶν T-λεμφοκυττάρων (*T-lymphocyte blast transformation*), κανένα προφανές

έλαττωμά της δέ συσχετίσθηκε μέ τήν ύποτροπή τής HSV-λοίμωξης. Αντίθετα, κατά τά έπεισδια τῶν ύποτροπῶν γενικά βρέθηκε αύξημένη ή άνταπόκριση τῶν λεμφοκυττάρων στό άντιγόνο τοῦ HSV-1. Συγκεκριμένα, δι Russell (1974) βρήκε αύξημένη τή λεμφοκυτταρική βλαστογένεση σέ ἄτομα μέ ύποτροπιάζουσες έρπητικές λοιμώξεις. Αντίθετα οι Wilton καὶ συν. (1972) δέν βρήκαν διαφορά σέ σχέση μέ μάρτυρες' θμως, ή μέθοδος πού ἀκολούθησαν γιά τή διέγερση τῶν λεμφοκυττάρων δέν ήταν ή ἐνδεδειγμένη, ή δοια προτείνεται ἀπό τοὺς Thurman καὶ συν. (1973). Επίσης, οι Ford καὶ Cowans (1969) βρήκαν δτι τά T-λεμφοκύτταρα ἀσθενῶν μέ ύποτροπιάζουσα HSV λοίμωξη ἀνταποκρίνονται *in vitro* στό άντιγόνο τοῦ HSV-1 μέ αύξημένη DNA σύνθεση. Ακόμη, μετά ἀπό ύποτροπή λοίμωξης ἀπό HSV λεμφοκύτταρα πού ἀνταποκρίνονται στό άντιγόνο τοῦ HSV μέ πολλαπλασιασμό (proliferation) είναι παρόντα στήν κυκλοφορία γιά ἐπιμηκυσμένες χρονικές περιόδους, πράγμα πού ἀποτελεῖ χαρακτηριστική ιδιότητα τῶν μακροζών εύαισθητοποιημένων (*sensitized*) T-λεμφοκυττάρων.

Η αύξημένη ἀνταπόκριση τῶν T-λεμφοκυττάρων κατά τή διάρκεια τῆς ύποτροπιάζουσας νόσου ζως ἀντανακλᾶ τή δραστηριότητα τῶν κυττάρων στά ἀνοσολογικά φυσιολογικά ἄτομα, πού, δηπως πρότεινε δ Russell (1974), είναι πιό σπουδαία στόν περιορισμό τῆς νόσου σέ μία τοπική θέση παρά στή ρύθμιση τῆς συχνότητας τῶν ύποτροπῶν. Είναι γεγονός, θμως, δτι ή σημασία τῆς βλαστικής μεταμόρφωσης τῶν λεμφοκυττάρων σχετικά μέ τήν εύαισθησία στήν ύποτροπιάζουσα λοίμωξη ἀπό HSV δέν ἔχει ἀκόμη ἐπιβεβαιωθεῖ (Rasmussen καὶ Merigan 1978).

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

a. Γενικά

Η έρπητική λοίμωξη δυνατό νά είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Οι πρωτοπαθεῖς λοιμώξεις είναι συχνότερες κατά τήν παιδική ήλικα καὶ προκαλοῦνται δταν γιά πρώτη φορά τό ἄτομο

ἔρθει σ'έπαφή μέ τόν ίό. Πηγή λοίμωξης ἀποτελοῦν κατά τό ένα τρίτο νοσοῦντες καὶ κατά τά δύο τρίτα μή νοσοῦντες φορεῖς τοῦ ίοῦ. Η μετάδοση γίνεται μέ τή σωματική έπαφή. Έτσι ο ίός μπορεῖ νά μεταδοθεῖ τόσο ἀπό ἄτομο σέ ἄτομο, δσο καὶ ἀπό τήν πάσχουσα περιοχή σέ ἄλλη υγιή στό ζδιο ἄτομο, π.χ. ἀπό τό στόμα στά δάχτυλα (Meister καὶ συν. 1979).

Αξιοσημείωτο είναι δτι κατά τήν πρώτη έπαφή τῶν ἀτόμων μέ τόν ίό σέ ποσοστό 85% έως 95% προκαλεῖται ἀφανής λοίμωξη, δηλαδή λοίμωξη πού δέν ἀναγνωρίζεται κλινικά ἀλλά μπορεῖ νά διαπιστωθεῖ ὄρολογικά ἀπό ἀντισωματική ἀπόκριση. Κλινικές ἐκδηλώσεις ύπάρχουν μόνο σέ ποσοστό 5% έως 15%. Μάλιστα, ή πιό συνηθισμένη ἐκδήλωση τῆς πρώτης αύτῆς μόλυνσης τοῦ ἀτόμου μέ τόν HSV-1 είναι ή νόσηση ἀπό πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (Burket 1971, Smith 1976).

Οι δευτεροπαθεῖς λοιμώξεις συχνά ἔχουν ύποτροπιάζοντα χαρακτήρα καὶ ἐκδηλώνονται σέ ἄτομα πού κατά τό παρελθόν ἔνδοσησαν κλινικά ή υποκλινικά. Οι βλάβες ἐκδηλώνονται στήν ζδια ή σέ γειτονική περιοχή (Καπετανάκης 1971). Τό ποσοστό τῶν ἀρχικά προσβληθέντων ἀτόμων πού πρόκειται νά ἐμφανίσει ύποτροπές ἐκτιμάται σέ 75% (Παπαγεωργίου καὶ Καπετανάκης 1979). Τά μεσοδιαστήματα τῶν προσβολῶν κυμαίνονται ἀπό μία έως δύο ἑβδομάδες μέχρι μῆνες ή ἔτη (Παπαγεωργίου καὶ Καπετανάκης 1979). Συνηθισμένα αῖτια ἀναζωπύρωσης τῶν ἀφανῶν λοιμώξεων ἀποτελοῦν ή ἐπίδραση έρεθισμάτων, δηπως ή θεραπευτική ἀκτινοθεραπεία, ή υπερβολική ἔκθεση στόν ήλιο, διεύρυνση stresses π.χ. πυρετός, ἔμμηνη ρύση ("καταμήνιος έρπητας"), συγκινησιακά έρεθισματα, καθώς ἐπίσης δρισμένες λοιμώξεις, ή ἀνοσοκαταστολή κ.λ.π. (Τσότσος καὶ Κοτσιφόπουλος 1979).

β. Κλινικές έκδηλώσεις πρωτοπαθούς έρπητικής στοματίτιδας

Η πρωτοπαθής έρπητική στοματίτιδα προσβάλλει συνήθως παιδιά ίδιαίτερα 1 έως 3 έτῶν, ένω σπανιότερα είναι δυνατό νά προσβάλλει καί νεαρά άτομα ή καί ένήλικες. Η περίοδος έπώασης τῆς νόσου ύπολογίζεται σέ 3 έως 5 ημέρες (Άγγελόπουλος 1976, Kitces καί συν. 1978).

Ο άσθενής μετά άπό πρόδρομα συμπτώματα καί εύρήματα πού διαρκοῦν 24 έως 48 ώρες όπως κακοδιαθεσία, ναυτία, πυρετός 38° έως $39,5^{\circ}\text{C}$, πονοκέφαλος καί έπιχώρια λεμφαδενίτιδα, έμφανίζει ύψηλό πυρετό καί φυσαλλιδώδες ένάνθημα ή/καί έξανθημα (Burket 1971). Οι φυσαλλίδες ένδεχεται νά έντοπίζονται σέ διορθόποτε σημείο τοῦ βλεννογόνου τοῦ στόματος, στά χείλη, στό γύρω δέρμα καθώς καί σέ σημεῖα τοῦ δέρματος πού έχουν λύσεις τῆς συνέχειας, έχουν διάμετρο 1mm καί σπανιότερα μεγαλύτερη καί είναι δυνατό νά συρρέουν. Αύτές μεταγενέστερα σπάζουν καί άφήνουν στή θέση τους διαβρώσεις πού περιβάλλονται άπό έρυθρή άλω. Τά ούλα έμφανίζονται διογκωμένα καί έξέρυθρα. Η φλεγμονή, μάλιστα, τῶν ούλων προηγείται άπό τήν έμφανιση τῶν φυσαλλίδων (Shafer καί συν. 1974). Ο στοματικός βλεννογόνος γενικά είναι πολύ έπωδυνος μέ άποτέλεσμα ή άσθενής νά διατρέφεται μέ μεγάλη δυσχέρεια. Συγχρόνως παρατηρείται κάκοσμη διπόνοια. Η άξεια περίοδος τῆς νόσου διαρκεῖ μία έβδομάδα. Μέσα σέ δύο έβδομάδες έπέρχεται ζαση, έκτος έάν έμφανισθούν έπιπλοκές (Μυλωνᾶ-Χατζιώτη 1978, Ζερβοῦ-Βάλβη καί συν. 1982).

γ. Κλινικές έκδηλώσεις δευτεροπαθούς έρπητικής στοματίτιδας

Η δευτεροπαθής έρπητική στοματίτιδα προσβάλλει μεγαλύτερα παιδιά ή ένήλικες πού διαθέτουν κυκλοφοροῦντα άντισώματα κατά τοῦ ίού καί έτσι έμφανίζουν έκδηλώσεις μικρότερες σέ ένταση καί έκταση άπό τῆς πρωτοπαθούς. Ποσοστό, δημως, 2% τῶν άτόμων μέ κυκλοφοροῦντα άντισώματα στόν HSV έκκρινουν τόν ίο

στό σάλιο τους χωρίς νά έμφανίζουν κλινικές έκδηλώσεις (Ship καί συν. 1977). Η δευτεροπαθής έντοπίζεται είτε στό στοματικό βλεννογόνο είτε έξωστοματικά στά χείλη, ένω ταυτόχρονη συνύπαρξη αύτῶν τῶν έντοπίσεων σπάνια παρατηρείται (Greenberg καί συν. 1961). Από τήν έκθυση τῶν βλαβῶν προηγείται αίσθημα καύσου, διδρότητας καί κνησμοῦ καί κατόπιν έμφανίζονται οι φυσαλλίδες. Στήν ένδοστοματική δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα συνήθως προσβάλλονται βλεννογόνοι πού προσφύνονται στερρά στό περιόστεο ("άκινητοι" βλεννογόνοι), δημως δι βλεννογόνος τῆς σκληρῆς υπερώας, τῶν φαγνιακῶν άποφύσεων καί τῶν προσπεφυκότων ούλων (Άγγελόπουλος 1976, Ζερβοῦ-Βάλβη καί συν. 1982), σέ άντιθεση μέ τίς άφθες, πού προτιμούν "κινητούς" βλεννογόνους, δημως τῆς παρειᾶς, τῶν χειλέων καί τῆς μαλθακῆς υπερώας (Shafer καί συν. 1974). Οι βλάβες έπουλώνονται βαθμιαία μέσα σέ 7-10 μέρες χωρίς νά καταλείπουν ούλές (Shafer καί συν. 1974).

Τή συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς έρπητικής στοματίτιδας άποτελεῖ δι επιχείλιος έρπητας, δι διοίος έχει κατ'έξοχή υποτροπιάζοντα χαρακτήρα (Ζερβοῦ-Βάλβη καί συν. 1982). Ο έπιχειλιος έρπητας υποτροπιάζει πιο συχνά άπό τόν ένδοστοματικό γιατί δι στοματικός βλεννογόνος διαβρέχεται άπό τό σάλιο, τό διοίο έχει άπ'εύθειας άντιτεκή δράση. Άκόμα, φαίνεται δτι τό σάλιο δισκεί προστατευτική δράση στά έπιθηλιακά κύτταρα μειώνοντας τήν εύατσθησία τους (susceptibility) στή μόλυνση άπό τόν HSV-1 (Heinemann καί Greenberg 1980). Η συχνότητα τῶν υποτροπῶν καθώς καί ή δριμύτητα τοῦ έπιχείλιου έρπητα φαίνεται νά μειώνονται μέ τήν πρόσδο τής ήλικίας (Ship καί συν. 1977). Οι φυσαλλιδώδεις έκθυσεις του έντοπίζονται συνήθως έπάνω καί γύρω άπό τή χειλεοδερματική γραμμή. Οι φυσαλλίδες συχνά διαπιούνται καί μετατρέπονται σέ φλύκταινες. Οι διαβρώσεις πού άπομένουν μετά τή οήξη τους είναι έπωδυνες, καλύπτονται άπό έφελκίδες καί τέλος έπουλώνονται χωρίς νά καταλείπουν ούλές (Παπαγεωργίου καί Καπετανάκης 1979).

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η διάγνωση της έρπητικής στοματίτιδας είναι εύκολη καί μπορεῖ νά τεθεῖ σωστά, όπως προέκυψε άπό μελέτες, άπλα καί μόνο άπό τήν κλινική εἰκόνα (Møller-Larsen καί συν. 1978).

"Όταν χρειάζεται έργαστηριακή έπιβεβαίωση τής κλινικής διάγνωσης λαμβάνεται συνήθως κυτταρολογικό έπιχρισμα. Στό κυτταρολογικό έπιχρισμα έξετάζονται κύτταρα πού παίρνονται άπό τόν πυθμένα τῶν στοιχειώδων βλαβῶν. Στά κύτταρα αύτά παρατηροῦνται οι μορφολογικές άλλοιωσεις πού μπορεῖ νά έχουν προκληθεῖ άπό τήν προσβολή τους άπό τόν ίό. Οι άλλοιωσεις αύτές είναι δυνατό νά παρατηρηθοῦν 24 ώρες μετά άπό τήν προσβολή ένός κυττάρου άπό τόν HSV-1, δημοσιεύονται μελέτες τῶν Fletcher καί συν. (1975) κατά τίς δημοσιεύσεις έμόλυναν *in vitro* καλλιέργειες κυττάρων άπό τά ουλα μέ HSV-1. Τά τυπικά κυτταρολογικά εύρηματα είναι τά ένδοπυρηνικά έγκλειστα, τά πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα καί ή μεγάλη έξοιδηση τοῦ πρωτοπλάσματος ή καί τοῦ πυρήνα (balloon degeneration) (Τηνιακός 1979).

Τά ένδοπυρηνικά έγκλειστα, τά όποια περιγράφηκαν άρχικά άπό τόν Lipschütz τό 1928, είναι συνήθως τύπου Cowdry A (Medak καί συν. 1971, Burns καί Richmond 1980). Αύτά έμφανιζονται σάν όμοιειδής, ήωσινόφιλη, συνήθως, μάζα, πού καταλαμβάνει τήν κεντρική μοίρα τοῦ πυρήνα μονοπυρήνων κυρίως κυττάρων καί χωρίζεται άπό τήν πυρηνική μεμβράνη καί τή χωματίνη πού έχει συγκεντρωθεῖ πρός αύτήν μέ διαυγή άλω. Τά ένδοπυρηνικά έγκλειστα μπορεῖ νά έχουν τέτοιες διαστάσεις πού νά προκαλοῦν διόγκωση τοῦ πυρήνα μέχρι τό είκοσιπλάσιο τοῦ κανονικοῦ του μεγέθους (Τηνιακός 1979). "Ας σημειωθεῖ ζτι ή άνεύρεση έγκλειστων τύπου Cowdry A άποκλείει λοίμωξη άπό τούς εύλογοτούς, όχι, δημως, άπό τόν ίό τής άνεμευλογιᾶς-ζωστήρα" έπισης, δέν διαχωρίζει λοίμωξη άπό τόν έρπητο τό 1 ή άπό τόν έρπητο τό 2 ούτε τήν πρωτ-

παθή άπό τήν ύποτροπιάζουσα λοίμωξη (Μπαρτζώκας 1979).

Τά πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα είτε έμφανιζονται μέ τή μορφή συνάθροισης πολλῶν κυττάρων μέ δυσδιάκριτα ή άνυπαρκτα κυτταροπλασματικά δρια είτε προέρχονται άπό άμιτωτική διαιρέση τοῦ πυρήνα τοῦ προσβληθέντος κυττάρου. Περιλαμβάνουν συνήθως 4-15 πυρήνες, μερικοί άπό τούς διαχωρίζονται δυνατό νά περιέχουν έγκλειστα (Τηνιακός 1979).

"Εάν άπό τίς στοιχειώδεις βλάβες ληφθεῖ βιοψία, ή Ιστοπαθολογική έξέταση τοῦ ιστοτεμαχίου μπορεῖ νά άποκαλύψει φυσαλίδα μέσα στήν άκανθωτή στιβάδα ή διάβρωση έάν ή φυσαλίδα έχει σπάσει. Μέσα στό υγρό τής φυσαλίδας ή στόν πυθμένα τής διάβρωσης άναγνωρίζονται άρκετά κύτταρα μέ μεγάλη έξοιδηση τοῦ πυρήνα καί πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα. Σέ μερικά άπό τά κύτταρα είναι δυνατό νά διακριθοῦν έπισης ένδοπυρηνικά έγκλειστα Cowdry τύπου A. "Ας σημειωθεῖ ζτι τά έγκλειστα καί τά πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα συχνά δέν διακρίνονται. Στό χόριο συνυπάρχει έντονη φλεγμονώδης διήθηση πού άποτελείται άπό λεμφοκύτταρα, Ιστιοκύτταρα καί πλασματοκύτταρα (Άγγελόπουλος 1976, Medak καί συν. 1971, Τηνιακός 1979).

"Εκτός άπό τίς έργαστηριακές έξετάσεις πού άναφέρθηκαν ή διάγνωση μπορεῖ άκόμα νά τεθεῖ διαπίστωση ύπαρξης σωματιδίων ίοῦ μέ τό ήλεκτρονικό μικρόσκοπο, μέ διαπομόνωση τοῦ ίοῦ άπό τή βλάβη, μέ διαπίστωση τής άνόδου τοῦ τίτλου τῶν είδκων άντισωμάτων τοῦ δροῦ μετά τήν πρωτοπαθή λοίμωξη καί μέ θετική δερμοαντίδραση τύπου φυματίνης μετά άπό ένεση φονευθέντος ίοῦ (Παπαγεωργίου καί Καπετανάκης 1979).

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Γιά τή θεραπεία τῶν λοιμώξεων πού προκαλεῖ ο ίός τοῦ άπλοι έρπητα έχει χρησιμοποιηθεῖ άπό τό παρελθόν μέχρι σήμερα

σωρείαφαρμάκων ποικίλης άποτελεσματικότητας. Είναι γεγονός ότι ή ανεπαρκής κατανόηση των μηχανισμών άνοσίας του ξενιστή κατά τού HSV-1 έχει μερικά καθυστερήσει τήν πρόδοση για τήν πρόληψη καί θεραπεία τής νόσου πού προκαλεῖται από αύτόν (Steele καί συν. 1975).

Από τίς μεθόδους πού έχουν χρησιμοποιηθεί τοπικά μία είναι αύτή τής φωτοδυναμικής άδρανοποίησης τού ιού μετά από έπαλειψη των βλαβών μέ διάλυμα ούδέτερου έρυθροῦ, προφλαβίνης και κυανοῦ τού μεθυλενίου (Felber καί συν. 1973). "Όμως, ή μέθοδος αύτή έχει άμφισθητήσιμα άποτελέσματα (Myers καί συν. 1975). Ακόμη, σέ πειράματα άποδείχτηκε ότι οι ίοι, πού μέ τόν τρόπο αύτό μετατρέπονται σέ μή λοιμογόνους, έχουν τήν ίκανότητα τού κακοήθη μετασχηματισμοῦ έμβρυϊκών κυττάρων από ζωά hamsters σέ ιστοκαλλιέργεια (Rapp καί συν. 1973). Έπιπρόσθετα, στή βιβλιογραφία άναφέρθηκε περίπτωση άσθενούς πού έμφανισε καρκίνο στό χειλός, στή θέση δπου ύποτροπίαζε έπι είκοσαετία άπλος έρπητας καί έκφραστηκαν ύποψίες σχετικά μέ τήν πιθανότητα τής δημιουργίας τού καρκίνου έξαιτίας τής φωτοαδρανοποιητικής θεραπείας, στήν όποια είχε ύποβληθεί ο άσθενής για τήν άντιμετώπιση τού έπιχείλιου έρπητα (Caron 1980).

Οι τοπικές έφαρμογές των νουκλεοσιδῶν άραβοσινούχου κυτοσίνης, άραβοσινούχου άδενίνης καί ίδοξουριδίνης, μολονότι είναι άποτελεσματικές στήν έρπητική κερατοεπιεψυκίτιδα, βρέθηκε ότι δέν είναι άποτελεσματικές στόν έπιχείλιο έρπητα (Jarratt καί συν. 1979). Πρόσφατα, όμως, βρέθηκε ότι ή τοπική έφαρμογή τής νουκλεοσίδης vidarabine (arabinosyl-adenine) σέ πυκνότητα 3% προκαλεῖ μείωση τού μεγέθους των βλαβών τού έπιχείλιου έρπητα (Rowe καί συν. 1979). Άντιθετα, άποτρεπτικά είναι γιά τή χρήση τουλάχιστο τής άραβοσινούχου κυτοσίνης (cytosine arabinoside) τά πειραματικά εύρήματα, στά όποια καταδείχτηκε ότι αύτή προκαλεῖ χρωμοσωμικές θλάσεις σέ άνθρωπινα κύτταρα όταν έπιδρά-

σει ή μόνη της (Kihlman καί συν. 1963, Nichols καί Heneen 1964) ή σέ συνδυασμό μέ τόν HSV-2, όπότε αύξάνει σημαντικά τόν άριθμό των κυττάρων μέ πολλαπλές χρωματιδικές καί χρωμοσωμικές θλάσεις (O'Neil καί Rapp 1971a).

Η πιό άποτελεσματική θεραπεία γιά τόν έπιχείλιο έρπητα, δπως γενικότερα γιά όλες τίς ύποτροπιάζουσες έρπητικές λοιμώξεις, θεωρεῖται ότι είναι ή τοπική έφαρμογή μή έρεθιστικοῦ ξηραντικοῦ διαλύματος, πού νά προάγει τήν έφελκιδοποίηση καί νά παρεμποδίζει τίς δευτερογενεῖς βακτηριακές λοιμώξεις (Jarratt καί συν. 1979). Τέτοο διάλυμα μπορεῖ νά είναι ή έπιθεση άλκοολης 70% κατά τό φυσαλλιδώδες στάδιο καί άντιβιοτικής άλοιφης κατά τή φάση τής έφελκιδοποίησης (Παπαγεωργίου καί Καπετανάκης 1979).

Πάντως, δεδομένου ότι ο HSV διαβιοῖ μέσα στόν πυρήνα των κυττάρων τών αίσθητικών γαγγλίων, έπόμενο είναι ή τοπική θεραπεία τών έρπητικών δερματικών ή βλεννογονίων λοιμώξεων νά δίνει πεντερά άποτελέσματα ένω ή συστηματική νά είναι πιό ένθαρρυντική. Γρήγορη έπούλωση φέρνουν παράγοντες πού, όταν χρησιμοποιηθοῦν νωρίς, ύπεισέρχονται στήν άναπαραγωγή τού ιού (Smith 1976). "Ετσι, συστηματικά μπορεῖ νά χρηγούνται παράγοντες πού άναστέλλουν τή σύνθεση τού ίλκού DNA, δπως ή ίδοξουριδίνη, ή άραβοσινούχος κυτοσίνη καί άραβοσινούχος άδενίνη. Αύτοί, όμως, δέν δροῦν έκλεκτικά έναντι τών ίων άλλα βλάπτουν καί τά κύτταρα τού ξεγιστή. Έπακόλουθο τής τοξικότητάς τους είναι ή χορήγησή τους σέ σοβαρές συνήθως έρπητικές λοιμώξεις (έγκεφαλίτιδα, διάχυτο έρπητα κ.λ.π.) (Smith 1976).

Συστηματικά, έπίσης, γιά νά άντιμετωπισθοῦν κυρίως οί ύποτροπιάζουσες μορφές μπορεῖ νά χρηγοθοῦν παράγοντες πού διεγείρουν τήν άνοσολογική άνταπόκριση τού άργαντισμοῦ, δπως ή λεβαμιζόλη, τό BCG (Bacille-Calmette-Guerin), τό έμβόλιο τής γρίπης, τό έμβόλιο Sabin, τό έμβόλιο τής δαμαλίτιδας κ.λ.π.

(Jarratt και συν. 1979, Παπαγεωργίου και Καπετανάκης 1979, Smith 1976). Τελευταία έχουν κατασκευασθεί και είδικά άντιερπητικά έμβολα (Lupidon). Η κυκλοφορία τού έμβολίου Lupidon ένω έπιτρέπεται στή Γερμανία, στίς Η.Π.Α. άπαγορεύεται έξαιτειας της άπουσίας έπαρκων πληροφοριών σχετικών μέ τήν άσφαλεια και τήν άποτελεσματικότητά του (Jarratt και συν. 1979). Πάντως, σύμφωνα μέ πειράματα πού έγιναν αέ ποντίκια μετά άπό άνοσοποίηση μέ έμβολο άδρανοποιημένου ιοῦ ή μέ έμβολο έλευθερο άπό νουκλεϊνικό δέξι προέκυψε σαφής προστασία. Αύτό φάνηκε άπό τή μείωση τής έπιπτωσης και τής δριμύτητας τῶν πρωτοπαθῶν στοματικῶν βλαβῶν, τή μείωση τού άριθμοῦ τῶν ποντικῶν μέ δέξεις γαγγλιακές λοιμώξεις ή αύτῶν πού πέθαναν άπό έγκεφαλίτιδα και μείωση τής άφρανοῦς τριδυμικής γαγγλιακής λοιμώξης σχετικά μέ ποντίκια πού δέν είχαν άνοσοποιηθεί (Kitces και συν. 1978). Γενικά, σέ μελέτες τής έπιδρασης τῶν ίικῶν έμβολίων σέ κύτταρα μυελοῦ δύτῶν ζώων βρέθηκε ότι μερικά ζῶντα έμβολα προκαλοῦν χρωμοσωμικές βλάβες (κυρίως χρωματιδικές θλάσεις) ή και νέκρωση τῶν κυττάρων αύτῶν (Gorshunova και Mikhailova 1976).

Σχετικά μέ τήν έφαρμογή κορτικοστεροειδῶν στίς έρπητικές λοιμώξεις κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί διάφορες άποψεις. Σήμερα ή συστηματική άλλα και ή τοπική τους χορήγηση συνήθως άποφεύγεται (Burket 1971, Παπαγεωργίου και Καπετανάκης 1979).

Γενικά, μπορεῖ νά λεχθεί ότι πρός τό παρόν δέν ύπάρχει ούσιαστικά κανένα φάρμακο πού ή συστηματική χορήγησή του μειώνει τό μέγεθος τῶν βλαβῶν ή τόν άριθμό τῶν ύποτροπῶν (Jarratt και συν. 1979) και ή δήλη προσπάθεια μέ τά άντιικά φάρμακα βρίσκεται μόλις στήν άρχη (Κοτταρίδης 1981).

"Ετοι, άποτελεσματική θεραπεία τής πρωτοπαθοῦς ή και δευτεροπαθοῦς έρπητικής στοματίτιδας δέν ύπάρχει. Έπομένως, καλό είναι νά χορηγεῖται συμπτωματική θεραπεία γιά μείωση τῶν συμπτωμάτων και άνακούφιση τού άσθενοῦς. Στούς πάσχοντες άπό

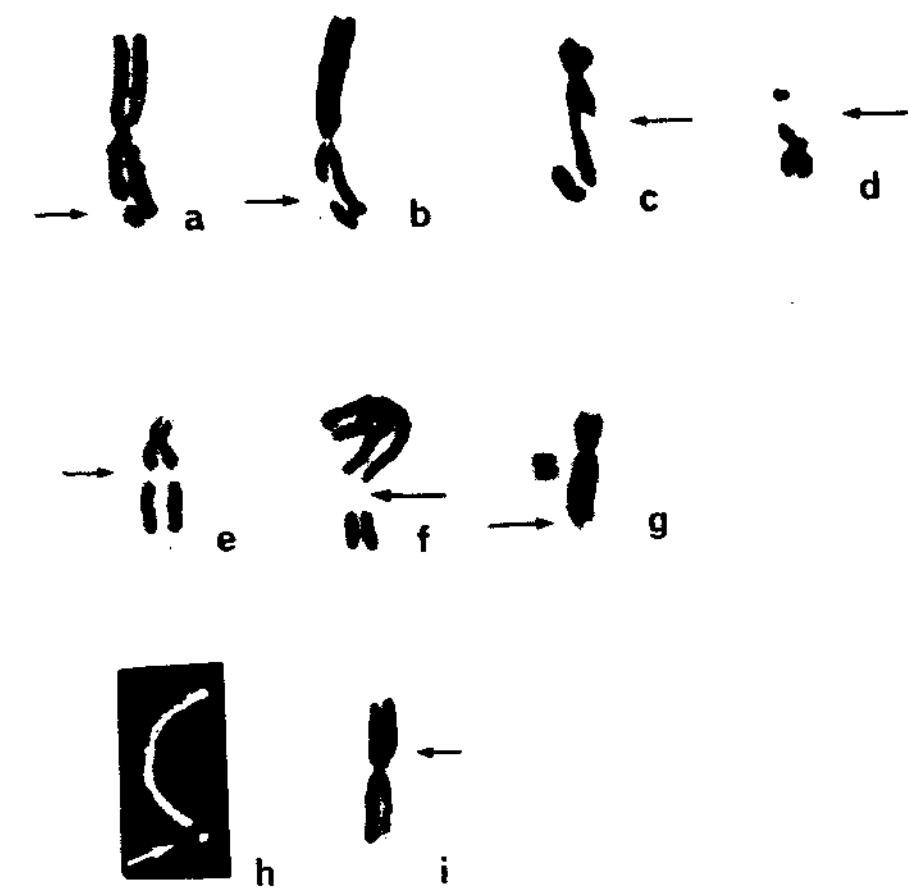
πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα συνιστάται άνάπαιση και διατήρηση καλῆς στοματικής υγιεινῆς και χορηγοῦνται άντιπυρετικά, άναλγητικά, τοπικά άναισθητικά, βιταμίνες τοῦ συμπλέγματος Β και βιταμίνη C (Μυλωνᾶ-Χατζιώτη 1978, Ζερβοῦ-Βάλβη και συν. 1982). Στούς πάσχοντες άπό τίς ένδοστοματικές έκδηλώσεις τής δευτεροπαθοῦς έρπητικής στοματίτιδας, άνάλογα μέ τή βαρύτητα τῶν έκδηλώσεών, μπορεῖ νά άκολουθηθεί ή άγωγή πού προαναφέρθηκε γιά τήν πρωτοπαθή. Στούς πάσχοντες άπό έπιχείλιο έρπητα συνιστάται ή έπιθεση άλκαστης 70% κατά τό φυσαλλιδώδες στάδιο και άντιβιοτικής άλοιφής κατά τή φάση τής έφελκιδοποίησης (Παπαγεωργίου και Καπετανάκης 1979).

II. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΣΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

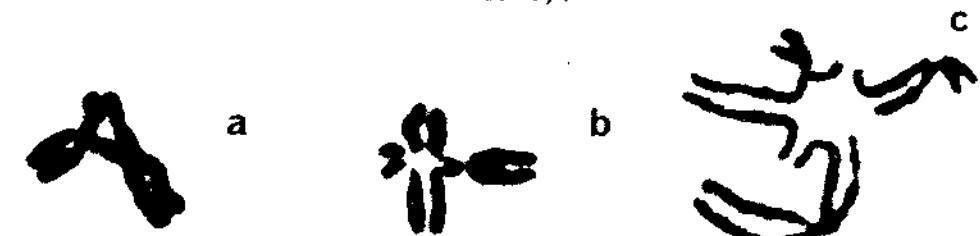
1. ΘΡΑΥΣΜΟΣ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

Ο θραυσμός (spässim, breakage) τῶν χρωμοσωμάτων είναι ένα κυτταρογενετικό φαινόμενο πού μπορεί νά συμβαίνει αυτογενώς ή νά προκαλεῖται άπό τήν έπιδραση διαφόρων παραγόντων, π. πως άπό άκτινοβολία, διάφορες χημικές ούσιες καὶ ιούς.

Κατά τό φαινόμενο αύτό παρατηρεῖται διακοπή στή συνέχεια είτε τῆς μιᾶς μόνο χρωματίδης ἐνός χρωμοσώματος είτε καὶ τῶν δύο σέ ταυτόσημες καὶ παρακείμενες θέσεις. "Όταν ή διακοπή παρουσιάζεται σάν μή χρωματισμένη περιοχή τῆς χρωματίδης (άχρωματική βλάβη, achromatic lesion) καὶ δέν ύπάρχει άπομάκρυνση τοῦ περιφερικοῦ τμήματος τῆς μιᾶς ή τῶν δύο χρωματίδων άπό τό κύριο τμῆμα τοῦ χρωμοσώματος, τότε πρόκειται γιά χάσμα χρωματιδικό (chromatid gap, ctg), ή χρωμοσωμικό (chromosome gap ή csg). "Όταν, δημος, ή διακοπή είναι μεγάλη καὶ ύπάρχει καὶ σαφής άπομάκρυνση τοῦ θραύσματος, τότε πρόκειται γιά θλάση χρωματιδική (chromatid break ή ctb) ή χρωμοσωμική (chromosome break ή csb). Πολλαπλές θλάσεις σέ ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα μιᾶς μίτωσης, τόσες πού δέν είναι δυνατό νά καταμετρηθοῦν, δόηγοῦν σέ κατατεμαχισμό τοῦ χρωμοσωμικοῦ ύλικοῦ καὶ κονιορτοποίηση (pulverization ή rvz). Σέ θραυσμένα χρωμοσώματα είναι δυνατό νά γίνει άνακατάταξη (rearrangement) τοῦ χρωμοσωμικοῦ ύλικοῦ καὶ νά δημιουργηθοῦν διάφορα άνωμαλα χρωμοσώματα, οἷς δικεντρικά (dicentric chromosomes) ή δακτυλιοειδή (ring chromosomes), τριακτινωτοί (triradial figures) ή τετρακτινωτοί (tetraradial figures) σχηματισμοί ή άκόμη καὶ σύνθετοι (complex) άπό δύο ή περισσότερα χρωμοσώματα (εἰκ. 1, 2) (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN - 1978).



Εἰκ. 1. Κυτταρογενετικά φαινόμενα στά χρωμοσώματα. a,b: χρωματιδικά χάσματα, c,d: χρωματιδικές θλάσεις, e: χρωμοσωμικό χάσμα, f,g: χρωμοσωμικές θλάσεις, h: άνταλλαγή άδελφων χρωματίδων μέχρι χρωματιδικό χάσμα στό σημείο τῆς άνταλλαγῆς, i: άνταλλαγή άδελφων χρωματίδων. (Άπό τό An International System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN - 1978).



Εἰκ. 2. Τριακτινωτός (a), τετρακτινωτός (b), καὶ σύνθετος (c) σχηματισμός. (Άπό τό An International System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN - 1978).

Η συχνότητα μέ τήν δποία θραύονται τά χρωμοσώματα ποικίλλει πολύ άνάμεσα σέ διάφορα άτομα. Οι Lubs και Samuelson (1967) σέ κυτταροκαλλιέργειες λεμφοκυττάρων πέντε ίγιων άνδρων και πέντε ίγιων γυναικῶν βρήκαν συχνότητα θραυσμοῦ άπό 1% έως 20%. Οι Amarose και Schuster (1971) βρήκαν σέ 22 φυσιολογικά άτομα συχνότητα θραυσμοῦ 7,8%. Οι Littlefield και Coh (1973) σέ άνάλογη μελέτη χρωμοσωμάτων λεμφοκυττάρων 10 ίγιων άνδρων και 21 ίγιων γυναικῶν βρήκαν συχνότητα θραυσμοῦ άπό 4% μέχρι 7%. Οι έρευνητές αύτοί παρατήρησαν, όμως, μεγάλη μεταβλητότητα (variability) στή συχνότητα θραυσμοῦ άνάμεσα στίς γυναικίκες σέ σχέση μέ αύτή πού βρέθηκε στούς άνδρες, γεγονός πού έδωσε άφορμή γιά ίποθέσεις ότι μπορεῖ ή συχνότητα θραυσμοῦ τῶν χρωμοσωμάτων νά συσχετίζεται μέ τίς δρμόνες τοῦ φύλου. Γιά τή μεγάλη, έπίσης, διαφορά τῶν τιμῶν τῆς συχνότητας θραυσμοῦ πού παρατηρεῖται σέ άτομα πού έχουν έκτεθεῖ στούς ίδιους παράγοντες έχει διατυπωθεῖ ή αποψη ότι αύτή μπορεῖ νά έφείλεται σέ διαφορές στίς μεταβολικές άντιδράσεις και στούς γενετικούς παράγοντες μεταξύ τῶν διαφόρων άτόμων (Gripenberg 1965).

Μεγάλη, όμως, ποικιλία τιμῶν βρέθηκε και σέ διαδοχικές καλλιέργειες άπό τά ίδια άτομα σέ διαφορετικές έποχές τοῦ χρόνου, μέ σημαντική αύξηση άπό τόν 'Απρίλη μέχρι τόν 'Ιούλιο (Littlefield και Coh 1973). Οι μεγάλες αύτές τιμές άποδόθηκαν σέ πιθανή ίποκλινική ιατρία τῶν φαινομενικά ίγιων άτόμων κατά τή χρονική αύτή περίοδο.

Γενικά, μπορεῖ νά λεχθεῖ ότι ή άσυμφωνία πού παρατηρεῖται άνάμεσα στίς τιμές τῆς συχνότητας θραυσμοῦ στίς διάφορες μελέτες φυσιολογικῶν άτόμων είναι δυνατό νά έφείλεται σέ διαφορές στίς συνθήκες καλλιέργειας, σέ διαφορές στόν τρόπο άξιολόγησης τῶν εύρημάτων ή άκόμα σέ λήψη δειγμάτων αίματος άπό άτομα άκατάλληλα γιά νά χρησιμοποιηθοῦν σάν μάρτυρες (controls).

Πολλοί παράγοντες μπορεῖ νά προκαλέσουν αύξηση τῆς συχνότητας τοῦ θραυσμοῦ και τῶν χρωμοσωμικῶν άνωμαλιῶν γενικότερα, όταν έπιδράσουν *in vivo* ή *in vitro*.

"Ενας τέτοιος παράγοντας είναι ή άκτινοβολία, όπως έχει βρεθεῖ άπό μελέτες σέ άσθενεις πού είχαν ύποστει άκτινοβόληση γιά θεραπευτικούς λόγους (Tough και συν. 1960, Evans και συν. 1967) και στούς έπιζήσαντες άπό τήν έκρηξη τῆς άτουικής βόμβας (Awa 1974), στούς δποίους βρέθηκαν χρωμοσωμικές βλάβες.

Σωρεία ούσιων, περί τίς διακόσιες (Shaw 1970) έχει βρεθεῖ ότι προκαλεῖ *in vitro* χρωμοσωμικό θραυσμό και άνακατάξεις. "Εκθεση, έπίσης, άτόμων σέ δργανικούς διαλύτες ή και προϊόντα πετρελαίου έχει σχετιστεῖ μέ χρωμοσωμικές βλάβες και αύξηση τοῦ θραυσμοῦ στά λεμφοκύτταρα τοῦ περιφερικοῦ αίματος (Forni και συν. 1971, Funes-Cravioto και συν. 1977, Fredga και συν. 1979, Högstedt και συν. 1981). Έπιπλέον, έργαζόμενοι σέ έργοστάσιο κατεργασίας νικελίου βρέθηκε νά έμφανίζουν στά λεμφοκύτταρα σημαντική αύξηση είδικά τῶν χαρμάτων, γιά τά δποία έκφραστηκε ή αποψη ότι πιθανόν άποτελοῦν χρήσιμη παράμετρο γιά τόν έλεγχο πληθυσμῶν πού έχουν έκτεθεῖ σέ μεταλλαξιογόνα / καρκινογόνα (Waksvik και Boysen 1982). Ακόμη, αύξημένα έπίπεδα χρωμοσωμικῶν άνωμαλιῶν διαπιστώθηκαν σέ κύτταρα άπό τό περιφερικό αίμα άπό χρόνιους πότες ούνοπνευματωδῶν (Obre και Herha 1975, Mitelman και Wadstein 1978) ή σέ μεσοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα άπό τό άσκιτικό ίγρο άσθενῶν μέ άλκοολική κίρρωση (To και συν. 1981).

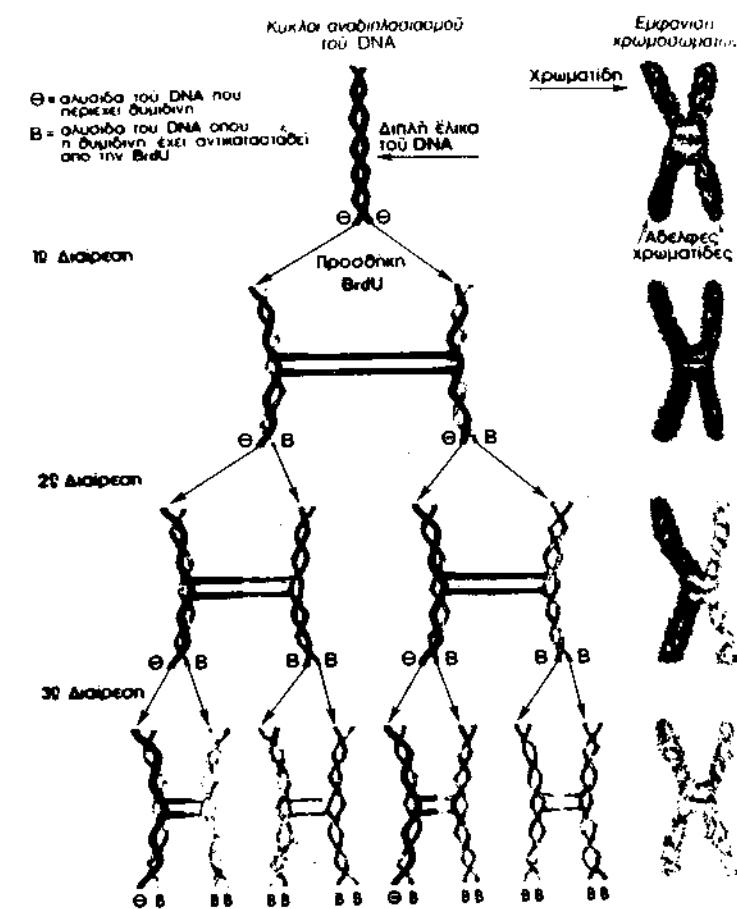
Αύξημένος, όμως, χρωμοσωμικός, θραυσμός και χρωμοσωμικές άνωμαλίες έχουν βρεθεῖ, έπίσης, σέ άτομα πού πάσχουν άπό τά γενετικά σύνδρομα τοῦ χρωμοσωμικοῦ θραυσμοῦ (chromosomal breakage syndromes), τά δποία είναι τό σύνδρομο Bloom (German και συν. 1965), ή άταξία τελαγγειεκτασία (Hecht και συν. 1966), ή άναιμία τοῦ Fanconi (Schroeder και συν. 1964) και ή μελαγχρωματική ξηροδερμία (German και συν. 1970). Υψηλός χρωμοσωμικός θραυσμός έχει βρεθεῖ και στό σύνδρομο τῶν πολλαπλῶν σπιλοειδῶν βασικοκυτταρικῶν καρκινωμάτων (Bazopoulou-Kyrkanidou 1977).

2. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ (AAX)

Οι AAX είναι ένα κυτταρογενετικό φαινόμενο μεγάλου ένδιαφέροντος κατά τό δποτο παρατηροῦνται άνταλλαγές τμημάτων μεταξύ των άδελφων χρωματίδων, οι οποίες συμβαίνουν μετά από θλάσεις σέ ταυτόσημα και παρακείμενα σημεία των άδελφων χρωματίδων. Μετά τήν άνταλλαγή των τμημάτων των χρωματίδων ή βλάβη άποκαθίσταται γρήγορα και έπειδη συνήθως άνταλλάσσονται ίσες ποσότητες χρωματίδων, ή μορφολογία και ή λειτουργία των χρωμοσωμάτων. δέν παραβλάπτεται (Wolff 1977).

Γιά νά παρατηρηθοῦν οι AAX στά χρωμοσώματα χρειάζεται τά κύτταρα νά βρεθοῦν ἐπί δύο συνεχεῖς κυτταρικές διαιρέσεις σέ περιβάλλον μέ 5-βρωμο-2'-δεοξυουριδίνη (5-bromodeoxyuridine, BrdU), ούσια άνάλογη τῆς θυμίνης (Kato 1974, Wolff 1977). Η ούσια αύτη ένσωματώνεται στή διπλή έλικα τοῦ DNA άντικαθιστώντας τή θυμίνη και άνιχνεύεται μέ διάφορες τεχνικές, στίς οποίες χρησιμοποιοῦνται είτε φθορίζουσες χρωστικές (Latt 1974, Dutrillaux καὶ συν. 1974, Kato 1974) ή ή χρωστική Giemsa (Korenberg καὶ Freedlender 1974, Perry καὶ Wolff 1974).

Η άνίχνευση τῆς ένσωματώσης τῆς BrdU στηρίζεται στό διαφορετικό χρωματισμό των άδελφων χρωματίδων των χρωμοσωμάτων τῶν κυττάρων πού βρίσκονται στή μετάφαση. Συγκεκριμένα, μετά από δύο κύκλους άναδιπλασιασμοῦ τοῦ DNA ή μία χρωματίδη ένός χρωμοσώματος άποτελεῖται από μία άλυσίδα μητρικοῦ DNA (δηλαδή DNA πού περιέχει θυμίνη) και μία άλυσίδα νεοσχηματισμένου DNA (δηλαδή DNA στό οποῖο ή θυμίνη έχει άντικατασταθεῖ από BrdU)-θB χρωματίδη· ή άλλη χρωματίδη άποτελεῖται από δύο άλυσίδες νεοσχηματισμένου DNA (δηλαδή DNA τό οποῖο άντι γιά θυμίνη περιέχει BrdU)-BB χρωματίδη. Η θB χρωματίδη φθορίζει έντονα λαμπερά, σταν χρωσθεῖ μέ τίς φθορίζουσες χρωστικές ή έμφανίζεται βαθυχρωματική, σταν χρωσθεῖ μέ τή χρωστική Giemsa. Αντίθετα, ή BB χρωματίδη φθορίζει λιγότερο έντονα, σταν χρωσθεῖ μέ τίς φθορίζουσες χρωστικές ή έμφανίζεται άραιοχρωματική σταν χρωσθεῖ μέ τή Giemsa (εἰκ. 3).



Εἰκ. 3. Τρεῖς κύκλοι άναδιπλασιασμοῦ τοῦ DNA όπου ή BrdU άντικαθιστᾶ τή θυμίνη στίς νεοσχηματιζόμενες άλυσίδες του. Δεξιά, τά χρωμοσώματα οπώς φαίνονται μετά από χρώση Giemsa. (Άπό Μπαζοπούλου-Κυρκανίδου Ε., Κυτταρογενετική μελέτη στόν καρκίνο τοῦ στόματος, Διατριβή Υφηγεσίας, 1981).

Στή βάση, έπομένως, τοῦ διαφορετικοῦ χρωματισμοῦ τῶν χρωματίδων πού έχουν ένσωματώσει BrdU από αύτές πού δέν έχουν ένσωματώσει τήν προκείμενη ούσια είναι δυνατό νά διαπιστωθοῦν διοιεσδήποτε άνταλλαγές τμημάτων μεταξύ τῶν άδελφων χρωματίδων κάθε χρωμοσώματος πού συμβαίνουν μετά από δύο κύκλους άναδιπλασιασμοῦ τοῦ DNA πού άκολουθοῦν μετά τήν ένσωματώση τῆς BrdU (Wolff 1977).

Η διεργασία της διαφορετικής χρώσης των άδελφων χρωματίδων άνάλογα μέ τήν ένσωμάτωση τής BrdU έχει έξετασθεί μέ μικροσκόπηση άντιθεσης φάσεων τοῦ Nomarski (Nomarski interference microscopy) και μέ τή σαρωτική ήλεκτρονική μικροσκόπηση (scanning electron microscopy) μετά άπό κατεργασία τῶν χρωμάτων μέ ζεστό διάλυμα Na_2HPO_4 . Μέ αύτές τίς μεθόδους χωρίς προηγούμενη χρώση μέ Giemsa οι θΒ χρωματίδες έμφανίστηκαν πιο έντονα συρρικνωμένες (collapsed) άπό ότι οι BB, ένω μετά άπό χρώση μέ Giemsa οι θΒ χρωματίδες έμφανίστηκαν σαφῶς άνυψωμένες άλλα οι BB όχι. Έπισης ήταν δυνατή ή κατάδειξη άνταλλαγῶν μεταξύ τῶν άδελφῶν χρωματίδων (Takayama καὶ συν. 1981).

Οι AAX θεωρεῖται ότι άποτελοῦν πολύ εύαίσθητο δείχτη χρωματικής άστραθειας. Ο άκριβής μηχανισμός τους άποτελεί έπιμαχο θέμα συζητήσεων και παραμένει ούσιαστικά άγνωστος (Kato 1973, Shiraishi καὶ Sandberg 1980).

Η συχνότητα τῶν AAX στά λεμφοκύτταρα φυσιολογικῶν άτόμων είναι σχετικά σταθερή. Σύμφωνα μέ διάφορες μελέτες φαίνεται νά είναι άνεξάρτητη άπό φύλο και ήλικια (Galloway καὶ Evans 1975, Morgan καὶ Crossen 1977). Σέ πρόσφατες μελέτες, όμως, βρέθηκαν αύξημένες τιμές AAX σέ άτομα μεγάλης ήλικιας συγκριτικά μέ άτομα μικρότερης ήλικιας (Waksvik καὶ συν. 1981β), όπως έπισης, βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σέ νεογέννητα άπό ότι στίς μητέρες τους (Ardito καὶ συν. 1980). Οι τιμές AAX πού έχουν βρεθεί άπό διάφορους μελετητές, παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους. Έτσι έχουν άνακοινωθεί τιμές άπό 5,4 έως 27,3 AAX άνά κύτταρο (Burgdorf καὶ συν. 1977, Dutrillaux καὶ συν. 1974, Galloway καὶ Evans 1975, Morgan καὶ Crossen 1977). Αύτές οι διαφορές φαίνεται νά όφειλονται, μερικά τουλάχιστον, σέ διαφορετικές συνθήκες καλλιέργειας μεταξύ τῶν διαφόρων έργαστηρίων. Στήν έκδήλωση, πάντως, τῶν AAX φαίνεται νά συνελσφέρουν τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικοί παράγοντες. Οι

γενετικοί παράγοντες, μάλιστα, άπό μελέτες πού έγιναν σέ διδύμους, φαίνεται νά μήν άποτελοῦν τήν κύρια αἰτία τῆς ποικιλίας τῶν τιμῶν τῶν AAX άνάμεσα στά διάφορα άτομα (Pedersen καὶ συν. 1979, Waksvik καὶ συν. 1981β).

Γεγονός είναι ότι μέ τήν *in vivo* ή *in vitro* έπιδραση διαφόρων φυσικῶν, χημικῶν, ή βιολογικῶν παραγόντων ή συχνότητα τῶν AAX μπορεῖ νά αύξηθεί σημαντικά (Perry καὶ Evans 1975, Carrano καὶ συν. 1978). Πρέπει, όμως, νά σημειωθεῖ ότι ένω ήδη άλλη στήση τῶν AAX είναι μᾶλλον περιορισμένηςάξιας μετά άπό τή χρόνια έκθεση σέ χαμηλές δόσεις χημικῶν ούσιων ή και μετά άπό τήν πάροδο χρονικοῦ διαστήματος άπό τήν έντονη έκθεση, άντιθετα έχει κάποια άξια όταν διεξάγεται κατά τή διάρκεια τής χρόνιας έκθεσης σέ ύψηλές δόσεις χημικῶν ούσιων και κατά τή διάρκεια τῶν λίγων πρώτων ήμερων άμέσως μετά τήν έντονη έκθεση (Anderson καὶ συν. 1981).

Έτσι τά χημειοθεραπευτικά, δταν χρησιμοποιοῦνται σάν κυτταροστατικά γιά τή θεραπεία κακοήθων νόσων, έχει βρεθεί ότι γενικά αύξανουν τή συχνότητα τῶν AAX και, μάλιστα, ή συχνότητα τῶν AAX παραμένει αύξημένη γιά τόσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, θσο μεγαλύτερη είναι ή δόση τοῦ φαρμάκου (Raposa 1978, Lambert καὶ συν. 1978β, Lambert καὶ συν. 1979, Musilova καὶ συν. 1979).

Σχετικά μέ τό κάπνισμα, ένω μερικοί έρευνητές βρήκαν αύξηση τῶν AAX σέ καπνιστές (Lambert καὶ συν. 1978α, Bala Krishna Murthy 1979, Hopkin καὶ Evans 1980, Husgafvel-Pursiainen καὶ συν. 1980), άλλοι δέν βρήκαν (Hollander καὶ συν. 1978, Crossen καὶ Morgan 1980, Waksvik καὶ συν. 1981α). Σέ *in vitro* συνθήκες, όμως, έχει βρεθεί ότι τό προϊόν τοῦ συμπυκνώματος τοῦ καπνοῦ τῶν τσιγάρων προκαλεῖ αύξηση τῶν AAX (Hopkin καὶ Evans 1979).

Άκομα, αύξηση τῶν AAX έπιφέρουν *in vitro* οι μεγάλες πυκνότητες τής BrdU, έάν προστεθοῦν κατά τήν καλλιέργεια τῶν κυττάρων (Schneider καὶ συν. 1978).

Η μελέτη τής συχνότητας τῶν AAX, ἐπομένως, δίνει πληροφορίες γιά τὴν εύαισθησία ἐνός ἀτόμου στὴν ἐπίδραση τῶν μεταλλαξιογόνων καὶ καρκινογόνων ούσιῶν. Ἀκόμα, οἱ AAX ἔχουν χρησιμοποιηθεῖ σάν δείχτης τῆς χρωμοσωμικῆς ἀστάθειας, πού εἶναι δυνατό νὰ ὑπάρχει σὲ διάφορες προκαρκινικές ἢ καρκινικές καταστάσεις.

Ἐτσι, σὲ ἀσθενεῖς μὲ σύνδρομο Bloom, πού ἔμφανίζουν αὐξημένη τὴν τάση νὰ ἐκδηλώνουν διάφορες κακοήθεις νόσους, ἡ συχνότητα τῶν AAX ἔχει βρεθεῖ ὅτι εἶναι ὑπερδεκαπλάσια ἀπό ἐκείνη τῶν φυσιολογικῶν ἀτόμων (Chaganti καὶ συν. 1974, Shiraishi καὶ συν. 1976). Ἀκόμα, αὐξημένες τιμές AAX ἔμφανίζουν τὰ λεμφοκύτταρα ἀσθενῶν μὲ λέμφωμα (Kurvinck καὶ συν. 1978β). Τέτοια αὔξηση δέν βρέθηκε σὲ ἀσθενεῖς μὲ λευκοπλακίᾳ ἢ ἀκανθοκυτταρικῷ καρκίνῳ τοῦ στόματος, βρέθηκε, δῆμως, νὰ ὑπάρχει σχέση μεταξύ τῶν τιμῶν τῶν AAX καὶ τοῦ μεγέθους τοῦ πρωτοπαθοῦς ὄγκου (Μπαζοπούλου-Κυρκανίδου 1981).

3. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΦΥΤΟΑΙΜΟΣΥΓΚΟΛΗΤΙΝΗ

Ἡ φυτοαἷμοσυγκολλητίνη (Phytohaemagglutinin, PHA), εἶναι μία γλυκοπρωτεΐνη πού δταν προστεθεῖ σὲ καλλιέργειες ὥριμων λεμφοκυττάρων περιφερικοῦ αἷματος, διεγείρει τὴ σύνθεση τοῦ DNA καὶ τὸν πολλαπλασιασμό τῶν κυττάρων αὐτῶν (Nowell 1960) καὶ, μάλιστα, ἐκλεκτικά τῶν T-λεμφοκυττάρων (Janossy καὶ Greaves 1971).

Ἡ ἀντιδραστικότητα τῶν λεμφοκυττάρων στὴν *in vitro* διέγερσή τους, μὲ φυτοαἷμοσυγκολλητίνη χρησιμεύει γιά τὴν ἐκτίμηση τοῦ ρυθμοῦ τῆς κυτταρικῆς τους διαιρεσῆς καὶ, ἐπομένως, γιά τὴν ἐκτίμηση τῆς λειτουργικῆς τους δραστηριότητας καὶ γενικότερα τῆς κυτταρικοῦ τύπου ἀνοσολογικῆς ἀντίδρασης τοῦ ἀτόμου.

Ἐνας ἀκριβής τρόπος γιά τὴ μελέτη τῆς *in vitro* ἀντιδραστικότητας τῶν λεμφοκυττάρων στὴν PHA εἶναι ἡ καταμέτρηση τοῦ

ἀριθμοῦ τῶν λεμφοκυττάρων πού κατά τὴ διάρκεια τῆς καλλιέργειας ἔχουν διαιρεθεῖ μία, δύο ἢ τρεῖς φορές. Αὐτό ἐπιτυγχάνεται μὲ τὴν προσθήκη σ' αὐτές τίς καλλιέργειες τῆς BrdU, ἡ δοσία προσδίδει διαφορετική χρώση στὶς χρωματίδες πού ἐνσωματώνεται (Crossen καὶ Morgan 1977α, Crossen καὶ Morgan 1977β).

Συγκεκριμένα, τὰ λεμφοκύτταρα πού ἔχουν συμπληρώσει ἕνα μόνο κυτταρικό κύκλο σὲ περιβάλλον μὲ BrdU (κύτταρα 1ης διαιρεσῆς) δταν χρωσθοῦν μὲ Giemsa ἔμφανίζουν καὶ τίς δύο χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος βαθυχρωματικές. Αὐτή ἡ σκούρα ἔμφάνιση τῶν χρωματίδων διφεύλεται στὸ γεγονός ὅτι ἡ BrdU ἔχει ἐνσωματωθεῖ μόνο στὴ μία ἀλυσίδα τοῦ DNA ἀπό τίς δύο πού ἔχει κάθε χρωματίδη.

Τὰ λεμφοκύτταρα πού ἔχουν συμπληρώσει δύο κυτταρικούς κύκλους σὲ περιβάλλον μὲ BrdU (κύτταρα 2ης διαιρεσῆς) δταν χρωσθοῦν μὲ Giemsa ἔμφανίζουν τὴ μία χρωματίδη κάθε χρωμοσώματος ἀνοιχτόχρωμη καὶ τὴν ἄλλη βαθύχρωμη. Ἀνοιχτόχρωμη ἔμφανίζεται ἐκείνη ἡ χρωματίδη στὴν δοσία ἡ θυμίνη ἔχει ἀντικατασταθεῖ ἀπό BrdU καὶ στὶς δύο ἀλυσίδες τοῦ DNA ἐνῶ βαθυχρωματική ἔμφανίζεται ἐκείνη πού ἡ ἀντικατάσταση τῆς θυμίνης ἀπό BrdU ἀφορᾶ μόνο στὴ μία ἀπό τίς δύο ἀλυσίδες τοῦ DNA. Τὰ λεμφοκύτταρα πού ἔχουν συμπληρώσει τρεῖς κυτταρικούς κύκλους σὲ περιβάλλον μὲ BrdU (κύτταρα 3ης διαιρεσῆς) ἔμφανίζουν τὰ τρία τέταρτα τοῦ συνόλου τῶν χρωματίδων ὅλων τῶν χρωμοσωμάτων ἀνοιχτόχρωμες. Αὐτό συμβαίνει διότι μετά ἀπό τρεῖς κύκλους ἀναδιπλασιασμοῦ τοῦ DNA, μόνο μία στὶς τέσσερεις χρωματίδες κατά μέσο ὅρο περιέχει μία ἀλυσίδα DNA μὲ θυμίνη ἐνῶ οἱ ὑπόλοιπες περιέχουν ἀλυσίδες DNA μὲ BrdU (εἰκ. 3). Μ' αὐτὸν τὸν τρόπο εύκολα καταμετροῦνται τὰ κύτταρα τῆς 1ης, 2ης καὶ 3ης κυτταρικῆς διαιρεσῆς (Crossen καὶ Morgan 1977β).

Ἐτσι, εἶναι δυνατόν, ἀπό τὴ μιτογόνο ἀντίδραση πού ἔμφανίζουν τὰ λεμφοκύτταρα δταν διεγείρονται *in vitro* μὲ PHA,

νά έκτιμηθεται δ ρυθμός τής κυτταρικής τους διαίρεσης, πού έχει άντιτυπο στή λειτουργική τους δραστηριότητα και, έπομένως, γενικότερα στήν άνοσολογική άντιδραση κυτταρικοῦ τύπου τοῦ άτόμου.

Σχετικά μέ τήν άντιδραστικότητα τῶν λεμφοκυττάρων στήν PHA διαφόρων φυσιολογικῶν άτόμων, έχει βρεθεῖ ὅτι αὐτή ποικίλη είναι στά διάφορα άτομα, καθώς, ἐπίσης, άνάμεσα σέ νεαρά και ήλικια μένα άτομα (Crossen καὶ Morgan 1977a, Tice καὶ συν. 1979). Εἰδικότερα, ή άνταπόκριση τῶν λεμφοκυττάρων στήν PHA μειώνεται μέ τήν πάροδο τῆς ήλικιας, γεγονός πού ἀποδίδεται σέ μεταβολή τῆς λειτουργικότητάς τους (Pisciotta καὶ συν. 1967).

Η άντιδραστικότητα τῶν λεμφοκυττάρων στήν PHA έχει μελετηθεῖ καὶ σέ διάφορες παθολογικές καταστάσεις. "Ετοι, αὐτή έχει βρεθεῖ ὅτι εἶναι μειωμένη σέ ἀσθενεῖς μέ λευκοπλακία τοῦ στόματος ἢ μέ άκανθοκυτταρικό καρκίνωμα (Μπαζοπούλου-Κυρκανίδου 1981), σέ ἀσθενεῖς μέ καρκίνο τῆς κεφαλῆς καὶ τοῦ τραχήλου (Catalona καὶ συν. 1973, Parker καὶ συν. 1975, Wanebo καὶ συν. 1975, Sakagushi καὶ συν. 1979), μέ καρκίνο τοῦ πνεύμονα (Ducos καὶ συν. 1970), τοῦ παχέος ἐντέρου (Lander καὶ Bone 1973), ὅπως, ἐπίσης, καὶ σέ ἀσθενεῖς μέ διάφορους μή λεμφικούς δύκους (Garrioch καὶ συν. 1970). Ακόμα, μείωση τῆς ικανότητας βλαστικῆς μεταμόρφωσης τῶν λεμφοκυττάρων βρέθηκε καὶ σέ ἀσθενεῖς μέ χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (Trubowitz καὶ συν. 1966, Smith καὶ συν. 1972) ἢ λέμφωμα τοῦ Hodgkin (Trubowitz καὶ συν. 1966). Αντίθετα, ή άντιδραστικότητα αὐτή έχει βρεθεῖ φυσιολογική σέ ἀσθενεῖς μέ καρκίνο τῶν ώθηκῶν (Chaterjee καὶ συν. 1975) ἢ μέ βρογχογενές καρκίνωμα (Sutherland καὶ συν. 1971). Φυσιολογική, ἐπίσης, έχει βρεθεῖ ή βλαστική μεταμόρφωση τῶν λεμφοκυττάρων σέ ἀσθενεῖς μέ δξεια λευχαιμία (Sutherland καὶ συν. 1971).

III. ΕΡΠΗΤΟΙ ΚΑΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ ΞΕΝΙΣΤΗ

Οι άνθρωπινοι έρπητοι άλληλεπιδροῦν μέ πολλούς τρόπους μέ τά κύτταρα τοῦ δργανισμοῦ πού μολύνουν. Έπηρεάζουν τόν άναδιπλασιασμό τοῦ DNA τοῦ κύτταρου-ξενιστή καὶ κατά συνέπεια τόν κυτταρικό πολλαπλασιασμό καὶ πολλές φορές προκαλοῦν δομικές ἀλλαγές στά χρωμοσώματα πού εἶναι μικροσκοπικά δρατές στή μετάφαση. Οι βλάβες αὐτές καὶ γενικότερα ή χρωμοσωμική ἀστάθεια πού προκαλοῦν μέ τήν παραμονή τους στό κύτταρο-ξενιστή ἐνοχοποιοῦνται γιά τήν ἔξαλλαγή τῶν κυττάρων καὶ τήν άνάπτυξη δγκων.

Γιά τήν πρόκληση δομικῶν μεταβολῶν στά χρωμοσώματα ὑπάρχει πληθώρα έρευνητικῶν ἔργασιων. Οι περισσότερες ἀπό τίς ἔργασίες ἀναφέρονται σέ *in vitro* συνθήκες, μερικές δμως έχουν διεξαχθεῖ *in vivo*.

1. ΙΟΣ ΤΟΥ ΑΠΛΟΥ ΕΡΠΗΤΑ (HSV)

Η πρώτη ἀναφορά πρόκλησης βλαβῶν στά χρωμοσώματα ἀπό ίούς έγινε ἀπό τούς Hampar καὶ Ellison (1961), πού βρῆκαν ὅτι δ HSV προκάλεσε πλήθος ἀνωμαλιῶν σέ καθιερωμένες (*established*) κυτταροκαλλιέργειες ἀπό ζῶα (*Chinese hamster*) μεταξύ τῶν διοίων πολλαπλές χρωμοσωμικές θλάσεις, χρωματιδικές ἀνταλλαγές καὶ πιθανόν δικεντρικά χρωμοσώματα. Χρωμοσωμικές καὶ χρωματιδικές θλάσεις βρέθηκαν νά προκαλοῦνται ἀπό τόν HSV καὶ σέ πρόσφατες κυτταροκαλλιέργειες ιδιας προέλευσης (Mazzzone καὶ Yerganian 1963, Rapp καὶ Hsu 1965), σέ πρόσφατες κυτταροκαλλιέργειες νεφρικῶν κυττάρων πιθήκου (Tanzer καὶ συν. 1964) καὶ σέ καθιερωμένες ἀνθρώπινες κυτταρικές σειρές HeLa καὶ Hep-2 (Sablinina καὶ Bocharov 1968). Πολύ ύψηλή συχνότητα χρωματιδικοῦ θραυσμοῦ (35%) καὶ ἐπί πλέον κονιορτοποίησης (32%) βρέθηκε καὶ σέ κύτταρα ἀπό πνεύμονα ἀνθρώπινου ξμβρουσου (HEL) πού εἶχαν μολυνθεῖ μέ HSV (Stich καὶ συν. 1964). Αντίθετα, σέ δμωια κύτταρα, οι

O'Neill και Miles (1969) άπέτυχαν νά βροῦν όποιαδήποτε καταστροφή ένω βρήκαν μικρή μόνο αύξηση τοῦ θραυσμοῦ σέ κύτταρα άπό νεφρούς άνθρωπινου ζυμβρου (HEK) 4 ώρες μετά τή μόλυνση μέ HSV-1. Σέ μελέτη τῶν Nachtigal και Nachtigal (1978) κατά τήν θραυσμάτων με διαφορετικά στελέχη HSV-1 ή HSV-2 βρέθηκε, ἐπίσης, ποικιλία χρωμοσωμάτων μεταβολών. Οι Nachtigal και Li (1980), ὀκόμη, κατέδειξαν ποικίλη ἐπίδραση άπό 6 HSV ἀπομονωθέντα στελέχη (isolates) (HSV-1 και HSV-2) στά χρωμοσώματα κυττάρων άπό καλλιέργειες νεφρών κουνελιοῦ (RK) και ζυμβρου hamster (HE) ὥπως χάσματα, θλάσεις και κονιορτοποιήσεις.

Άλλα και τά λευκά αἷμασφαίρια έχει βρεθεῖ ὅτι εἶναι εύαλοθητα στήν ἐπίδραση τοῦ HSV. Αριθμός ἐρπητούων εἶναι ίκανος νά μολύνει και νά ἀναδιπλασιάζεται στά λεμφοκύτταρα τοῦ περιφερικοῦ αἷματος σέ κατάλληλα είδη ζεντιστῶν. Φυσική λοίμωξη τῶν λευκοκυττάρων άπό HSV έχει περιγραφεῖ σέ ἀσθενεῖς ύπό ἀνοσοκαθίσεις (Naraqi και συν. 1976).

Η ίκανότητα τοῦ HSV νά ἀναπτύσσεται σέ καλλιέργειες άνθρωπινων λευκοκυττάρων έχει γίνει τό ἀντικείμενο ἀρκετῶν σπουδῶν. Εποιητικός, ὁν και οι O'Neill και Miles (1969) δέν βρήκαν καμία κοκκυτάρων διεγερμένων μέ PHA 24 ώρες μετά τή μόλυνση, οι Aya και συν. (1967) και Makino και Aya (1968) ἀνέφεραν πολλές χρωματιδικές ἀνωμαλίες καθώς και λίγα δικεντρικά χρωμοσώματα 12 ώρες μετά άπό τή μόλυνση καλλιέργειῶν. Οι Wahren και συν. (1972), πού μόλυναν μέ χαμηλές λοιμογόνες δόσεις HSV-1 καλλιέργειες λευκοκυττάρων δύο παιδιῶν, βρήκαν ποικίλες ἐπίδρασεις τῶν μακρῶν σκελῶν τῶν μεγαλυτέρων χρωμοσωμάτων, οι δόσεις έχει βρεθεῖ δτι συσσωρεύουν βλάβες. Στήν ίδια ἔργασία καταδείχτηκε,

ἐπίσης, ή παρουσία ίτικῶν καψιδίων μέσα στόν πυρήνα καὶ προσκολλημένων στά νημάτια τῆς χρωματίνης 24 ώρες μετά τή μόλυνση. Οι ίδιοι ἐρευνητές, μάλιστα, πρότειναν ὅτι ἡ πρόκληση καταστροφῆς τῶν χρωμοσωμάτων άπό τούς ιούς ζως διευκολύνεται άπό ξναν προϋπάρχοντα μηχανισμό εύθραυστότητας (break-causing mechanism), ὅπως έχει βρεθεῖ σέ παιδιά μέ γενετικές νόσους (German 1972).

Άκομα, σέ μελέτη λεμφοκυττάρων ἀσθενῶν μέ ιογενή νόσο, μερικοί άπό τούς όποιους ἐπασχαν ἀπό ἐρπητική λοίμωξη, βρέθηκαν αύξημένες τιμές ΑΑΧ σέ σχέση μέ μάρτυρες. Μάλιστα, οι τιμές ΑΑΧ παρουσιάζαν μεγάλη ποικιλία, γεγονός πού μπορεῖ νά ὀφείλεται σέ διάφορους παράγοντες, ὅπως ή διάρκεια καὶ ή δριμύτητα τῆς νόσου (Kurvink και συν. 1978a).

Σχετικά μέ τήν ἐπίδραση τοῦ HSV-1 στόν ἀναδιπλασιασμό τοῦ DNA, σέ μολυσμένες μέ τόν ίό λεμφοκυτταρικές καλλιέργειες στίς δόσεις δέν είχε προστεθεῖ μιτογόνος ούσια βρέθηκε ὅτι τό ποσό τοῦ κυτταρικοῦ DNA πού συντέθηκε άπό αύτές ήταν μεγαλύτερο άπό ἐκεῖνο πού συντέθηκε άπό μή μολυσμένες παράλληλες καλλιέργειες. Αύτή ή διαφορά ἐπέμενε γιά πολλές μέρες μετά τή μόλυνση (Westmoreland 1978). Επιπλέον, έχει βρεθεῖ αύξημένος βλαστογενετικός δείχτης σέ λεμφοκύτταρα ἀσθενῶν μέ ύποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα, τά δόσεις καλλιέργηθηκαν μαζί μέ ίστούς πού τά κύτταρά τους ήταν μόνιμα μολυσμένα μέ HSV-1 (Steele και συν. 1975). Έξ αλλου, λεμφοκύτταρα άπό ἀσθενεῖς μέ διάφορες ιογενεῖς λοιμώξεις, μεταξύ τῶν όποιων και ἀσθενεῖς μέ λοιμώξεις πού είχαν προκληθεῖ άπό τόν HSV, βρέθηκε ὅτι έμφανίζουν αύξημένη ἀντιδραστικότητα στή φυτοαιμοσυγκολλητίνη (Kurvink 1976).

Πάντως, φαίνεται ὅτι μόνο τά διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα ἐπιτρέπουν τήν πλήρη ἐκδήλωση τῶν ἐπιδράσεων τοῦ ιοῦ καὶ ὅχι τά B-λεμφοκύτταρα (Kirchner και συν. 1977, Westmoreland 1978). Η σύνθεση, ἐπίσης, τοῦ ίτικοῦ ἀντιγόνου και ἡ παραγωγή σωματιδίων, περιορίζεται στά T-λεμφοκύτταρα. Πρόσφατες ἀναφορές ύποδηλοῦν ὅτι οι ἐρπητούοι πού προσβάλλουν λεμφοκύτταρα μποροῦν νά διαιρεθοῦν σέ δύο όμάδες : Τούς T-λεμφοτρόπους καὶ

τούς Β-λεμφοτρόπους έρπητοιούς. Ο HSV φαίνεται νά εύθυγραμμίζεται μέ τήν Τ-λεμφοτρόπο δμάδα (Westmoreland 1978).

Μετά ἀπό μελέτη τοῦ θέματος έχει προταθεῖ ὅτι ἡ ικανότητα τοῦ HSV (τύπου 1 καὶ 2) νά προκαλεῖ μεταβολές στά χρωμοσώματα εἶναι ἔνα σταθερό χαρακτηριστικό πού ίσως σχετίζεται μέ συγκεκριμένες ίδιατητες τῶν στελεχῶν τοῦ ίοῦ (Nachtigal καὶ Nachtigal 1978).

Ο χρόνος ἐπίδρασης τοῦ ίοῦ ἐπί τῶν κυττάρων φαίνεται ὅτι παίζει σημαντικό ρόλο στήν πρόοκληση ἀνωμαλιῶν. Σέ HeLa κυτταροκαλλιέργειες πού μολύνθηκαν μέ HSV, οἱ Wildy καὶ συν. (1961) βρῆκαν ὅτι ἀνώμαλες μιτώσεις πρωτοεμφανίστηκαν 2 ὥρες μετά τή μόλυνση, ἔφθασαν στό μέγιστο 3 καὶ 6 ὥρες ἀργότερα καὶ στή συνέχεια ἔξαφανίστηκαν. Σέ κύτταρα νεφροῦ ἀπό πιθηκού μπαμπουΐνο (baboon) προοδευτική αὔξηση στή συχνότητα τῶν μιτώσεων πού περιλάμβαναν κατεστραμένα χρωμοσώματα παρατηρήθηκε μεταξύ 17 καὶ 25 ὥρων μετά τήν ἐπώαση μέ HSV (Tanzer καὶ συν. 1964). Ο μέσος όρος τῶν ἀνώμαλων μεταφάσεων πού παρατηρήθηκαν σέ κύτταρα BHK-21 πού μολύνθηκαν μέ HSV ἄρχισε νά αὔξανεται 3 ὥρες μετά τή μόλυνση καὶ ἔφτασε στό 100% 24 ὥρες μετά τή μόλυνση (Waubke καὶ συν. 1968).

Οι O'Neill καὶ Miles (1969) ὅταν ἔξέθεσαν στόν HSV καλλιέργειες λευκοκυττάρων γιά 4 ὥρες δέν παρατήρησαν καμία προφανή ἐπίδραση, ἐνώ ὅταν τίς ἔξέθεσαν γιά 24 ὥρες παρατήρησαν κονιορτοποίηση τῶν χρωμοσωμάτων καὶ κύτταρα μέ δευτερογενεῖς συσφίγξεις (secondary constrictions). Οι ίδιοι ἐρευνητές, ὅταν ἀφησαν νά ἐπιδράσῃ ὁ ίός στά HEL καὶ HEK κύτταρα γιά χρονική περίοδο 24 ὥρων, παρατήρησαν μεγάλη μείωση στό μιτωτικό δείχτη καὶ ἐκεῖνες οι μιτώσεις πού μπόρεσαν νά παρατηρηθοῦν ἦταν πολύ κατεστραμμένες.

Σέ μελέτη τῶν Nachtigal καὶ Nachtigal (1978) κυτταροκαλλιέργειες HEp-2 μολυσμένες μέ HSV-1 ή HSV-2 ἔδειξαν, κατά

τή διάρκεια τοῦ 5ώρου διαστήματος μετά τή μόλυνση, μία προοδευτική αὔξηση στή συχνότητα τῶν μεταφάσεων πού περιεῖχαν ἀλλοιωμένα χρωμοσώματα. Η βαρύτητα τῶν χρωμοσωμικῶν καταστροφῶν αὔξηθηκε ἀνάλογα μέ τό χρονικό διάστημα πού ἀκολούθησε τή μόλυνση.

Μολονότι δρισμένοι ἐρευνητές ίσχυρίζονται ὅτι ἡ HSV-λοίμωξη προκαλεῖ μιτωτική ἀναστολή (Stoker καὶ Newton 1959, Wildy καὶ συν. 1961), ἐν τούτοις ὑπάρχουν ἐνδείξεις ὅτι, ἐάν τά κύτταρα ἔχουν προετοιμαστεῖ γιά νά εἰσέλθουν στή μιτωτική διαδικασία, ἡ ιογενής μόλυνση δέν παρεμποδίζει τήν ἐξέλιξη τους. Θά ἡταν, ἐπομένως, ἐνδιαφέρον νά καθοριστεῖ τό στάδιο τοῦ κυτταρικοῦ κύκλου μετά τό δρόπο, παρά τή μόλυνση μέ HSV, μπορεῖ νά ἀκολουθήσει μίτωση (Nachtigal καὶ Nachtigal 1978). Η εἶσοδος, ἐπίσης, στή μίτωση κυττάρων, τά δόποια ἔχουν μικρές μόνο χρωμοσωμικές ἀνωμαλίες, ἀφήνει ἀνοιχτή τήν πιθανότητα ὅτι ἀπόγονοι αὐτῶν τῶν μολυσμένων κυττάρων θά μποροῦσαν νά ἐπιβιώσουν ἔστω καὶ μέ ἀλλοιωμένο χρωμοσωμικό ύλικό. Αύτή ἡ πιθανότητα ὑποστηρίζεται ἀπό τήν ἀνεύρεση ἰδιόμορφων χρωμοσωμάτων (markers) σέ κλώνους κυττάρων ἀπό ζῶα (Chinese hamster) πού ἐπέζησαν μετά ἀπό τή μόλυνση μέ HSV (Hampar καὶ Ellison 1963).

Ἐχει παρατηρηθεῖ ἐπανειλημμένα ὅτι οι μιτωτικές ἀνωμαλίες καὶ οι χρωμοσωμικές βλάβες προκαλοῦνται μόνο ἀπό μολυσματικό HSV. Προηγούμενη κατεργασία τοῦ ίοῦ μέ θερμότητα, ὑπεριώδη ἀκτινοβολία, εἰδικά ἀντισώματα ηή παρουσία δρισμένων ούσιῶν τοῦ καταργεῖ τήν ίκανότητα νά προκαλεῖ χρωμοσωμικές ἀνωμαλίες (Wildy καὶ συν. 1961, Tanzer καὶ συν. 1964, Rapp καὶ Hsu 1965). Μή λοιμογόνος HSV πού ἀναπτύχθηκε μέ τήν παρουσία iododeoxyuridine δέν προκάλεσε χρωμοσωμικές ἀνωμαλίες (Rapp καὶ Hsu 1965).

Σέ παρόμοια συμπεράσματα δηγήθηκαν καὶ οι Nachtigal καὶ Nachtigal (1978) ὅταν παρατήρησαν ὅτι κυτταροκαλλιέργειες

HEp-2 πού μολύνθηκαν μέ HSV-1 ή HSV-2 και κατεργάστηκαν μέ κυκλοεξιμίδη (cycloheximide) παρουσίαζαν σημαντική μείωση στή συχνότητα τῶν ἀνώμαλων μεταφάσεων. Έτσι, κατέληξαν στό συμπέρασμα ότι ή καταστροφή τῶν χρωμοσωμάτων τῶν κυττάρων-ξενιστῶν πού προκαλεῖται ἀπό τόν HSV, πετυχαίνεται μέ τή μεσολάβηση *μιᾶς* πρωτεΐνης, πιθανό μιάς DNAσης, πού συντίθεται de novo νωρίς κατά τή διάρκεια τοῦ κύκλου ἀναδιπλασιασμοῦ τοῦ ιοῦ καὶ ότι ή κυκλοεξιμίδη παρεμποδίζει τίς καταστροφές ἀναστέλλοντας τή σύνθεσή της.

Η ἀραβοσινοῦχος κυτοσίνη (cytosine arabinoside ή ara-C) εἶναι ἔνα φάρμακο πού προκαλεῖ ἀναστολή τῆς σύνθεσης τοῦ Ἰτκοῦ DNA (Levitt καὶ Becker 1967). Προσθήκη τοῦ φάρμακου αὐτοῦ μετά τήν προσρόφηση τοῦ HSV-2 στά κύτταρα ἐπιφέρει τέτοιες βλάβες στά ἀνθρώπινα χρωμοσώματα πού ὑποδηλώνουν δυναμική συνέργεια μέ τόν ιό (O'Neill καὶ Rapp 1971a). Τό φαινόμενο αὐτό ἀκόμα ὑποδηλώνει ότι ὁ ἀναδιπλασιασμός (replication) τοῦ DNA τοῦ HSV δέν εἶναι ἀπαραίτητος γιά τή χρωμοσωμική καταστροφή πού προκαλεῖ ὁ ίδις.

Η ἰωδοδεξιούριδίνη (iododeoxyuridine) εἶναι ἔνα φάρμακο πού ἀναστέλλει τόν πολλαπλασιασμό τοῦ HSV (Roizman καὶ συν. 1963) εἴτε καταστέλλοντας τή σύνθεση τοῦ Ἰτκοῦ DNA (Roizman καὶ συν. 1963), εἴτε προκαλώντας παραγωγή ἐλαττωματικῶν πρωτεΐνῶν (Prusoff 1967). Η ἰωδοδεξιούριδίνη, παρ' ὅλα αὐτά, δέν παρεμποδίζει τίς ἐπιδράσεις τοῦ HSV στά χρωμοσώματα (O'Neill καὶ Rapp 1971b). Όμως, προκατεργασία μέ ἵντερφερόνη (interferon) ἀναστέλλει αὐτές τίς ἐπιδράσεις, ὑποδηλώνοντας ἐπίσης ότι οἱ χρωμοσωμικές ἀνωμαλίες πού προκαλοῦνται ἀπό τόν HSV συμβαίνουν σέ μία περίοδο πρίν τήν σύνθεση τοῦ Ἰτκοῦ DNA (O'Neill καὶ Rapp 1971b).

Τό γεγονός ἀκόμα ότι χρωμοσωμικές βλάβες μποροῦν νά παρατηροῦνται 3 ὥρες μετά τή μόλυνση μέ HSV (Mazzzone καὶ Yerganian 1963, Boiron καὶ συν. 1966), χρονικό διάστημα πού εἶναι κατά 2

ὥρες μικρότερο ἀπό αὐτό πού ἀπαιτεῖται γιά τήν ἔναρξη τῆς σύνθεσης τοῦ Ἰτκοῦ DNA, ισχυροποιεῖ τήν ἀποψη ότι ή σύνθεση τοῦ Ἰτκοῦ DNA δέν εἶναι ἀπαραίτητη γιά τήν πρόκληση χρωμοσωμικῶν ἀνωμαλιῶν.

Οἱ Waubke καὶ συν. (1968) ἔδειξαν, ἐπίσης, μέ μία πολύ προσεχτική μελέτη σέ κύτταρα ζώων hamsters (BHK-21) ότι οἱ βλάβες τῶν χρωμοσωμάτων πού προκλήθηκαν ἀπό τόν HSV ἐμφανίστηκαν πρίν ἀπό τήν σύνθεση τοῦ Ἰτκοῦ DNA καὶ ήταν ἀνεξάρτητες ἀπό αὐτήν. Κατά τούς συγγραφεῖς αὐτούς ή καταστρεπτική ἐπίδραση στά χρωμοσώματα μπορεῖ νά ὄφελεται στή δράση ἐνδός πρώτου ένζύμου κάτω ἀπό τόν ἔλεγχο τοῦ γενετικοῦ ὑλικοῦ τοῦ ιοῦ. Αύτή ή ἀποψη ὑποστηρίζεται, ἐπίσης, ἀπό τά εὑρήματα τῶν Donner καὶ Gonczol (1971) κατά τά ὅποια ή καταστροφή τῶν χρωμοσωμάτων ἀπό τόν HSV ἀναστάλθηκε ἀπό actinomycin D ή puromycin, ἀλλά ὅχι ἀπό ἀραβοσινοῦχο κυτοσίνη πού προστέθηκε ἀμέσως μετά τή μόλυνση.

Αναφέρονται, ἀκόμα, δρισμένες ἐτεροχρωματικές περιοχές σάν ἐπιλεγμένες θέσεις συσχέτισης τοῦ ιοῦ μέ τά χρωμοσώματα (Maio 1971). Η σημασία τῆς συσχέτισης αὐτῆς εἶναι ἄγνωστη ἀλλά ή ἐπίδραση πού ἔξασκεται ὁ ίδιος στά χρωμοσώματα θά μποροῦσε πιθανότερα νά ἔξηγηθεῖ μέ τήν προσθήκη στό κύτταρο τοῦ γενετικοῦ ὑλικοῦ τοῦ ιοῦ παρά μέ τή μεταβολή τοῦ γενετικοῦ ὑλικοῦ τοῦ Ἰδιου τοῦ κυττάρου.

Σέ ἀντίθεση μέ τίς πολλές ἐργασίες πού ἔχουν γίνει γιά τή μελέτη τῆς ἐπίδρασης τοῦ HSV-1 μόνου του ή σέ ἀντιπαράθεση μέ τόν HSV-2, σχετικά λίγες παρατηρήσεις ἔχουν γίνει γιά τήν ἐπίδραση μόνο τοῦ HSV-2 στά χρωμοσώματα διαφόρων κυττάρων. Οἱ O'Neill καὶ Miles (1969) βρήκαν ότι προκαλεῖ διάφορες ἀνωμαλίες μεταξύ τῶν ὅποιων καὶ θλάσεις στά HEL κύτταρα, HEK κύτταρα καὶ καλλιεργημένα περιφερικά λευκοκύτταρα αἷματος. Τά HEK κύτταρα παρουσίαζαν περισσότερες ἀνωμαλίες καὶ φαίνεται ότι εἶναι πιό εύαίσθητα στήν ἐπίδραση τοῦ HSV-2, ἐνώ οἱ λεμφοκυτταρικές καλλιεργείες παρουσίαζαν μικρό ἀριθμό κοντοποιημένων κυττάρων.

Οι O'Neill και Rapp (1971α) χρησιμοποιώντας και αύτοί HEL κύτταρα, βρήκαν δέξιοσημείωτο άριθμό χρωματιδικών άνωμαλιών 4 ώρες μετά τη μόλυνση με HSV-2. Άκρια βρήκαν ότι διάστημα συνεργείας δύναμικά με την άραβοσινούχο κυτοσίνη.

2. ΛΟΙΠΟΙ ΕΡΓΗΤΟΪΟΙ

Για τήν μελέτη τής έπιδρασης τοῦ ιοῦ τῆς άνεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) ἐπὶ τῶν χρωμοσωμάτων ἔχουν γίνει έρευνες τόσο μετά ἀπὸ *in vitro* μόλυνση με τόν ίο δύο καὶ μετά ἀπὸ *in vivo*. Τά ἀποτελέσματα τῆς έρευνας τῶν Benyesh-Melnick καὶ συν. (1964) δέν ἀφήνουν καμία ἀμφιβολία ότι διάστημα προκαλεῖ χρωμοσωμικά χάσματα καὶ θλάσεις σὲ καλλιεργημένα κύτταρα ἀπὸ πνεύμονα άνθρωπου έμβρυου (HEL). Παρατηρήθηκε, ἐπίσης, ἐντονη συσπείρωση τῶν χρωμοσωμάτων ἡ καὶ κατατεμαχισμός τους, φαινόμενα πού παραπομπήθηκαν καὶ σὲ ἄλλες ιογενεῖς λοιμώξεις.

Σχετικά δύμας μέτριες έπιδράσεις τοῦ ιοῦ σὲ *in vivo* μόλυνση, τά εύρήματα εἶναι ἀντικρουόμενα. Συγκεκριμένα πρόκληση θραυσμοῦ τῶν χρωμοσωμάτων σὲ καλλιεργημένα λευκοκύτταρα ἀσθενῶν με άνεμευλογιά ἀναφέρεται σὲ δρισμένες έργασίες (Auila 1963, Auila 1965, Gripenberg 1965, Knuutila καὶ συν. 1977), σὲ ἄλλες, δύμας, τέτοια έπιδραση δέν καταδείχτηκε (Harnden 1964, Chun καὶ συν. 1966, De Grouchy καὶ συν. 1967).

Καὶ διάστημα Epstein-Barr (EBV) ἔχει βρεθεῖ ότι προκαλεῖ ποικίλες έπιδράσεις στά χρωμοσώματα. Σὲ καλλιέργειες λεμφοκυττάρων ὑγιοῦς δότη μολυσμένων με τόν EBV βρέθηκε βλαστική μεταμόρφωση τῶν λεμφοκυττάρων πού συνοδεύεται ἀπό χρωμοσωμικές ἀλλαγές (Gerber καὶ συν. 1969). Οι χρωμοσωμικές αὐτές ἀλλαγές ἐνῶ κυμαίνονται μέσα στά φυσιολογικά δρια γιά τίς καλλιέργειες λίγων ἡμερῶν, ἥταν πολλές καὶ ποικίλες γιά τίς μακριὰς διάρκειας καλλιέργειες τοῦ ίδιου ἀτόμου καὶ περιελάμβαναν ὑπεράριθμα χρω-

μοσώματα, κονιορτοποιήσεις, δακτυλιοειδῆ καὶ δικεντρικά χρωμοσώματα. Οι Wahren καὶ συν. (1972), πού χρησιμοποιήσαν καὶ τόν EBV, ἐκτός ἀπὸ τόν HSV-1, σὲ χαμηλές λοιμογόνες δόσεις γιά νά μελετήσουν τίς πρώτης ἀλλαγές τῆς χρωμοσωμικῆς δομῆς άνθρωπινων λευκοκυττάρων, βρήκαν χάσματα, θλάσεις καὶ περισφίξεις κυρίως στά μακριά σκέλη τῶν χρωμοσωμάτων A, B καὶ C.

Σχετικά μέτριες έπιδραση τοῦ EBV ἔχει διεξαχθεῖ κυτταρογενετική μελέτη ἀπό τούς Watt καὶ συν. (1977) σὲ περιφερικό αἷμα 10 ἀσθενῶν με λοιμώδη μονοπυρήνωση. Οι έρευνητές αὐτοί βρήκαν διάφορους τύπους χρωμοσωμικῆς καταστροφῆς, οι συχνότεροι ἀπό τούς διόποιους ἥταν ἀπλές χρωματιδικές θλάσεις, κονιορτοποιήσεις καὶ αύξημένος πολυπλοειδισμός πού ἥταν ἀποτέλεσμα τῆς κυτταρικῆς σύντηξης. Μάλιστα, σὲ ποσοστό 1-8% τῶν κυττάρων ἀπ' ὅλους τούς ἀσθενεῖς βρέθηκε ἔνα μικρό χρωμόσωμα τῆς G-δομάδας, τό διόποιο ταυτοποιήθηκε σάν 22 καὶ ἥταν δύμοιο με τό χρωμόσωμα Philadelphia. Σέ κυτταρογενετικό ἐπανέλεγχο, πού ἔγινε σὲ 7 ἀπό τούς 10 ἀσθενεῖς 1-11 μῆνες ἀργότερα βρέθηκε μείωση τοῦ άριθμοῦ τῶν κατεστραμμένων κυττάρων. Στήν ΐδια έργασία ἀναφέρεται ότι στό πλάσμα ἀσθενῶν με λοιμώδη μονοπυρήνωση φαίνεται ότι ὑπάρχει αύτόλογου τύπου ἀναστολέας (*inhibitor autologous type*) τῆς ἀντιδραστικότητας τῶν λεμφοκυττάρων στήν PHA. Μειωμένη ἀντιδραστικότητα στήν PHA λεμφοκυττάρων ἀσθενῶν με λοιμώδη μονοπυρήνωση βρήκαν καὶ οι Rassiga Pidot καὶ συν. (1973). Αντίθετα, οι Metcalf καὶ Wahren (1968) ἀναφέρουν ότι στόν δρό μέσθενῶν πού πάσχουν ἀπό λοιμώδη μονοπυρήνωση, ἡ διόποια προκαλεῖται ἀπό τόν EBV, περιέχονται μεγάλα ποσά ἐνδός παράγοντα πού προάγει τόν κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

"Οσο ἀφορᾶ στήν κυτταρογενετική έπιδραση τοῦ κυτταρομεγαλού (CMV), οι Demidova καὶ συν. (1968) δέν βρήκαν χρωμοσωμικές ἀνωμαλίες σὲ καλλιέργειες ινοκυττάρων άνθρωπινου έμβρυου μολυσμένες με τόν κυτταρομεγαλού ἡ σὲ καλλιέργειες περιφερικοῦ

αίματος παιδιών μέλοιμωξη άπό αύτόν τόν ίδ. Αντίθετα, οι Nachtigal και συν. (Nachtigal και Nachtigal 1978) σέ πειράματα πού έκαναν σέ καλλιέργειες κύτταρων άπό πνεύμονα άνθρωπινου έμβρυου πού είχαν μολυνθεῖ μέ CMV άκτινοβολημένο μέ ύπεριαδη άκτινοβολία για 5 λεπτά, βρήκαν τετραπλάσια αύξηση τῶν χρωμοσωματικῶν ἀνωμαλιῶν 24 ὥρες μετά τή μόλυνση. Αύτό τό γεγονός υποδηλώνει ότι ο CMV έχει δυνητική καταστρεπτική έπιδραση στά χρωμοσώματα τοῦ κύτταρου-ξενιστῆ. "Οπως και ἄλλοι DNA ίοι, έτσι και ο CMV διεγείρει τή σύνθεση τοῦ κυτταρικοῦ DNA και αύξανει τήν ἀναλογία τῶν διαιρουμένων κυττάρων, όπως προέκυψε άπό πειράματα πού έγιναν μέ κύτταρα έμβρυου hamster (Albrecht και συν. 1976). "Ομοια συμπεράσματα έχουν άντληθεῖ και άπό πειράματα σέ καλλιέργειες άνθρωπινων κυττάρων άπό τούς Nachtigal και συν. (Nachtigal και Nachtigal 1978) και συγκεκριμένα σέ HEK και HEL κύτταρα μολυσμένα μέ CMV άκτινοβολημένο για 10 λεπτά. Άπό τά πειράματα αύτά βρέθηκε ότι προκαλεῖται διέγερση στήν κυτταρική διαιρεση μέ μέγιστη αύξηση τῶν μιτώσεων 16 ὥρες μετά τή μόλυνση. Και κατά τούς St. Jeor και συν. (1974), τά αύξημένα έπιπεδα μιτωτικῆς δραστηριότητας έπιδεκτικῶν και μή κυττάρων, πού άκολουθούν τή μόλυνση μέ CMV, σχετίζονται μέ έπαγωγική σύνθεση κυτταρικοῦ DNA.

3. ΟΓΚΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ ΕΡΠΗΤΟΪΩΝ

Στήν ἀλυσίδα τῶν ἀλληλεπιδράσεων τῶν ίῶν μέ τό γενετικό ύλικό τῶν κυττάρων-ξενιστῶν ίδιαίτερο ἐνδιαφέρον παρουσιάζει ή δισταύεια τοῦ κυτταρικοῦ καρυότυπου, πού μπορεῖ νά προκληθεῖ άπό τήν παραμονή τοῦ ιοῦ μέσα στό κύτταρο. Η δισταύεια αύτή ή και μόνη ή άρχική χρωμοσωματική βλάβη μπορεῖ νά ἀποτελέσει μέρος τῶν γεγονότων πού δδηγοῦν στήν κακοήθη ἔξαλλαγή τῶν κυττάρων (Harnden 1974).

Τό φαινόμενο τῆς ίτεκῆς καρκινογένεσης, ἃν και έχει τεκμηριωθεῖ σέ πειράματα ἐπί ζώων, στόν ἀνθρώπο παραμένει οὐσιαστικά ἀναπόδειχτο (Shillitoe και Silverman 1979). Οι ἀνθρώπινοι έρπητοι, εἰδικότερα, ἐνοχοποιοῦνται ότι έχουν καρκινογόνες ίδιατητες και ότι προκαλοῦν διάφορες κακοήθεις νόσους ἐπειδή και αύτοί χαρακτηρίζονται άπό παρατεταμένη παραμονή στόν δραντισμό και άπό πρόκληση χρωμοσωματικῶν ἀνωμαλιῶν. Πρέπει, πάντως, νά τονιστεῖ ότι η πρόκληση θλάσεων στά χρωμοσώματα εἶναι μόνο τό πρῶτο στάδιο μιᾶς διεργασίας δύο σταδίων πού έχει σάν ἀποτέλεσμα τή δομική ἀνακατάταξη τοῦ χρωμοσωματικοῦ ύλικοῦ (Shaw 1970). Έτσι, έάν προκύψουν νέα, σταθερά, διαφορετικά ώς πρός τή δομή και, ἐπομένως, ώς πρός τό γενετικό ύλικό χρωμοσώματα, θά μπορούσαν θεωρητικά νά δημιουργήσουν λειτουργικά κακοήθη κυτταρική σειρά (Cervenka και συν. 1973).

Άπό τήν δύκογόνο δράση τῶν διαφόρων έρπητοιῶν ή συσχέτιση τοῦ HSV-1 μέ άκανθοκυτταρικό καρκίνωμα τῆς κεφαλῆς και τοῦ τραχήλου (Notter και Docherty 1976, Tarro και συν. 1976) έχει παραμεληθεῖ (Shillitoe και Silverman 1979). Αντίθετα, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ὑπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ τοῦ HSV-2 και τοῦ καρκίνου τοῦ τραχήλου τῆς μήτρας (Naib και συν. 1966, Rawls και συν. 1970, Rawls και συν. 1973). Ακόμη, ο VZV έχει ἐνοχοποιηθεῖ γιά τήν πρόκληση μεφοκυτταρικῆς λευχαίμιας (Vianna και Polan 1976), ο CMV γιά τό σάρκωμα τοῦ Kaposi (Glaser και συν. 1977) και ο EBV κυρίως γιά τό λέμφωμα τοῦ Burkitt (Epstein και συν. 1964, Henle και συν. 1967), ἀλλά και γιά τό καρκίνωμα τοῦ ρινοφάρυγγα (Henle και συν. 1967). Τέλος, οι HSV-2, EBV και CMV ἀλλά και ο HSV-1 έχουν έξαλλάξει *in vitro* κύτταρα άπό ἀνθρώπο ή ἄλλα θηλαστικά (Duff και Rapp 1971α, 1971β, 1973, Klein 1972, Geder και συν. 1976).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στήν έρευνητική αύτή έργασία μελετήθηκαν δρισμένα κυτταρογενετικά φαινόμενα στά λεμφοκύτταρα άσθενῶν μέ πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα σέ σύγκριση μέ μάρτυρες. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν ο βαθμός θραυσμοῦ και ή συχνότητα τῶν δινταλλαγῶν τῶν δδελφῶν χρωματίδων τῶν χρωμοσωμάτων και ο βαθμός τῆς *in vitro* διντιδραστικότητας τῶν λεμφοκυττάρων στό μιτογόνο φυτοαιμοσυγκολλητίνη.

IV. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

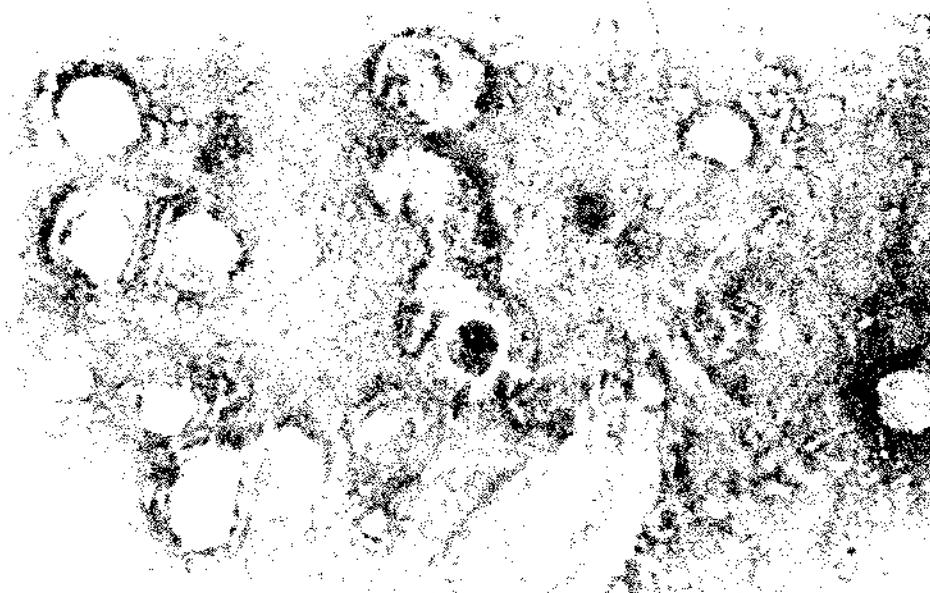
1. ΥΛΙΚΟ

Η έρευνητική αύτή έργασία έγινε σέ 46 άτομα : α) 30 άσθενεῖς, 14 μέ πρωτοπαθή και 16 μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα και β) 16 μάρτυρες.

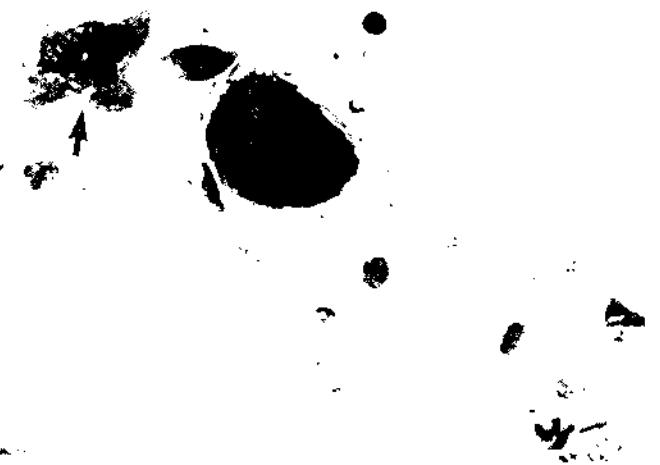
Οι περισσότεροι άσθενεῖς (26) προέρχονταν άπό τήν Κλινική τῆς "Εδρας τῆς Στοματολογίας τῆς Όδοντιατρικῆς Σχολῆς τοῦ Πανεπιστημίου Αθηνῶν και οι υπόλοιποι άπό τό Νοσοκομεῖο Παίδων "Αγία Σοφία" (1), άπό τό Νοσοκομεῖο Παίδων "Αγλαΐα Κυριακοῦ" (1), άπό τό Ιδιωτικό Ιατρεῖο τοῦ συναδέλφου Δρα Βασίλη Τσούνια (1) και άπό τό Ιδιωτικό μου Ιατρεῖο (1). Γιά λόγους πού άναπτύσσονται σέ έπόμενο κεφάλαιο μερικές καλλιέργειες δέν πέτυχαν και έτσι άξιολογήθηκαν τελικά τά εύρήματα άπό 9 άσθενεῖς μέ πρωτοπαθή, 12 άσθενεῖς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα και 12 μάρτυρες.

Η έπιλογή των δασθενών γινόταν μέ κλινικά και έργαστηριακά κριτήρια. Η κλινική διάγνωση τῆς πρωτοπαθοῦς ή δευτεροπαθοῦς έρπητικῆς στοματίτιδας θέτονταν μετά άπό έξέταση κάθε δασθενή από δύο τουλάχιστον έμπειρους κλινικούς άπό τό προσωπικό τῆς Κλινικῆς τῆς "Εδρας τῆς Στοματολογίας και τή σύμφωνη γνώμη τους. Γιά νά γίνει έργαστηριακή έπιβεβαίωση τῆς κλινικῆς διάγνωσης λαμβανόταν στή συνέχεια κυτταρολογικό έπίχρισμα κατά προτίμηση άπό τόν πυθμένα φυσαλίδων πού ξπαζαν έκεινη τή στιγμή. Στό κυτταρολογικό έπίχρισμα άναζητιόνταν οι τυπικές μορφολογικές άλλοιώσεις πού προκαλεῖ ο ίδις HSV-1 στά κύτταρα και συγκεκριμένα ένδοπυρηνικά έγκλειστα (εἰκ. 4), πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα (εἰκ. 5) και μεγάλη έξοιδηση τοῦ πρωτοπλάσματος ή και τοῦ πυρήνα (εἰκ. 6).

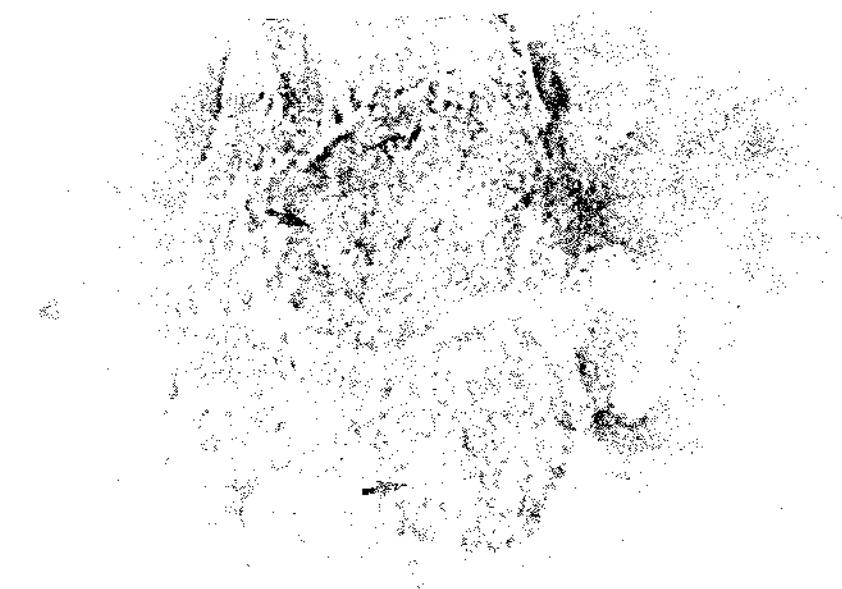
Γιά κάθε δασθενή συμπληρωνόταν εἰδικό έντυπο μέ τά στοιχεῖα του, λεπτομέρειες άπό τήν κλινική έμφάνιση τῶν βλα-



Εἰκ. 4. Ένδοπυρηνικό έγκλειστο (Χρώση κατά Παπανικολάου. Μεγέθυνση X 740).



Εἰκ. 5. Πολυπύρηνο γιγαντοκύτταρο (Χρώση κατά Παπανικολάου. Μεγέθυνση X 600)



Εἰκ. 6. Μεγάλη έξοιδηση τοῦ πυρήνα (Χρώση κατά Παπανικολάου. Μεγέθυνση X 1480)

βῶν καὶ τή γενική κατάσταση, καὶ πληροφορίες ἀπό τό ιστορικό τοῦ ἀσθενοῦς (εἰκ. 7).

Η τελική ἀρίθμηση τῶν περιστατικῶν ἔγινε μέ βάση τήν ἡλικία καὶ τόν τύπο τῆς ἐρπητικῆς στοματίτιδας, ἀφοῦ ἔξαιρέθηκαν τά περιστατικά στά διοῖα ὑπῆρξε ἀποτυχία τῆς καλλιέργειας. Ἐτοι, ὁ ἀριθμός περίπτωσης ἀπαρτιζόταν ἀπό ἕνα ἀριθμό πού εἶχε σάν δείχτη τό γράμμα Π ἢ Δ. Ὁ ἀριθμός ἦταν τόσο μικρότερος σασ μικρότερη ἦταν ἡ ἡλικία τοῦ ἀσθενοῦς. Τό γράμμα Π χαρακτήριζε αὐτούς πού ἔπασχαν ἀπό πρωτοπαθή καὶ τό γράμμα Δ αὐτούς πού ἔπασχαν ἀπό δευτεροπαθή ἐρπητική στοματίτιδα.

Συγκεκριμένα τά στοιχεῖα πού προέκυψαν ἀπό τή συμπλήρωση τῶν ἐντύπων ἦταν κατά περιστατικό τά ἀκόλουθα :

I. Ἀσθενεῖς μέ πρωτοπαθή ἐρπητική στοματίτιδα

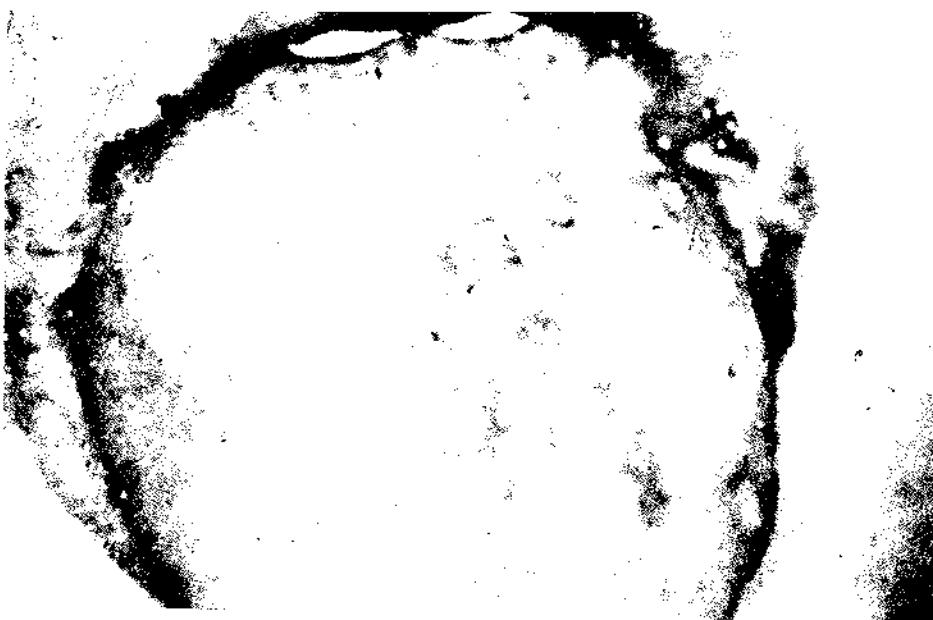
Ἀσθενής ἀρ. 1_Π, ἀγόρι, ἡλικίας 3 ἔτῶν. Η κλινική ἔξέταση ἔγινε τήν δη μέρα ἀπό τήν ἐμφάνιση τῶν βλαβῶν καὶ ἀποκάλυψε πολλές διαβρώσεις πού ἐδράζονταν στό βλεννογόνο τῆς γλώσσας καὶ τῶν χειλέων (εἰκ. 8). Τά οὐλα ἐμφανίζονταν ἐρυθρά καὶ οἰδηματώδη. Συνυπήρχε ὑπογνάθια λεμφαδενίτιδα. Κατά τή λήψη τοῦ ιστορικοῦ ἡ μητέρα τοῦ ἀσθενή μᾶς πληροφόρησε ὅτι μιά μέρα πρίν τήν ἐμφάνιση τῶν βλαβῶν στό στόμα ὁ ἀσθενής παρουσίασε πυρετό 39°C καὶ πῆρε ἀντιβιοτικά. Ὁ πυρετός συνεχίζοταν σέ χαμηλότερα ἐπίπεδα κατά τήν ὥρα τῆς ἔξέτασης τοῦ ἀσθενή.

Ἀσθενής ἀρ. 2_Π, κορίτσι, ἡλικίας 4 ἔτῶν. Η ἀσθενής προσῆλθε τήν 3η μέρα ἀπό τήν ἐμφάνιση τῶν βλαβῶν. Κατά τήν κλινική ἔξέταση διαπιστώθηκαν φυσαλλίδες καὶ διαβρώσεις στό μεγαλύτερο τμῆμα τοῦ στοματικοῦ βλεννογόνου καὶ στό ἐρυθρό κράσπεδο τῶν χειλέων καὶ ὑπογνάθια λεμφαδενίτιδα. Η ἀσθενής εἶχε πυρετό 39°C. Ὁ πυρετός καὶ ἡ λεμφαδενίτιδα εἶχαν ἀρχίσει πρίν 4 μέρες. Γιά "θεραπεία" εἶχε πάρει ἀντιπυρετικά. Στό

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗΝ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ - ΚΩΔ.ΑΡ.	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΦΥΛΟ . . ΗΛΙΚΙΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ	ΤΗΛ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ	
2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	
ΜΟΡΦΗ (ΦΥΣΑΛΛΙΔΕΣ, ΔΙΑΒΡΩΣΕΙΣ, ΕΦΕΛΚΙΔΕΣ)	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	
ΕΚΤΑΣΗ	
ΔΙΑΡΚΕΙΑ	
ΣΥΝΟΔΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ (ΠΟΝΟΣ, ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΤΗ ΛΗΨΗ ΤΡΟΦΗΣ κλπ)	
ΠΥΡΕΤΟΣ (ΕΝΤΑΣΗ, ΔΙΑΡΚΕΙΑ)	
ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ (ΔΙΑΡΚΕΙΑ)	
ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΕΙΔΟΣ, ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ)	
ΣΥΝΥΠΑΡΕΗ ΆΛΛΗΣ ΝΟΣΟΥ	
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	
ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΕΝΔΟΣΤΟΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ (ΕΙΔΟΣ, ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ)	
ΝΟΣΗΣΗ ΑΠΟ ΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ, ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ (ΕΡΠΗΤΑΣ ΑΠΛΟΣ ΤΗ ΖΩΣΤΗΡΑΣ, ΕΥΛΟΓΙΑ, ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ, ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΕΓΚΛΕΙΣΤΩΝ, ΑΦΘΩΔΗΣ ΦΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑ, ΠΑΡΩΤΙΤΙΔΑ, ΙΛΑΡΑ, ΠΟΛΙΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ, ΓΡΙΠΠΗ, κλπ)	
ΝΟΣΗΣΗ ΑΠΟ ΆΛΛΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ, ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ (ΕΙΔΟΣ, ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ)	
ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ, ΔΟΣΗ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ)	
ΕΙΚΟΝΑ 7. "Ἐντυπο συμπλήρωσης χρήσιμων στοιχείων καὶ πληροφοριῶν ἀπό τήν ἔξέταση καὶ τό ιστορικό κάθε ἀσθενή".	



Εἰκ. 8. Άσθενής 1_Π: διαβρώσεις στό βλεννογόνο της γλώσσας

Ιστορικό της άσθενούς δέν αναφέρθηκε προσβολή άπό άλλη νόσο έκτος άπό γρίπη.

Άσθενής 3_Π, 8 έτῶν, κορίτσι. Προσήλθε γιά έξέταση τήν 5η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν βλαβῶν. Ή μητέρα τῆς άσθενούς άνέφερε ότι έπι έβδομάδα περίπου τό μικρό κορίτσι είχε "πρήξιμο στίς έληές" και παραπονιόταν γιά δυσκολία και πόνο στή λήψη τροφῆς. Στό βλεννογόνο της παρειᾶς, της γλώσσας και τῶν χειλέων ύπηρχαν μερικές διαβρώσεις. Τά οὖλα ήσαν διογκωμένα και έξερυθρα. Ή άσθενής έλαμβανε άντιβιοτικά γιά τίς βλάβες. Στό ιστορικό της άναφέρθηκε προσβολή άπό άνεμευλογιά, ίλαρά, έρυθρα και "φουσκάλες" στή γλώσσα πού περνοῦσαν μέ άντιμυκτιασικό.

Άσθενής 4_Π, 10 έτῶν, κορίτσι. Προσήλθε γιά έξέταση τήν 3η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν βλαβῶν στό στόμα, πού έμ-

φανίστηκαν άφοῦ προηγήθηκε έπι μιά μέρα ύψηλός πυρετός ($39,5^{\circ}\text{C}$) καὶ λεμφαδενίτιδα. Ή άσθενής έφερε διαβρώσεις σέ μικρή σχετικά έκταση τοῦ βλεννογόνου τῶν φατνιακῶν ἀποφύσεων, εἶχε πυρετό $37,5^{\circ}\text{C}$ και έπιχώρια λεμφαδενίτιδα. Γιά θεραπεία έπαιρνε διάφορα άντιπυρετικά καὶ άναλγητικά. Από τό ιστορικό άναφέρθηκαν άνεμευλογιά, διάφορες "ίώσεις" καὶ "κοιλιακά".

Άσθενής 5_Π, 10 έτῶν, κορίτσι. Προσήλθε γιά έξέταση τήν 8η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν στοματικῶν βλαβῶν. Ή στοματικός βλεννογόνος έφερε πλήθος άπό διαβρώσεις σέ ποικίλες θέσεις καὶ στό έρυθρό κράσπεδο τῶν χειλέων ύπηρχαν έφελκίδες. Τά οὖλα ήσαν έντονα έρυθρά και αιμορραγούσαν. Συνυπήρχε έπιχώρια λεμφαδενίτιδα. Ή μητέρα τῆς άσθενούς άνέφερε ότι άρχικά ή άσθενής έμφάνισε πυρετό 40°C και κατόπιν παρουσιάστηκαν οι "πληγές" στό στόμα. Ή άσθενής χρησιμοποιούσε γιά θεραπεία άντισηπτικά γιά ένδοστοματικές πλύσεις, άντιπυρετικά και άντιβιοτικά. Στό ιστορικό της άναφέρθηκαν παρωτίτιδα, ίλαρά, πορφύρα, άμυγδαλίτιδα και συχνές (κάθε δυό μῆνες) προσβολές άπό άφθες.

Άσθενής 6_Π, 11 έτῶν, κορίτσι. Ή άσθενής αὐτή, έξαιτείας τής βαρύτητας τής γενικής της κατάστασης, νοσηλεύοταν στό νοσοκομεῖο. Ή έξέταση άπό έμας έγινε τήν 7η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν βλαβῶν. Οι βλάβες (διαβρώσεις) έπεκτέινονταν σέ όλο τό στοματικό βλεννογόνο καθώς καὶ στό έρυθρό κράσπεδο τῶν χειλέων. Υπήρχε και έπιχώρια λεμφαδενίτιδα. Κατά τή διάρκεια τής νόσου ύπηρχε ύψηλός πυρετός, ό διοιος έφθανε μέχρι τούς 41°C . Στήν άσθενή εἶχε χορηγηθεῖ άντιβίωση. Κατά τή λήψη ιστορικοῦ έγινε φανερό ότι λίγες μέρες πρίν τήν προσβολή άπό έρημητική στοματίτιδα ή άσθενής είχε νοσήσει άπό έμπυρετη γρίπη και εἶχε πάρει άντιβίωση, στή συνέχεια παρουσιάστηκε πάλι πυρετός και άκολούθησε ή έμφάνιση τῶν βλαβῶν στό στόμα. Αναφέρθηκε, άκομη, νόσηση κατά τό παρελθόν άπό ίλαρά, κοκκύτη, άνεμευλογιά και πνευμονία.

Ασθενής άρ. 7_Π, 16 έτῶν, γυναίκα. Προσήλθε γιά έξέταση τήν δη μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν βλαβῶν. Οι βλάβες άποτελούνταν άπό μεγάλες πολυκυκλικές διαβρώσεις, διαμέτρου περίπου 0,5cm, στήν ύπερώα καί άπό μικρότερες στρογγυλές στή γλώσσα. Τά οῦλα τῆς ἄνω γνάθου ἦταν ἔξερυθρα, υπήρχε ἐπίσης διόγκωση τῶν ύπογνάθιων λεμφαδένων. Ή ασθενής ἀνέφερε πυρετό πού εἶχε ἀρχίσει πρίν άπό μία ἑβδομάδα καί πού κατά διαστήματα εἶχε φθάσει τούς 38,5⁰C. Στό ιστορικό ἀναφέρθηκαν διάφορες "παιδικές" ἀσθένειες καί ἐπανειλημμένες προσβολές ὁξείας ἀμυγδαλίτιδας καθώς καί λήψη ἡρεμιστικῶν φαρμάκων πρό διμήνου.

Ασθενής άρ. 8_Π, 17 έτῶν, γυναίκα. Προσήλθε γιά έξέταση τήν 3η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν βλαβῶν. Οι βλάβες άποτελούνταν άπό διαβρώσεις καί ἐντοπίζονταν στό βλεννογόνο τῆς ύπερώας, τῶν προσπεφυκότων οὐλῶν τῆς ἄνω γνάθου καί τοῦ δεξιοῦ διπισθιογόμφου τριγώνου. Τά οῦλα ἥσαν ἔξερυθρα καί οἰδηματώδη καί τά ύπογνάθια λεμφογάγγια διογκωμένα. Ή ασθενής εἶχε πυρετό 38,5⁰C. Ἀνέφερε ὅτι διπισθιός καί ἡ λεμφαδενίτιδα εἶχαν ἀρχίσει πρίν ἀπό πέντε περίπου μέρες. Ή ασθενής ἔκανε χρήση ἀντιπυρετικῶν. Στό στοματολογικό της ιστορικό ἀναφέρθηκαν ἀφθες καί στό γενικό ἀνεμευλογιά, παρωτίτιδα, ίλαρά καί σπαστική κολίτιδα. Πρό δύο μηνῶν εἶχε βγάλει ἀκτινογραφία γιά διάγνωση κατάγματος στό πόδι.

Ασθενής άρ. 9_Π, 30 έτῶν, γυναίκα. Προσήλθε γιά έξέταση τήν 5η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν βλαβῶν. Οι βλάβες άποτελούνταν άπό ἐλκώσεις πού καλύπτονταν άπό ψευδομεμβράνες καί ἐντοπίζονταν στή γλώσσα καί στά χείλη ἐνῶ τά οῦλα ἔμφαντζονταν ἔξερυθρα καί διογκωμένα (εἰκ.9). Ή ασθενής ἦταν ἔγκυος 8 μηνῶν καί ἐπιειρνε σίδηρο καί βιταμίνες ἔχαιτίας τῆς ἔγκυμοσύνης. Πρό δύο μηνῶν εἶχε ἔμφανίσει ἀφθες. Κατά τό παρελθόν



Εἰκ.9. Ασθενής 9_Π: ἔξερυθρα καί διογκωμένα οῦλα.

εἶχε νοσήσει άπό ίλαρά καί ὁξεία ἀμυγδαλίτιδα καί εἶχε ὑποβληθεῖ σέ ἀμυγδαλεκτομή. Πρίν άπό μία ἑβδομάδα εἶχε ἀσθενήσει άπό "μικρή γρίπη".

II. Ασθενεῖς μέ δευτεροπαθή ἐρπητική στοματίτιδα

Ασθενής άρ. 1_Δ, 22 έτῶν, γυναίκα. Προσήλθε γιά έξέταση τήν 3η μέρα άπό τήν έμφάνιση πολλῶν μικρῶν φυσαλλίδων πού ἐντοπίζονταν στό δεξιό τμῆμα τοῦ ἄνω χείλους κοντά στή συγχειτία καί συνολικά εἶχαν ἔκταση 0,5cmX0,5cm. Ή ασθενής ἔλαμβανε τόν καιρό τῆς ἔξέτασης βιταμίνη C. Στό ιστορικό της ἀναφέρθηκαν πολλές ἀκόμη προσβολές άπό ἐπιχείλιο ἐρπητα (περίπου μία φορά τό χρόνο). Κατά τό παρελθόν εἶχε νοσήσει, ἐπίσης, άπό παρωτίτιδα καί ίλαρά καί εἶχε ὑποβληθεῖ σέ σκωληκοειδεκτομή. Ακόμη, ἀνέφερε ὅτι πρίν άπό μηνες εἶχε κάνει ἀρκετές ἀκτινογραφίες.

Ασθενής άρ. 2_Δ, 22 έτῶν, γυναίκα. Προσῆλθε γιά έξέταση τήν 3η μέρα άπό τήν έμφάνιση φυσαλλίδων πού έντοπίζονταν στήν άριστερή συγχειλία καί καταλάμβαναν έκταση 1cmX0,5cm. Συνυπήρχε, έπίσης, σύστοιχη υπογγάθια λεμφαδενίτιδα πού, ήπως άνέφερε ή άσθενής, διαρκοῦσε έπι μία έβδομάδα. Στό Ιστορικό της άνέφερε καί ἄλλες προσβολές άπό έπιχείλιο ζρπητα, πού έντοπιζόταν στίς συγχειλίες, καθώς καί νόσηση άπό εύλογιά, άνεμευλογιά, παρωτίτιδα, ίλαρά, έρυθρά καί διάφορες χειρουργικές έπεμβάσεις (άμυγδαλεκτομή, άφαιρεση άδενοειδῶν έκβλαστήσεων, δρθοπεδικές).

Ασθενής άρ. 3_Δ, 22 έτῶν, γυναίκα. Η άσθενής προσῆλθε γιά έξέταση τή 2η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν φυσαλλίδων πού καταλάμβαναν δλο σχεδόν τό έρυθρό κράσπεδο καί τῶν δύο χειλέων καί έπεκτείνονταν έλαφρά στό δέρμα τῶν χειλέων (εἰκ. 10). Άνέφερε έπίσης συχνές προσβολές καί κατά τό παρελθόν άπό έπι-



Εἰκ. 10. Ασθενής 3_Δ: φυσαλλίδες στό έρυθρό κράσπεδο καί δέρμα τοῦ ἄνω καί κάτω χειλίους.

χείλιο ζρπητα, ίδιαίτερα μετά άπό νόσηση. Από τήν παρούσα προσβολή, έπίσης, είχαν προηγηθεῖ "κρυάδες", πού αἰσθανόταν πρίν άπό μία έβδομάδα. Στό Ιστορικό έκτος άπό τόν έπιχείλιο ζρπητα άναφέρθηκαν, άκόμη, άνεμευλογιά καί άμυγδαλεκτομή.

Ασθενής άρ. 4_Δ, 22 έτῶν, γυναίκα. Προσῆλθε γιά έξέταση τήν 3η μέρα άπό τήν έμφάνιση τῶν φυσαλλίδων. Οι φυσαλλίδες έντοπιζόνταν στό δεξιό τμῆμα τοῦ κάτω χειλίους καί στό άριστερό τμῆμα τοῦ ἄνω χειλίους καί καταλάμβαναν έκταση 0,5cmX0,5cm, στήν κάθε μιά άπό τίς δύο έντοπισεις. Η άσθενής άνέφερε έπανειλημμένες προσβολές άπό έπιχείλιο ζρπητα πού άκολουθούσαν μετά άπό πυρετό έξαιτίας άμυγδαλίτιδας. Σχετικά μέ τήν παρούσα προσβολή, ή άσθενής άνέφερε ότι λίγες μέρες πρίν άπό τήν έκθυση τῶν φυσαλλίδων "φτερνιζόταν". Κατά τό παρελθόν είχε νοσήσει άπό άνεμευλογιά, ίλαρά, καί άμυγδαλίτιδα καί είχε έμφανίσει πρίν άπό πολλά χρόνια "φουσκάλα" στή γλώσσα. Πρίν άπό δύο χρόνια, έπίσης, είχε ύποβληθεῖ σέ σκωληκοειδεκτομή.

Ασθενής άρ. 5_Δ, 22 έτῶν, γυναίκα. Προσῆλθε γιά έξέταση τή 2η μέρα άπό τήν έμφάνιση φυσαλλίδων στό δεξιό τμῆμα τοῦ ἄνω χειλίους, κοντά στή συγχειλία, πού καταλάμβαναν έκταση 0,5cmX0,5cm. Η άσθενής άνέφερε ότι ή έκθυση τῶν φυσαλλίδων άκολούθησε μετά άπό λήψη καυτῆς τροφῆς. Τόν καιρό τής έξέτασης έπαιρνε έπι 10 μέρες άντιβίωση έξαιτίας ούρολοίμωξης. Στό Ιστορικό άναφέρθηκαν ἄφθες, "εύπάθεια" τοῦ στοματικοῦ βλεννογόνου στά καυτά, μία, άκόμη, προσβολή άπό έπιχείλιο ζρπητα, άνεμευλογιά, παρωτίτιδα, ίλαρά καί συχνές προσβολές άπό γρίπη.

Ασθενής άρ. 6_Δ, 23 έτῶν, ἄνδρας. Προσῆλθε γιά έξέταση τήν 3η μέρα άπό τήν έμφάνιση τοῦ ζεζανθήματος. Οι βλάβες άποτελούνταν άπό φυσαλλίδες καί έφελκίδες πού έντοπιζόνταν στό δεξιό τμῆμα τοῦ κάτω χειλίους κοντά στή συγχειλία, στά δρια μετα-



Εἰκ. 11. Ἀσθενής 8Δ: διαβρώσεις στό βλεννογόνο τῆς ύπερώας

ξύ τοῦ ἐρυθροῦ κράσπεδου καὶ τοῦ δέρματος καὶ καταλάμβαναν ἔκταση $0,5\text{cm} \times 0,5\text{cm}$. Κατά τό παρελθόν ὁ ἀσθενής ἀνέφερε συχνές προσβολές ἀπό ἐπιχείλιο ἔρπητα^{*} μάλιστα, δύο φορές συνυπῆρχε ἐπιχείλιος ἔρπητας μέ δέρπητα τῶν γεννητικῶν ὄργάνων. Ἀκόμη, παλαιότερα εἶχε ἐκδηλώσει ἄφθες, ἀνεμευλογιά, Ἰλαρά, παρωτίτιδα καὶ διφθερίτιδα.

Ἀσθενής ἀρ. 7Δ, 23 ἔτῶν, γυναίκα. Ἡ ἀσθενής προσῆλθε τήν πρώτη μέρα τῆς ἐμφάνισης τῶν φυσαλλίδων πού ἐντοπίζονταν στό ἀριστερό τμῆμα τοῦ ἄνω χείλους, κοντά στή μέση γραμμή καὶ καταλάμβαναν ἔκταση $1\text{cm} \times 0,5\text{cm}$. Συγχρόνως εἶχε λίγο συνάχι. Ἀνέφερε ὅτι τά τελευταῖα ἑννέα χρόνια προσβαλλόταν ἀπό ἐπιχείλιο ἔρπητα περίου 6 φορές τό χρόνο, πού συνηθέστατα ἐντοπίζονταν στή θέση πού προανάφερθηκε. Ἡ ἀσθενής κατά τή διάρκεια τῆς ζωῆς της εἶχε προσβληθεῖ, ἀκόμη, ἀπό ἀνεμευλογιά, Ἰλαρά καὶ κρυπτική ἀμυγδαλίτιδα.

Ἀσθενής ἀρ. 8Δ, 26 ἔτῶν, γυναίκα. Ἡ ἀσθενής προσῆλθε τήν 4η μέρα ἀπό τήν ἐμφάνιση τῶν βλαβῶν. Κατά τήν κλινική ἐξέταση διαπιστώθηκε ἡ ὑπαρξη φυσαλλίδων καὶ διαβρώσεων ἐνδοστοματικά, στό βλεννογόνο τῆς ύπερώας (εἰκ. 11) καὶ τῶν φατνιακῶν ἀποφύσεων τῆς περιοχῆς τῶν ἄνω γομφῶν. Συνυπῆρχε μικροῦ βαθμοῦ ὑπογγάθια λεμφαδενίτιδα. Ἡ ἀσθενής ὑπέφερε συγχρόνως ἀπό ἀμυγδαλίτιδα. Κατά τό παρελθόν εἶχε ἐκδηλώσει ἄφθες πολλές φορές, εἶχε νοσήσει ἀπό παρωτίτιδα καὶ Ἰλαρά καὶ εἶχε ὑποβληθεῖ σέ σκωληκοειδεκτομή.

Ἀσθενής ἀρ. 9Δ, 27 ἔτῶν, ἄνδρας. Ὁ ἀσθενής προσῆλθε γιά ἐξέταση τή 2η μέρα ἀπό τήν ἐμφάνιση τῶν φυσαλλίδων πού ἐντοπίζονταν στήν ἀριστερή συγχειλία καὶ καταλάμβαναν ἔκταση $0,5\text{cm} \times 0,5\text{cm}$. Στό Ιστορικό ἀνέφερε νόσηση ἀπό παρωτίτιδα, Ἰλασά, ἀνεμευλογιά καὶ ἐπιχείλιο ἔρπητα. Πρέν ἀπό χρόνια, ἐπίσης, εἶχε ὑποβληθεῖ σέ σκωληκοειδεκτομή.

Ἀσθενής ἀρ. 10Δ, 32 ἔτῶν, ἄνδρας. Προσῆλθε γιά ἐξέταση τήν 3η μέρα ἀπό τήν ἐμφάνιση τῶν βλαβῶν. Οι βλάβες ἀποτελούνταν ἀπό φυσαλλίδες καὶ φλύκταινες πού καταλάμβαναν δλόκληρο τό ἐρυθρό κράσπεδο τοῦ ἄνω καὶ τοῦ κάτω χείλους καὶ ἐπεκτείνονταν καὶ στό δέρμα τοῦ κάτω χείλους. Πρέν ἀπό τήν ἐκθυση τῶν φυσαλλίδων εἶχε προηγηθεῖ τετραήμερος πυρετός 40°C ἔξαιτιας γρίπης γιά τή "Θεραπεία" τῆς δοπίας ὁ ἀσθενής ἐλάμβανε ἀντιβίωση μέχρι τό προηγούμενο ἀπό τήν ἐξέταση βράδυ. Ὁ ἀσθεγής δέν θυμόταν νά ἔχει ἀρρωστήσει ἀπό δοπιαδήποτε νόσο κατά τό παρελθόν (!).

Ἀσθενής ἀρ. 11Δ, 35 ἔτῶν, γυναίκα. Προσῆλθε γιά ἐξέταση τή 2η μέρα ἀπό τήν ἐμφάνιση τῶν βλαβῶν πού ἀποτελούνταν ἀπό μικροῦ μεγέθους φυσαλλίδες καὶ διαβρώσεις πού ἐντοπίζονταν στό βλεννογόνο τῆς οὐλοπαρειακῆς αὐλακας, τῆς φατνιακῆς ἀπόφυσης καὶ τῶν προσπεψυκότων οὐλών τῆς περιοχῆς τῶν κάτω δεξιά

προγομφών καί γομφών. Η άσθενής είχε πυρετό ("δέκατα"), πού είχε άρχισει πρίν από πέντε μέρες. Υπέφερε συγχρόνως από σιδηροπενική άναιμία, γιά τήν άναταξη της δημόσιας έλαμβανε σίδηρο. Κατά τό παρελθόν είχε νοσήσει από λαρά καί είχε ύποβληθεί σε άμυγδαλεκτομή καί σκωληκοειδεκτομή.

Άσθενής άρ. 12_A, 42 έτῶν, γυναίκα. Προσήλθε γιά έξέταση τήν 1η μέρα από τήν έμφανση τῶν φυσαλίδων, πού έντοπίζονταν στό δεξιό τμῆμα τοῦ ἔρυθρου κράσπεδου τοῦ ἄνω χείλους καί καταλάμβαναν ἔκταση 0,3cmX0,3cm. Η άσθενής αίτιολόγησε σωματική κόπωση γιά τήν έμφανση τοῦ ἐπιχείλιου ἔρητα καί ἀνέφερε πλήθος προσβολῶν, εἰδικά μετά από κόπωση καί ἄγχος. Κατά τό παρελθόν είχε άσθενήσει από πνευμονία ιογενούς αίτιολογίας.

Περιληπτικά στοιχεῖα από τήν κλινική έξέταση, τό ίστορικό καί τήν κυτταρολογική έξέταση τῶν άσθενῶν φαίνονται στόν Πίνακα 1 γιά τούς άσθενεῖς μέτρη πρωτοπαθή έρηπτική στοματίτιδα καί στόν Πίνακα 2 γιά τούς άσθενεῖς μέτρη δευτεροπαθή.

Από κάθε άσθενή, κατά τήν ήμέρα τής έξέτασής του, λαμβάνονταν γιά έπεξεργασία 10ml φλεβικού αἷματος μέ σύριγγα πού περιείχε 0,1ml νατριούχου ήπαρινης. Ακόμα, γινόταν παρακολούθηση τής κλινικής πορείας τῶν άσθενῶν μέχρι τήν αύτοίαση τής νόσου.

Από μερικούς άσθενεῖς πάρθηκε αἷμα γιά έπεξεργασία καί μετά τήν άναρρωση. Συγκεκριμένα από τήν άσθενή 8_η πάρθηκε πάλι αἷμα 2 μῆνες μετά από τήν πρώτη αιμοληψία, τήν άσθενή 1_A μετά από 5,5 μῆνες, τήν άσθενή 2_A μετά από 2 μῆνες, τόν άσθενή 10_A μετά από 2 μῆνες καί τήν άσθενή 12_A μετά από 3 μῆνες.

Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν ἄτομα καί τῶν δύο φύλων πού ταίριαζαν στήν ήλικία μέ τούς άσθενεῖς. Οι περισσότεροι προέρχονταν από τό προσωπικό τής "Εδρας τῆς Στοματολογίας" ἡ ησαν φοιτητές τής Όδοντιατρικῆς Σχολῆς. Ο ἀρχικός ἀριθμός τους ήταν 16, έξαιτίας δημος τής ἀποτυχίας μερικῶν καλλιεργειῶν περιορίστηκε τελικά σέ 12. Οι μάρτυρες πληρούσαν τίς έξης προϋποθέσεις :

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ, ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΕΡΗΜΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αρ. ΠΕΡ.	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΙΝΕΔΡΑ ΕΞΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΝΤΗΣ	ΣΤΟΙΧΕΙΟΔΕΣ ΒΛΑΒΕΣ	ΕΠΙΤΟΣΗ	ΕΚΤΑΣΗ ΤΟΣ	ΠΗΡΕ-ΑΕΨΦΑΣΗ ΝΙΤΙΔΑ	ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΗΜΗΤΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	Ι.Σ.Τ.Ο.Ρ.Ι.Κ.Ο	ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ
1η	♂	3	6η	Διεβρύσεις	Γλεύχος-σώλαχτή	Μεγάλη	+	Αντιβιοτικά	—	"ενδοπυρηνική έγκλειστα, πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός μεγάλη έξοδη πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα
2η	♀	4	3η	Φυσαλίδος, ζε πολλές θέσεις	Ενδοστοματικά - διατριψίες	Μεγάλη	+	Αντιπυρητικά	—	μή επανόνυμη παροστεκένδυμα
3η	♀	8	5η	Διεβρύσεις	Πορειδ-νήλωσης	Μετρια	+	Αντιβιοτικά	"Ιαροδ., ανευελλογή, ένυδρος, "σούπερκατές" στη θλώση	"ενδοπυρηνική έγκλειστα πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα
4η	♀	10	3η	Διεβρύσεις	Οργιλοκάτις διαφορετικής	Μετρια	+	Αντιπυρητικά	"Τάσεις C", "κολάλουκδ"	"ενδοπυρηνική έγκλειστα, πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα
5η	♀	10	8η	Διεβρύσεις	Ζε πολλές θέσεις	Μεγάλη	+	Αντιοπτικά	Παρατίτιδες, ήλιαρδ, πορφύρα, διθες	"ενδοπυρηνική έγκλειστα πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα
6η	♀	11	7η	Διεβρύσεις	Ζε πολλές θέσεις	Μεγάλη	+	Αντιβιοτικά	Ιαροδ., κοκκινίς, δινευελλογή, πυρεμόνα	"ενδοπυρηνική έγκλειστα πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα
7η	η	16	6η	Διεβρύσεις	Ζε πολλές θέσεις	Μετρια	+	Αντιπυρητικά	"Ιαροδέκες" διθεςέτες, διεξαγόραδα, θλώση	"ενδοπυρηνική έγκλειστα, πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα
8η	η	17	3η	Διεβρύσεις	Υγρασία, ηλώση, τούχων	Μετρια	+	Αντιπυρητικά	Άγεμενος ιαροδ., πορφύρα, διθεςέτες, οπαστική, πολλή πλάτη, ζυθές	"ενδοπυρηνική έγκλειστα πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα
9η	η	30	5η	Εκκαθίδες	Γλάσση, κελλή, ούδα	Μετρια	+	Σιδηρος, βιταμίνες	Ιαροδ., διμηνιαλίτες, ζυθές, διμηνιόλεκτον	"ενδοπυρηνική έγκλειστα πολυπλοκή ηγαντοκύτταρο, μεγάλη έξοδη δημητριακή πρωτοπαθητικός, καὶ πυρίνα

אָמֵן וְאַתָּה תִּשְׁמַע אֱלֹהִים כָּל־בְּרִית־יְהוָה
בְּרִית־יְהוָה מְלֵא־עֵדָה כְּלֵל־עֵדָה
בְּרִית־יְהוָה מְלֵא־עֵדָה כְּלֵל־עֵדָה

ΑΡ. ΠΡ.	ΒΙΟΝΟΜΙΚΗ	ΗΛΙΠΑ ΕΞΙΔΗΣΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΣ	Ε. Η. Τ. Ο. Ι. Σ. Η.	ΕΝΤΑΣΗ [cm]	ΠΙΡ- ΛΕΙΜΑΝΔΕ- Σ ΥΓΡΟΤΗΝ ΛΗΨΗ	ΠΙΡ- ΛΕΙΜΑΝΔΕ- Σ ΥΓΡΟΤΗΝ ΛΗΨΗ	Ι Σ Τ Θ Ρ Ι Κ Ο					
1 ₄	♀	22	3η	Φυσικά ίδες, χειρού	μέτεο ψηφιακή διάσταση	0,5X0,5	-	-	Baculum C	Πρωτεύειν, ισχρό, πυκνώματος, έρημος,	Πολυπόρινη παγκορύπτηδα, με φύλι εξόπλιση πρωτοδομώσας	ΠΟΛΥΠΟΡΙΝΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
2 ₀	♀	22	3η	Φυσικά ίδες, μήτρα	μητρική συγκέντη	1X0,5	-	+		Εύθυνη, όντενεται σε λόρδο, διαδικτυαστική, διατάξεις αποτελείται από τρία ταχύτητα προπομπής, αποτελείται από τρία ταχύτητα προπομπής, αποτελείται από τρία ταχύτητα προπομπής	Πολυπόρινη παγκορύπτηδα	ΠΟΛΥΠΟΡΙΝΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
3 ₆	♀	22	2η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	0,5X0,5	-	-		Ανευδύνατη, επιχειρείται διαπομπή, μητρική συγκέντη	Ανευδύνατη, επιχειρείται διαπομπή, μητρική συγκέντη	ΑΝΕΥΔΥΝΑΤΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
4 ₃	♀	22	3η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	0,5X0,5	-	-		Ανευδύνατη, επιχειρείται διαπομπή, μητρική συγκέντη	Ανευδύνατη, επιχειρείται διαπομπή, μητρική συγκέντη	ΑΝΕΥΔΥΝΑΤΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
5 ₂	♀	22	2η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	0,5X0,5	-	-		Ανευδύνατη, παρατητικά, ισχρό, συγκριπτική, διάσταση	Ανευδύνατη, παρατητικά, ισχρό, συγκριπτική, διάσταση	ΑΝΕΥΔΥΝΑΤΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
6 ₃	♂	23	3η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	0,5X0,5	-	-		Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	ΑΝΕΥΔΥΝΑΤΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
7 ₄	♀	23	1η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	1X0,5	-	-		Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	ΑΝΕΥΔΥΝΑΤΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
8 ₄	♀	26	4η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	0,5X0,5	-	+		Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	ΑΝΕΥΔΥΝΑΤΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
9 ₆	♂	27	2η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	0,5X0,5	-	-		Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	Ανευδύνατη, λαρού, παρατητικός, διαφερούσα, επιχειρείται διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	ΑΝΕΥΔΥΝΑΤΗ ΠΑΓΚΟΡΥΠΤΗΔΑ
10 ₄	♂	32	3η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	μέτρα	+	-		Αντιθετικά μέτρα θηρεύσαν ως θυμωρεί	Αντιθετικά μέτρα θηρεύσαν ως θυμωρεί	ΑΝΤΙΘΕΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΘΗΡΕΥΣΑΝ ΩΣ ΘΥΜΩΡΕΙ
11 ₆	♀	35	2η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη	0,3X0,3	-	-		Στριμόνη έπιπλο τοιμή	Ιαρού, σπουδαιοτερή διάσταση, διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	ΣΤΡΙΜΟΝΗ ΕΠΙΠΛΟΥ ΤΟΙΜΗ
12 ₄	♀	42	1η	Φυσικά ίδες, χειρού	μητρική συγκέντη					Πηγαδούσα ορεντική στιγμή, διαπομπή, επιχειρείται διαπομπή	ΠΗΓΑΔΟΥΣΑ ΟΡΕΝΤΙΚΗ ΣΤΙΓΜΗ	ΠΗΓΑΔΟΥΣΑ ΟΡΕΝΤΙΚΗ ΣΤΙΓΜΗ

1. Δέν άνέφεραν στό ιστορικό τους προσβολή ή πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έριπητική στοματίτιδα.
 2. Δέν είχαν νοσήσει πρόσφατα ή πάσχει από καμία νόσο και είδικά ή ποιαδήποτε ιώση.
 3. Δέν είχαν λάβει τήν τελευταία έβδομάδα φάρμακα ούτε είχαν υποβληθεί ποτέ σε χρόνια φαρμακευτική άγωγή.
 4. Δέν είχαν υποβληθεί ποτέ σε θεραπευτική άκτινοβόληση καὶ δέν είχαν κάνει διαγνωστικές άκτινογραφίες τούς τελευταίους τρεῖς μῆνες.
 5. Δέν άνέφεραν στό ιστορικό τους χρόνιο ή νεοπλασματικό νόσημα.
 6. Δέν ήσαν μανιώδεις καπνιστές.

"Οπως ξγινε και με τους δασθενεῖς, έτοι και ἀπό κάθε μάρτυρα λαμβάνονταν για ἐπεξεργασία 10ml φλεβικοῦ αἷματος με σύριγγα πού περιείχε 0,1ml νατριούχου ήπαρινης.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ άσθενῶν καὶ μαρτύρων

Γιά νά μελετηθοῦν στά λεμφοκύτταρα ό βαθμός θραυσμοῦ, ή συχνότητα τῶν AAX και ό βαθμός τῆς *in vitro* άντιδρασης στήν PHA, τό αίμα και τῶν άσθενῶν και τῶν μαρτύρων κάτω άπό άσηπτες συνθήκες καλλιεργήθηκε σύμφωνα μέ τή συνηθισμένη μακρομέθοδο γιά βραχείας διάρκειας καλλιέργεια τοῦ περιφερικοῦ αἵματος (Priest 1977) γιά νά ληφθοῦν διαιρούμενα κύτταρα πρός μελέτη τῶν χρωμοσωμάτων (Μπαζοπούλου-Κυρκανίδου 1981).

Καλλιέργεια τῶν λευφοκυττάρων

‘Η σύριγγα πού περιεῖχε τό ήπαριντισμένο φλεβικό αἷμα το-
ποθετούνταν σε κατακόρυφη θέση, μὲ τή βελόνα πρός τά πάνω, ἐπί
μία περίπου ὥρα, σε θερμοκρασία 20-25° C για νά καθιζήσουν τά
έρυθρά αίμοσφαιρια. Πάνω ἀπό τή στήλη μὲ τά ἔρυ-

Θρά αίμοσφαιρια παρέμεναν γύρω στά 4ml πλάσματος, στό δποτο περιέχονταν τά λευκά αίμοσφαιρια. Στή συνέχεια ή σύριγγα τοποθετούνταν σε κλωβό άποστειρωμένο άπό πρίν μέ ύπεριώδη άκτινοβολία. Έκει ή βελόνα τής σύριγγας καμπτόταν μέ τή βοήθεια τοῦ πλαστικοῦ της καλύμματος σέ όρθη γωνία, είσαγόταν διαδοχικά στό στόμιο δύο άποστειρωμένων πλαστικῶν σωληναρίων εἰδικῶν γιά κυτταροκαλλιέργειες (Gibco) και μέ τήν έφαρμογή πίεσης στό έμβολο τής σύριγγας άπελευθερώνονταν 2ml πλάσματος στό κάθε σωληνάριο. Τά σωληνάρια αύτά είτε φυλάγονταν πωματισμένα στό ψυγεῖο (4°C) γιά μερικές ώρες, δταν δέν μποροῦσε νά άρχισει άμεσως ή καλλιέργεια, είτε προσθέτονταν άμεσως στό καθένα 3ml θρεπτικοῦ ύλικου (TC 199, Gibco), 0,2ml φυτοαιμοσυγκολητίνης "M" (Gibco), 100U/ml νατριούχου πενικιλλίνης G και 0,1mg/ml θειεύκης στρεπτομυκίνης. Τό σωληνάριο, πού τό ύλικό του θά χρησίμευε γιά τήν άξιολόγηση τοῦ θραυσμοῦ, πωματιζόταν και, άφοῦ άναδευόταν προσεχτικά τό περιεχόμενό του, τοποθετούνταν στόν έπωαστικό κλίβανο (37°C). Στό άλλο σωληνάριο προσθέτονταν έπιπλέον 5-βρωμο-2'-δεοξυουριδίνη (BrdU) σέ τελική άραιωση 10^{-4}M , γιά νά χρησιμεύσει έτσι στήν άποκάλυψη τῶν AAX και στόν προσδιορισμό τοῦ βαθμοῦ τής άντιδρασης τῶν λεμφοκυττάρων στήν PHA μέ τή βοήθεια τοῦ καθορισμοῦ τοῦ κυτταρικοῦ τους κύκλου. Τό σωληνάριο αύτό σέ όλη τή διάρκεια τής έπωασής του ήταν καλά περιτυλιγμένο μέ φύλλο πλαστικοῦ άδιαπέραστου στό φῶς. Έπιδιώχθηκε πυκνότητα 10^{-4}M τής BrdU γιατί αύτή έχει καθοριστεῖ άπό τούς Korenberg καὶ Freedlander (1974) και έχει μικρή μόνο έπιδραση στή συχνότητα τῶν AAX (Galloway καὶ Evans 1975). Άκομα, διατηρήθηκε ή καλλιέργεια μέ τήν BrdU στό σκοτάδι γιά νά άποτραπεῖ πλασματική αύξηση τῶν AAX, έφόσον έχει βρεθεῖ δτι ή ένσωμάτωση τής BrdU στό DNA αύξανει τήν εύπαθειά του στό ύπεριώδες και στό θρατό φῶς (Kato 1973, Wolff καὶ Perry 1974).

Στόν έπωαστικό κλίβανο και τά δύο σωληνάρια παρέμεναν γιά 72 ώρες σέ πλάγια θέση. Κατά τή διάρκεια αύτῶν τῶν ώρων τό

περιεχόμενο τῶν σωληναρίων άναδευόταν άρκετές φορές γιά νά άποφεύγεται ή καθίζηση τῶν κυττάρων και ή νέκρωσή τους.

Συγκομιδή τῆς καλλιέργειας

Έβδομήντα ώρες μετά τήν έναρξη τῆς καλλιέργειας προσθέτονταν και στά δύο σωληνάρια κολσεμίδη 0,08mg/ml γιά νά σταματήσει ή διαιρεση τῶν κυττάρων στή μετάφαση. Ή προσθήκη τής κολσεμίδης στό σωληνάριο μέ τήν BrdU γινόταν στό σκοτάδι. Ή καλλιέργεια συνεχιζόταν γιά άλλες δύο ώρες. Κατόπιν τό περιεχόμενο κάθε σωληναρίου μεταφερόταν σέ γυάλινο κωνικό άριθμημένο σωληνάριο και φυγοκεντριόταν έπι 7' σέ 800rpm. Έτσι τά κύτταρα συγκεντρώνονταν στόν πυθμένα τῶν σωληναρίων. Τό ύπερκείμενο ύγρο έκτος άπό 0,5ml άπορριπτόταν. Στή συνέχεια γινόταν άνακινηση τοῦ σωληναρίου γιά νά άναμιχθοῦν τά κύτταρα μέ τό 0,5ml τοῦ ύπερκείμενου ύγρου και σ' αύτό τό έναιωρημα προσθέτονταν ύπότονο διάλυμα 0,075 M KCl θερμοκρασίας 37°C . Τό ύπότονο διάλυμα χρησίμευε γιά νά έξοιδηθοῦν τά κύτταρα και νά μπορέσουν νά σπάσουν οι κυτταρικές μεμβράνες. Άφοῦ τό περιεχόμενο άναδευόταν μέ σιφώνιο γιά νά έρθουν σέ καλύτερη έπαφή τά κύτταρα μέ τό ύπότονο διάλυμα, τά σωληνάρια τοποθετούνταν γιά 6' σέ 37°C . Κατόπιν φυγοκεντριόνταν γιά 6' σέ 1000rpm και τό ύπερκείμενο ύγρο, έκτος άπό 0,5ml, άπομακρυνόταν. Άφοῦ τά σωληνάρια άνακινιζόνταν γιά νά έναιωρηθοῦν τά κύτταρα στό ύπερκείμενο ύγρο πού είχε άπομείνει, μονιμοποιούνταν. Σάν μονιμοποιητικό χρησιμοποιούταν πρόδραφα παρασκευασμένο διάλυμα πού άποτελεῖτο άπό 1 μέρος άξετού άξεος και 3 μέρη μεθανόλης. Ή προσθήκη τοῦ μονιμοποιητικοῦ γινόταν ώς έχης : προσθέτονταν πρώτα μία σταγόνα, τό περιεχόμενο τοῦ σωληναρίου άνακινιζόταν και κατόπιν προσθέτονταν μία δεύτερη σταγόνα, τό περιεχόμενο άνακινιζόταν ξανά και ούτω καθεξῆς, ώστε τά κύτταρα νά μήν έκτεθοῦν άποτομα στήν έπιδραση τοῦ μονιμοποιητικοῦ. Στή συνέχεια τά σωληνάρια παρέμεναν έπι 30' στό ψυγεῖο (4°C) και κατόπιν ύποβάλλονταν σέ 3-4 νέες φυγοκεντρήσεις

μέ άλλαγή κάθε φορά τοῦ μονιμοποιητικοῦ. Μετά τὴν τελευταία φυγοκέντρηση, ἀφοῦ δημιουργισταν ἐναιώρημα κυττάρων σὲ 0,5ml μονιμοποιητικοῦ, ἐπακολουθοῦσε ἐπίστρωση τοῦ ύλικοῦ. Ἡ ἐπίστρωση γινόταν σὲ καθαρές ἀντικειμενοφόρες πλάκες πού λαμβάνονταν ἀπό δοχεῖο γεμάτο ἀπόλυτη ἀλκοόλη πού βρισκόταν διαρκῶς στὴν κατάψυξη καὶ ἀκόλουθα σκουπίζονταν μέ δέρμα. Πάνω σὲ κάθε μία ἀντικειμενοφόρο πλάκα ἐπιστρώνονταν δύο σταγόνες ύλικοῦ, πού ἔπεφταν στὴν ἐπιφάνεια τῆς ἀπό ύψος περίπου 5cm. Μετά τὰ παρασκευάσματα ἀφήνονταν νά στεγνώσουν σὲ θερμοκρασία δωματίου.

Χρώση τῶν παρασκευασμάτων

Τὰ παρασκευάσματα πού χρησίμευαν γιά τὴν κατάδειξη τοῦ θραυσμοῦ μποροῦσαν νά βαφοῦν ἀμέσως μόλις στέγνωναν. Βάφονταν μέ διάλυμα χρωστικῆς Giemsa 2% σὲ φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα μέ pH 7,2. Τὸ φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα γινόταν μέ τὴ διάλυση 0,58gr Na₂HPO₄ καὶ 0,358gr NaH₂PO₄ H₂O σὲ 1 λίτρο ἀπεσταγμένο νερό. Στό διάλυμα αὐτό τὰ πλακίδια παρέμεναν γιά 5'. Κατόπιν ξεπλένονταν μέ ἀπεσταγμένο νερό, στεγνώνονταν μέ ἀέρα καὶ ἦταν ἔτοιμα γιά μικροσκόπηση.

Τὰ παρασκευάσματα πού χρησίμευαν γιά τὴν κατάδειξη τῶν AAX καὶ τὸν καθορισμό τοῦ κυτταρικοῦ κύκλου χρώσθηκαν μέ τὴ μέθοδο τῶν Korenberg καὶ Freedlander (1974). ᩩ χρώση τους ἐπιτελεῖτο μετά ἀπό πάροδο τουλάχιστον 48 ὥρῶν ἀπό τὴν ἐπίστρωση. Γιά νά χρωσθοῦν, ἀρχικά παρέμεναν ἐπί 10' σὲ φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα (1,0M NaH₂PO₄, pH 8-8,3), πού εἶχε θερμοκρασία 86-89°C. Κατόπιν, ἀφοῦ ξεπλένονταν μέ ἀπεσταγμένο νερό πολὺ προσεχτικά γιά νά μήν ἀποκολληθεῖ τὸ ύλικό, βάφονταν ἐπί 5' μέ διάλυμα Giemsa 2%. Αὐτό τὸ διάλυμα προερχόταν ἀπό διάλυση 1ml χρωστικῆς Giemsa σὲ 50ml δισαπεσταγμένο νερό. Στή συνέχεια τὰ πλακίδια ξεπλένονταν ξανά μέ ἀπεσταγμένο νερό καὶ ἀφήνονταν νά στεγνώσουν καὶ μετά ἦταν ἔτοιμα καὶ αὐτά γιά μικροσκόπηση.

Ἡ κάλυψη τῶν πλακιδίων μέ καλυπτρίδα καὶ βάλσαμο τοῦ Καναδᾶ γενικά ἀποφευγόταν γιατί κατά τὴ διάρκεια τῆς ἐργασίας ἔγινε ἀντιληπτό ὅτι τὸ βάλσαμο τοῦ Καναδᾶ, σὲ ὃσα πλακίδια χρησιμοποιήθηκε, προκάλεσε, μετά ἀπό τὴν πάροδο μερικῶν μηνῶν, ἀποχρωματισμό τῶν χρωμοσωμάτων καὶ ἀκόμα καὶ τῶν πυρήνων τῶν κυττάρων μέ ἀποτέλεσμα ἡ μελέτη αὐτῶν νά εἶναι προβληματική ἢ καὶ ἀδύνατη.

Ἐκτός, ὅμως, ἀπό αὐτόν καὶ ἄλλοι παράγοντες ἐμπόδισαν τὴν ἀξιολόγηση τῶν εύρημάτων ἀπό δρισμένες καλλιέργειες. Τέτοιοι παράγοντες ἦταν ἡ ἐπιμόλυνση μερικῶν καλλιεργειῶν παρόλα τὰ μέτρα ἀντισηψίας πού σχολαστικά τηρήθηκαν, ἡ μή καλή λειτουργία τοῦ κλιβάνου κατά τὴ διάρκεια τῶν καλοκαιρινῶν μηνῶν τοῦ πρώτου χρόνου τῆς ἔρευνας μέ ἀποτέλεσμα τὴν ἐπώαση λίγων καλλιεργειῶν σὲ θερμοκρασία ὑψηλότερη τῶν 37°C μέ συνέπεια τὴν καταστροφή τῶν κυττάρων καὶ ἡ ἀποτυχία τῆς μικρομεθόδου πού ἐπιχειρήθηκε νά ἐφαρμοστεῖ σὲ μερικές καλλιέργειες.

Ἡ μικρομέθοδος ἀποτελεῖ παραλλαγή τῆς κανονικῆς μεθόδου (μακρομεθόδου). Σύμφωνα μέ αὐτή παίρνονται μόνο 4-6 σταγόνες αἷματος. ᩩ λήψη τους γινόταν συνήθως ἀπό τὸ δείχτη τοῦ δότη μετά ἀπό ἀπολύμανσή του μέ οἰνόπνευμα. Οἱ σταγόνες τοῦ αἵματος προσθέτονταν σὲ σωληνάριο πού περιεῖχε τὰ ύλικά πού προαναφέρθηκαν στὴ μακρομέθοδο. Ἐπιπλέον προσθέτονταν 1,5ml θρεπτικοῦ ύλικοῦ Fetal calf serum (Kurvink 1976). ᩩ μέθοδος αὐτή κύρια ἐφαρμόστηκε σὲ παιδιά πού δέν συνατενοῦσαν στὴ λήψη αἵματος μέ σύριγγα. Οἱ καλλιέργειες, ὅμως, πού ἔγιναν σύμφωνα μέ τὴ μικρομέθοδο εἴτε ἐπιμολύνθηκαν μᾶλλον ἐξαιτίας τῆς μή καλῆς ἀπολύμανσης τοῦ δέρματος τῶν δαχτύλων τῶν δοτῶν πού ἦταν ἀποτέλεσμα τῆς κακῆς γενικά συνεργασίας τους εἴτε ἀπέδωσαν πολύ μικρό ἀριθμό διαιτορισμένων λεμφοκυττάρων στά πλακίδια, μέ συνέπεια νά μήν ἀξιολογηθοῦν εύρήματα ἀπό αὐτές.

Προσδιορισμός τοῦ βαθμοῦ θραυσμοῦ

Γιά νά προσδιοριστεῖ δι βαθμός θραυσμοῦ τῶν χρωμοσωμάτων ἐπιδιωκόταν ἡ μελέτη στό ἀπλό μικροσκόπιο 50 μεταφάσεων σέ δλα τά περιστατικά. Μεταφάσεις κατάλληλες γιά μελέτη ἦταν ὅσες εἶχαν καλά ἀπλωμένα χρωμοσώματα. Ἡ ἐπιλογή τῶν μεταφάσεων γινόταν στή μεγέθυνση 10X, στήν δοπία φαίνεται τό καλό ἀπλωμα τῶν χρωμοσωμάτων χωρίς νά διακρίνονται οι θλάσεις. Κατόπιν κάθε ἐπιλεγμένη μετάφαση ἔξεταζόταν στή μεγέθυνση 100X. Πρῶτα γινόταν ἡ καταμέτρηση τῶν χρωμοσωμάτων γιά νά διαπιστωθεῖ κατά πόσο ὑπῆρχε ἀπόκλιση ἀπό τό φυσιολογικό ἀριθμό 46 καὶ εἰδικότερα αὔξηση αύτοῦ τοῦ ἀριθμοῦ. Στή συνέχεια ἔξεταζόταν ἡ μορφολογία κάθε χρωμοσώματος μέ κύριο σκοπό τήν καταγραφή πιθανῆς ὑπαρξῆς χρωματιδικῶν ἢ χρωμοσωμικῶν χασμάτων, θλάσεων καὶ μικροσκοπικῶν χρωματινικῶν σωματίων. Ἀκόμα, δημος, καταγράφονταν καὶ ἄλλες ἀνωμαλίες πού ἦταν δυνατό νά παρατηρηθοῦν, δημος κονιορτοποιήσεις, δικεντρικά χρωμοσώματα, δακτυλοειδή χρωμοσώματα, τριακτινωτοί ἢ τετρακτινωτοί σχηματισμοί. Οἱ μεταβολές στή μορφολογία τῶν χρωμοσωμάτων (εἰκ. 1, 2) χαρακτηρίζονταν σύμφωνα μέ τά στοιχεῖα πού παρέχονται ἀπό τό Διεθνές Σύστημα γιά τήν Ἀνθρώπινη Κυτταρογενετική Ὄνοματολογία (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN - 1978). "Ετσι :

Ὦς χάσμα (gap) δοιεζόταν ἄβαψη περιοχή (ἀχρωματική βλάβη, achromatic lesion), στήν δοπία ὑπῆρχε ἐλάχιστη διακοπή στή συνέχεια τῆς χρωματίδης. Ὁταν τό χάσμα ἐντοπιζόταν στή μία μόνο χρωματίδη ἐνός χρωμοσώματος χαρακτηρίζονταν ὡς χρωματιδικό (chromatid gap ἢ ctg), ἐνῷ δταν ἐντοπιζόταν καὶ στίς δύο χρωματίδες στήν լ-δια θέση χαρακτηρίζονταν ὡς χρωμοσωμικό (isochromatid gap, isochromatid gap, chromosome gap ἢ csg).

Ὦς θλάση (break) δοιεζόταν σαφής διακοπή τῆς συνέχειας τῆς χρωματίδης καὶ σύγχρονη ἀπομάκρυνση τοῦ ἀποκομμένου χρωματιδικοῦ ὑλικοῦ. Ὁταν ἡ διακοπή τῆς συνέχειας ἀφοροῦσε στή μία μόνο χρω-

ματίδη ἐνός χρωμοσώματος, ἡ θλάση χαρακτηρίζοταν ὡς χρωματιδική (chromatid break ἢ ctb). Ὁταν ἀφοροῦσε καὶ στίς δύο χρωματίδες ἐνός χρωμοσώματος στήν լ-δια θέση, ἔχοντας σάν ἀποτέλεσμα τή δημιουργία ἐνός διπλοῦ ἀκεντρικοῦ (χωρίς κεντρομερίδιο) θραύσματος (acentric fragment ἢ ace) καὶ ἐνός ἀνώμαλου μονοκεντρικοῦ χρωμοσώματος, χαρακτηρίζοταν ὡς χρωμοσωμική (isochromosome break, isochromatid break, chromosome break ἢ csb).

Ὦς μικροσκοπικό χρωματινικό σωμάτιο (minute ἢ min) δοιεζόταν ἔνα ἀκεντρικό θραύσμα μικρότερο ἀπό τό πλάτος μιᾶς μονῆς χρωματίδης. Αὐτό μποροῦσε νά ἦταν μονό ἢ διπλό.

Τά χάσματα, οι θλάσεις καὶ τά μικροσκοπικά χρωματινικά σωμάτια, πού ἔχουν σχέση μέ διακοπή στή συνέχεια τοῦ χρωματιδικοῦ ὑλικοῦ, ἀθροίστηκαν σέ κάθε ἄτομο καὶ αύτό τό ἀθροίσμα παράστησε τό θραυσμό κάθε ἄτομου.

Ὦς κονιορτοποίηση (pulverization ἢ puz) δοιεζόταν ἡ κατάσταση ἐκείνη κατά τήν δοπία ἔνα κύτταρο περιεῖχε χρωματιδικά ἢ/καὶ χρωμοσωμικά χάσματα καὶ θλάσεις, πού δέν σχετίζονταν κανονικά μέ ἀνταλλαγές καὶ ὑπῆρχαν σέ τέτοιους ἀριθμούς πού δέν μποροῦσαν νά καταμετρηθοῦν. Λαμβανόταν, ἐπίσης, ὑπόψη καὶ ἡ περίπτωση νά ἦταν κονιορτοποιημένο ἔνα ἢ περισσότερα χρωμοσώματα ἐνός κυττάρου, ἐνῷ τά ὑπόλοιπα διατηροῦσαν κανονική μορφολογία.

Ὦς τριακτινωτός (triradial ἢ tr) σχηματισμός δοιεζόταν χρωμόσωμα πού εἶχε τρία σκέλη ἐνῷ ὡς τετρακτινωτός (quadriradial ἢ qr) σχηματισμός χρωμόσωμα μέ τέσσερα σκέλη.

Ἀκόμα, παρατηρήθηκαν καὶ ἄλλα μέ ἀνώμαλη μορφολογία χρωμοσώματα πού χαρακτηρίστηκαν σύμφωνα μέ στοιχεῖα πού παρέχονται ἀπό τό Γλωσσάριο τῆς Γενετικῆς καὶ Κυτταρογενετικῆς (Rieger καὶ συν. 1976). "Ετσι, κυκλικά χρωμοσώματα χαρακτηρίζονταν ὡς δακτυλοειδή (ring) χρωμοσώματα καὶ χρωμοσώματα μέ δύο κεντρομερίδια χαρακτηρίζονταν ὡς δικεντρικά (dicentric ἢ dic) χρωμοσώματα.

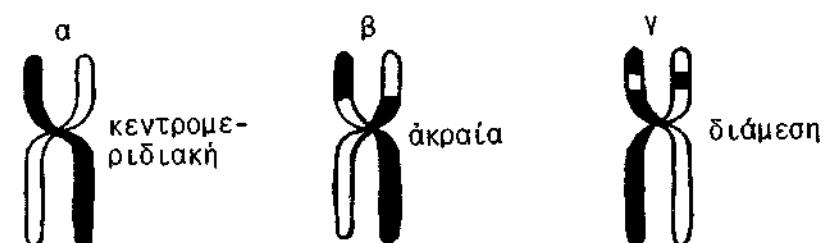
Έκτος από τις άνωμαλίες στή μορφολογία, παρατηρήθηκαν και άνωμαλίες στόν άριθμό τῶν χρωμοσωμάτων. Από τις άνωμαλίες αυτές άξιολογήθηκαν οι άποκλίσεις από τό φυσιολογικό διπλοειδή ($2n=46$) άριθμό χρωμοσωμάτων τοῦ άνθρώπου, πού άφοροῦσαν σέ αύξηση αύτοῦ άριθμοῦ. Άποκλίσεις πού άφοροῦσαν σέ έλαττωση τοῦ άριθμοῦ τῶν χρωμοσωμάτων δέν άξιολογήθηκαν γιατί μερικά χρωμοσώματα μποροῦσαν νά είχαν χαθεῖ κατά τήν έπεξεργασία τοῦ ύλικοῦ. Οι μιτώσεις μέ μεγαλύτερο τοῦ 46 άριθμό χρωμοσωμάτων χαρακτηρίστηκαν άνάλογα μέ τόν άριθμό τῶν χρωμοσωμάτων τους ως ύπερδιπλοειδεῖς ήταν περιεῖχαν $2n+=46+$ χρωμοσώματα, ύποτριπλοειδεῖς ήταν περιεῖχαν $3n-=69-$ χρωμοσώματα, τριπλοειδεῖς ήταν περιεῖχαν $3n=69$ χρωμοσώματα, ύπερτριπλοειδεῖς ήταν περιεῖχαν $3n+=69+$ χρωμοσώματα, ύποτετραπλοειδεῖς ήταν περιεῖχαν $4n-=92-$ χρωμοσώματα, τετραπλοειδεῖς ήταν περιεῖχαν $4n=92$ χρωμοσώματα, ύπερτετραπλοειδεῖς ήταν περιεῖχαν $4n+=92+$ χρωμοσώματα (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN - 1978).

Ως ένδοαναδιπλασιασμός (endoreduplication) είδικότερα, χαρακτηρίστηκε ή κατάσταση έκείνη κατά τήν δποία σέ μία πολυπλοειδή μίτωση (δηλαδή μίτωση μέ άριθμό χρωμοσωμάτων πολλαπλάσιο τοῦ διπλοειδοῦς άριθμοῦ $n=23$) τά διμόλογα χρωμοσώματα βρέθηκαν νά είναι τοποθετημένα τό ξνα δίπλα στό άλλο (Rieger καί συν. 1976).

Προσδιορισμός τῶν άνταλλαγῶν ἀδελφῶν χρωματίδων (AAH).

Γιά νά προσδιοριστεῖ ο βαθμός τῶν AAH ἐπιδιωκόταν ή μελέτη στή μεγέθυνση 100X τοῦ άπλου μικροσκοπίου 25 μεταφάσεων τῆς δεύτερης διαιρεσης. Γιά μεταφάσεις τῆς δεύτερης διαιρεσης ἐπιλέχθηκαν έκεινες μέ τις δύο χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος χρωμένες διαφορετικά. Έτσι μποροῦσε νά διαπιστωθεῖ δποιαδήποτε άμοιβαία, ίσομεγέθης, πλήρης καί συμμετρική άνταλλαγή τμημάτων άνάμεσα στίς άδελφές χρωματίδες (άνταλλαγή άδελφῶν χρωματίδων ή AAH, sister chromatid exchange ή SCE) (An International

System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN - 1978). Οι άνταλλαγές χαρακτηρίζονταν ως κεντρομεριδιακές (centromeric, harlequin), δταν ή άνταλλαγή είχε γίνει στό κεντρομερόδιο καί ή τελική έμφάνιση τοῦ χρωμοσώματος ήταν όμως τοῦ γράμματος X, μέ τή μία γραμμή σκοτεινόχρωμη καί τήν άλλη, πού χίαζε τήν πρώτη, άνοικτόχρωμη, ως άκραιες (terminal), δταν είχε άνταλλαγεῖ τελικό τμῆμα τῶν χρωματίδων καί ως διάμεσες (interstitial), δταν είχε άνταλλαγεῖ διάμεσο τμῆμα τῶν χρωματίδων (εἰκ. 12).



Εἰκ. 12. Τύποι άνταλλαγῶν ἀδελφῶν χρωματίδων.

Οι κεντρομεριδιακές καί οι άκραιες άνταλλαγές βαθμολογούνταν μέ 1, έπειδή στή συνέχεια κάθε χρωματίδης παρουσιαζόταν ένα μόνο σημεῖο θλάσης, ένω οι διάμεσες βαθμολογούνταν μέ 2, έπειδή στή συνέχεια κάθε χρωματίδης ύπηρχαν δύο διαδοχικά σημεῖα θλάσης, πού παρίστανταν τά δρια τοῦ τμήματος πού είχε άνταλλαγεῖ.

Προσδιορισμός τοῦ βαθμοῦ άντιδραστικότητας στή φυτοαιμοσυγκολλητίνη (PHA)

Γιά νά προσδιοριστεῖ ο βαθμός τῆς άντιδραστικότητας τῶν λεμφοκυττάρων στήν PHA μικροσκοπήθηκαν άπό κάθε περιστατικό 100 διαδοχικές μιτώσεις στή μεγέθυνση 100X τοῦ άπλου μικροσκοπίου καί καθορίστηκε ο άριθμός τῶν κυττάρων πού βρίσκονταν στήν πρώτη, στή δεύτερη καί στήν τρίτη διαιρεση. Γιά μεταφάσεις τῆς πρώτης διαιρεσης θεωρήθηκαν έκεινες πού είχαν καί τις δύο χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος χρωματισμένες διοιδόμορφα καί σκοτεινά.

Γιά μεταφάσεις τῆς δεύτερης διαιρεσης θεωρήθηκαν έκεινες πού τά

χρωμοσώματά τους έμφανιζαν τή μία χρωματίδη άνοιχτόχρωμη ένω τήν άλλη σκοτεινόχρωμη και γιάμεταφάσεις τῆς τρίτης διαιρέσης έκεινες πού τά χρωμοσώματά τους στό σύνολο έμφανιζαν τά τρία τέταρτα άπό τίς χρωματίδες τους άνοιχτόχρωμες ένω τίς ύπόλοιπες σκοτεινόχρωμες (εἰκ. 3) (Crossen καὶ Morgan 1977a).

Μέθοδοι στατιστικής έπεξεργασίας τῶν εύρημάτων

Τά στοιχεῖα πού προέκυψαν άπό τή μελέτη τοῦ θραυσμοῦ τῶν χρωμοσωμάτων καί τῶν διαφόρων χρωμοσωμικῶν ἀνωμαλιῶν γενικότερα καθώς καί αὐτά τῶν ἀνταλλαγῶν τῶν ἀδελφῶν χρωματίδων καί τοῦ βαθμοῦ τῆς *in vitro* ἀντίδρασης τῶν λεμφοκυττάρων στή φυτοαιμοσυγκολλητίνη καταγράφτηκαν σέ πίνακες καί ἀναλύθηκαν στατιστικά. Γιά τή στατιστική τους ἀνάλυση ἐφαρμόστηκε ἡ δοκιμασία *t-test*, ὅπου ἡ φύση τῶν παραμέτρων τό ἐπέτρεπε, ἡ ἡ μή παραμετρική δοκιμασία *Wilcoxon rank-sum test* (*Mann-Whitney U test*), ὅπου ὑπῆρχαν διάφοροι περιορισμοί πού δέν ἐπέτρεπαν τή χρήση τῆς δοκιμασίας *t-test* (Lehmann 1974, Siegel 1956, Τριχόπουλος 1975).

V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. ΘΡΑΥΣΜΟΣ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

Τά εύρήματα άπό τή μελέτη τοῦ θραυσμοῦ (τοῦ συνόλου, δηλαδή, τῶν χρωματιδικῶν καί χρωμοσωμικῶν χασμάτων, θλάσεων καί μικροσκοπικῶν χρωματινικῶν σωματίων) τῶν χρωμοσωμάτων τῶν λεμφοκυττάρων τοῦ περιφερικοῦ αἷματος, άπό τά περιστατικά πού ἀπέδωσε ἡ καλλιέργειά τους, βρίσκονται συγκεντρωμένα στόν Πίνακα 3 γιά τούς ἀσθενεῖς μέ πρωτοπαθή ἔρπητική σωματίτιδα, στόν Πίνακα 4 γιά τούς ἀσθενεῖς μέ δευτεροπαθή ἔρπητική στοματίτιδα καί στόν Πίνακα 5 γιά τούς μάρτυρες. Άκρια, στόν Πίνακα 6 βρίσκονται συγκεντρωμένα τά εύρήματα άπό τή μελέτη τοῦ θραυσμοῦ πού ἔγινε δύο φορές σέ μερικούς ἀσθενεῖς : μία κατά τή διάρκεια τῆς νόσου καί δεύτερη δρισμένο χρονικό διάστημα μετά τήν ἀνάρρωση.

Παραδείγματα άπό τά κυτταρογενετικά φαινόμενα πού βρέθηκαν καί μελετήθηκαν στήν ἔργασία αὐτή ἐπιδεικνύονται στίς εἰκόνες 13-19. Συγκεκριμένα, στήν εἰκόνα 13 ἐπιδεικνύεται χρωματιδικό χάσμα, στήν εἰκόνα 14 χρωματιδική θλάση, στήν εἰκόνα 15 κονιορτοποιημένη μίτωση, στήν εἰκόνα 16 τετρακτινωτός σχηματισμός, στήν εἰκόνα 17 δικεντρικό χρωμόσωμα στήν εἰκόνα 18 τμῆμα τετραπλεύρους (4η) μίτωσης καί στήν εἰκόνα 19 τμῆμα μίτωσης μέ ἐνδοαναδιπλασιασμό.

Ἄπό τά περιστατικά πού ἀναγράφονται στούς πίνακες ὑποβλήθηκαν σέ στατιστική ἀνάλυση μόνο δσα ἀπέδωσαν ἴκανοποιητικό ἀριθμό μιτώσεων καί συγκεκριμένα : ἀπό τόν Πίνακα 3 δλα τά περιστατικά ἔκτος ἀπό τό 2_{Π} , 3_{Π} καί 7_{Π} (συνολικά 6 περιστατικά), ἀπό τόν Πίνακα 4 δλα ἔκτος ἀπό τό 3_{Δ} , τό 6_{Δ} καί τό 7_{Δ} (συνολικά 8 περιστατικά), ἀπό τόν Πίνακα 5 δλα ἔκτος ἀπό τό 5 (συνολικά 10 στομα) καί ἀπό τόν Πίνακα 6 δλα ἔκτος ἀπό τό 8_{Π} , πού είναι τό μοναδικό περιστατικό μέ πρωτοπαθή ἔρπητική στοματίτιδα (συνολικά 4 ζεύγη μετρήσεων).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΣΕ ΑΕΡΟΔΥΝΤΑΡΑ ΑΣΕΓΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΔΑΦΗ ΕΡΓΑΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΔΑ.

Л-датческ. п. творев не ёх. М (півно чиновників, днідрови).

12 = броймъсът на градежа $\mu \geq 1$, 0 . И хранителното и хомеостатичното състояние на организма са в тясна взаимосвързаност.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΘΡΑΥΣΜΟΣ ΣΕ ΝΕΩΡΟΥΤΤΑΡΑ ΑΞΕΝΩΝ Ή ΔΕΥΤΕΡΟΛΗΓΗ ΕΡΓΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΔΑ.																
ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΟΔΟΣ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΟΣΩΝ	ΧΡΟΝΙΑΙΚΕΣ ΘΛΑΒΕΣ				ΧΡΟΝΙΑΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ				ΣΥΝΟΛΟ Σ. ΧΕΜ	ΑΝΟΙΞ ΑΝΟΜΑΛΙΕΣ			
				Χ	Θ	Η	Ι	Σ. ΚΕΜ	Χ	Θ	Η					
1 ₆	♀	22	50	2281	24	0	5	48	3	0	0	6	1	54	4 δικεντρικά χρωμόδυτα	
2 ₆	♀	22	50	2277	6	0	1	14	0	0	0	0	0	14	1 μίσθιον 4η+, 2 μιτώσεις 4η	
3 ₆	♀	22	15	584	1	0	1	0	0	0	0	-	0	-	2 μιτώσεις κονιορροτοπλένες	
4 ₆	♀	22	50	2218	0	1	1	0	4	1	0	4	1	8	2 μιτώσεις 4η+, 1 μίσθιον 4η+, δικεντρικά χρωμόδυτα, δικτύαλιοι εξέδιξε χρωμόδυτα	
5 ₆	♀	22	50	2268	6	0	0	12	0	0	0	0	0	12	1 μίσθιον 2η+	
6 ₆	♂	23	24	1070	6	0	1	0	-	0	0	0	0	-	1 δικεντρικό χρωμόδυτα	
7 ₆	♀	23	8	362	1	0	0	-	0	0	0	-	0	-	-	
8 ₆	♀	26	50	2197	7	1	1	18	2	0	0	4	1	22	1 μίσθιον 3η+, 1 κονιορροτοπλένη μίσθιον, 1 δικεντρικό χρωμόδυτα	
10 ₆	♂	32	50	2270	4	0	2	1	12	3	0	0	6	0	18	2 μιτώσεις 2η+, 1 μίσθιον 4η, ένδυσηση δικεντροδυτική, 1 μίσθιον 4η
11 ₆	♀	35	50	2261	6	0	0	12	1	0	0	2	0	14	3 μιτώσεις 2η+	
12 ₆	♀	42	50	2289	10	0	0	2	20	0	0	0	0	20	1 μίσθιον 2η+, 1 μίσθιον 4η-	
ΣΥΝΔΟΣΗ		400	18652	63	2	5		17.5	10	0	1	2.75		20.25		

Х = Х₀Q, θ = θ₀Q, M = M₀Q, K = K₀Q.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΟΡΓΑΝΩΣ ΣΕ ΑΕΓΑΖΗΣ ΣΕ ΑΕΓΟΥΚΤΤΑΡΑ ΜΑΤΥΡΩΝ.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΡΠΗΤΟΥ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ	ΗΑΙΚΙΑ ΑΠΙΓΡΟΣ	ΣΥΝΔΙΚΑΚΟΣ ΑΠΙΓΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣΜΑΤΑΝ	ΧΡΟΝΙΑΤΙΚΕΣ ΒΙΑΒΕΣ						ΧΡΟΝΙΑΤΙΚΕΣ ΒΙΑΒΕΣ						ΣΥΝΔΟ- ΣΗ ΚΩΣ	ΣΥΝΔΟ- ΣΗ ΧΣ ΑΛΛΕΣ ΑΝΩΝΑΙΣ
				X	θ	N	-1	χγμ	X	θ	N	-1	χγμ	X	θ	N	
1	♀	3	50	2289	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	♀	8	50	2281	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	—
3	♂	22	50	2275	1	1	0	4	1	0	0	0	2	0	0	6	—
4	♀	22	50	2260	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
5	♀	23	5	229	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	—	—
6	♂	25	50	2294	3	0	1	0	8	0	0	0	0	0	0	8	—
6	♂	27	50	2288	6	1	1	14	0	0	0	0	0	0	0	14	—
9	♂	29	50	2294	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 μίτωση 2n+
10	♀	30	50	2290	4	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	8	1 μίτωση 2n+
11	♀	30	50	2296	1	0	0	2	1	0	0	0	2	0	0	4	—
12	♂	31	50	2300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
ΣΥΝΟΛΟ		500		22857	16	1	2	3,8	2	0	0	0,4				4,2	

Χ=λόρια, θ=θάλια, η=ηρόδον, ηε=ηερόδον, κλειστότυπο, ανιδύτιο.

1=αριθμός μετωπών με >1 X, θ, η ή λιγότερο χρωματισμό & πλέον χρωματισμό (κλειστότυπο).

2= Χθ ή Χη αριθμός μετωπών με >1 X, θ, η ή λιγότερο χρωματισμό και λιγότερο χρωματισμό σε περισσότερα μετωπά από την αριθμό των μετωπών που δεν ουπερέβανεται από τον αριθμό της επιφάνειας στη στατιστική έκταση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΟΡΓΑΝΩΣ ΣΤΑ ΑΕΓΟΥΚΤΤΑΡΑ ΑΣΕΓΩΝ ΜΕ ΕΠΙΘΗΜΗ ΣΤΟΝΑΤΤΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (Α) ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΟΙΗΣ (Β).

ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΡΠΗΤΟΥ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ	ΗΑΙΚΙΑ ΑΠΙΓΡΟΣ	ΣΥΝΔΙΚΑΚΟΣ ΑΠΙΓΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣΜΑΤΑΝ	ΧΡΟΝΙΑΤΙΚΕΣ ΒΙΑΒΕΣ						ΧΡΟΝΙΑΤΙΚΕΣ ΒΙΑΒΕΣ						ΣΥΝΔΟ- ΣΗ ΧΗ ΑΛΛΕΣ ΑΝΩΝΑΙΣ	
				X	θ	N	-1	χγμ	X	θ	N	-1	χγμ	X	θ	N	
8η	♀	17	50	2253	2275	7	1	0	2	1	0	1	0	3	1	0	38
9η	♀	22	50	2277	2278	24	5	0	0	0	5	0	48	10	3	6	4 μίτωση 2n+ 1 λαρυγγοειδής 2n+, 1 κο- κριοποτομογλυ- κνή μετωπού
10η	♀	32	50	2279	2290	4	6	0	2	0	1	0	12	10	3	1	54
11η	♀	42	50	2280	2296	10	0	0	0	0	2	0	20	0	0	0	1 μίτωση 4n+ 2 μίτωση 4n+
ΣΥΝΟΛΟ		200		9108	9117	44	11	0	0	3	0	285,5	6	9	0	3	26,5 10

Χ=λόρια, θ=θάλια, η=ηερόδον, ηε=ηερόδον, κλειστότυπο, ανιδύτιο.

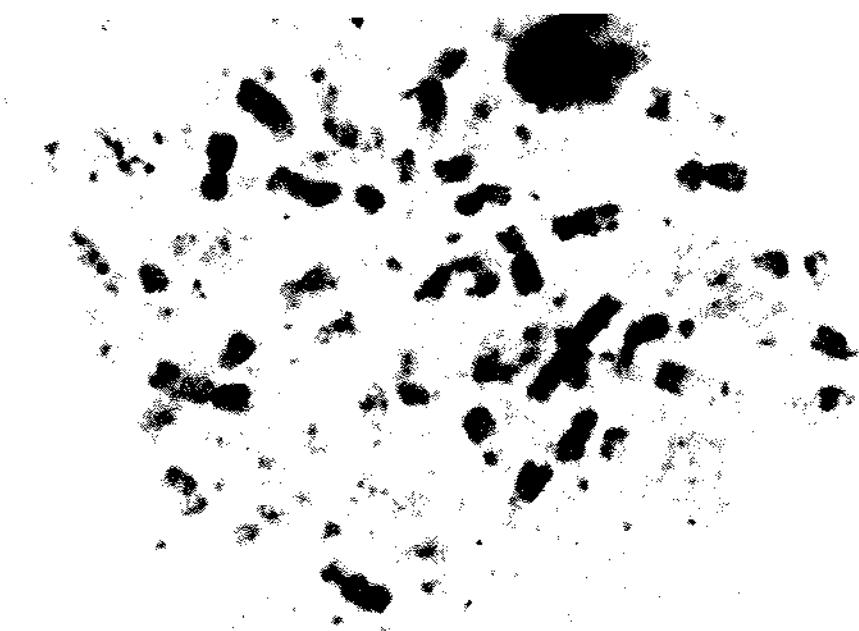
1=αριθμός μετωπών με >1 X, θ, η ή λιγότερο χρωματισμό & πλέον χρωματισμό (κλειστότυπο)

2= Χθ ή Χη αριθμός μετωπών με >1 X, θ, η ή λιγότερο χρωματισμό και λιγότερο χρωματισμό σε περισσότερα μετωπά από την αριθμό των μετωπών που δεν ουπερέβανεται από τον αριθμό της επιφάνειας στη στατιστική έκταση.

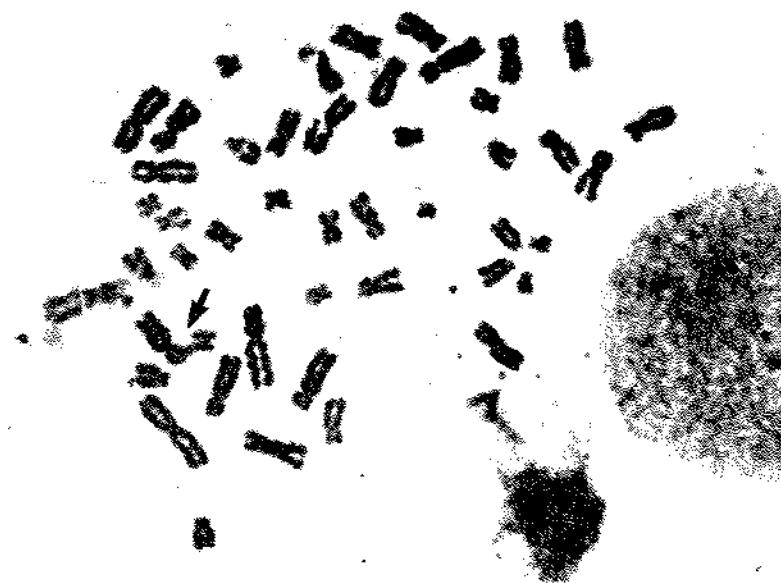
Σημ. Το ουράνιο των χρωματισμάτων δεν αντικατιθέτει τη σχετικότητα κοινωνιοτυπίων μεταξύ άτομων



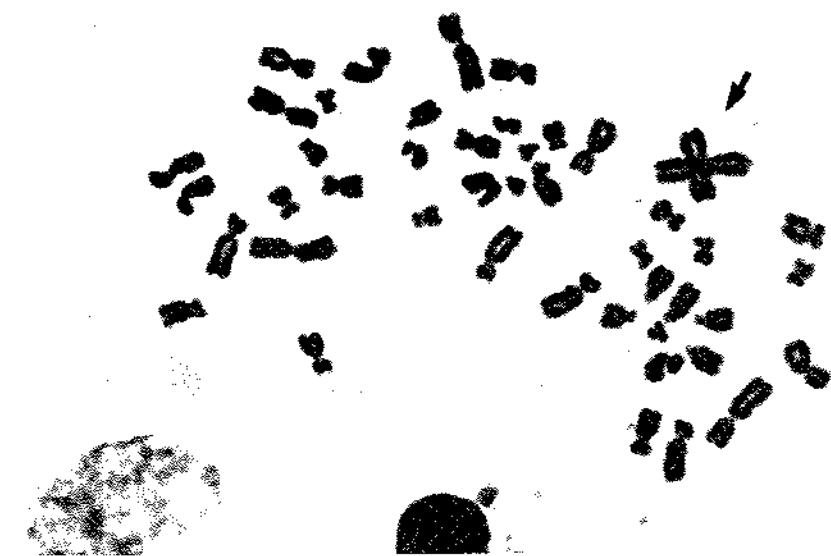
Εικ. 13. Χρωματιδικό χάσμα



Εικ. 15. Κονιορτοποιημένη μίτωση



Εικ. 14. Χρωματιδική θλάση



Εικ. 16. Τετρακτινωτός σχηματισμός



Εἰκ. 17.
Δικεντρικό χρωμόσωμα
μιτώσεις

Εἰκ. 18.
Τμῆμα τετραπλοειδοῦς (4η) μιτώσης



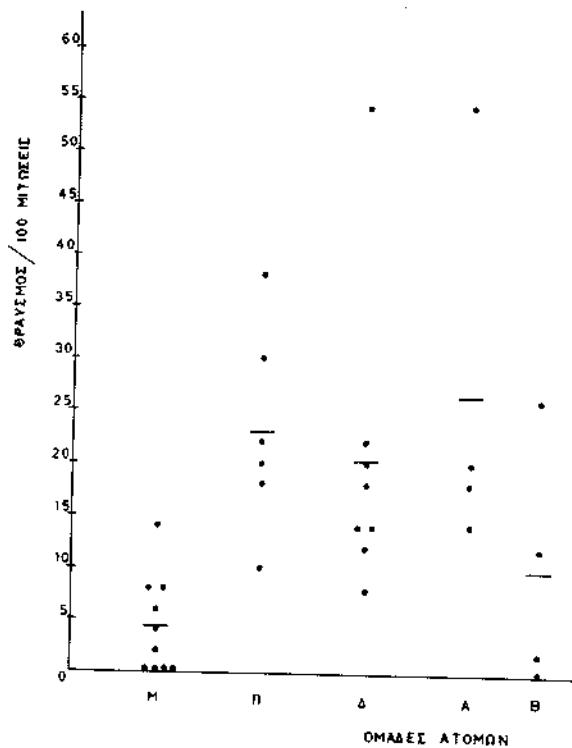
Εἰκ. 19. Τμῆμα μιτώσης με ένδοσαναδιπλασιασμό.

Στούς άσθενεῖς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα ή μέση συχνότητα θραυσμοῦ στίς μιτώσεις ήταν 23% καί τό εύρος κυμάνθηκε από 10% έως 38%. Στήν όμαδα αύτή στό σύνολο τῶν 300 μιτώσεων παρατηρήθηκαν 17 υπερδιπλοειδεῖς μιτώσεις ($2n+$), 1 ύποτριπλοειδής μίτωση ($3n-$), 1 ύποτετραπλοειδής μίτωση ($4n-$), 1 τετραπλοειδής μίτωση ($4n$), 1 κονιορτοποιημένη μίτωση, 3 δικεντρικά χρωμοσώματα, 1 δακτυλιοειδές χρωμόσωμα καί 1 τετρακτινωτός σχηματισμός (Πίνακας 3, Εἰκ. 20).

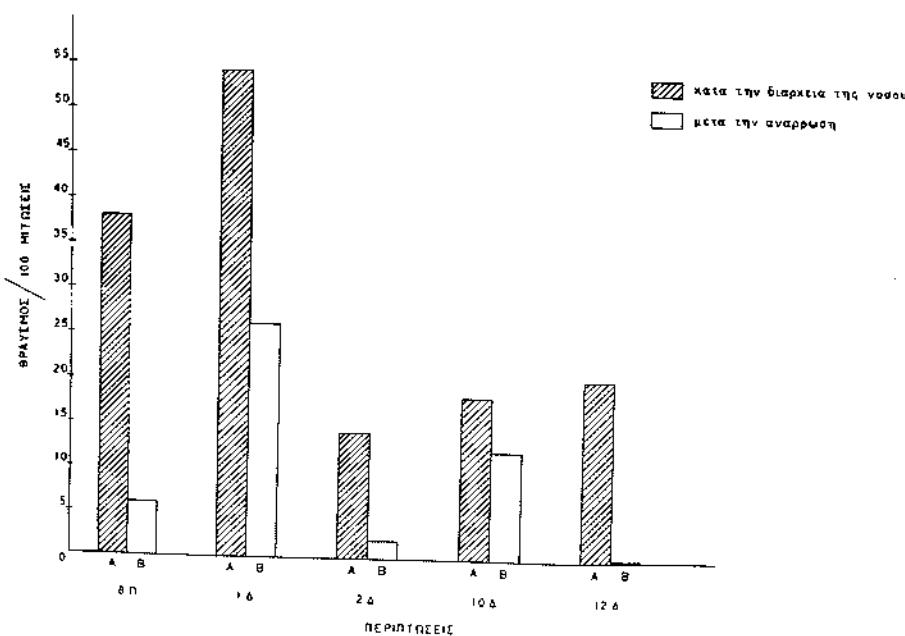
Στούς άσθενεῖς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα ή συχνότητα θραυσμοῦ στίς μιτώσεις κυμάνθηκε από 8% έως 54% μέση τιμή 20,25%. Άκομα, στό σύνολο τῶν 400 μιτώσεων παρατηρήθηκαν 7 υπερδιπλοειδεῖς μιτώσεις ($2n+$), 1 ύποτριπλοειδής μίτωση ($3n+$), 4 ύποτετραπλοειδεῖς μιτώσεις ($4n-$), 4 τετραπλοειδεῖς μιτώσεις ($4n$) από τίς οποῖες ή μία έμφανιζε τό φαινόμενο τοῦ ένδοσαναδιπλασιασμοῦ, 1 ύποτετραπλοειδής μίτωση ($4n+$), 3 κονιορτοποιημένες μιτώσεις, 8 δικεντρικά χρωμοσώματα καί 1 δακτυλιοειδές χρωμόσωμα (Πίνακας 4, Εἰκ. 20).

Ο θραυσμός στά λεμφοκύτταρα τῶν μαρτύρων παρατηρήθηκε σέ συχνότητα από 0% έως 14% σέ σύνολο 500 μιτώσεων, μέση τιμή 4,2%. Άκομα, βρέθηκαν 2 υπερδιπλοειδεῖς μιτώσεις ($2n+$) (Πίνακας 5, Εἰκ. 20).

Στούς άσθενεῖς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα πού ή μελέτη τοῦ θραυσμοῦ έγινε δύο φορές, κατά τή διάρκεια τῆς νόσου παρατηρήθηκε θραυσμός στίς μιτώσεις πού κυμάνθηκε από 14% έως 54% μέση τιμή 26,5%. Άκομα, στό σύνολο τῶν 200 μιτώσεων πού μελετήθηκαν, παρατηρήθηκαν 3 υπερδιπλοειδεῖς μιτώσεις ($2n+$), 2 ύποτετραπλοειδεῖς μιτώσεις ($4n-$), 3 τετραπλοειδεῖς μιτώσεις ($4n$) από τίς οποῖες ή μία έμφανιζε τό φαινόμενο τοῦ ένδοσαναδιπλασιασμοῦ, 1 ύποτετραπλοειδής μίτωση ($4n+$) καί 4 δικεντρικά χρωμοσώματα. Μετά τήν άναρρωση παρατηρήθηκε σέ τέτο άριθμό μιτώσεων θραυσμός πού κυμάνθηκε από 0% έως 26% μέση τιμή 10% καί άκομα 8 υπερδιπλο-



Εἰκ. 20. Συχνότητα θραυσμού σε 10 μάρτυρες (Μ), σε 6 άσθενεις μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (Π), σε 8 άσθενεις μέ δευτεροπαθή (Δ) καί σε 4 άσθενεις μέ δευτεροπαθή κατά τή διάρκεια τής νόσου (Α) καί μετά τήν άνάρρωση (Β) (-: Μέση τιμή κάθε ομάδας άτόμων).



Εἰκ. 21. Συχνότητα θραυσμού σε άσθενεις μέ πρωτοπαθή (8η) και δευτεροπαθή (1Δ, 2Δ, 10Δ, 12Δ) έρπητική στοματίτιδα κατά τή διάρκεια τής νόσου (Α) καί μετά τήν άνάρρωση (Β).

ειδεῖς μιτώσεις (2n+), καί 1 δικεντρικό χρωμόσωμα. Επίσης, στά χρωμοσώματα τῶν λεμφοκυττάρων μιᾶς άσθενοῦς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα κατά τή διάρκεια τής νόσου παρατηρήθηκε σε 50 μιτώσεις θραυσμός 38% καί άκόμα 4 ύπερδιπλοειδεῖς μιτώσεις (2n+), 1 δακτυλιοειδές χρωμόσωμα καί 1 κονιορτοποιημένη μιτωση. Μετά τήν άνάρρωση σε αύτή τήν άσθενή σε ίδιο άριθμό μιτώσεων παρατηρήθηκε θραυσμός 6% καί άκόμα 7 ύπερδιπλοειδεῖς μιτώσεις (2n+) καί 1 κονιορτοποιημένο χρωμόσωμα (Πλανακας 6, Εἰκ. 20 καί 21).

Τά εύρήματα άπό τήν καταμέτρηση τοῦ θραυσμοῦ τῶν άσθενῶν μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα συγκρίθηκαν στατιστικά μέ έκεΐνα τῶν μαρτύρων μέ τή δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) (Siegel 1956, Lehmann 1974). Η δοκιμασία t-test δέν έπιτράπηκε νά έφαρμοστεί έξαιτίας τής μεγάλης διαφορᾶς τῶν σταθερῶν άποκλίσεων. Από τή στατιστική δοκιμασία πρόκυψε ότι ο θραυσμός είναι μεγαλύτερος στούς άσθενεις άπό ότι στούς μάρτυρες καί ή διαφορά αύτή είναι στατιστικά πολύ σημαντική ($p=0,0002$).

Η στατιστική άνάλυση τῶν εύρημάτων άπό τήν καταμέτρηση τοῦ θραυσμοῦ τῶν άσθενῶν μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα σε σύγκριση μέ μάρτυρες έγινε, για τούς ίδιους λόγους, μέ τή δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) (Siegel 1956, Lehmann 1974). Η στατιστική αύτή δοκιμασία έδειξε ότι ο θραυσμός στούς άσθενεις μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα είναι μεγαλύτερος άπό ότι στούς μάρτυρες καί ή διαφορά αύτή είναι στατιστικά πολύ σημαντική ($p=0,0003$).

Τά εύρήματα άπό τήν καταμέτρηση τοῦ θραυσμοῦ στούς άσθενεις μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα καί έκεΐνα στούς άσθενεις μέ δευτεροπαθή έγινε δυνατό νά μελετηθοῦν στατιστικά μέ τήν έφαρμογή τής δοκιμασίας t-test (Τριχόπουλος 1975). Από τή στατιστική αύτή άνάλυση πρόκυψε ότι ο θραυσμός στούς άσθενεις

μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα είναι μεγαλύτερος από δτι σ' έκεινους μέ δευτεροπαθή άλλά ή διαφορά αύτή δέν είναι στατιστικά σημαντική ($p>0,1$).

Τά εύρήματα από τήν καταμέτρηση τοῦ θραυσμοῦ σέ άσθενεῖς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα κατά τή διάρκεια τῆς νόσου σχετικά μέ έκεινα πού παρατηρήθηκαν στούς ίδιους άσθενεῖς μετά τήν άνάρρωση έπεξεργάστηκαν στατιστικά μέ τή δοκιμασία

Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) (Siegel 1956, Lehman 1974). Έξαιτιας τοῦ μικροῦ άριθμοῦ τῶν περιστατικῶν.

Από τή στατιστική δοκιμασία βρέθηκε δτι ό θραυσμός στούς άσθενεῖς αύτούς κατά τή διάρκεια τῆς νόσου είναι μεγαλύτερος από έκεινον πού παρατηρήθηκε στούς ίδιους άσθενεῖς μετά τήν άνάρρωση άλλά ή διαφορά αύτή δέν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,1$).

2. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ (ΑΑΧ)

Τά εύρήματα από τή μελέτη τῶν άνταλλαγῶν τῶν άδελφῶν χρωματίδων τῶν λεμφοκυττάρων τοῦ περιφερικοῦ αίματος (Εἰκ.22),

άπό τά περιστατικά πού άπέδωσε ή καλλέργειά τους, βρίσκονται συγκεντρωμένα στόν Πίνακα 7 γιά τούς άσθενεῖς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα, στόν Πίνακα 8 γιά τούς άσθενεῖς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα καί στόν Πίνακα 9 γιά τούς μάρτυρες.

Άκομα, στόν Πίνακα 10 βρίσκονται συγκεντρωμένα τά εύρήματα από τή μελέτη τῶν ΑΑΧ πού έγινε δύο φορές σέ μερικούς άσθενεῖς : μία κατά τή διάρκεια τῆς νόσου καί δεύτερη δρισμένο χρονικό διάστημα μετά τήν άνάρρωση (Εἰκ. 23 καί 24).

Από τά περιστατικά πού άναγράφονται στούς Πίνακες τελικά ύποβλήθηκαν σέ στατιστική άνάλυση μόνο δσα άπέδωσαν ίκανοποιητικό άριθμό μιτώσεων καί συγκεκριμένα : από τόν Πίνακα 7 όλα τά περιστατικά (συνολικά 3), από τόν Πίνακα 8 όλα έκτος από τό 5_Δ πού άπέφερε μόνο μία μίτωση (συνολικά 8), από τόν Πίνακα 9 όλα έκτος από τό 5 πού έπισης άπέφερε μόνο μία μίτωση (συνολικό 11) καί από τόν Πίνακα 10 όλα (συνολικά 4).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ ΣΕ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΙΤΩΣΕΩΝ	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ	ΕΥΡΟΣ ΤΑΞΗΣ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΑΑΧ/46 ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ /ΜΙΤΩΣΗ	7 - 19
5 Π	♀	10	25	1146	313
8 Π	♀	17	25	1108	262
ΣΥΝΟΛΟ		75	3362	887	12,131

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ ΣΕ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΕΡΗΜΙΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΔΑ.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ	ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΙΤΟΣΕΩΝ	ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ	ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΑΧ
1 _Δ	♀	22	25	1141
2 _Δ	♀	22	8	324
4 _Δ	♀	22	16	640
5 _Δ	♀	22	1	40
8 _Δ	♀	26	12	372
9 _Δ	♂	27	25	1140
10 _Δ	♂	32	14	602
11 _Δ	♀	35	22	1006
12 _Δ	♀	42	16	702
ΣΥΝΟΛΟ		138	5927	2056
				16,564

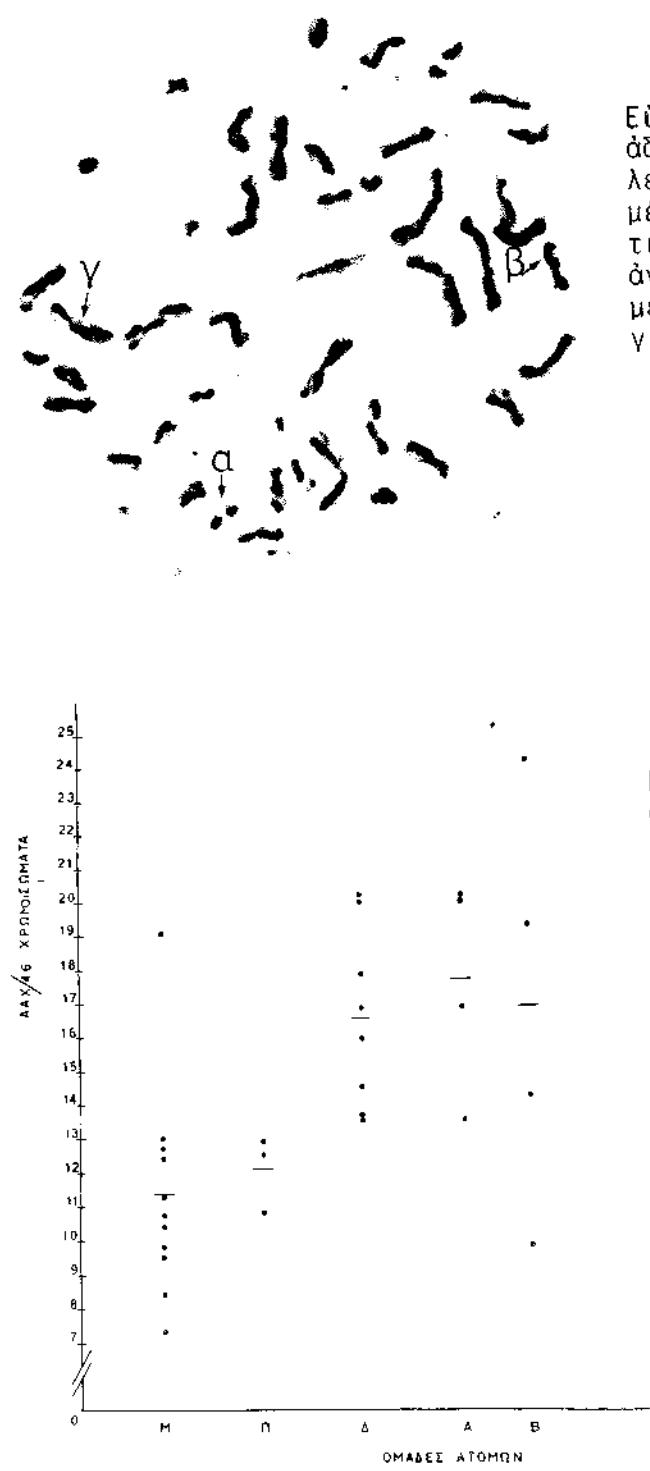
Σημ.: Το περισσότερο 5Δ δέν συμπεριλαμβάνεται στο σύνολο έπεισθη δέν συμπεριελήφθηκε στή στατιστική έπεξεργασία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ ΣΕ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΑΡΤΥΡΩΝ.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ	ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΙΤΟΣΕΩΝ	ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ	ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΑΧ
1	♀	3	25	1133
2	♀	8	19	865
3	♂	22	25	1133
4	♀	22	25	1138
5	♀	23	1	46
6	♂	25	25	1136
7	♀	25	25	1104
8	♂	27	25	1131
9	♂	29	25	1095
10	♀	30	17	762
11	♀	30	25	1137
12	♂	31	25	1095
ΣΥΝΟΛΟ		261	11729	2844
				11,367

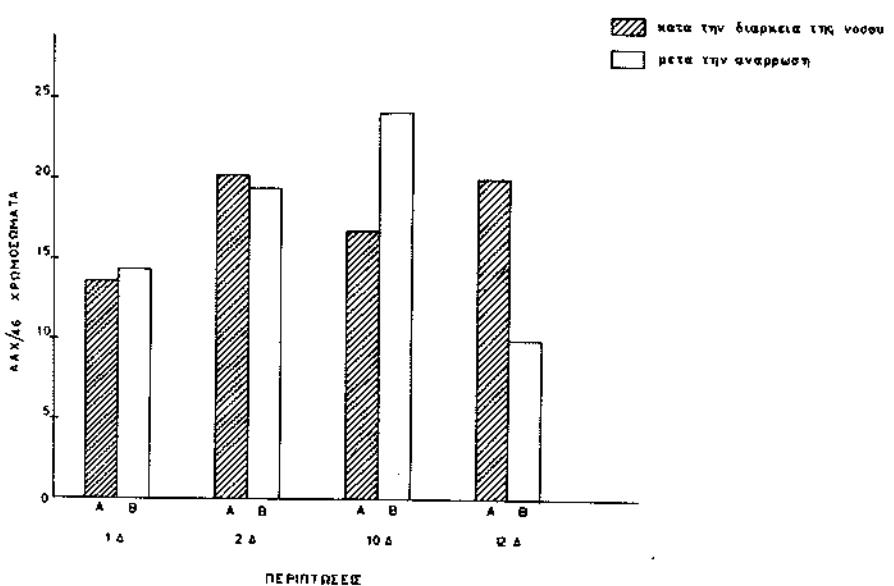
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ ΣΕ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΣΘΕΝΟΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (Α)
ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΡΡΩΣΗ (Β)

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΙΤΟΣΕΩΝ	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ		ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ		ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ		ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΑΑΧ / 46 ΧΡΩΜ.		ΕΥΡΟΣ ΤΑΞΗΣ ΤΙΜΩΝ ΑΑΧ / ΜΙΤΟΣΗ		
		ΑΡΙΘΜΟΣ Α		Β		ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΑΧ		Β		Α		
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1 _Δ	♀	22	25	25	1141	1139	337	354	13,586	14,297	6-23	7-22
2 _Δ	♀	22	8	3	324	136	142	57	20,161	19,282	14-21	17-21
10 _Δ	♂	32	14	2	602	109	220	57	16,811	24,060	11-22	13-44
12 _Δ	♀	42	16	25	702	1150	380	247	19,986	9,880	17-27	5-15
ΣΥΝΟΛΟ		63	55	2769	2534	1079	715	17,636	16,879			



Εἰκ. 22. Άνταλλαγές άδελφων χρωματίδων σε λεμφοκύτταρο άσθενος μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα (26 άνταλλαγές, α:κεντρομεριδιακή, β:άκραία, γ:διάμεση).

Εἰκ. 23. Μέσες τιμές άνταλλαγών άδελφων χρωματίδων σε 11 μάρτυρες (Μ), 3 άσθενες μέ δριποπαθή έρπητική στοματίτιδα (Π), 8 άσθενες μέ δευτεροπαθή (Δ) και σε 4 άσθενες μέ δευτεροπαθή κατά τή διάρκεια τῆς νόσου (Α) και μετά τήν άνάρρωση (Β) (-: Μέση τιμή κάθε ομάδας άτομων).



Εἰκ. 24. Μέσες τιμές άνταλλαγών άδελφων χρωματίδων σέ άσθενείς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα ($1\Delta, 2\Delta, 10\Delta, 12\Delta$) κατά τή διάρκεια τής νόσου (A) καί μετά τήν άνάρρωση (B).

Τά εύρήματα άπό τήν καταμέτρηση τῶν AAX τῶν άσθενῶν μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα, έξαιτίας τοῦ μικροῦ άριθμοῦ τῶν περιστατικῶν τῶν άσθενῶν, έπιβλήθηκε νά άναλυθοῦν στατιστικά σέ σύγκριση μέ έκείνα τῶν μαρτύρων μέ τή δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) (Siegel 1956, Lehmann 1974).

Η μή παραμετρική αύτή δοκιμασία έδειξε ότι οι AAX/46 χρωμοσώματα είναι περισσότερες στούς άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (μ.τ. 12,131) απ' ότι είναι στούς μάρτυρες (μ.τ. 11,367) άλλά ή διαφορά τους δέν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,1841$).

Η στατιστική άνάλυση τῶν εύρημάτων τῶν AAX τῶν άσθενῶν μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα σέ σύγκριση μέ μάρτυρες έγινε μέ τή δοκιμασία t-test (Τριχόπουλος 1975). Ο έλεγχος τής διαφορᾶς τῶν μέσων τιμῶν αύτῶν τῶν δύο διάδων έδειξε ότι οι AAX στούς άσθενείς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα είναι περισ-

σότερες (μ.τ. 16,564) άπό έκείνες τῶν μαρτύρων (μ.τ. 11,367) καί, μάλιστα, ή διαφορά αυτή είναι στατιστικά πολύ σημαντική ($p<0,001$).

Τά εύρήματα άπό τήν καταμέτρηση τῶν AAX στούς άσθενείς μέ πρωτοπαθή καί έκείνα άπό τούς άσθενείς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα έπιβλήθηκε νά μελετηθοῦν στατιστικά μέ τήν έφαρμογή τῆς δοκιμασίας Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) έξαιτίας τοῦ μικροῦ άριθμοῦ τῶν περιστατικῶν μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (Siegel 1956, Lehmann 1974). Από τή στατιστική αύτή άνάλυση προέκυψε ότι οι AAX είναι περισσότερες στούς άσθενείς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα (μ.τ. 16,564) άπό έκείνες πού βρέθηκαν στούς άσθενείς μέ πρωτοπαθή (μ.τ. 12,131). Η διαφορά τους, μάλιστα, άποδείχτηκε ότι είναι στατιστικά άρκετά σημαντική ($p=0,0061$).

Τά εύρηματα άπό τή μελέτη τῶν AAX σέ άσθενείς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα κατά τή διάρκεια τής νόσου σχετικά μέ έκείνα πού παρατηρήθηκαν στούς ίδιους άσθενείς μετά τήν άνάρρωση έπεξεργάστηκαν στατιστικά μέ τή δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test), έξαιτίας τοῦ μικροῦ άριθμοῦ τῶν περιστατικῶν (Siegel 1956, Lehmann 1974). Από τή στατιστική άνάλυση βρέθηκε ότι οι AAX στούς άσθενείς κατά τή διάρκεια τής νόσου είναι πιό πολλές (μ.τ. 17,636) άπό έκείνες πού βρέθηκαν νά ύπάρχουν στούς ίδιους άσθενείς μετά τήν άνάρρωση (μ.τ. 16,879). Η διαφορά, δημαρχία, αύτή δέν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,4429$).

3. ΒΑΘΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΦΥΤΟΑΙΜΟΣΥΓΚΟΛΗΤΙΝΗ IN VITRO

Ο προσδιορισμός τοῦ βαθμοῦ άντιδρασης τῶν λεμφοκυττάρων στή φυτοαιμοσυγκολλητίνη in vitro έγινε μέ βάση τήν έκατοστιαία κατανομή τῶν κυττάρων αύτῶν στίς τρεῖς διαδοχικές διαιρέσεις (Εἰκ.25 α, β, γ). Τά εύρηματα αύτης τής κατανομής άπό τά



Εἰκ. 25 (α,β,γ) : Κυτταρικός κύκλος λεμφοκυττάρων. Μεταφάσεις της 1ης (α), 2ης (β) και 3ης (γ) κυτταρικής διαίρεσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΔΙΑΔΟΧΙΚΕΣ ΔΙΑΙΡΕΣΕΙΣ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ % ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ		
			ΔΙΑΙΡΕΣΗ 1η	2η	3η
1η	♂	3	24	75	1
5η	♀	10	21	77	2
8η	♀	17	21	69	10
ΣΥΝΟΛΟ			66	221	13

περιστατικά που άπέδωσε ή καλλιέργεια, βρίσκονται συγκεντρωμένα στόν Πίνακα 11 για τούς άσθενες με πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα, στόν Πίνακα 12 για τούς άσθενες με δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα και στόν Πίνακα 13 για τούς μάρτυρες και άποδεδονται γραφικά στήν Εἰκ. 26. Στόν Πίνακα 14, έπισης, καταγράφονται τά εύρήματα άπό τήν έκατοστιαία κατανομή τῶν κυττάρων στούς άσθενες ἐκείνους, που ή ἀντιδραστικότητα τῶν λεμφοκυττάρων τους μελετήθηκε δύο φορές, μία κατά τή διάρκεια τῆς νόσου και δεύτερη δρισμένο χρονικό διάστημα μετά τήν ἀνάρρωση, τά δποῖα άποδεδονται γραφικά στήν Εἰκ. 27.

Η σύγκριση τῆς έκατοστιαίας κατανομῆς στίς τρεῖς διαδοχικές διαιρέσεις τῶν λεμφοκυττάρων τῶν άσθενῶν με πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα με ἐκείνη τῶν λεμφοκυττάρων τῶν μαρτύρων έγινε με τή στατιστική δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) ἔξαιτίας τοῦ μικροῦ ἀριθμοῦ τῶν άσθενῶν αὐτῶν (Siegel 1956, Lehmann 1974). Η δοκιμασία αὐτή ἔδειξε ότι ο ἀριθμός τῶν κυττάρων που βρίσκονται στήν 1η διαιρεση εἶναι με κρότερος στούς άσθενες με πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟ-ΠΑΘΗ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΔΙΑΔΟΧΙΚΕΣ ΔΙΑΙΡΕΣΕΙΣ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ	ΗΑΙΚΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ % ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ		
			1η	2η	3η
1 _Δ	♀	22	25	60	15
2 _Δ	♀	22	32	63	5
4 _Δ	♀	22	52	35	13
5 _Δ	♀	22	47	47	6
8 _Δ	♀	26	20	72	8
9 _Δ	♂	27	24	68	8
10 _Δ	♂	32	32	43	25
11 _Δ	♀	35	25	42	33
12 _Δ	♀	42	38	43	19
ΣΥΝΟΛΟ			295	473	132

(μ.τ. 22,000) ἀπό δτι στούς μάρτυρες (μ.τ. 50,909). Τό εύρημα αύτό είναι στατιστικά ἀρκετά σημαντικό ($p=0,0192$). Έπίσης καταδείχτηκε ότι δ ἀριθμός τῶν κυττάρων πού βρίσκονταν στή 2η διαίρεση ήταν μεγαλύτερος στούς ἀσθενεῖς αὐτούς (μ.τ. 73,666) ἀπό δτι στούς μάρτυρες (μ.τ. 43,727) και ἡ διαφορά είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,0302$). Ακόμα, βρέθηκε ότι δ ἀριθμός τῶν κυττάρων πού βρίσκονταν στήν 3η διαίρεση ήταν μικρότερος σ' αὐτούς τούς ἀσθενεῖς (μ.τ. 4,333) ἀπό δτι στούς μάρτυρες (μ.τ. 5,363) ἀλλά τό εύρημα αύτού δέν είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0,384$).

Η σύγκριση τῆς ἔκατοστιαίας κατανομῆς στίς τρεῖς διαδοχικές διατρέσεις τῶν λεμφοκυττάρων τῶν ἀσθενῶν μέ δευτεροπαθή ἐρπητική στοματίτιδα μέ ἐκείνη τῶν λεμφοκυττάρων τῶν μαρτύρων

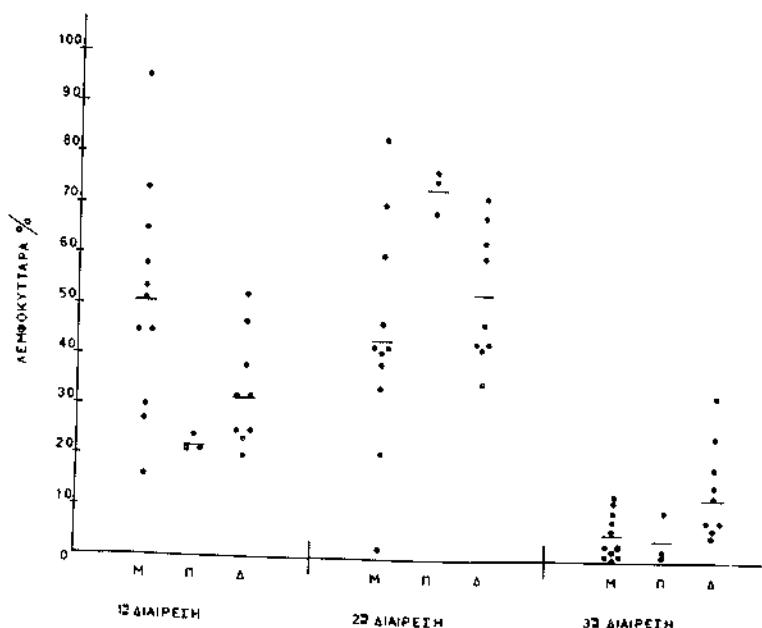
ΠΙΝΑΚΑΣ 13. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΔΙΑΔΟΧΙΚΕΣ ΔΙΑΙΡΕΣΕΙΣ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ	ΗΑΙΚΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ % ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ		
			1η	2η	3η
1	♀	3	16	83	1
2	♀	8	27	70	3
3	♂	22	46	42	12
4	♀	22	58	42	0
5	♀	23	95	2	3
7	♀	25	73	21	6
8	♂	27	30	60	10
9	♂	29	65	34	1
10	♀	30	51	47	2
11	♀	30	53	39	8
12	♂	31	46	41	13
ΣΥΝΟΛΟ			560	481	59

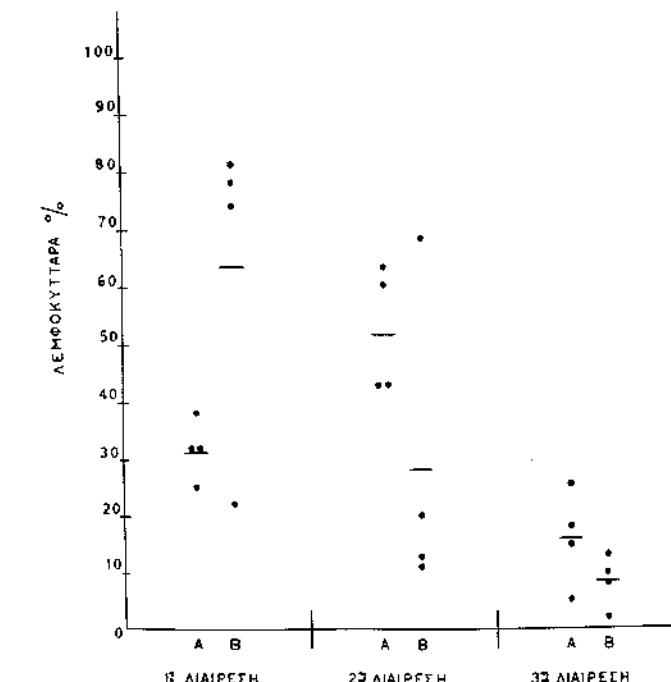
ἔγινε, ἐπίσης, μέ τή δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) (Siegel 1956, Lehmann 1974). Τά στατιστικά δεδομένα δέν ἐπέτρεψαν τήν ἐφαρμογή τῆς δοκιμασίας t-test ἐξαιτίας τῆς μεγάλης διαφορᾶς τῶν σταθερῶν ἀποκλίσεων τῶν δύο αὐτῶν διμάδων (Τριχόπουλος 1975). Από τή στατιστική αὐτή δοκιμασία προέκυψε ότι δ ἀριθμός τῶν κυττάρων πού βρίσκονταν στήν 1η διαίρεση ήταν μικρότερος στούς ἀσθενεῖς αὐτούς (μ.τ. 32,777) ἀπό δτι στούς

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΔΙΑΔΟΧΙΚΕΣ ΔΙΑΙΡΕΣΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (Α) ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΡΡΩΣΗ (Β)

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩ- ΣΗΣ	ΦΥΛΟ	ΗΑΙΚΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ		% ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ		ΚΑΤΑΝΟΜΗ	
			ΔΙΑΙΡΕΣΗ		1η		2η	
			A	B	A	B	A	B
1 _Δ	♀	22	25	22	60	68	15	10
2 _Δ	♀	22	32	78	63	20	5	2
10 _Δ	♂	32	32	81	43	11	25	8
12 _Δ	♀	42	38	74	43	13	19	13
ΣΥΝΟΛΟ			127	255	209	112	64	33



Εἰκ. 26. Γραφική άπεικόνιση της έκατοστιαίας κατανομής των λεμφοκυττάρων 11 μαρτύρων (Μ), 3 άσθενών μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (Π) και 9 άσθενών μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα (Δ) στις τρεῖς διαδοχικές διαιρέσεις (-: Μέση τιμή κάθε διάστημα).



Εἰκ. 27. Γραφική άπεικόνιση της έκατοστιαίας κατανομής των λεμφοκυττάρων 4 άσθενών μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα κατά τη διάρκεια της νόσου (Α) και μετά την άναρρωση (Β) στις τρεῖς διαδοχικές διαιρέσεις (-: Μέση τιμή κάθε διάστημα).

μάρτυρες (μ.τ. 50,909) ένω ό άριθμός των κυττάρων πού βρίσκονταν στη 2η και 3η διαιρεση ήταν μεγαλύτερος σ' αύτούς τους άσθενες (μ.τ. 2ης διαιρεσης 52,555, μ.τ. 3ης διαιρεσης 14,666) από ότι στους μάρτυρες (μ.τ. 2ης διαιρεσης 43,727, μ.τ. 3ης διαιρεσης 5,363). Η διαφορά αυτή για την 1η διαιρεση ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,04$), για τη 2η διαιρεση στατιστικά άσαφής ($p=0,09$) και για την 3η διαιρεση στατιστικά άρκετά σημαντική ($p=0,01$).

Η έκατοστιαία κατανομή των λεμφοκυττάρων στις τρεῖς διαδοχικές διαιρέσεις των άσθενών μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα έξαιτίας του μικρού άριθμού αύτων των άσθενών συγκριθηκε στατιστικά μέ έκείνη των άσθενών μέ δευτεροπαθή μέ τη δο-

κιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) (Siegel 1956, Lehmann 1974). Η στατιστική αύτη δοκιμασία έδειξε ότι ο άριθμός των κυττάρων που βρίσκονταν στήν 1η διαιρεση ήταν μικρότερος στούς άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (μ.τ. 22,000) από ότι σ'έκεινους μέ δευτεροπαθή (μ.τ. 32,777) (διαφορά στατιστικά σημαντική, $p=0,04$), στή 2η διαιρεση ήταν μεγαλύτερος (άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα μ.τ. 73,666, άσθενείς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα μ.τ. 52,555, διαφορά στατιστικά άσαφής, $p = 0,091$), ένω άντιθετα στήν 3η διαιρεση ήταν μικρότερος (άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα μ.τ. 4,333, άσθενείς μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα μ.τ. 14,666, διαφορά στατιστικά σημαντική, $p=0,05$). Επειδή, όμως, αύτή ή άντιθετη δημιουργεί σύγχυση στήν τελική έκτιμηση άπό τή σύγκριση τής άντιδραστικότητας των λεμφοκυττάρων, έγινε έπι- πλέον άθροιση των κυττάρων που είχαν διαιρεθεῖ περισσότερο άπό μία φορά, δηλαδή των κυττάρων τής δεύτερης και τής τρίτης διαιρεσης σε κάθε ένα άσθενή άπό τίς δύο διάδεις που προαναφέρθηκαν και στατιστική σύγκριση αύτων των άθροισμάτων. Η στατιστική σύγκριση, έδειταις τοῦ μικροῦ άριθμοῦ των άσθενῶν μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα, έγινε μέ τή δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) (Siegel 1956, Lehmann 1974). Η δοκιμασία αύτη έδειξε ότι ο άριθμός των κυττάρων που είχαν διαιρεθεῖ περισσότερο άπό μία φορά ήταν μεγαλύτερος στούς άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα (μ.τ. 78,000) από ότι σ'έκεινους μέ δευτεροπαθή (μ.τ. 67,222) (διαφορά στατιστικά σημαντική, $p=0,0485$).

Η έκατοστιαία κατανομή στίς τρεῖς διαδοχικές διαιρέσεις των λεμφοκυττάρων άσθενῶν κατά τή διάρκεια τής νόσου (δευτεροπαθοῦς έρπητικής στοματίτιδας) συγκρίθηκε στατιστικά μέ έκεινη που παρατηρήθηκε στούς ίδιους άσθενείς μετά τήν άνάρρωση

μέ τή δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) έδειταις τοῦ μικροῦ άριθμοῦ τῶν περιστατικῶν (Siegel 1956, Lehman 1974). Από τή στατιστική αύτη δοκιμασία πρόκυψε ότι ο άριθμός των κυττάρων που βρίσκονταν στήν 1η διαιρεση ήταν μικρότερος όταν οι άσθενείς νοσοῦσαν (μ.τ. 31,750) παρά μετά τήν άνάρρωσή τους (μ.τ. 63,750), διαφορά, όμως, πού δέν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,171$). Ο άριθμός των κυττάρων που βρίσκονταν στή 2η διαιρεση ήταν μεγαλύτερος όταν οι άσθενείς νοσοῦσαν (μ.τ. 52,250) από ότι μετά τήν άνάρρωσή τους (μ.τ. 28,000) (διαφορά όχι στατιστικά σημαντική, $p=0,171$) και τό ίδιο συνεβαίνε και μέ τόν άριθμό των κυττάρων που βρίσκονταν στήν 3η διαιρεση (κατά τή διάρκεια τής νόσου μ.τ. 16,000, μετά τήν άνάρρωση μ.τ. 8,250, διαφορά στατιστικά άσαφής, $p=0,1$).

VII. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. ΘΡΑΥΣΜΟΣ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

Ο θραυσμός άποτελεί μέρος αύτογενών ή προκλητών δομικών μεταβολών που μπορούν να παρουσιάσουν τάχι χρωμοσώματα. Έτσι, ή καταμετρησή του χρησιμεύει σάν δείχτης τῶν ευπικῶν βλαβῶν που μπορούν να υποστούν τάχι χρωμοσώματα άπό τὴν ἐπιδραση διαφόρων παραγόντων, διποτίστηκε στό Γενικό Μέρος.

Τάχι εύρήματα άπό τὴν μελέτη τοῦ θραυσμοῦ τῶν χρωμοσωμάτων στή δική μας ἔργασία ἔδειξαν ότι ο θραυσμός είναι σημαντικά αύξημένος στούς άσθενεῖς που ἔπασχαν τόσο άπό πρωτοπαθή ζώο καὶ άπό δευτεροπαθή ἔρπητική στοματίτιδα άπό οὐτούς τούς μάρτυρες. Έπισης, δχι ἰσχυρά τεκμηριωμένη ἔξαιτίας λίσας τοῦ μικροῦ σχετικά ἀριθμοῦ τῶν περιστατικῶν ἀλλά ἐνδεικτική πιθανῆς διαφορᾶς είναι καὶ ή αὔξηση τοῦ θραυσμοῦ που παρατηρήθηκε στούς άσθενεῖς μὲ πρωτοπαθή ἔρπητική στοματίτιδα συγκριτικά μὲ τούς άσθενεῖς μὲ δευτεροπαθή καὶ, ἀκόμα, ή αὔξηση που παρατηρήθηκε στίς τιμές θραυσμοῦ σὲ δρισμένα ἄτομα κατά τὴ διάρκεια τῆς νόσησής τους άπό δευτεροπαθή ἔρπητική στοματίτιδα συγκριτικά μὲ τίς τιμές θραυσμοῦ που διαπιστώθηκαν στά λίδια ἄτομα μετά άπό τὴν πάροδο δρισμένου χρονικοῦ διαστήματος μετά τὴν ἀνάρρωση.

Τάχι εύρήματα τῆς ἔργασίας μας ἔρχονται σὲ συμφωνία μὲ τάχι εύρήματα ἀρκετῶν *in vivo* ἔργασιῶν, δηλαδή ἔργασιῶν στίς όποιες ἔχουν μελετηθεῖ οἱ κυτταρογενετικές ἐπιδράσεις διαφόρων ἔρπητοῦν στά λευκοκύτταρα μετά άπό μόλυνση καὶ λοίμωξη τῶν ἀτόμων. Έτσι, ἔχει βρεθεῖ αύξημένο τό φαινόμενο τοῦ θραυσμοῦ στά χρωμοσώματα λευκοκυττάρων ἀσθενῶν μὲ ἀνεμευλογιά (Aula 1963, Aula 1965, Gruppenberg 1965, Knuutila καὶ συν. 1977) καθώς καὶ αὔξημένος θραυσμός, κοντοροποιήσεις καὶ πολυπλοειδισμός σὲ ἀσθενεῖς μὲ λοιμώδη μονοπυρήνωση (Watt καὶ συν. 1977). Αντίθετα, τάχι εύρηματά μας διαφωνοῦν μὲ ἔκεινα άπό δρισμένες *in vivo* ἔργασίες,

στίς όποιες τέτοιες έπιδράσεις δέν ξγινε δυνατό νά καταδειχτοῦν στά χρωμοσώματα, όπως μερικές πού άφοροῦν τήν *in vivo* δράση του ίου τής άνεμευλογιᾶς-ζωστήρα (Harnden 1964, Chun και συν. 1966, De Grouchy και συν. 1967) και τοῦ κυτταρομεγαλού (Demidova και συν. 1968).

Η αποτυχία μερικῶν έρευνητῶν νά καταδείξουν άνωμαλίες στά χρωμοσώματα πιθανό νά όφείλεται σέ διαφορές στήν άντιδραση τοῦ ζενιστῆ κατά τοῦ ίου, όπως είσηγήθηκε ό Harnden (1964), ή σέ διαφορές στό χρόνο λήψης τῶν δειγμάτων, δεδομένου ότι εἶναι γνωστό ότι οι χρωμοσωμικές άνωμαλίες μποροῦν νά καταδειχτοῦν ἔνα μικρό μόνο χρονικό διάστημα μετά τήν έμφάνιση έρυθηματος ή τήν ιαιμία (Makino 1975). "Οσο όφορά στή λήψη αἷματος στή δική μας έργασία, αύτή γινόταν σέ χρόνο πού ύπηρχαν οι βλάβες και μάλιστα τίς πρώτες μέρες τής έμφάνισής τους. Η προϋπόθεση αύτή τηρήθηκε και άπό άλλους έρευνητές (Auila 1963, Kurvink 1976, Kurvink και συν. 1978α) ἐνῶ μερικοί, μάλιστα, εἶχαν τήν εύχέρεια νά προβαίνουν σέ αίμοληψία κατά τήν ώρα τής έμφάνισης τοῦ έρυθηματος (Knuutila και συν. 1977).

Τό γεγονός τής άνεύρεσης στή δική μας έργασία αύξημένων έπιπεδων θραυσμοῦ και γενικότερα διαφόρων βλαβῶν τῶν χρωμοσωμάτων στούς άσθενεῖς όπως δικεντρικῶν και δακτυλιοειδῶν χρωμοσωμάτων, κονιορτοποιήσεων, ύπερπλοειδισμοῦ κ.λ.π. έρχεται σέ συμφωνία μέ άναλογα εύρηματα και *in vitro* έργασιῶν, δηλαδή έργασιῶν στίς όποιες μελετήθηκαν οι έπιδράσεις διαφόρων έρπητοῦν σέ κυτταροκαλλιέργειες πού εἶχαν μολυνθεῖ *in vitro* μέ αύτούς τούς ίούς. Τέτοιες έργασίες εἶναι έκεινες πού μελέτησαν τίς έπιδράσεις τοῦ HSV στά χρωμοσώματα (Hampar και Ellison 1961, Wildy και συν. 1961, Mazzone και Yerganian 1963, Stich και συν. 1964, Tanzer και συν. 1964, Rapp και Hsu 1965, Boiron και συν. 1966, Aya και συν. 1967, Makino και Aya 1968, Sablina και Bocharov 1968, Waubke και συν. 1968, O'Neill και Miles 1969, O'Neill και Rapp

1971α,β,Wahren και συν.1972,Nachtigal και Nachtigal 1978, Nachtigal και Li 1980). Άκομα, έρχεται σέ συμφωνία και μέ άλλες *in vitro* έργασίες στίς όποιες μελετήθηκε ή έπιδραση τῶν ύπόλοιπων έρπητοῦν στά χρωμοσώματα κυττάρων σέ καλλιέργειες και συγκεκριμένα τοῦ ίου τής άνεμευλογιᾶς-ζωστήρα (Benyesh-Melnick και συν. 1964), τοῦ ίου Epstein-Barr (Gerber και συν. 1969, Wahren και συν. 1972) και τοῦ κυτταρομεγαλού (Nachtigal και Nachtigal 1978) ἐνῶ διαφωνεῖ μόνο μέ τά εύρήματα τῶν Demidova και συν. (1968) σχετικά μέ τίς *in vitro* έπιδράσεις τοῦ κυτταρομεγαλού.

Στήν έργασία αύτή, έπισης, βρέθηκαν νά ύπάρχουν διάφορες τιμές θραυσμοῦ μεταξύ τῶν άτόμων κάθε διάστημας άσθενῶν ή μαρτύρων. Αύτη ή ποικιλία τῶν τιμῶν εἶναι πιθανό νά όφείλεται σέ διαφορές στήν άντιδραση τῶν άσθενῶν κατά τοῦ ίου(Harnden 1964) ή σέ ποικιλίες τής εύαισθησίας τῶν άτόμων στό φαινόμενο τοῦ θραυσμοῦ τῶν χρωμοσωμάτων (Auila 1963).

Από τά άποτελέσματα άκομα παρέχονται ένδειξεις, ἀν καί χωρίς ίσχυρή τεκμηρίωση, ότι οι άσθενεῖς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα έμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές θραυσμοῦ και γενικότερα χρωμοσωμικῶν άνωμαλιῶν ἀπό τούς άσθενεῖς μέ δευτεροπαθή. Αύτο, ἀν πραγματικά ίσχύει, πιθανό νά όφείλεται στό γεγονός ότι στούς άσθενεῖς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα ή νόσος έκδηλώνεται πιο έντονα καί συνυπάρχει ιαιμία (Κοτταρίδης 1982, Rowe 1982). Άκομα, παρέχονται ένδειξεις ότι τά άτομα κατά τή διάρκεια τής νόσησής τους ἀπό δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα έμφανίζουν αύξημένα έπιπεδα θραυσμοῦ ἀπό ότι εἶναι χρονικό διάστημα μετά τήν άνάρρωση. Τό ότι, ομως, ή διαφορά αύτή δέν εἶναι καταφανής μπορεῖ νά όφείλεται στή διατήρηση στήν κυκλοφορία γιά μερικούς μῆνες τῶν λεμφοκυττάρων γενικά καί, έπομένως, καί αύτῶν πού έμφανίζουν φαινόμενα θραυσμοῦ, γεγονός πού έχει παρατηρηθεῖ και ἀπό άλλους έρευνητές (Watt και συν. 1977). Οι βλάβες αύτές τῶν χρωμοσωμάτων εἶναι σχετικά μακρόζωες σέ άντιθεση μέ τίς AAX,

όπως έχει παρατηρηθεί και από τούς Anderson και συν. (1981) σέ έργασία τους σχετική μέ τήν έπιδραση μεταλλαξιογόνων ούσιων στά χρωμοσώματα λεμφοκυττάρων άτόμων έκτεθειμένων σ' αύτά. Αύτό φαίνεται νά διφέρειται στό διείστιο οι βλάβες πού δίνουν γένεση στίς τυπικές άνωμαλίες τῶν χρωμοσωμάτων δέν έπιδιορθώνονται τόσο ίκανοποιητικά (Anderson και συν. 1981). Όσο αύτές πού προκαλοῦν τίς AAX. Οι τελευταίες φαίνεται διείστιο έπιδιορθώνονται στά κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, οπως προτάθηκε από τούς Stetka και Wolff (1976). "Ετοι, τά έπιπεδα τῶν τυπικῶν άνωμαλιῶν τῶν χρωμοσωμάτων θά μποροῦσαν νά κατέλθουν μετά από έλαττωση τῆς δόσης ή τήν άπομάκρυνση τοῦ μεταλλαξιογόνου πού έπέδρασε και προκάλεσε τήν αύξησή τους. Θά μποροῦσαν, επίσης, νά κατέλθουν έάν γινόταν φυσιολογική άντικατάσταση τῶν λεμφοκυττάρων, διεργασία πού γίνεται σχετικά άργα. Προκειμένου γιά άτομα πού είχαν έκτεθεί στό μεταλλαξιογόνο χλωριούχο βιενύλλιο, βρέθηκε διείστιο οι βλάβες στά χρωμοσώματα τῶν λεμφοκυττάρων άνιχνεύονται 2 έως 3,5 χρόνια μετά τή μείωση στήν έκθεση σέ αύτό (Hansteen και συν. 1978, Anderson και συν. 1980, Anderson και συν. 1981).

Στίς ιογενεῖς λοιμώξεις, οπως άναφέρει ο (Harnden (1964), φαίνεται διείστιο ή πλειονότητα τῶν κυττάρων με βλάβες τῶν χρωμοσωμάτων καταστρέφεται. Υπάρχει, θμως, ή πιθανότητα νά έπιβιώσει τελικά μία μειονότητα κυττάρων με διαφοροποιημένο γενετικό ύλικο έξαιτίας τῆς ιογενούς λοιμωξης.

Τέλος, οι Knuutila και συν. (1977) ύποστηρίζουν διείστιο γιά τήν κατάδειξη πρόκλησης άνωμαλιῶν τῶν χρωμοσωμάτων σέ άσθενεῖς με διάφορες ιογενεῖς λοιμώξεις καταλληλότερα είναι τά κύτταρα τοῦ μυελοῦ τῶν δοτῶν από διείστιο τά λεμφοκύτταρα τοῦ αἷματος και αύτό διότι τά εύρήματα από τό μυελό τῶν δοτῶν προέρχονται από άμεσα παρασκευάσματα τῶν κυττάρων του, πού έξασφαλίζουν συνθήκες δράσης *in vivo*. Αντίθετα, τά εύρήματα από τά ώριμα λεμφοκύτταρα τοῦ αἷματος προέρχονται από κύτταρα πού άπαραίτητα καλ-

λιεργοῦνται μετά από διέγερση *in vitro* γιά νά μελετηθοῦν. Εύτοχημα θά αποτελοῦσε ή έπιβεβαίωση αύτῶν τῶν συγκριτικῶν αποτελεσμάτων και από τή δική μας έργασία πού, θμως, δέν μπόρεσε νά έπιτελεστεί έξαιτίας τῶν τεράστιων δυσκολιῶν στήν έξεύρεση πρόθυμων δοτῶν.

2. ΑΝΤΑΛΛΑΓΕΣ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ

Οι άνταλλαγές άδελφῶν χρωματίδων (AAX) παριστοῦν άποκαταστημένες βλάβες τοῦ DNA και θεωρεῖται διείστιο αποτελοῦν εύαισθητο δείχτη χρωμοσωμικής άσταθειας αύτογενούς ή προκλητής από τήν έπιδραση διαφόρων παραγόντων στό γενετικό ύλικό τοῦ κυττάρου.

Στήν έργασία αύτή οι AAX βρέθηκαν νά είναι σημαντικά αύξημένες στούς άσθενεῖς πού έπασχαν από δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα τόσο σέ σχέση μέ τούς μάρτυρες θσο και σέ σχέση μέ τούς άσθενεῖς πού έπασχαν από πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα. Μικρή, επίσης, αύξηση τῶν AAX, οχι ίσχυρά τεκμηριωμένη άλλα ζως ένδεικτική, βρέθηκε στούς άσθενεῖς πού έπασχαν από πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα σέ σχέση μέ τούς μάρτυρες.

Τά εύρήματα τῆς έργασίας μας συμφωνοῦν μέ τά εύρήματα τῶν Kurvink και συν. (1978a) πού βρήκαν αύξημένες τιμές AAX στά λεμφοκύτταρα άσθενῶν με ιογενεῖς νόσους, μερικοί από τούς διοίους έπασχαν από έρπητική λοιμωξη. Τά εύρηματά μας, επίσης, βρίσκονται σέ συμφωνία με έκείνα διαφόρων *in vitro* μελετῶν, στίς διποτές γίνεται φανερό διείστιο ή ιογενής μόδινση κυτταροκαλλιεργειῶν προκαλεῖ αύξηση στίς AAX (Brown και Crossen 1976, Wolff και συν. 1975), έχει, μάλιστα, προταθεί διείστιο ή παρουσία ένός ίεκού DNA συνδεδεμένου μέ τό κύτταρο αύξάνει τίς AAX (Wolff και συν. 1975).

Παράδοξο, θμως, φαίνεται τό γεγονός οι τιμές τῶν AAX νά έμφανίζονται γενικά μεγαλύτερες στούς άσθενεῖς με δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα από διείστιο, σέ έκείνους με πρωτοπαθή δεδομένου

ότι στούς άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα συνυπάρχει ίαιμία ήνω σε αύτούς μέ δευτεροπαθή υπαρξη ίαιμίας δέν έχει καταδειχτεί (Κοτταρίδης 1982, Rowe 1982). Η αύξηση αύτή των AAX είναι δυνατό νά άποδοθεί στή μεγαλύτερη ήλικια και στή συνήθεια τοῦ καπνίσματος τῶν άσθενῶν μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα, ἀν δεκτοῦμε τήν ἄποψη ότι ή ήλικια (Ardito καὶ συν. 1980, Waksvik καὶ συν. 1981β) καὶ τό κάπνισμα (Lambert καὶ συν. 1978a, Bala Krishna Murthy 1979, Hopkin καὶ Evans 1979, Hopkin καὶ Evans 1980, Husgafvel-Pursiainen καὶ συν. 1980) αύξάνει τίς AAX. Εἶναι, δημος, άκόμα δυνατό ηνα μέρος άπό τίς AAX πού συμβαίνουν στούς άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα νά μήν άποκαθίσταται καλά έξαιτίας, ζως, τής ίαιμίας και κύτταρα μέ τέτοιες άνταλλαγές τελικά νά χάνονται, μέ συνέπεια νά μελετιοῦνται έκεινα μόνο τά κύτταρα στά δοπια οι AAX έχουν πλήρως άποκαθασθαθεί.

Στήν έργασία αύτή παρατηρήθηκε, ἐπίσης, ποικιλία στίς τιμές AAX άνάμεσα στούς διάφορους άσθενείς, γεγονός πού έχει παρατηρηθεί καὶ άπό ἄλλους έρευνητές άνάμεσα σε άσθενείς μέ έρπητικές λοιμώξεις (Kurvinck καὶ συν. 1978a).

Από τίς συγκρίσεις τῶν εύρημάτων τοῦ θραυσμοῦ και τῶν AAX μεταξύ τῶν διαφόρων όμάδων τής έργασίας αύτής γίνεται φανερό ότι έκεινες οι όμάδες πού έμφανίζουν σχετικά αύξημένο θραυσμό, έμφανίζουν καὶ σχετικά αύξημένες AAX. Μοναδική έξαιρεση άποτελεῖ ή σύγκριση τῶν εύρημάτων τῶν άσθενῶν μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα μέ έκεινα τῶν άσθενῶν μέ δευτεροπαθή πού δείχνει ότι οι άσθενείς μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα ήνω φαίνεται δτι έμφανίζουν ύψηλότερες τιμές θραυσμοῦ ηναντι αύτῶν μέ δευτεροπαθή, άντιθετα έχουν σημαντικά χαμηλότερες AAX. Μέ μία μικρή ἐπιφύλαξη έξαιτίας αύτής τής έξαιρεσης θά μποροῦσε νά λεχθεί και άπό έμας, όπως έχει λεχθεί και άπό ἄλλους έρευνητές (Wolff 1977, Galloway καὶ Wolff 1979) ότι, ἀν καὶ οι βασικοί μηχανισμοί στήν πρόκληση τοῦ θραυσμοῦ και τῶν AAX φαίνεται νά είναι άνεξάρτητοι,

παρόλα αύτά μία κοινή διεργασία στό σχηματισμό τους δέν μπορεῖ νά άποκλειστεῖ.

3. ΒΑΘΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΦΥΤΟΑΙΜΟΣΥΓΚΟΛΗΤΙΝΗ IN VITRO

Ο προσδιορισμός τής άντιδραστικότητας τῶν λεμφοκυττάρων στήν *in vitro* διέγερσή τους μέ φυτοαιμοσυγκολλητίνη έγινε μέ τή μέθοδο τής ένσωμάτωσης τής BrdU στό DNA τῶν λεμφοκυττάρων και τή διαφορετική χρώση τῶν AAX σέ τρεις διαδοχικές διαιρέσεις. Ο προσδιορισμός αύτός χρησιμεύει, όπως προαναφέρθηκε, γιά τήν έκτιμηση τοῦ ρυθμοῦ τής διαιρέσης τῶν λεμφοκυττάρων και; έπομένως, γιά τήν έκτιμηση τής λειτουργικής τους δραστηριότητας καὶ γενικότερα τοῦ βαθμοῦ τής κυτταρικής άνοσίας τοῦ άργανισμοῦ.

Στήν έργασία αύτή βρέθηκε ότι ή άντιδραστικότητα στή φυτοαιμοσυγκολλητίνη *in vitro* τῶν λεμφοκυττάρων τόσο τῶν άσθενῶν μέ πρωτοπαθή όσο και τῶν άσθενῶν μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα είναι σημαντικά μεγαλύτερου βαθμοῦ άπό ότι τῶν μαρτύρων, δεδομένου ότι η μεγαλύτερο ποσοστό τῶν λεμφοκυττάρων τῶν άσθενῶν διαιρέθηκε δύο ή τρεις φορές σέ σχέση μέ τούς μάρτυρες.

Από τά άποτελέσματα, ἐπίσης, προέκυψε ότι ηνω λίγο περισσότερα λεμφοκύτταρα τῶν άσθενῶν μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα διαιρέθηκαν δύο φορές, λιγότερα διαιρέθηκαν τρεις φορές συγκριτικά μέ τά λεμφοκύτταρα τῶν άσθενῶν μέ δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα. Αύτές οι λεπτές διαφορές έγινε δυνατό νά παρατηρηθοῦν χάρη στήν άκριβεια τής μεθόδου πού χρησιμοποιήθηκε γιά τήν έκτιμηση τής άντιδραστικότητας τῶν λεμφοκυττάρων στή φυτοαιμοσυγκολλητίνη. Οι διαφορές αύτές, δημος, είδικά σ' αύτή τήν περίπτωση, είναι δύσκολο νά έρμηνευτοῦν. "Ετοι, έγινε σύγκριση τοῦ άριθμοῦ τῶν κυττάρων πού διαιρέθηκαν περισσότερο άπό μία φορά, δηλαδή τοῦ συνόλου τῶν κυττάρων τής 2ης και 3ης ηλιαίρεσης, ή όποια δέν άφησε άμφιβολία ότι ή άντιδραστικότητα τῶν λεμφοκυττάρων τῶν άσθενῶν μέ πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα

είναι σημαντικά μεγαλύτερου βαθμοῦ ἀπό ό, τι τῶν ἀσθενῶν μέ δευτεροπαθή. "Αν καὶ ὁ τρόπος πού ὀδήγησε σ' αὐτή τὴ διαπίστωση εἶναι σχετικά ἀδρός, δὲν ὑστερεῖ ἔναντι τῶν ἄλλων μεθόδων πού χρησιμεύουν στὴν ἐκτίμηση τῆς ἀντιδραστικότητας τῶν λεμφοκυττάρων ὅπως αὐτῶν τῆς ἐνσωμάτωσης στὰ λεμφοκύτταρα τῆς τριτιούχου (Russell 1974, Berle καὶ Thorsby 1980) ἢ ραδιενεργοῦ ^{14}C (Wilton καὶ συν. 1972) θυμιδίνης.

Ακόμα, ὑπάρχουν ἐνδείξεις ὅτι ἡ ἀντιδραστικότητα στὴ φυτοαιμοσυγκολλητίνη εἶναι μεγαλύτερη ὅταν τὰ ἄτομα νοσοῦν ἀπό δευτεροπαθή ἐρπητική στοματίτιδα ἀπό ό, τι εἶναι ὄρισμένο χρονεκό διάστημα μετά τὴν ἀνάρρωσή τους, δεδομένου ὅτι τὸ ποσοστό τῶν κυττάρων πού διαιρέθηκαν δύο ἢ τρεῖς φορές ἦταν κάπως μεγαλύτερο στὰ ἄτομα ὅταν νοσοῦσαν ἀπό ό, τι ἦταν μετά τὴν ἀνάρρωση.

Εἶναι γνωστό ὅτι ἡ φυτοαιμοσυγκολλητίνη διεγείρει ἐκλεκτικά τὰ T-λεμφοκύτταρα, ἀν καὶ ὅχι ἀποκλειστικά (Janossy καὶ Greaves 1971). Τὰ ἀποτελέσματα τῆς ἐργασίας αὐτῆς, ἐπομένως, δείχνουν ὅτι κατά τὴ διάρκεια τῆς νόσου ὑπάρχει αὐξημένη ἀντιδραστικότητα τῶν T-λεμφοκυττάρων. Ἡ αὐξημένη αὐτή ἀντιδραστικότητα δικαιολογεῖται γιατί εἶναι γενικά ἀποδεχτό ὅτι ἡ κυτταρική ἀνοσία παιζει ρόλο στὴν ἀνάρρωση ἀπό τὶς λοιμώξεις (Rouse καὶ Babiuk 1974). Μέρος, μάλιστα, αὐτοῦ τοῦ ρόλου εἶναι δυνατό νά ἀσκεῖται μέ τὴν παραγωγὴ in vitro μελέτες. "Ετοι, ἔχει βρεθεῖ αὐξημένη λεμφοκυτταρική βλαστογένεση σὲ ἄτομα μέ ύποτροπιάζουσες ἐρπητικές λοιμώξεις (Russell 1974) καὶ εἰδικότερα μέ ύποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα (Steele καὶ συν. 1975) καθώς καὶ ἀνταπόκριση στὸ ἀντιγόνο τοῦ HSV-1 μέ αὐξημένη σύνθεση DNA τῶν T-λεμφοκυττάρων ἀσθενῶν μέ ύποτροπιάζουσα λοιμωζή ἀπό HSV (Ford καὶ Cowans 1969). Πρόσφατα, ἐπίσης, βρέθηκε ὅτι ὅταν τὸ ἀντιγόνο τοῦ HSV-1 προστεθεῖ σὲ καλλιέργεια T-λεμφοκυττάρων ἀτόμων μέ ἴστορικό ύποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα, αὐξάνει τὸ ρυθμό πολλαπλασιασμοῦ τους (Berle καὶ Thorsby 1980). Σὲ ἄλλα, ὅμως, in vitro πειράματα δὲν ἔχει

καὶ, μάλιστα, ἀνταποκρίνεται σὲ βαθμό ἀνάλογο μέ τὴ βαρύτητά της, ὑπάρχει δηλαδή μεγαλύτερη ἀνταπόκριση στὴν πρωτοπαθή καὶ μικρότερη στὴ δευτεροπαθή λοιμωξη.

Τὰ εύρήματα μας βρίσκονται σὲ συμφωνία μέ τὰ εύρήματα τῆς Kurvink (1976), ἡ ὁποία βρῆκε αὐξημένη ἀντιδραστικότητα στὴν PHA λεμφοκυττάρων ἀσθενῶν μέ διάφορες ιογενεῖς λοιμώξεις, μεταξύ τῶν δοπιών καὶ ἀσθενεῖς μέ λοιμώξεις πού εἶχαν προκληθεῖ ἀπό τὸν HSV. Καμία, ὅμως, ἀλλαγή στὴν ἀντιδραστικότητα τῶν λεμφοκυττάρων στὴν PHA δὲν ἔχει βρεθεῖ σὲ ἄτομα μέ ἐρυθρά (Kauffman καὶ συν. 1974) ἢ σὲ παιδιά πού ἐμβολιάστηκαν μέ ἐξασθενημένο ἴο ἐρυθρᾶς (Midulla καὶ συν. 1972). Μειωμένη, ἀντίθετα, ἀντιδραστικότητα ἔχει βρεθεῖ σὲ ἄτομα μέ ιογενεῖς λοιμώξεις τοῦ ἀνωτέρου ἀναπνευστικοῦ συστήματος (Lauteria καὶ συν. 1974). Γιά τὴ λοιμώδη μονοπυρήνωση ἀναφέρεται μειωμένη ἀντιδραστικότητα στὴν PHA τῶν λεμφοκυττάρων τῶν ἀσθενῶν (Rassiga Pidot καὶ συν. 1973) καὶ, ἀκόμα, ὑπαρξη αὐτόλογου τύπου ἀναστολέα τῆς ἀντιδραστικότητας στὸ πλάσμα τέτοιων ἀσθενῶν (Watt καὶ συν. 1977). Ἀντίθετα, παλαιότερα εἶχε ἀναφερθεῖ ἡ ὑπαρξη στὸν ὄρο ἀσθενῶν πού πάσχουν ἀπό λοιμώδη μονοπυρήνωση ἐνός παράγοντα πού προάγει τὸν κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Metcalf καὶ Wahren 1968).

Εύρήματα πού συμφωνοῦν μέ τὰ δικά μας ἔχουν βρεθεῖ καὶ σὲ in vitro μελέτες. "Ετοι, ἔχει βρεθεῖ αὐξημένη λεμφοκυτταρική βλαστογένεση σὲ ἄτομα μέ ύποτροπιάζουσες ἐρπητικές λοιμώξεις (Russell 1974) καὶ εἰδικότερα μέ ύποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα (Steele καὶ συν. 1975) καθώς καὶ ἀνταπόκριση στὸ ἀντιγόνο τοῦ HSV-1 μέ αὐξημένη σύνθεση DNA τῶν T-λεμφοκυττάρων ἀσθενῶν μέ ύποτροπιάζουσα λοιμωζή ἀπό HSV (Ford καὶ Cowans 1969). Πρόσφατα, ἐπίσης, βρέθηκε ὅτι ὅταν τὸ ἀντιγόνο τοῦ HSV-1 προστεθεῖ σὲ καλλιέργεια T-λεμφοκυττάρων ἀτόμων μέ ἴστορικό ύποτροπιάζοντα ἐπιχείλιο ἐρπητα, αὐξάνει τὸ ρυθμό πολλαπλασιασμοῦ τους (Berle καὶ Thorsby 1980). Σὲ ἄλλα, ὅμως, in vitro πειράματα δὲν ἔχει

βρεθεῖ καμιά διαφορά στή λεμφοκυτταρική βλαστογένεση άτόμων με ύποτροπιάζουσες έρπητικές λοιμώξεις σε σχέση με μάρτυρες (Wilton και συν. 1972).

Απ' εύθειας σύγκριση των άποτελεσμάτων τής δικῆς μας έργας με έκεινα των *in vitro* έρευνών δέν μπορεῖ νά γίνεται έξαιτίας των διαφορετικών συνθηκών πού ίσχύουν. Συγκεκριμένα, στή δική μας έργασία τά λεμφοκύτταρα πάρθηκαν άπό άσθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα και καλλιεργήθηκαν μέσα στό δικό τους πλάσμα. Στίς *in vitro* έργασίες πού προαναφέρθηκαν τά λεμφοκύτταρα πού πάρθηκαν άπό τούς δότες είτε καλλιεργήθηκαν μαζί με ίστούς, των όποιων τά κύτταρα ήταν μόνιμα μολυσμένα με HSV-1 (Steele και συν. 1975) είτε στίς κυτταροκαλλιέργειες προστέθηκε τό άντιγόνο τού HSV-1 (Ford και Cowans 1969, Wilton και συν. 1972, Russell 1974, Berle και Thorsby 1980).

Έξαλλου, είναι γνωστό πώς συμπεράσματα πού άντλοῦνται άπό *in vitro* μελέτες άρκετές φορές δέν έπαληθεύονται σε *in vivo* συστήματα.

Τά άντικρουσμένα άποτελέσματα τόσο των *in vitro* όσο και των *in vivo* έρευνών πού προαναφέρθηκαν δείχνουν νά ύπαρχει μία ποικιλία ώς πρός τή διέγερση τής κυτταρικής άνοσίας τού όργανισμού άπέναντι σε διάφορες ή άκομα και στίς ιδιες ιογενείς λοιμώξεις, γεγονός πού πρόσεξαν καί άλλοι έρευνητές (Kurvink 1976). Αύτό είναι δυνατό νά θεωρείται σε διαφορετικές κάθε φορά άλληλεπιδράσεις ιού-ξενιστή. Γιά νά έχαχθοῦν, δμως, άσφαλή συμπεράσματα σχετικά με τυχόν διέγερση ή καταστολή τής κυτταρικής άνοσίας τού όργανισμού κατά τή διάρκεια τής προσβολής του άπό διάφορες ιογενείς νόσους και κατά συνέπεια συμπεράσματα σχετικά με τό ρόλο της στήν πορεία τής λοιμώξης είναι άπαραίτητο νά διεξαχθοῦν άρκετές μεθοδικές έργασίες πού νά χρησιμοποιοῦν ώς ύλικό λεμφοκύτταρα τέτοιων άσθενών.

VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τά εύρήματα τής κυτταρογενετικής αύτης μελέτης τών λεμφοκυττάρων τού αίματος άσθενών με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα βγαίνουν τά άκολουθα συμπεράσματα :

1. Οι άσθενείς πού πάσχουν άπό πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα έμφανίζουν αύξημένες τυπικές βλάβες στά χρωμοσώματα των λεμφοκυττάρων τού αίματος, όπως καταδείχτηκε άπό τή μελέτη τού φαινομένου τού θραυσμού.
2. Οι άσθενείς πού πάσχουν άπό δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα έμφανίζουν αύξηση και σε άποκαταστημένες βλάβες τού DNA στά χρωμοσώματα των λεμφοκυττάρων τού αίματος, όπως έδειξε ο ζλεγχος των άνταλλαγών μεταξύ των άδελφων χρωματίδων.
3. Οι άσθενείς πού πάσχουν άπό πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή έρπητική στοματίτιδα έμφανίζουν αύξηση τού ρυθμού διαίρεσης των λεμφοκυττάρων τού αίματος πού ύποδηλώνει δραστηριοποίηση τού κυτταρικού σκέλους τής άνοσίας τους, όπως φάνηκε άπό τή μελέτη τής *in vitro* άντιδραστικότητας των λεμφοκυττάρων στή φυτοαιμοσυγκολλητίνη. Η δραστηριοποίηση αύτή βρίσκεται σε σχέση άναλογη με τήν ένταση τής νόσου και συγκεκριμένα είναι μεγαλύτερη στούς άσθενείς με πρωτοπαθή έρπητική στοματίτιδα άπό δτι σε έκεινους με δευτεροπαθή.

SUMMARY**CYTOGENETIC STUDIES IN HERPETIC STOMATITIS***by**Flora Zervou-Valvi, D.D.S.*

The breakage, the sister chromatid exchange (SCE) rate and the response to phytohaemagglutinin (PHA) *in vitro* of the peripheral blood lymphocytes were estimated in 9 patients with primary herpetic stomatitis (PHS) and 12 patients with secondary herpetic stomatitis (SHS) in comparison with 12 sex and age matched controls.

For breakage detection the donors' peripheral blood lymphocytes were cultured using the conventional short-term culture macromethod for chromosome analysis. Air-dried metaphase preparations were made on slides and stained with Giemsa. Scoring of chromosome and chromatid gaps, breaks and minutes was made on 50 suitable metaphases.

For SCE detection and lymphocyte responsiveness to PHA, the donors' peripheral lymphocytes were cultured in the presence of 10^{-4} MBrdU for 72 hours in total darkness. Metaphase preparations on slides were made by using the conventional methods. The Giemsa technique of Korenberg and Freedlander (1974) was used for the detection of the differential staining of the sister chromatids. Scoring of the SCE, wherever it was possible, was made in 25 mitoses of the second cell division cycle exhibiting differentially stained sister chromatids. Determination of the *in vitro* response to PHA was based on the proportions of the first, second and third cycle lymphocytes.

From this study the following conclusions were drawn:

1. Breakage of chromosomes.

The breakage of chromosomes is more frequent in patients

with primary or secondary herpetic stomatitis.

(Mean frequency of breakage : PHS patients 23%, SHS patients 20.25%, controls 4.2%).

Comparison of the means : PHS patients-controls $p=0.0002$, SHS patients-controls $p=0.0003$).

2. Sister chromatid exchanges.

SCE rate is increased in patients with secondary herpetic stomatitis.

(Means of SCE/46 chromosomes : PHS patients 12.131, SHS patients 16.564, controls 11.367.

Comparison of the means : PHS patients-controls $p=0.184$, SHS patients-controls $p<0.001$).

3. Response to PHA in vitro of the lymphocytes.

The in vitro reactivity to PHA of peripheral lymphocytes of patients with primary or secondary herpetic stomatitis is more stimulated in comparison with the controls. This reactivity is greater in patients with primary herpetic stomatitis than in patients with secondary herpetic stomatitis.

(Means of proportions of cells in the 1st, 2nd and 3rd cycle respectively : PHS patients 22.000, 73.666, 4.333, SHS patients 32.777, 52.555, 14.666, controls 50.909, 43.727, 5.363.

Comparison of the means :

1st Division : PHS patients-controls $p=0.0192$, SHS patients-controls $p=0.040$, PHS patients-SHS patients $p=0.040$

2nd Division : PHS patients-controls $p=0.030$, SHS patients-controls $p=0.090$, PHS patients-SHS patients $p=0.091$

3rd Division : PHS patients-controls $p=0.384$, SHS patients-controls $p=0.010$, PHS patients-SHS patients $p=0.050$.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αγγελόπουλος ΑΠ (1976) 'Επίτομη Παθολογία του Στόματος.' Ιατρικές έκδόσεις Λίτσας, Αθήναι.
- Albrecht T, Nachtigal M, St Jeor SC, Rapp F (1976) Induction of cellular DNA synthesis and increased mitotic activity in Syrian hamster embryo cells abortively infected with human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 30:167-177.
- Amarose AP, Schuster CR (1971) Chromosomal analysis of bone marrow and peripheral blood in subjects with a history of illicit drug use. *Arch gen Psychiat* 25:181-186.
- Anderson D, Richardson CR, Purchase IFH, Evans HJ, O'Riordan ML (1981) Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers : comparison of the standard technique with the sister-chromatid exchange technique. *Mutat Res* 83:137-144.
- Anderson D, Richardson CR, Weight TM, Purchase IFH, Adams WGF (1980) Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers. Results from analysis 18 and 42 months after an initial sampling. *Mutat Res* 79:151-162.
- Ardito G, Lamberti L, Ansaldi E, Ponzetto P (1980) Sister chromatid exchanges in cigarette smoking human females and their newborns. *Mutat Res* 78:209-212.
- Aula P (1963) Chromosome breaks in leukocytes of chicken pox patients. *Hereditas* 49:451-453.
- Aula P (1965) Virus associated chromosome breakage. A cytogenetic study of chickenpox, measles and mumps patients and of cell cultures infected with measles virus. *Ann Acad Sci Fenn, Ser A, IV, Biol* 89:1-78.
- Awa AA (1974) Cytogenetic and oncogenic effects of the ionizing radiation of the atomic bombs. In : German J (Ed) *Chromosomes and Cancer*, J.Wiley and Sons, New York.
- Aya T, Makino S, Yamada M (1967) Chromosome aberrations induced in cultured human leukocytes by herpes simplex virus infection. *Proc Jap Acad* 43:239-244.
- Bala Krishna Murthy P (1979) Frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers. *Hum Genet* 52:343-345.
- Bastian FO, Rabson AS, Yee CL, Tralka TS (1972) Herpesvirus hominis : isolation from human trigeminal ganglion. *Science* 178:306-307.
- Bazopoulou-Kyrkanidou E (1977) Cytogenetic studies in multiple

- nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltzsyndrome). M Sc Thesis, University of Minnesota.
- Benyesh-Melnick M, Stich HF, Rapp F, Hsu TC (1964) Viruses and mammalian chromosomes. III. Effect of herpes zoster virus on human embryonal lung cultures. Proc Soc Exp Biol Med 117:546-549.
- Berle EJ, Thorsby E (1980) Human T cell response to herpes simplex virus antigen in vitro. Acta path microbiol scand Sect C 88:31-37.
- Beswick TSL (1979) A brief history of the herpesvirus group (herpesviridae) 'Ιατρο Έμπο Ενδιάμεση' 13:297-305.
- Biegeleisen K, Rush MG (1976) Association of herpes simplex virus type I DNA with host chromosomal DNA during productive infection. Virology 69:246-257.
- Boiron M, Tanzer J, Thomas M, Hampe A (1966) Early diffuse chromosome alterations in monkey kidney cells infected in vitro with herpes simplex virus. Nature 209:737-738.
- Brown RL, Crossen PE (1976) Increased incidence of sister chromatid exchanges in Rauscher leukaemia virus infected mouse embryo fibroblasts. Exp cell res 103:418-420.
- Burgdorf W, Kurvink K, Cervenka J (1977) Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. Hum Genet 36:69-72.
- Burket LW (1971) Oral Medicine, Diagnosis and Treatment, 6th ed, JB Lippincott Co, Philadelphia.
- Burns JC, Richmond Va (1980) Diagnostic methods for herpes simplex infection : A review. Oral Surg 50:346-349.
- Caron GA (1980) Carcinoma at the site of herpes simplex infection (letter). JAMA 243:2396.
- Carrano AV, Tompson LH, Lind PA, Minkler JL (1978) Sister chromatid exchanges as an indicator of mutagenesis. Nature 271: 551-553.
- Carritt B, Goldfarb P (1976) A human chromosomal determinant for susceptibility to herpes simplex virus. Nature 264:556-558.
- Catalona WJ, Sample WF, Chretien PB (1973) Lymphocyte reactivity in cancer patients : Correlation with tumor histology and clinical stage. Cancer 31:65+71.
- Cervenka J, Koulisher L, Gorlin RJ (1973) Chromosomes in human cancer. Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA.
- Chaganti RSK, Schonberg S, German J (1974) A many fold increase in sister chromatid exchange in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc Nat Acad Sci USA 71:4508-4512.
- Chatterjee M, Barlow IJ, Allen HJ, Chung US, Piver MS (1975) Lymphocyte response to autologous tumor antigen(s) and phytohaemagglutinating in ovarian cancer patients. Cancer 36:956-962.
- Chun T, Alexander DS, Bryans AM, Haust MD (1966) Chromosomal

- studies in children with mumps, chicken pox, measles and measles vaccination. Can Med Assoc J 94:126-129.
- Cook ML, Stevens JG (1973) Pathogenesis of herpetic neuritis and ganglionitis in mice : evidence for intra-axonal transport of infection. Infect Immun. 7:272-288.
- Cook ML, Stevens JG (1976) Latent herpetic infections following experimentalviraemia. J gen Virol 31:75-80.
- Crossen PE, Morgan WG (1977a) Analysis of human lymphocyte cell cycle time in culture measured by sister chromatid differential staining. Exp Cell Res 104:453-457.
- Crossen PE, Morgan WF (1977B) Proliferation of PHA- and PWM-stimulated lymphocytes measured by sister chromatid differential staining. Cell Immunol 32:432-438.
- Crossen PE, Morgan WF (1980) Sister chromatid exchange in cigarette smokers. Hum Genet 53:425-426.
- Dales S, Silverberg H (1969) Viropexis of herpes simplex virus by HeLa cells. Virology 37:475-480.
- De Grouchy J, Tudela V, Feingold J (1967) Etudes cytogenétiques in vivo et in vitro après infections virales et après vaccination anti-amarile. Pathol Biol 15:879-885.
- Demidova SA, Stonova NS, Selezniova TG, Gavrilov VI (1968) Morphological and cytogenetical studies of the effect of the cytomegalovirus in cultures of human cells. Genetika 4:126-132.
- Donner L, Gonczol E (1971) The influence of inhibitors of macromolecular synthesis on capacity of herpes simplex virus to induce chromosomal damage. J Gen Virol 10:243-250.
- Ducos J, Miqnera J, Colombies P, Kessons A, Pujoulet W (1970) Lymphocyte response to PHA in patients with lung cancer. Lancet 7:1111-1112.
- Duff R, Rapp F (1971a) Oncogenic transformation of hamster cells after exposure to herpes simplex virus type 2. Nature (New Biol) 233:48-50.
- Duff R, Rapp F (1971B) Properties of hamster embryo fibroblasts transformed in vitro after exposure to ultraviolet-irradiated herpes simplex virus type 2. J Virol 8:469-477.
- Duff R, Rapp F (1973) Oncogenic transformation of hamster embryo cells after exposure to inactivated herpes simplex virus type 1. J Virol 12:209-217.
- Dutrillaux B, Fosse AM, Prieur M, Lejeune J (1974) Analyse des échanges de chromatides dans les cellules somatiques humaines (traitement au BrdU et fluorescence bicolore par l'acridine orange). Chromosoma 48:327-340.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YH (1964) Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1:702-703.
- Evans HJ, Court Brown WM, McLean AS (Eds)(1967) Human Radiation Cytogenetics, North Holland Publishing Co, Amsterdam.

- Felber TD, Smith EB, Knox JM, Wallis C, Melnick JL (1973) Photodynamic inactivation of herpes simplex : Report of a clinical trial. *JAMA* 223:289-292.
- Fletcher RD, Guggenheim J, Sumney D, Platt D (1975) Herpes simplex virus type 1 replication in a gingival cell line. *J Dent Res* 54:441-443.
- Ford WL, Cowans JL (1969) The traffic of lymphocytes. *Seminars Hemat* 6:67-83.
- Forni A, Pacifico E, Limonta A (1971) Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Arch Environ Health* 22:373-378.
- Fredga K, Reitalu J, Berlin M (1979) Chromosome studies in workers exposed to benzene. In : Berg K (Ed) *Genetic damage in man caused by environmental agents*, Academic Press, New York.
- Funes-Cravioto F, Kolmodin-Hedman B, Lindsten J, Nordenskjöld M, Zapata-Gayon C, Lambert B, Norberg E, Olin R, Swansson A (1977) Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet* 2: 322-325.
- Galloway SM, Evans HJ (1975) Sister chromatid exchange in human chromosomes from normal individuals and patients with ataxia telangiectasia. *Cytogenet Cell Genet* 15:17-29.
- Galloway SM, Wolff S (1979) The relation between chemically induced sister chromatid exchanges and chromatid breakage. *Mutat Res* 61:297-307.
- Garrioch DB, Good RA, Gatti RA (1970) Lymphocyte response to PHA in patients with non-lymphoid tumours. *Lancet* 1:618.
- Geder L, Lausch R, O'Neill F, Rapp F (1976) Oncogenic transformation of human embryo lung cells by human cytomegalovirus. *Science* 192:1134-1137.
- Gerald PS, Bruns GA (1978) Genetic determinants of viral susceptibility. *Birth Defects* 14:1-7.
- Gerber P, Whang-Peng J, Monroe JH (1969) Transformation and chromosome changes induced by Epstein-Barr virus in normal human leukocyte cultures. *Proc Natl Acad Sci* 63:740-747.
- German J (1972) Genes which increase chromosomal instability in somatic cells and predispose to cancer. *Prog Med Genet* 8:61-101.
- German J, Archibald R, Bloom D (1965) Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of men. *Science* 148:506-507.
- German J, Gilleran T, La Rock J, Regan JD (1970) Mutant clones amid normal cells in cultures of xeroderma pigmentosum cells. *Amer J Hum Genet* 22:10a.
- Glaser R, Geder L, Jeor S St, Michelson-Fiske S, Haguenauf F (1977) Partial characterization of a Herpes-type virus (KSV) derived from Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 59:55-60.

- Gorshunova LP, Mikhailova GR (1976) Investigation of the effect of viral vaccines on animal bone marrow cell chromosomes. *Vopr Virusol* 5:521-526.
- Greenberg MS, Brightman VJ, Ship II (1961) Clinical and laboratory differential of recurrent intraoral herpes simplex virus infections following fever. *J Dent Res* 48:385-391.
- Gresser I, Tovey MG, Bandu ME, Maury C, Brouty-Boyce D (1976) Role of interferon in the pathogenesis of virus diseases in mice as demonstrated by the use of anti-interferon serum. II. Studies with herpes simplex, Moloney sarcoma, vesicular stomatitis, Newcastle disease, and influenza viruses. *J Exp Med* 144:1316-1323.
- Gripenberg U (1965) Chromosome studies on some virus infections. *Hereditas* 54:1-8.
- Hampar B, Ellison SA (1961) Chromosomal aberrations induced by an animal virus. *Nature* 192:145-147.
- Hampar B, Ellison SA (1963) Cellular alterations in the M.C.H. line of Chinese hamster cells following infection with herpes simplex virus. *Proc Natl Acad Sci US* 49:474-480.
- Hansteen K, Hallestad L, Thiss-Evensen E, Heldaeus SS (1973) Effects of vinyl-chloride in man. A cytogenetic follow-up study. *Mutat Res* 51:271-278.
- Harnden DG (1964) Cytogenetic studies on patients with virus infections and subjects vaccinated against yellow fever. *Am J Hum Genet* 16:204-213.
- Harnden DG (1974) Viruses, chromosomes and tumors : the interaction between viruses and chromosomes. In : German J (Ed) *Chromosomes and Cancer*, Wiley, New York.
- Hecht F, Koler RD, Rigas DA, Dahnke GS, Case MP, Tisdale W, Miller W (1966) Leukemia and lymphocytes in ataxia telangiectasia. *Lancet* 2:1193.
- Heineman HS, Greenberg MS (1980) Cell-protective effect of human saliva specific for herpes simplex virus. *Archs Oral Biol* 25: 257-261.
- Henle W, Diehl V, Kohn G, Zur Hausen H, Henle G (1967) Herpes-type virus and chromosome marker in normal leukocytes after growth with irradiated Burkitt cells. *Science* 157:1064-1065.
- Henle W, Henle G, Ho HC, Burton P, Cachin Y, Clifford P, De Schryver A, De The G, Diehl V, Klein G (1970) Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms, and control groups. *J Nat Cancer Inst* 44:225-231.
- Hicks ML, Terezhalmay GT (1979) *Herpesvirus hominis* type 1 : A summary of structure, composition, growth cycle, and cytopathogenic effects. *Oral Surg* 48:311-318.
- Ho M (1973) Animal viruses and interferon formation. In : Finter NB (Ed) *Interferons and interferon inducers*, London : North-Holland.
- Högstedt B, Gullberg B, Mark-Vendel E, Mitelman F, Skerfving S (1981) Micronuclei and chromosome aberrations in bone marrow cells and lymphocytes of humans exposed mainly to petroleum vapors. *Hereditas* 94:179-187.

- Hollander DH, Tockman MS, Liang YW, Brogaonkar DS, Frost JK (1978) Sister chromatid exchanges in the peripheral blood of cigarette smokers and in lung cancer patients and the effect of chemotherapy. *Hum Genet* 44:165-171.
- Hopkin JM, Evans HJ (1979) Cigarette smoke condensates damage DNA in human lymphocytes. *Nature* 279:241-242.
- Hopkin JM, Evans HJ (1980) Cigarette smoke induced DNA damage and lung cancer risks. *Nature (London)* 253:388-390.
- Husgafvel-Pursiainen K, Mäki-Paakkanen J, Norppa H, Sorsa M (1980) Smoking and sister chromatid exchange. *Hereditas (Lund)* 92:247-250.
- An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) (1978) Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. *Cytogenet Cell Genet* 21(6)
- Janossy G, Greaves MF (1971) Lymphocyte activation. I. Response of T and B lymphocytes to phytomitogens. *Clin Exp Immunol* 9:483-489.
- Jarratt M, Smith R, Knox JM (1979) Therapy of herpes simplex infection. *Int J Dermatol* 18:357-361.
- Joncas JH (1979) Persistence, reactivation, and cell transformation by human herpesviruses: herpes simplex 1,2(HSV-1,HSV-2), cytomegalovirus (CMV), Varicella-zoster (VZV), Epstein-Barr virus (EBV). *Can J Microbiol* 25:254-260.
- Καπετανάκης Ι (1971) Δερματολογία-Αφροδισιολογία. Παρισιάνος, Αθήνα.
- Kato H (1973) Induction of sister chromatid exchanges by UV light and its inhibition by caffeine. *Exp Cell Res* 82:383-390.
- Kato H (1974) Spontaneous sister chromatid exchanges detected by a BrdU labelling method. *Nature* 251:70-72.
- Kauffman CA, Phair JP, Linnemann CC, Schiff GM (1974) Cell mediated immunity in humans during viral infection. I. Effect of rubella on dermal hypersensitivity, phytohemagglutinin response and T lymphocyte numbers. *Infect Immun* 10:212-215.
- Kihlman BA, Nichols WW, Levan A (1963) The effect of deoxyadenosine and cytosine arabinoside on the chromosomes of human leukocytes in vitro. *Hereditas* 50:139-143.
- Kirchner H, Kleinicke C, Northoff H (1977) Replication of herpes simplex virus in human peripheral T-lymphocytes. *J Gen Virol* 37:647-649.
- Kirchner H, Schwenteck M, Northoff H, Schöpf E (1978) Defective in vitro lymphoproliferative responses to herpes simplex virus in patients with frequently recurring herpes infections during the disease-free interval. *Clin Immunol Immunopathol* 11:267-274.
- Kitces EN, Payne WJ Jr, Morahan PS, Tew JG, Murray BK (1978) Herpes simplex virus vaccine: protection from stomatitis, ganglionitis, encephalitis and latency. *IARC Sci Publ(24 Pt 2):1027-1032.*

- Klein G (1972) Herpesviruses and oncogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA* 69:1056-1064.
- Knuutila S, Laasonen M, Siimes M, Simell O (1977) Chromosomal abnormalities in bone-marrow-cells and in cultured lymphocytes in a variety of human viral infections. *Hereditas* 85:250-254.
- Korenberg J, Freedlander EF (1974) Giemsa technique for the detection of sister chromatid exchanges. *Chromosoma* 48:355-360.
- Κοτταρίδης ΣΔ (1981) Αντι-τικά φάρμακα και ίώσεις στόν ανθρώπο. *'Ιατρική* 40:365-372.
- Κοτταρίδης ΣΔ (1982) Προσωπική έπικοινωνία.
- Kurvink KDA (1976) Sister chromatid differential (SCD) staining and sister chromatid exchange (SCE) in human cells. *Ph D Thesis, University of Minnesota.*
- Kurvink K, Bloomfield CD, Cervenka J (1978a) Sister chromatid exchange in patients with viral disease. *Exp Cell Res* 113: 450-453.
- Kurvink K, Bloomfield CD, Keenan KM, Levitt S, Cervenka J (1978 β) Sister chromatid exchange in lymphocytes from patients with malignant lymphoma. *Hum Genet* 44:137-144.
- Lambert B, Lindblad A, Nordenskjold M, Werelius B (1978a) Increased frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers. *Hereditas* 88:147-149.
- Lambert B, Ringborg U, Harper E, Lindblad A (1978β) Sister chromatid exchanges in lymphocyte culture of patients receiving chemotherapy for malignant disorders. *Cancer Treat Rep* 62:1413 -1419.
- Lambert B, Ringborg U, Lindblad A (1979) Prolonged increase of sister chromatid exchanges in lymphocytes of melanoma patients after CCNU treatment. *Mutat Res* 59:295-300.
- Lander I, Bone G (1973) Lymphocyte transformation in large bowel cancer. *Br J Cancer* 27:409-413.
- Latt SA (1974) Sister chromatid exchanges indices of human chromosome damage and repair detection by fluorescence and induction by mitomycin C. *Proc Nat Acad Sci USA* 71:3162-3166.
- Lauteria S, Dantzler GB, Ganguly R, Cusumano CL, Waldman RH (1974) Suppression of cell mediated immunity by influenza virus infection in humans and in vitro. *Clin Res* 22:29a
- Lehman EL (1974) Nonparametrics : Statistical methods based on ranks. McGraw-Hill Co.
- Levitt J, Becker Y (1967) The effect of cytosine arabinoside on the replication of herpes simplex virus. *Virology* 31:129-134.
- Littlefield LG, Coh K-O (1973) Cytogenetic studies in control men and women. I. Variations in aberration frequencies in 29,709 metaphases from 305 cultures obtained over a three-year period. *Cytogenet Cell Genet* 12:17-34.
- Lodmell D, Niwa A, Hayashi K, Notkins AL (1973) Prevention of cell-to-cell spread of herpes simplex virus by leukocytes. *J Exp Med* 137:706-720.

- Lubs HA, Samuelson J (1967) Chromosome abnormalities in lymphocytes from normal human subjects. *Cytogenetics* 6:402-411.
- Maio JJ (1971) DNA strand reassociation and polyribonucleotide binding in the African green monkey, *Cercopithecus aethiops*. *J Mol Biol* 56:579-595.
- Makino S (1975) Virus infected subjects. *Virus infection*. In: *Human Chromosomes*, North-Holland, Amsterdam.
- Makino S, Aya T (1968) Cytogenetic studies in leukocyte cultures from patients with some viral diseases and in those infected with HSV. *Cytologica* 33:370-396.
- Mazzone HM, Yerganian G (1963) Gross and chromosomal cytology of virus infected Chinese hamster cells. *Exp Cell Res* 30:591-592.
- Medak H, McGrew EA, Cohen L, Tiecke R (1971) Cytopathologic study as an aid to the diagnosis of vesicular dermatoses. *Oral Surg* 32:204-220.
- Meister F Jr, Lommel TJ, Friedman HI (1979) Primary herpetic gingivostomatitis accompanying lesions on fingers: report of case. *J Oral Surg* 37:508-510.
- Metcalf D, Wahren B (1968) Bone marrow colony-stimulating activity of sera in infectious mononucleosis. *Brit Med J* 3:99-101.
- Meyers RL, Pettit T (1973) The pathogenesis of corneal inflammation due to herpes simplex virus. *J Immunol* 111:1031-1042.
- Midulla M, Businco L, Moschini L (1972) Some effects of rubella vaccination on immunologic responsiveness. *Acta Paediat Scand* 61:609-611.
- Mitelman F, Wadstein J (1978) Chromosome aberrations in chronic alcoholics (letter). *Lancet* 1:216.
- Møller-Larsen A, Haahr S, Black FT (1978) Cellular and humoral immune responses to herpes simplex virus during and after primary gingivostomatitis. *Infect Immun* 22:445-451.
- Morgan WF, Crossen PE (1977) The incidence of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 42:305-311.
- Morgan C, Rose HM, Mednis B (1968) Electron microscopy of herpes simplex virus. I. Entry. *J Virol* 2:507-516.
- Μπαζούλου-Κυρκανίδη Ε (1981) Κυτταρογενετική μελέτη στόν καρκίνο τοῦ στόματος (άδρες μεταβολές τοῦ καρυοτύπου τῶν νεοπλασμάτικῶν κυττάρων-άνταλλαγές ἀδελφῶν χρωματίδων καὶ ἀντίδραση στή φυτοαιμοσυγκολλήτην τῶν λεμφοκυττάρων τοῦ ζενιστῆ). Διατριβή 'Υφηγεσίας', Αθήνα.
- Μπαρτζώκας ΧΑ (1979) Η ἐργαστηριακή διάγνωσις τῶν ἔρπητοιώσεων. *Ιατρ Έπειθ Έν Δυναμ* 13:385-392.
- Μυλωνά-Χατζιώτη Α (1978) Η πρωτοπαθής ἔρπητική ούλοστοματίτις στά ματιδά. *ΕΑΑ Στου Χρον* 22:18-23.
- Musilova J, Michalova K, Urban J (1979) Sister-chromatid exchanges and chromosomal breakage in patients treated with cytostatics. *Mutat Res* 69:289-294.
- Myers MG, Oxman MN, Clark JE, Arndt KA (1975) Failure of neutral red photodynamic inactivation in recurrent herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 293:945-949.
- Nachtigal M, Li JLH (1980) Effect of six herpes simplex virus isolates on chromosomes of rabbit and hamster cell cultures. *Intervirology* 13:83-86.

- Nachtigal M, Nachtigal S (1978) Interactions between human herpesviruses and host cell chromosomes. *Arch Roum Path Exp Microbiol* 37:223-249.
- Nahmias AJ, Roizman B (1973) Infection with herpes simplex viruses 1 and 2. *N Engl J Med* 289:781-789.
- Naib ZM, Nahmias AJ, Josey WE (1966) Cytology and histopathology of cervical herpes simplex infection. *Cancer* 19:1026-1031.
- Naraqi S, Jackson GG, Jonasson OM (1976) Viraemia with herpes simplex type 1 in adults. *Ann Int Med* 85:165-169.
- Nichols WW, Heneen WK (1964) Chromosomal effects of arabinosylcytosine in a human diploid cell strain. *Hereditas* 52:402-410.
- Notter MFD, Docherty JJ (1976) Comparative diagnostic aspects of herpes simplex virus tumor-associated antigens. *J Natl Cancer Inst* 57:483-488.
- Nowell PC (1960) Phyhaemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res* 20:462-466.
- Obe G, Herha J (1975) Chromosomal damage in chronic alcohol users. *Humangenetik* 29:191-200.
- O'Neill FJ, Miles CP (1969) Chromosome changes in human cells induced by herpes simplex, types 1 and 2. *Nature* 223:851-852.
- O'Neill FJ, Rapp F (1971a) Synergistic effect of herpes simplex virus and cytosine arabinoside on human chromosomes. *J Virol* 7:692-695.
- O'Neill FJ, Rapp F (1971b) Early events required for induction of chromosome abnormalities in human cells by herpes simplex virus. *Virology* 44:544-553.
- Openshaw H, Puga A, Notkins AL (1979) Herpes simplex virus infection in sensory ganglia: immune control, latency and reactivation. *Fed Proc* 38:2660-2664.
- Παπανεαργύρου Σ, Καπετανάκης Ι (1979) Δερματικά λοιμώξεις ἐκ τοῦ ιοῦ τοῦ ἀπλοῦ ἔρπητος. *Ιατρ Έπειθ Έν Δυν* 13:315-319.
- Παπαναγιώτου Ι (1976) *Ιατρική Μικροβιολογία καὶ Ανοσοβιολογία*. Τόμος Α', 4η "Εκδοση, Θεσ/νίκη.
- Parker R, Alexander S, Shaheen OH, Parkes P (1975) On the immunology of head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 89:687-695.
- Pedersen C, Oláh E, Merrild U (1979) Sister chromatid exchanges in cultured peripheral lymphocytes from twins. *Hum Genet* 52: 281-294.
- Perry P, Evans HJ (1975) Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchanges. *Nature* 258:121-125.
- Perry P, Wolff S (1974) New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids. *Nature* 251:156-158.
- Pisciotta AV, Westing DN, Deprey C, Walsh B (1967) Mitogenic effect of PHA at different ages. *Nature* 215:193-194.
- Priest JH (1977) *Medical Cytogenetics and Cell Culture*, 2nd Ed, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Prusoff WH (1967) Recent advances in chemotherapy of viral diseases. *Pharmacol Rev* 19:209-250.

- Rajčáni J, Čiampor F (1978) Experimental pathogenesis of non-lethal herpesvirus infection and the establishment of latency. *Acta Virol* 22:278-286.
- Raposa T (1978) Sister chromatid exchange studies for monitoring DNA damage and repair capacity after cytostatics in vitro and in lymphocytes of leukaemic patients under cytostatic therapy. *Mutat Res* 57:241-251.
- Rapp F, Hsu TC (1965) Viruses and mammalian chromosomes. IV. Replication of herpes simplex virus in diploid Chinese hamster cells. *Virology* 25:401-411.
- Rapp F, Li HH, Jerkofsky M (1973) Transformation of mammalian cells by DNA-containing viruses following photodynamic inactivation. *Virology* 55:339-346.
- Rasmussen L, Merigan TC (1978) Role of T-lymphocytes in cellular immune responses during herpes simplex virus infection in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:3957-3961.
- Rassiga Pidot AL, Maurer LH, McIntyre OR (1973) Leukocyte interferon production, RNA synthesis, and PHA response in patients with infectious mononucleosis. *Blood* 42:175-185.
- Rawls WE, Adam E, Melnick JL (1973) An analysis of seroepidemiological studies of herpes virus type 2 and carcinoma of the cervix. *Cancer Res* 33:1477-1482.
- Rawls WE, Iwamoto K, Adam E (1970) Measurement of antibodies to herpesvirus types 1 and 2 in human sera. *J Immun* 104:599-606.
- Rieger R, Michaelis A, Green MM (1976) Glossary of Genetics and Cytogenetics, 4th Edition, Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag.
- Roizman B, Aurelian L, Roane PR Jr (1963) The multiplication of herpes simplex virus : the programming of viral DNA duplication in HEp-2 cells. *Virology* 21:482-498.
- Rosenberg GL, Farber PA, Notkins AL (1972) In vitro stimulation of sensitized lymphocytes by herpes simplex virus and vaccinia virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 69:756-760.
- Rosenberg GL, Notkins AL (1974) Induction of cellular immunity to herpes simplex virus: relationship to the humoral immune response. *J Immun* 112:1019-1025.
- Rouse BT, Babiuk LA (1974) Host defense mechanisms against infectious bovine rhinotracheitis virus: in vitro stimulation of sensitized lymphocytes by virus antigen. *Infect Immun* 10:681-687.
- Rouse BT, Babiuk LA (1975) Host defense mechanisms against infectious bovine rhinotracheitis virus. II. Inhibition of viral plaque formation by immune peripheral blood lymphocytes. *Cell Immun* 17:43-56.
- Rouse BT, Babiuk LA (1978) Mechanisms of recovery from herpesvirus infections - A review. *Can J Comp Med* 42:414-427.
- Rowe NH (1982) Εργασία για την επιλογή των αντιδράσεων.
- Rowe NH, Brooks SL, Young SK, Spencer J, Petrick TJ, Buchanan RA, Drach JC, Shipman C (1979) A clinical trial of topically applied 3 percent vidarabine against recurrent herpes labialis. *Oral Surg* 47:142-147.

- Russel AS (1974) Cell-mediated immunity to herpes simplex virus in man. *J Infect Dis* 129:142-146.
- Sablina OV, Bocharov EF (1968) Chromosomal aberrations in the HeLa and Hep-2 tissue culture cells induced by herpes simplex virus. *Genetika* 4:128-134.
- Sakaguchi K, Tomiyama S, Okuda M (1979) Immunological reactivity of patients with malignant tumors of the head and neck. Part 3:PHA-induced lymphocyte transformation test. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 82:1372-1380.
- Schneider EL, Tice RR, Kram D (1978) Bromodeoxyuridine differential chromatid staining technique : a new approach to examining sister chromatid exchange and cell replication kinetics. *Methods Cell Biol* 20:379-409.
- Schroeder TM, Auschütz F, Knopp A (1964) Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathia. *Humangenetik* 1: 194-196.
- Schwartz J, Elizan TS (1975) Herpes simplex virus encephalitis in suckling mice; ultrastructural studies of virus replication. *J Neuropathol Exp Neurol* 34:359-368.
- Shafer W, Hine M, Levy B (1974) A textbook of Oral Pathology. 3rd Ed, WB Saunders Co, Philadelphia-London-Toronto.
- Shaw MW (1970) Human chromosome damage by chemical agents. *Ann Rev Med* 21:409-432.
- Shillitoe EJ, Silverman S (1979) Oral cancer and herpes simplex- A review. *Oral Surg* 48:216-224.
- Shillitoe EJ, Wilton JMA, Lehner T (1978) Sequential changes in cell-mediated immune responses to herpes simplex virus following primary herpetic infection in man. *IARC Sci Publ* (24 Pt 2):753-758.
- Ship II, Miller MF, Ram C (1977) A retrospective study of recurrent herpes labialis (RHL) in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg* 44:723-730.
- Shiraishi X, Freeman AI, Sandberg AA (1976) Increased sister chromatid exchange in bone marrow and blood cells from Bloom's syndrome. *Cytogenet Cell Genet* 17:162-173.
- Shiraishi X, Sandberg AA (1980) Sister chromatid exchange in human chromosomes, including observations in neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1:363-380.
- Siegel S (1956) Nonparametric statistics for the behavioral sciences, McGraw-Hill Co.
- Smith EB (1976) Management of herpes simplex infections of the skin. *JAMA* 235:1731-1733.
- Smith JC, Cowling DC, Barker CR (1972) Response of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia to plant mitogens. *Lancet* 1:229-233.
- Smith JD, Harven E de (1974) Herpes simplex virus and human cytomegalovirus replication in WI-38 Cells: An ultrastructural study of viral penetration. *J Virol* 14:945-956.
- Steele RW, Vincent MM, Hensen SA, Fuccillo DA, Chapa IA, Canales L (1975) Cellular immune responses to herpes simplex virus type

- 1 in recurrent herpes labialis: in vitro blastogenesis and cytotoxicity to infected cell lines. *J Infect Dis* 131:528-534.
- Stetka DG, Wolff S (1976) Sister-chromatid exchange as an assay for genetic damage induced by mutagen-carcinogens. I. In vivo test for compounds requiring metabolic activation. *Mutat Res* 41:333-342.
- Stevens JG, Nesburn AB, Cook ML (1972) Maintenance of latent herpetic infection: an apparent role for antiviral IgG. *J Immunol* 113:1685-1693.
- Stich HF, Hsu TC, Rapp F (1964) Viruses and mammalian chromosomes. I. Localization of chromosome aberrations after infection with herpes simplex virus. *Virology* 22:439-445.
- St Jeor SC, Albrecht TB, Funk F, Rapp F (1974) Stimulation of cellular DNA synthesis by human cytomegalovirus. *J Virol* 13:353-362.
- Stoker MGP, Newton A (1959) The effect of herpes virus on HeLa cells dividing parasynchronously. *Virology* 7:433-448.
- Sutherland RM, Inch WR, McCredie JA (1971) Phytohaemagglutinin (PHA) - induced transformation of lymphocytes from patients with cancer. *Cancer* 27:574-578.
- Συμεωνίδης Α (1969) Η ἀμύνα τοῦ ὄργανου. Θεσσαλονίκη.
- Takayama S, Utsumi KR, Sasaki Y (1981) Topographic examination of sister chromatid differential staining by Nomarski interference microscopy and scanning electron microscopy. *Chromosoma (Berl)* 82:113-119.
- Tanzer J, Stoichkova Y, Boiron M, Bernard J (1964) Alterations chromosomiques observées dans des cellules de rein de singe infectées in vitro par le virus de l'herpès. *Ann Inst Pasteur* 107: 366-373.
- Tarro G, Di Gioia M, Cocchiara R, Smeraglia R, Giordano GG, Trippodi A (1976) Herpes simplex virus tumor-associated antigens in cancer patients. *Tumori* 62:615-622.
- Τηνιάκος Γ (1979) Κλινική ἀποφολεύωτική κυτταρολογία τῶν ἐρπητῶν. *Ιατρ Επιθ Έν Δυναμ* 13:393-400.
- Thurman GB, Ahmed A, Strong DM, Knudsen RC, Grace WR, Sell KW (1973) Lymphocyte activation in subacute sclerosing panencephalitis virus and cytomegalovirus infections. *J Exp Med* 138:839-846.
- Tice RR, Schneider EL, Kram D, Thorne P (1979) Cytokinetic analysis of the impaired proliferative response of peripheral lymphocytes from aged human to phytohaemagglutinin. *J Exp Med* 149: 1029-1041.
- To A, Boyo-Ekueme HT, Posnansky MC, Coleman DV (1981) Chromosomal abnormalities in ascitic fluid from patients with alcoholic cirrhosis. *Brit Med J* 282:1659-1660.
- Tough IM, Buckton KE, Baikie AG, Court Brown WM (1960) X-ray induced chromosome damage in man. *Lancet* 2:849-851.
- Τριχόπουλος Δ (1975) Ιατρική Στατιστική, Αθήνα.
- Trubowitz S, Masek B, Del-Rosario A (1966) Lymphocyte response to phytohaemagglutinin in Hodgkin disease, lymphatic leukemia, and lymphosarcoma. *Cancer* 19:2019-2023.

- Τσότσος Α (1980) Εξελίξεις στὴν ταξινόμηση καὶ ὀνοματολογία τῶν λῶν, 1978. *Ιατρική* 37:33-41.
- Τσότσος Α, Κοτσιφόπουλος ΠΝ (1979) Κλινικὸν φάσμα ἐρπητούσων ἐκ HSV-1 καὶ HSV-2. *Ιατρ Επιθ Έν Δυναμ* 13:311-314.
- Τσότσος Α, Παπαβασιλείου Ι (1979) Ταξινόμηση -Γενικοὶ ιόλογικοὶ χαρακτῆρες τῶν ἐρπητῶν. *Ιατρ Επιθ Έν Δυναμ* 13:293-296.
- Τσότσος Α, Παπαβασιλείου Ι, Παπαδημητρακόπουλος ΗΧ (1979) Ερπητοῖο-τού-Ἐρπητούσωεις. Εἰσαγωγὴ. *Ιατρ Επιθ Έν Δυναμ* 13:289-291.
- Vianna NJ, Polan AK (1976) Childhood lymphatic leukemia prenatal seasonality and possible association with congenital varicella. *Am J Epidemiol* 103:321-332.
- Wahren B, Lampert F, Goetz O (1972) Herpes viruses and chromosomal alterations seen with light and whole-mount electron microscopy. *Exptl Cell Res* 75:271-274.
- Waksvik H, Boysen M (1982) Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat Res* 103:185-190.
- Waksvik H, Klepp O, Brøgger A (1981a) Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep* 65:607-610.
- Waksvik H, Magnus P, Berg K (1981b) Effects of age, sex and genes on sister chromatid exchange. *Clin Genet* 20:449-454.
- Wanebo HJ, Jun MY, Strong EW, Oettgen H (1975) T-cell deficiency in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 130:445-451.
- Warren KG, Devlin M, Gilden DH, Wroblewska Z, Brown SM, Subak-Sharpe J, Koprowski H (1977) Isolation of Herpes Simplex virus from human trigeminal ganglia, including ganglia from one patient with multiple sclerosis. *Lancet* 2:637-639.
- Watt JL, Page BM, Davidson RJL (1977) Cytogenetic study of 10 cases of infectious mononucleosis. *Clin Genet* 12:267-274.
- Waubke R, Zur Hausen H, Henle W (1968) Chromosomal and autoradiographic studies of cells infected with herpes simplex virus. *J Virol* 2:1047-1054.
- Westmoreland D (1978) Herpes simplex virus type-1 and human lymphocytes: virus expression and the response to infection of adult and foetal cells. *J gen Virol* 40:559-575.
- Wildy P, Smith C, Newton AA, Dendy P (1961) Quantitative cytological studies on HeLa cells infected with herpes virus. *Virology* 15:486-500.
- Wilton JMA, Ivanyi L, Lehner T (1972) Cell-mediated immunity in Herpesvirus hominis infections. *Br Med J* 1:723-726.
- Wolff S (1977) Sister chromatid exchange. *Ann Rev Genet* 11:183-201.
- Wolff S, Boddyote J, Thomas GH, Cleaver JE (1975) Sister chromatid exchange in xeroderma pigmentosum cells that are defective in DNA excision repair or post-replication repair. *Genetics* 81:349-355.
- Wolff S, Perry P (1974) Differential Giemsa staining of sister chromatids and the study of sister chromatid exchanges without autoradiography. *Chromosoma* 48:341-353.

Ζερβοῦ-Βάλβη Φ, Μπαζοπούλου-Κυρκανίδου Ε, 'Αγγελόπουλος ΑΠ
(1982) 'Ερπητική στοματίτιδα : Βιβλιογραφική άνασκόπηση
και κλινικοπαθολογική μελέτη 40 περιπτώσεων. 'Οδοντοστο-
ματολογική Πρόοδος 36 :133-140.