



Τόμος 66 • Τεύχος 5 - 6
Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2000

Περιεχόμενα

*Ενημερωτικά
άρθρα*

*Ερευνητικές
εργασίες*



Ελληνική Ιατρική

- 329 **Φαρμακευτική θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη**
B. Κατσίκας, M. Μπέκας
- 340 **Η συμβολή της πυρηνικής ιατρικής στη διάγνωση των επιπλοκών μετά από νεφρική μεταμόσχευση**
Δ. Γρέκας, Φ. Γραμματικός
- 352 **Ο ρόλος της ανοσοπαρέμβασης στη σήψη**
A.Δ. Γαρύφαλλος
- 361 **Διαφορική διάγνωση της οστεοπόρωσης**
H. Ενθυμίου
- 365 **Βακτήρια της χολής και επιλογή των αντιβιοτικών σε εγχειρήσεις των χοληφόρων (Προοπτική μελέτη)**
*N. Χαρλαύτης, Δ. Παραμυθιώτης, Γ. Μπασδάνης,
Ι. Προυσαλίδης, Ε. Τσακίρη, Π. Μπερόβαλης,
Σ. Αγγελακόπουλος, A. Μιχαλόπουλος, A. Βουδούρης*
- 370 **Μεταβολές της ιστολογικής εικόνας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα**
A.N. Γραικού
- 376 **Η χειρουργική αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας με κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason). Αποτελέσματα 10 έτη μετά την εγχείρηση**
*Σ. Παπαβραμίδης, K. Σαπαλίδης, N. Δεληγιαννίδης,
H. Παπαβασιλείου, O. Γαμβρός*
- 381 **Σύγκριση επτά τριπλών δεκαήμερων θεραπευτικών σχημάτων στην ευρίζωση του Helicobacter Pylori και στην επούλωση του δωδεκαδακτυλικού έλκους**
*Δ. Καπετάνος, Γ. Κοκοζίδης, Θ. Πατσανάς, Δ. Πάικος,
A. Ηλίας, Θ. Μάρης, Γ. Κητής*
- 386 **Πλαστική ευμεγέθων κοιλιοκηλών με τη χρήση λωρίδων ελεύθερου δερματικού αυτομοσχεύματος**
*A. Τουμανίδης, X. Λαζαρίδης, Θ. Παυλίδης, A. Σουπαρογιάς
A. Πατσάς, B. Παπαξιώγας, Θ. Παπαξιώγας*

*Ενδιαφέρουσες
περιπτώσεις*

*Περιεχόμενα
τόμου*

*Ενρετήριο
θεμάτων*

*Ενρετήριο
Συγχραφέων*



- 390 **Η χρήση του αριμνού Martius στη χειρουργική του γυναικείου κόλπου**
Δ. Ραδόπουλος, Μ. Παπαθανασίου, Ν. Κονδελίδης, Κ. Καλύβας
- 398 **Επίδραση του εργασιακού περιβάλλοντος των νοσηλευτών
στην εμφάνιση της επαγγελματικής εξουθένωσης**
Ε. Αδαλή, Χ. Λεμονίδου, Μ. Πριάμη, Χ. Πλατή
- 407 **Σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος**
Α. Σακαντάμης, Κ. Μπαλλάς, Χ. Δεμερτζίδης, Χ. Πασίνης
- 411 **Κακοήθες μεσοθηλίωμα περιτοναίου**
*Γ.Ν. Ζιάκας, Χ.Γ. Σαββόπουλος, Α. Μπένης, Α.Δ. Κουνανής,
Ν. Μάρκογλου, Ι. Χριστοφορίδης, Α.Γ. Ζιάκας,
Ε. Ζαρντίνογλου, Ε. Αθανασίου, Θ. Ζαραμπούκας*
- 417
- 421
- 424



Volume 66 • No 5 - 6
September – December 2000

Contents

Brief Reviews

*Investigative
papers*



Helleniki Iatriki

- 329 **Pharmaceutical treatment of benign prostatic hyperplasia**
Katsikas V, Bekas M.
- 340 **The contribution of nuclear medicine techniques to the diagnosis of renal transplantation complications**
Grekas D, Grammaticos P.
- 352 **Immunointervention for sepsis**
Garifallos AD.
- 361 **Differential diagnosis of osteoporosis**
Efthymiou E.
- 365 **Bacteriological data and antibiotic use in biliary surgery**
*Harlaftis N, Paramithiotis D, Basdanis G, Prousalidis I,
Tsakiri H, Berovalis P, Angelacopoulos S, Mihalopoulos A, Voudouris A.*
- 370 **Changes of the histologic picture in patients with ulcerative colitis**
Grekou AN.
- 376 **Surgical treatment of severe obesity with vertical banded gastroplasty.
Results, ten years after the operation**
Papavramidis S, Sapalidis K, Deligiannidis N, Papavasiliou I, Gamvros O.
- 381 **Comparison of seven triple therapeutic regimens of ten day duration
for the eradication of Helicobacter Pylori and duodenal ulcer healing**
Kapetanos D, Kokozidis G, Patsanas T, Paikos D, Ilias A, Maris T, Kitis G.
- 386 **Repair of large incisional or recurrent abdominal hernias
with the use of tabs of free autologous skin graft**
*Toumanidis A, Lazaridis C, Pavlidis T, Souparis A,
Patsas A, Papaziogas B, Papaziogas T.*
- 390 **The use of Martius flap in vaginal surgery**
Radopoulos D, Papathanasiou M, Kondelides N, Kalivas K.
- 398 **Environmental factors contributing to the development of nursing burnout**
Adali E, Lemonidou C, Priami M, Plati C.

Case reports

Volume contents

*Index of
subjects*

Index of authors



- 407 **Abdominal compartment syndrome**
Sakadakis A, Ballas K, Demertzidis Ch, Pasinis Ch.
- 411 **Peritoneal malignant mesothelioma**
*Ziakas GN, Savopoulos ChG, Benis A, Kounanis AD,
Markoglou N, Christoforidis I, Ziakas AG,
Zardinoglou E, Athanasiou E, Zaraboukas Th.*
- 417
- 421
- 424

Φαρμακευτική θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη

Βασίλειος Κατσίκας, Μιχαήλ Μπέκας

Κλινική Ουροποιητικών Οργάνων ΑΠΘ, Νοσοκομείο Γ. Γεννηματάς, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η φαρμακευτική θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ) αποτελεί μια σοβαρή θεραπευτική επιλογή για το κλινικό στάδιο I. Η αξιολόγηση των φαρμάκων που έχουμε στη διάθεσή μας προϋποθέτει εκτός από την κλινική μελέτη της σχέσης δράσης/ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με τη βοήθεια μελετών σε σύγκριση με ομάδες placebo και μελέτη της σχέσης κόστους/όφελος από τη χορήγηση του κάθε φαρμάκου. Ανάλογα με το μηχανισμό της δράσης τους τα φάρμακα δια-

κρίνονται σε: αντιανδρογόνα, αντιοιστρογόνα, αναστολείς των α-υποδοχέων και φυτοφάρμακα. Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα γίνεται διαφοροποίηση των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων ως πρός το αποτέλεσμα της δράσης τους, την επιδρασή τους στα υποκειμενικά συμπτώματα και αντικειμενικά score της ΚΥΠ. Αναλύονται οι ουροδυναμικές παράμετροι και επίσης περιγράφεται το είδος και η συχνότητα των ειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) αποτελεί τον πιο συχνό καλοήθη όγκο στον άνδρα. Κλινικές και νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ότι μετά από την ηλικία των 30 ετών εγκαθίσταται προοδευτικά μία αύξηση, εξαρτώμενη από την ηλικία, η οποία συνεχίζεται μέχρι την 5^η δεκαετία της ζωής στο 50 % των ανδρών^{1,2}. Στην 8^η δεκαετία της ζωής σχεδόν σε όλους τους άνδρες εντοπίζεται ΚΥΠ^{3,4}. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις του προστάτη δε συμβαδίζουν παράλληλα με την εξέλιξη των συμπτωμάτων, έτσι ώστε μόνο περίπου το 20-30% των ανδρών πρέπει να αντιμετωπίζεται για καλοήθη υπερπλασία προστάτη. Έτσι προκύπτει η σχέση 3:1 μεταξύ ασυμπτωματικών και αυτών που έχουν ανάγκη αντιμετώπισης για ΚΥΠ⁵.

Τα συμπτώματα της ΚΥΠ διακρίνονται σε αποφρακτικά, όπως ελάττωση της ακτίνας των ούρων, παρατεταμένη ούρηση, καθυστέρηση έναρξης της ούρησης, σταγονοειδής ροή στο πέρας της ούρησης, αίσθημα πλήρωσης της ουροδόχου κύστης μετά την ούρηση και επίσχεση, καθώς και σε ερεθιστικά συμπτώματα, όπως συχνουρία, νυκτου-

ρία, επιτακτική ούρηση και ακράτεια ούρων από πίεση. Μολονότι εξακριβώθηκε ότι τα αποφρακτικά συμπτώματα υπερέχουν κατά 84%-92% από τα ερεθιστικά, από την πλευρά των ασθενών μέχρι ποσοστό 75% αισθάνονται περισσότερο άσχημα από τα ερεθιστικά συμπτώματα⁶.

Τα συμπτώματα της ΚΥΠ στην πορεία υπόκεινται σε μεγάλες διακυμάνσεις. Στο 10%-20% των ασθενών παρατηρείται μία αυτόματη ύφεση, στο 60%-80% μία κυματοειδής πορεία και στο 10%-20% μία σταθερά αυξανόμενη εξέλιξη⁴. Η ανάγκη αντιμετώπισης της ΚΥΠ προκύπτει από την κριτική μελέτη των σχετιζόμενων με την ΚΥΠ, ερεθιστικών και αποφρακτικών συμπτωμάτων, της απόφραξης και των ένεκα αυτής προκαλούμενων ευρημάτων, όπως π.χ. υπόλοιπο ούρων, λίθοι ουροδόχου κύστης, υδρονέφρωση και ουραιμία. Στα στάδια II και III της ΚΥΠ η θεραπεία εκλογής είναι μάλλον εφεξής η διουρηθρική προστατεκτομή (TUR) έναντι της ανοικτής προστατεκτομής.

Το κλινικό στάδιο I της ΚΥΠ αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική θεραπεία. Η κριτική εκτίμηση της φαρμακευτικής θεραπείας προϋποθέτει την παρακολούθηση περισσότερων παραμέτρων⁸.

1. Στενά συνδεδεμένη με την περιγραφόμενη φυσιολογική πορεία των συμπτωμάτων της ΚΥΠ είναι η επιδραση της αλινικής συμπτωματολογίας με placebo θεραπεία. Σε πολλές πολυκεντρικές διπλές-τυφλές μελέτες με έλεγχο placebo θεραπείας το ποσοστό βελτίωσης με placebo ανέρχεται μέχρι 30% (αναφέρεται επίσης και 48%). Ένεκα τούτου μη ελεγχόμενες μελέτες δεν είναι κατάλληλες για την αξιολόγηση της φαρμακευτικής θεραπείας.

2. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος της φαρμακευτικής θεραπείας προϋποθέτει καθορισμένη και αντιειμενική εκτίμηση των εξεταζόμενων παραμέτρων. Τα αποφρακτικά στοιχεία της ΚΥΠ αποκαλύπτονται με ουροδυναμικές εξετάσεις. Ιδιαίτερα με την κυστεομανομέτρηση εξετάζονται οι σχέσεις πίεσης/ροής των ούρων, η υπεραντανακλαστικότητα του εξωστήρα και τα ερεθιστικά στοιχεία. Στην αξιολόγηση των υποκειμενικών συμπτωμάτων απεναντίας είναι σημαντική η κατάλληλη εφαρμογή συστημάτων βαθμολόγησης (score) των συμπτωμάτων με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία.

Για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, στο παρόν άρθρο αξιολογούνται δεδομένα που προέρχονται μόνο από πολυκεντρικές ελεγχόμενες με placebo θεραπευτικές μελέτες.

Ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους, τα φάρμακα διακρίνονται στις παρακάτω ομάδες:

- Αντιανδρογόνα
- Αντιοιστρογόνα
- Αναστολείς των α-υποδοχέων
- Φυτοφάρμακα

2. ANTIANDROGONA

2.1. Ανάλογα – GnRH

Με τη χρόνια χορήγηση του αναλόγου GnRH αναστέλλεται η παραγωγή ανδρογόνων από τους όρχεις λόγω παρεμπόδισης της έκκρισης γοναδοτροπίνης. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να επιτευχθεί ελάττωση του όγκου του προστάτη μέχρι περίπου το 60%^{9,10}. Πολυκεντρικές ελεγχόμενες με placebo μελέτες οι οποίες να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης αναλόγου της GnRH στη θεραπεία της ΚΥΠ δεν υπάρχουν προς το παρόν. Παρενέργειες που περιγράφονται από τη χορήγηση αναλόγου της GnRH είναι η απώλεια της libido, παροδικές εξάψεις και κεφαλαλγίες στο 25-100% των ασθενών.

2.2. Φλουταμίδη

Η φλουταμίδη ως αντιανδρογόνο αναπτύσσει τη

δράση της μέσω της παρεμπόδισης σχηματισμού των ανδρογόνων στον πυρήνα και γι' αυτό δεν εμφανίζει οιστρογονικές, αντιοιστρογονικές ή προγεστερονικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένα πειραματόζωα με τη χορήγηση φλουταμίδης επιτεύχθηκε αποφύγια του προστάτη αδένα. Σε τρεις πολυκεντρικές ελεγχόμενες με placebo μελέτες εξετάστηκε η δράση της φλουταμίδης σε σύνολο 126 ασθενών¹¹⁻¹⁴. Όπως αναμενόταν λόγω της δράσης της φλουταμίδης παρατηρήθηκε ελάττωση του όγκου του προστάτη σε ποσοστό 34% κατά μέσο όρο, ενώ το μέγεθος του προστάτη στους ασθενείς που έλαβαν placebo δεν εμφάνισε καμία ουσιαστική αλλαγή. Σε μία μέσης χρονικής διάρκειας μελέτη (17 εβδομάδων), η μέγιστη ροή των ούρων αυξήθηκε κατά 1,2 ml/sec, δηλαδή από 9,9 ml/sec σε 11,1 ml/sec. Η βελτίωση της ροής των ούρων στις μελέτες των Stone και συν¹¹ και Caine και συν¹² ήταν στατιστικά σημαντική. Στη μελέτη ωστόσο των Bonard και συν¹³ δεν επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση έναντι της θεραπείας με placebo. Στην εργασία των Bonard και συν¹³ ο μέσος υπολειπόμενος όγκος των ούρων (59 ml) παρέμεινε σταθερός. Στη μελέτη των Stone και συν¹¹ αναφέρεται σημαντική ελάττωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων γύρω στο 44% χωρίς δύμως να αναφέρεται η συγκεκριμένη τιμή. Όσον αφορά στις επιπλοκές, η συχνότητά τους αναφέρεται από 46% από τους Caine και συν¹² μέχρι 69% από τους Stone και συν¹¹. Συχνότερες επιπλοκές από τη χορήγηση της φλουταμίδης είναι η γυναικομαστία και η μαστοδυνία. Διαταραχές της στυτικής ικανότητας δεν παρατηρήθηκαν.

2.3. Κυπροτερονακετάλη

Η κυπροτερονακετάλη κυκλοφορεί ευρέως ως φάρμακο με αντιανδρογονική δράση. Διαθέτει επίσης εν μέρει και οιστρογονική δράση. Η χρόνια χορήγηση της κυπροτερονακετάλης, λόγω της προέλευσής της από την LH, οδηγεί σε ελάττωση της τιμής της τεστοστερόνης στο αίμα με αποτέλεσμα διαταραχή της στύσης. Αναφορικά με την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της ΚΥΠ υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες, μη ελεγχόμενες με placebo και με ελάχιστο αριθμό ασθενών^{10,14}.

2.4. Αναστολείς της 5 α-αναγωγάσης (φιναστερίδη)

Η 5α-αναγωγάση μετατρέπει την τεστοστερόνη σε διυδροτεστοστερόνη (DHT) που είναι ενδοκυτταρι-

κό δραστικό ανδρογόνο. Η έλλειψη της 5α αναγωγάσης περιορίζει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της DHT χωρίς να επηρεάζει τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο πλάσμα και ως εκ τούτου τη libido και τη στύση^{10,15}. Η ελάττωση της 5α-αναγωγάσης όπως έδειξαν ιστολογικές εξετάσεις οδηγεί σε περιορισμό της μεταβατικής ζώνης του προστάτη¹⁶. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φιναστερίδης¹⁷⁻²⁰, πλησιάζουν τα αντίστοιχα αναφορών από μελέτη της B. Αμερικής^{21,22} και διεθνών πολυκεντρικών μελετών. Η δόση που συνιστάται είναι τα 5 mg ημερησίως^{10,21,22}. Σε διεθνή πολυκεντρική μελέτη που περιέλαβε 543 ασθενείς στο τέλος της χρονικής διάρκειας 12 μηνών θεραπείας, 99% των ασθενών είχαν περατώσει τη θεραπεία με 5 mg/ημερ. φιναστερίδης. Επιτεύχθηκε σημαντική ελάττωση του επιπέδου της DHT στον ορό κατά 65% και ο όγκος του προστάτη περιορίστηκε κατά μέσο όρο στο 22,3 %. Η αντίστοιχη τιμή στην ομάδα ασθενών που έλαβαν placebo παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητη. Συγχρόνως με την ελάττωση του όγκου του προστάτη σημειώθηκε και ελάττωση της τιμής του PSA του ορού σε ποσοστό περίπου 50%¹⁰. Η μεγιστή τιμή ροής των ούρων αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 1,5 ml/sec, από 9,4 ml/sec σε 10,9 ml/sec.

Οι Tammela και Kontturi¹⁹ παρατήρησαν στους ασθενείς με χορήγηση φιναστερίδης ασήμαντη αύξηση της μέγιστης ροής από 7,7 ml/sec σε 10,3 ml/sec στους ασθενείς που έλαβαν φιναστερίδη επί έξι μήνες έναντι αύξησης από 8,8 ml/sec σε 9,9 ml/sec στους ασθενείς που έλαβαν placebo. Η χορήγηση φιναστερίδης προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση της πίεσης σύγκλισης, της πίεσης του εξωστήρα στη μέγιστη ροή και της μέγιστης πίεσης του εξωστήρα^{10,20}. Αντίθετα με αυτούς ο Kirby και συν²³ σε μια μελέτη διάρκειας 3 μηνών βρήκαν μία σημαντική αύξηση της μέγιστης ροής σε σύγκριση με placebo θεραπεία από 7,2 ml/sec σε 10,5 ml/sec της μετρημένης πίεσης του εξωστήρα σε μέγιστη ροή παρουσιάζεται μία μόνο σπάνια ασήμαντη ελάττωση από 76 cm σε 70 cm στήλης ύδατος²³. Οι αναφερόμενες ομάδες μελέτης ασθενών των αμερικανικών και διεθνών τμημάτων με τη βοήθεια μιας τροποποίησης των Boyarski – scores συμπτωμάτων έδειξαν μία σημαντική ελάττωση των scores κατά μέσο όρο 3,2 βαθμούς (B. Αμερική αριθμός ασθενών $\eta=291$ ελάττωση scores 2,6, διεθνής ομάδα $\eta=242$ ελάττωση scores 3,9) ενώ τα συμπτώματα scores για τους ασθενείς με placebo θεραπεία απλώς ελαττώθηκαν 1,7 βαθμούς κατά μέσο όρο. Η ιεράρχηση των αποτελεσμάτων με τη βοήθεια ταξινόμησης

μιας μετανάλυσης σε σύνολο 2601 συμμετεχόντων ασθενών απέδειξε ότι παρατηρήθηκε στην αρχική φάση της μελέτης με την ανάπτυξη του όγκου του προστάτη μία γραμμική αύξηση της βελτίωσης της μέγιστης ροής και των συμπτωμάτων scores¹⁰. Οι παρατηρούμενες συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες στις δύο αυτές εργασίες στη χορήγηση φιναστερίδης ήταν ανικανότητα σε ποσοστό 3,7 %, ελάττωση της libido σε ποσοστό 3,3% και ελάττωση του ποσού εκσπερμάτισης σε ποσοστό 2,6%. Στις Σκανδινανικές εργασίες παρατηρήθηκαν σεξουαλικές διαταραχές σε ποσοστό 19% των ασθενών με χορήγηση φιναστερίδης²⁰.

3. ΑΝΤΙΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν μια πολλαπλάσια δράση των οιστρογόνων στην αύξηση του υποστρώματος του προστάτη. Για τον ειδικό αρωματικό-αναστολέα Α ταμεστάνη, που δεν κυκλοφορεί στο εμπόριο, που αναστέλλει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες με placebo ή μελέτες σε μεγάλες ομάδες ασθενών^{10,24}.

4. α-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Αφότου ο Caine και συνεργάτες διευκρίνησαν την παρουσία και αναγνώριση in vitro των αδρενεργικών υποδοχέων στον προστάτη και τον αυχένα της κύστης^{25,10}, άλλες μελέτες οδήγησαν σε συμπληρωματικό διαχωρισμό των υποδοχέων¹⁰ έτσι που σήμερα περιγράφεται η σχετική αναγνώριση των α₁ υποδοχέων εξαιτίας των οποίων περιορίζεται ο τόνος των λείων μυϊκών ινών του αυχένα της κύστης και του προστάτη. Αυτό αποτελεί τη βάση της κλινικής εφαρμομογής των α-αδρενεργικών αναστολέων στη θεραπεία της ΚΥΠ.

Πρόσφατες φαρμακολογικές μελέτες οδήγησαν σε περαιτέρω διαχωρισμό των α₁-υποδοχέων σε υποομάδες: έτσι σύμφωνα με τη νέα ταξινόμηση διαιρούνται σε α₁A, α₁B και α₁D-υποδοχείς. Μία πιθανή επιλεκτική δράση στις υποομάδες αυτές των α₁-υποδοχέων αποτελεί αντικείμενο της φαρμακολογικής έρευνας. Στα τελευταία 15 χρόνια έγιναν πολλές μελέτες για τη χοήση α-αναστολέων στη θεραπεία της ΚΥΠ: οι μελέτες τα τελευταία χρόνια κυρίως έγιναν και με placebo έλεγχο.

Λόγω της διαφορετικής φαρμακοκινητικής τους οι α-αναστολείς διαιρούνται στις παρακάτω ομάδες:

1. α₁ και α₂ αναστολείς –Dibenzyran,

2. Εκλεκτικοί α₁ αναστολείς –Prazosin, Alfuzosin, Indoramin,
3. Εκλεκτικοί μακράς δράσης α₁ αναστολείς –Terazosin, Doxazosin, Tamsulosin.

4.1. Dibenzryran

Σε διπλά τυφλά σχήματα με έλεγχο placebo μελετήθηκαν συνολικά 155 ασθενείς (83 Dibenzryran 10-20 mg ημερησίως, 72 placebo) για 2 μέχρι 5 εβδομάδες^{26,27}. Στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Dibenzryran το υπόλοιπο ούρων ελαττώθηκε κατά μέσο όρο από 128 ml κατά τη διάρκεια της μελέτης σε 63 ml (κατά 50%), ενώ στους ασθενείς με placebo παρατηρήθηκε ελλάτωση στο 18% (από 137 ml σε 112 ml). Η μετρηση της ροής των ούρων έδειξε μια κατά μέσο όρο αύξηση της μέγιστης ροής από 6,9 ml/s σε 9,2 ml/s στους ασθενείς που λάμβαναν Dibenzryran και από 6,6 ml/s σε 7,7 ml/s στους ασθενείς με placebo θεραπεία. Στις μελέτες των Ferrie και Paterson²⁶ και Brooks και συν²⁷ σε δόση 10 mg/ημερησίως η αύξηση αυτή έναντι των ασθενών με placebo δεν είχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά.

Οι Abrams και συνεργάτες δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν σε ουροδυναμικές μελέτες πίεσης/ροής σε ασθενείς με δόση 20 mg ημερησίως σημαντική ελάττωση της πίεσης στην κύστη και τη μέγιστη ροή, όμως αναμφίβολα διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων και της μέγιστης ροής σε σχέση με το placebo¹⁰. Στις μελέτες αυτές αναφέρεται ένα ποσοστό υποκειμενικής βελτίωσης γύρω στο 90%, ενώ στις προηγούμενες μελέτες το ποσοστό αυτό έφτασε μέχρι το 60%.

Ένεκα της μη εκλεκτικής αναστολής των αυποδοχέων με τη Dibenzryran εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες σε συχνότητα από 30 μέχρι 48% με προεξάρχουσες κυρίως αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση, ορθοστατική υπόταση, κόπωση, κεφαλαλγία, αίσθημα αδυναμίας και βραδυψυχισμό.

4.2. Prazosin

Η Prazosin ένας σύντομης δράσης εκλεκτικός α₁ αναστολέας μέχρι σήμερα μελετήθηκε σε 7 πολυκεντρικές με έλεγχο placebo μελέτες οι οποίες περιελάμβαναν συνολικά 287 ασθενείς²⁸⁻³⁰. Ως δραστική δόση χορηγήθηκε σχεδόν σε όλους τους ασθενείς 2x2 mg ημερησίως. Σε μια μελέτη από 2-12 εβδομάδες βρήκαν όλοι ανεξαρτήτως οι ερευνητές μια σαφή άνοδο της μέγιστης ροής η οποία έφθασε

σε στατιστικά σημαντική άνοδο σε σχέση με το placebo, στις 4 από τις 7 μελέτες^{29,30}. Στους ασθενείς με prazosin παρατηρήθηκε βελτίωση της μέγιστης ροής από 8,2 ml/s σε 12,4 ml/s ενώ με placebo από 8,8 ml/s σε 9,4 ml/s. Ο Chapple και συν¹⁰ απέδειξαν μια σημαντική ελάττωση της μέγιστης πίεσης του εξωστήρα και της ενδοκυστικής πίεσης στη μέγιστη ροή. Απεναντίας στη μελέτη του Hedlund και συν³⁰ οι παραμετροί αυτές όπως και η πίεση διάνοιξης δεν είχαν καμία σημαντική αλλαγή, με στατιστικά σημαντική ελάττωση εν τούτοις της μέγιστης ροής. Ο μέσος όρος του υπολειπόμενου όγκου ούρων ελαττώνεται με prazosin γύρω στο 24% (από 80 ml σε 61 ml) και με placebo στο 11%. Ακόμη αναφέρεται οτι σε όλες τις με placebo ελεγχόμενες μελέτες αποδείχθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων από την ΚΥΠ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη χορήγηση prazosin και οι οποίες σε ήπια μορφή εμφανίζονται μέχρι ποσοστό 80% σε όλους τους ασθενείς είναι κυρίως βραδυψυχισμός, κεφαλαλγία και ορθοστατικές διαταραχές.

4.3. Alfuzosin

Μολονότι η Alfuzosin δοκιμάστηκε στο πλαίσιο ανοικτών μελετών σε αριθμό ασθενών μεγαλύτερο από 8000 υπάρχουν μόνο 3 εργασίες με placebo συγκριτική μελέτη που περιλαμβάνουν συνολικά 644 ασθενείς^{31,32}.

Η Alfuzosin η οποία ως επί το πλείστον συνταγογραφείται σε δόση των 7,5 mg ημερησίως (1,25 -10 mg ημερησίως), μπορεί να επιφέρει μια ελάττωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων κατά μέσο όρο από 81 ml σε 48 ml ενώ το ποσό του υπολειπόμενου όγκου ούρων με placebo θεραπεία παραμένει αμετάβλητο (η διαφορά μεταξύ Alfuzosin και placebo φθάνει σε 2 από τις 3 μελέτες σε στατιστικό σημαντικά βαθμό). Σε καμία από τις τρείς μελέτες δεν μπόρεσε να αποδειχθεί σημαντική άνοδος της ροής των ούρων. Μετρήσεις πίεσης/ροής δεν υπάρχουν. Τα συμπτώματα αξιολογούνται με το Boyarski score.

Η μελέτη που έγινε από τον Jardin και συν³¹ έδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση του scores από 9,5 σε 5,5, ενώ στη μελέτη του Carbin και συνεργατών στο Boyarski score υπήρχε μια τάση αλλαγής σε σύγκριση με το placebo, εν τούτοις δεν έφθασε σε στατιστικά σημαντική αλλαγή. Οι ως επί το πλείστον αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ίλιγγος, βραδυψυχισμός και κεφαλαλγία εμφανίζονται σε συχνότητα από 15 μέχρι 51%¹⁰.

4.4. Indoramin

Μελέτες για την Indoramin υπάρχουν με τη μορφή τριών εργασιών με placebo σε 209 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε δόση από 20 μέχρι 100 mg ημερησίως και για χρονικό διάστημα 4-12 εβδομάδες^{33,34}. Όλες οι εργασίες έδειξαν μια σημαντική αύξηση της μέγιστης ροής η οποία ανήλθε από 8,6 ml/s σε 12,9 ml/s κατά μέσο όρο. Εντούτοις στις εργασίες των Scott και Abrams³⁴ και Iacovou και Dunn³⁴ δεν αποδείχθηκαν σημαντικές ουροδυναμικές αλλαγές της σχέσης πίεσης/ροή, όπως της πίεσης του εξωστήρα στη μέγιστη ροή και της αντίστασης της ουρήθρας.

Βελτίωση των συμπτωμάτων αναφέρεται στις διάφορες μελέτες στο 64-89% και εξαρτάται από τη χορηγούμενη δοσολογία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στο φάρμακο, οι οποίες εμφανίζονται μέχρι στο 40% των ασθενών, ήταν κυρίως βραδυψυχισμός, κόπωση και παλίνδρομη εκπεριμάτιση.

4.5. Terazosin

Τα τελευταία χρόνια μελετήθηκαν πάνω από 2000 ασθενείς για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Terazosin. Οι 8 από τις 17 υπάρχουσες εργασίες έγιναν με placebo και είναι πολυκεντρικές³⁵⁻⁴⁰. Για τους 797 ασθενείς που περιλαμβάνονται σ' αυτές τις εργασίες αναφέρονται τα συμπτεράσματα όσον αφορά τον υπολειπόμενο όγκο ούρων, τη μέγιστη ροή και τα συμπτώματα score.

Επειδή η σχέση της δράσης και του ποσοστού των ανεπιθύμητων ενεργειών φαίνεται να είναι ευνοϊκή κατά τους περισσότερους συγγραφείς στη δόση των 10 mg Terazosin ημερησίως, τα ακολουθούμενα συμπτεράσματα αναφέρονται για τη δόση αυτή.

Ο υπολειπόμενος όγκος ούρων ελαττώνεται με τη χορηγήση Terazosin γύρω στο 33% κατά μέσο όρο (από 60 ml σε 40 ml). Με θεραπεία placebo ο υπολειπόμενος όγκος ούρων παραμένει μάλλον σταθερός με μία ελάττωση από 49 ml σε 42 ml. Η μέγιστη ροή των ούρων ανήλθε γύρω στα 3 ml/s κατά μέσο όρο (από 8,7 ml/s σε 11,7 ml/s). Με placebo ανήλθε από 9,5 ml/s σε 10,4 ml/s.

Στην εργασία των Lepor και Laddu³⁷ με χορηγήση 10 mg Terazosin η αύξηση της ροής των ούρων έφθασε στα 3,3 ml/s έναντι 1,0 ml/s ($p<0,01$), της placebo¹⁰, ενώ στις εργασίες των Roerborn και συν.¹⁰, Di Silverio και Lioud και συν³⁸ η αύξηση της ροής των ούρων δεν έφθασε σε σημαντικά επίπεδα. Σε καμία από τις προκείμενες πολυκεντρικές

μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε μέτρηση σχέσης πίεσης/ροής. Τα από τον Boyarski προτεινόμενα συμπτώματα-score, με τη χορηγήση Terazosin εμφάνισαν σαφή ελάττωση γύρω στο 43%, (από 10,3 σε 5,7 βαθμούς) και με τη θεραπεία placebo στο 23%, (από 10 σε 7,7 βαθμούς).

Στις εργασίες των Lepor και συν³⁷ και Elhilali και συν³⁵ οι τιμές που ανευρέθησαν στη χορηγήση Terazosin σε σύγκριση με placebo έφθασαν σε σημαντικά υψηλά επίπεδα ($p<0,001$), κάτι που δεν επαληθεύτηκε στις εργασίες των Lioud και συν³⁸ και Di Silverio.

Τα συμπτώματα που προσδιορίσθηκαν στις εργασίες του Roherborn και συν¹⁰ ως AUA score έδειξαν μια σημαντική βελτίωση με χορηγήση Terazosin 38% σε σύγκριση με placebo 18% ($p<0,001$).

Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με τη μορφή βραδυψυχισμού 6%, καταβολής 5% και κεφαλαλγίας 3%.

4.6. Doxazosin

Με τη βοήθεια 5 πολυκεντρικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν με placebo σύγκριση σε σύνολο 1211 ασθενών διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της Doxazosin σε δόσεις από 1 μέχρι 16 mg ημερησίως ενώ η δόση που χορηγήθηκε πιο συχνά ήταν 4 mg ημερησίως^{41,42}. Στους 136 ασθενείς με χορηγήση 4 mg ημερησίως Doxazosin το υπόλοιπο ούρων περιορίστηκε κατά 15% (από 100 ml έφθασε στα 85 ml) ενώ το υπόλοιπο ούρων με placebo αγωγή παρέμεινε σταθερό. Η μέγιστη ροή των ούρων με την Doxazosin ανήλθε από τα 8,5 ml/s στα 10,3 ml/s και με placebo παρέμεινε σχεδόν σταθερή (στις 4 από τις 5 εργασίες υπήρχε μια σημαντική διαφορά μεταξύ της Doxazosin και placebo).

Μία ανάλυση των 5 ευρωπαϊκών πολυκεντρικών μελετών που πραγματοποίησε ο Janknegt και συνεργάτες έδειξε μια σημαντική ελάττωση της μέγιστης πίεσης των ούρων από 79 cmH₂O σε 74 cm H₂O στις Βρετανικές ομάδες μελέτης, ενώ στις ομάδες των κάτω χωρών η ελάττωση της πίεσης από 106 cmH₂O σε 100 cmH₂O δεν ήταν στατιστικώς σημαντική¹⁰. Σπανίως στηριζόμενες σε μεμονωμένες κλίμακες αξιολόγησης οι αναλύσεις των εργασιών με Doxazosin, σε σύγκριση με placebo, απέδειξαν σαφή ποσοστά βελτίωσης των ειδικών προστατικών συμπτωμάτων, (αποφρακτικών συμπτωμάτων). Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται περίπου μέχρι και στο 44% των περιστατικών, συχνότερα ως βραδυψυχισμός, κεφαλαλγία και κόπωση.

4.7. Tamsulosin (YM617)

Η Tamsulosin είναι ένας εκλεκτικός α₁-αδρενεργικός αναστολέας ο οποίος μελετήθηκε σε 3 εργασίες σε σύγκριση με placebo σε δόση μεταξύ 0,1 mg και 0,4 mg ημερησίως^{43,44}. Σε δόση των 0,4 mg ημερησίως παρατηρήθηκε στις ευρωπαϊκές ομάδες (που πραγματοποίησαν 2 μελέτες με χορήγηση Tamsulosin σε σύνολο 555 ασθενών) μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της μέγιστης ροής γύρω στα 1,6 ml/s σε σύγκριση με placebo με 0,6 ml/s, ενώ η ελάττωση του υπολοιπού ποσού ούρων κατά 23 ml και 14 ml δεν είχε καμία σημαντική διαφορά.

Το ποσοστό βελτίωσης των συμπτωμάτων που αξιολογούνται μέσω του Boyarski-scores ήταν 3,3 βαθμοί με την Tamsulosin έναντι 2,2 βαθμών με placebo, (στατιστικά σημαντικό).

Βραδυψυχισμός, κεφαλαλγίες και ταχυκαρδίες ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες εμφανίζονται συνολικά μέχρι σε ποσοστό 36%.

5. ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ

Για τα μέχρι τώρα αναφερόμενα φάρμακα υπάρχουν καθορισμένοι αιτιολογικοί μηχανισμοί δράσης ενώ για την ομάδα των φυτοφαρμάκων αποδείχθηκε, ως επί το πλείστον, η ύπαρξη μικτών πολυδυναμικών φαρμακευτικών ενεργειακών μορφών ουσιών. Έτσι χορηγώντας λιπόφιλο εκχύλισμα του αμερικάνικου νάνου ή πριονωτού φοίνικα (*Serenoa repens*, Fruher Sabat Serulata) αναστέλλεται η δράση της 5α-αναγωγάσης⁴⁵. Εκχυλίσματα από φύλλα τσουκνίδας (*Urticae radix*) οδηγούν (in vitro) σε ελάττωση της δυνατότητας σύνδεσης της τεστοστερόνης γύρω σε ποσοστό 65-70%¹⁰.

Η φυτοστερόλη η οποία εξάγεται από την υπεροξειδάση επιδρά in vitro και in vivo στη σύνθεση της προσταγλαδίνης γεγονός που οδηγεί σε ελάττωση της προσταγλαδίνης PGE2 και PGFa στον προστατικό ιστό. Σύμφωνα με τον Schicher τα φυτοφάρμακα παρεμβαίνουν στην ΚΥΠ με τους ακόλουθους μηχανισμούς⁴⁶:

- Προστατορόπο δράση μέσω παρεμβολής στον ενδοκρινικό μεταβολισμό.
- Αποιδηματική δράση.
- Αντιφλεγμονώδη δράση.
- Μυοτρόπο δράση στον εξωστήρα μύ.

5.1. B-sitosterin

Για τη χοησμοποίηση της B- sitosterin στη θεραπεία της ΚΥΠ υπάρχουν πάρα πολλές εργασίες^{47,48} από τις οποίες μέχρι σήμερα μόνο τρεις έγιναν με

τη μορφή συγκριτικού ελέγχου^{10,49,50}.

Σε μια μελέτη διάρκειας από 8 εβδομάδες μέχρι 6 μήνες παρατηρήθηκε μια ελάττωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων κατά μέσον όρο από 124 ml σε 65 ml. Είναι αξιοσημείωτο ότι στην εργασία του Senge και συν⁴⁹ αναφέρεται μια στατιστικά σημαντική ελάττωση υπολειπόμενου όγκου ούρων από 66 ml σε 30 ml και στην εργασία των Ebbinghans και Baus⁵¹ από 125 ml σε 25 ml, ενώ αντίθετα με αυτούς οι Abrams και Kadow¹⁰ αναφέρουν μια αύξηση του υπολειπόμενου όγκου από 123 ml σε 150 ml.

Σε ό,τι αφορά τη μέγιστη ροή των ούρων σε όλες τις εργασίες διαπιστώθηκε μια αύξηση γύρω στο 6,2 ml/s με B-Sitosterin και γύρω στο 1,0 ml/s με placebo. Στην εργασία που έγινε από τους Senge και συν⁴⁹ η μέγιστη τιμή είχε μια σημαντική αύξηση από 10 ml/s σε 15,2 ml/s. Στην εργασία που ανακοινώθηκε το 1986 από τους Kadow και Abrams η μέγιστη ροή άλλαξε ελάχιστα μόνο από 9,9 ml/s σε 10,8 ml/s και η μέγιστη πίεση του εξωστήρα κατά την ούρηση έδειξε μια αύξηση από 92 cmH₂O σε 103 cmH₂O. Αξιοσημείωτο ακόμη είναι ότι στις εργασίες των Ebbinghans και Baur⁵⁰ ο μέσος όρος της ροής των ούρων κατά την έναρξη της θεραπείας ανέρχονταν ήδη σε 15 ml/s για να φθάσει με τη θεραπεία περίπου στα 23 ml/s όπου σε έλλειψη μετρητης πίεσης/ροής εξόδου σημειώνεται ως πιθανή απόφραξη. Οι αναφερόμενες αλλαγές στα συμπτώματα της ούρησης οι οποίες αναφέρονται μόνο στις εργασίες των Senge και συν⁴⁹ με τη βοήθεια της εκτίμησης των συμπτωμάτων scores έδειξε τόσο στην χοησμοποίηση του Boyarski-scores όσο επίσης και της IPSS σε σύγκριση με την placebo μια σημαντική βελτίωση με τη B-Sitosterin. Το Boyarski-score ελαττώθηκε με B-Sitosterin από 15,0 σε 7,7 και το IPSS από 14,9 σε 7,5.

5.2. *Urtica dioica* (εκχύλισμα ρίζας τσουκνίδας)

Σε 2 εργασίες ελεγχόμενες με placebo σε σύνολο 129 ασθενών διαπιστώθηκε κάθε φορά μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της μέγιστης ροής των ούρων σε σύγκριση με την placebo^{51,58}. Σύμφωνα με τον Vontobel και συν⁵⁸ η ροή των ούρων αυξήθηκε από 8,5 ml/s σε 11,2 ml/s, κατά τους Dathe και Schmid από 13,8 ml/s σε 15,4 ml/s⁵¹. Ο υπολειπόμενος όγκος ούρων εξετάστηκε μόνο στην εργασία των Dathe και Schmid⁵¹ όπου φάνηκε μια σημαντική στατιστικά ελάττωση σε σύγκριση με placebo γύρω στο 40%, από 94 ml σε 56 ml. Μόνο στην εργασία του Vontobel και συν⁵⁸ εξετάστηκε

το αποτέλεσμα στα υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών όπου δεν διαπιστώθηκε καμία ουσιαστική διαφορά σε σύγκριση με placebo.

5.3. *Serenoa repens*

Και στις τέσσερις διπλές-τυφλές με placebo εργασίες που υπάρχουν, σε σύνολο 263 ασθενών διαπιστώθηκε ενα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα του *Serenoa repens* στην ελάττωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων, ο οποίος κατά μέσο όρο ελαττώθηκε από 31-59%^{52,53}. Ο Carbin και συν⁵² που χρησιμοποίησαν ένα μίγμα *Serenoa repens* και κολοκυνθόσπορο αναφέρουν μια βελτίωση της μέγιστης ροής κατά μέσον όρο γύρω στα 2,9 ml/s (από 6,8 ml/s σε 9,7 ml/s). Στην εργασία του Champault και συν επίσης όπως αναφέρεται αύξηση γύρω στα 2,7 ml/s (από 5,4 ml/s σε 8,1 ml/s) ενώ ο Lobelenz⁵³ στη μελέτη των δικών του ασθενών οι οποίοι είχαν το λιγότερο 20 ml/s παρατίθονται μια αύξηση 1,2 ml/s η οποία δεν αποτελεί σημαντική αλλαγή της ροής των ούρων.

Σε άλλες εργασίες αναφέρεται ότι η *Serenoa repens* είχε σαφή δράση στη βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων, όπως π.χ. αναφέρουν οι Champault και συν και οι Carbin και συν ότι είχαν μια σημαντικά στατιστικά βελτίωση ελάττωσης της νυχτουργίας. Οι Mattei και συν. αναφέρουν μια ανάλογη βελτίωση των δυσουρικών ενοχλημάτων και του αισθήματος υπάρξεως υπολοιπόμενου ούρων.

5.4. Εκχύλισμα από κολοκυθόσπορους

Πριν από την παραπάνω αναφερόμενη εργασία των Carbin και συν για τη χρησιμοποίηση μίγματος από εκχυλίσματα *Serenoa repens* και κολοκυνθόσπορου δεν υπήρχε καμία εργασία με σύγχρονο έλεγχο placebo ιδιαίτερα ως μονοθεραπεία⁵².

5.5. Εκχύλισμα από γύρη σικάλεως (βρίζα)

Τα κλινικά αποτελέσματα του εκχυλίσματος από την γύρη σικάλεως εξετάσθηκαν με δύο εργασίες οι οποίες ελέγχονται με placebo σε συνολικό αριθμό 163 ασθενών⁵⁴.

Στις εργασίες των Becker και Ebeling⁵⁴ και Buck και συν.¹⁰ διαπιστώθηκε μία σημαντική ελάττωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων σε σύγκριση με placebo γύρω στο 30% και 51% αντίστοιχα. Απεναντίας η ροή των ούρων και στις δύο εργασίες δεν είχε καμία ουσιαστικά βελτίωση με τη θεραπεία.

Στις εργασίες των Becker και Ebeling⁵⁴ τα κλινικά συμπτώματα και κυρίως σ' ό,τι αφορά την ελά-

τωση της συχνουρίας έδειξαν μία σημαντική βελτίωση με την θεραπεία έναντι του placebo, που στις μελέτες των Buck και συν¹⁰ συμβαίνει μόνο σ' ό,τι αφορά το αίσθημα ύπαρξης υπολειπόμενου ούρων. Εν τούτοις δεν επιβεβαιώθηκε για τη νυχτουργία, επιτακτική ούρηση και δυσουρία.

5.6. Ανεπιθύμητες ενέργειες της φυτοθεραπείας

Τόσο από τις έρευνες διαφόρων συγγραφέων όσο και από τις κλινικές εργασίες κυρίως αποδείχθηκε ότι με τα φυτοφάρμακα οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε σαφώς μικρότερο ποσοστό απ' ό,τι αναφέρθηκαν προηγουμένως από τις διάφορες ομάδες φαρμάκων.

Κυρίως αναφέρονται άτυπα ενοχλήματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ναυτία, αίσθημα πληρότητας και δυσκοιλιότητα σε συχνότητα από 4 μέχρι 5%.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αφού ήδη ο Cabot 1886⁴⁷ και ο White το 1895⁵⁵ απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της ορχεκτομής στη θεραπεία της ΚΥΠ, οι Scott και Wade οδηγήθηκαν το 1969 να αποδείξουν σε 13 ασθενείς με Cyproteronacetat την αποτελεσματικότητα της αντιανδρογονικής θεραπείας με φάρμακα¹⁰.

Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών και του υψηλού κόστους της θεραπείας η αντιανδρογονική θεραπεία με cyproteronacetat, GnRH-ανάλογα και Flutamide δεν αποτέλεσαν αποδεκτό θεραπευτικό σχήμα για τη θεραπεία της ΚΥΠ, μολονότι η χρησιμοποίησή τους πρόσφερε ουσιαστικές ερμηνείες για την παθογένεια της ΚΥΠ και της υποστροφής της.

Μία περαιτέρω εξέλιξη στη θεραπεία της ΚΥΠ αποτελεί η αναστολή της 5α-αναγωγάσης με τη φιναστερίδη. Επειδή αναστέλλει το σχηματισμό του ανδρογόνου διυδροτεστοσερόνη, παραγάγου της τεστοστερόνης, που δρα στο όργανο στόχος ελαττώνεται η δύναμη σύνδεσής της. Η ένεκα τούτου προκαλούμενη ελάττωση του όγκου του προστάτη μετά 6 μήνες θεραπείας ανέρχεται περίπου στο ποσοστό 20%. Η φιναστερίδη μελετήθηκε με μία σταθερή δόση των 5mg ημερησίως και επιτεύχθηκε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ροής των ούρων γύρω στο 1,5 ml/s ενώ η τελική τιμή μετά 12 μήνες έφθασε κατά μέσο όρο στα 10,9 ml/s^{10,18,22}. Το 40% των ασθενών που εξετάσθηκαν στην εργασία εμφάνισαν τουλάχιστον κατά 50% βελτίωση των συμπτωμάτων τους τόσο των αποφρακτικών όσο και των ερεθιστι-

κών. Οι Tammela και Kontturi¹⁹ με μετρήσεις πίεσης/ ροής απέδειξαν μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της απόφραξης μετά από 6 μήνες ενώ το αποτέλεσμα αυτό δεν μπόρεσε να το φθάσει μετά από 36 μήνες θεραπείας ο Kirly και συν² σε μια στον ίδιο χρόνο δημοσιευμένη εργασία του. Επειδή όλοι οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στον ίδιο βαθμό στη θεραπεία με φιναστερίδη και επίσης λόγω του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου επηρεάζεται το επιθηλιακό στοιχείο στην ΚΥΠ¹⁰ φαίνεται αναγκαίο να συγκρίνεται πρώτα για μισό χρόνο θεραπείας η αποτελεσματικότητα αυτού, του σχετικά ακριβού φαρμάκου, σε μία ιδιαίτερη ομάδα ασθενών. Πριν αποδοθεί μία οριστική θέση στην συνολική αξία της στη θεραπεία της ΚΥΠ, οι αναστολείς των α-υποδοχέων αποτελούν μία παθοφυσιολογική και φαρμακολογική βασική θεραπευτική επιλογή λόγω των πολλαπλών πειραμάτων και κλινικών ερευνών.

Η αποτελεσματικότητα της Dibenzyran επιβεβαιώθηκε με πολυκεντρικές και με placebo ελεγχόμενες μελέτες όπου αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της μέγιστης ροής γύρω στο 30% και ελάττωση του υπολειτόμενου όγκου ούρου γύρω στο 50%. Πέραν τούτου περιγράφονται υποκειμενικά ποσοστά βελτίωσης των ειδικών συμπτωμάτων της ΚΥΠ μέχρι περίπου 70% των περιπτώσεων. Λόγω όμως των εν μέρει χαρακτηριστικών ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες εμφανίζονται με τη μορφή ορθοστατικών δυσλειτουργιών, κεφαλαλγιών και υπότασης μέχρι του 50% των ασθενών, φαίνεται ελάχιστα αληθής μια διεύρυνση της αποδοχής της Dibenzyran για νευρογενούς αιτιολογίας απόφραξης της κύστης εκτός της ΚΥΠ.

Με την εκλεκτική ανάπτυξη και εν μέρει της μακράς δράσης των αναστολέων α-υποδοχέων επιτεύχθηκε μια ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και με εφάπαξ ημερησίως χορήγηση μία βελτίωση των επιπλοκών των ασθενών.

Αναφορικά με την τοξικότητα όπως και τη συχνότητα ειδικών επιπλοκών δεν διαπιστώθηκε καμία ουσιαστική διαφορά μεταξύ των μεμονωμένων ουσιών. Έτσι αυξάνεται η εξαρτώμενη από τη δόση μέγιστη ροή, στατιστικά σημαντικά έναντι του placebo, αλλά αύξηση της ροής από 2 ml/s μέχρι 5 ml/s σπάνια σημειώνεται. Επισημαίνεται ότι οι Iacovou και Dunn³⁴ σε μία ελεγχόμενη με placebo μελέτη με Indoramin παρατήρησαν μία αύξηση κατά 120% της μέγιστης ροής από 8,5 ml/s σε 18,5 ml/s (placebo+12%). Παράλληλα παρατηρήθηκε ελάττωση του υπελοιπόμενου όγκου ούρων από

15% μέχρι 50%. Η μέσω της μελέτης πίεσης/ροής υπολογιζόμενη σημαντική βελτίωση της μέγιστης ροής από τους Chappu και συν¹⁰ με prazosin δεν επιβεβαιώθηκε από τους Hedlund και συν³⁰ και Kirby και συν¹⁰. Επίσης για την Indoramin οι Iacovou και Dunn³⁴ και Scott και Abrams³³ δεν βρήκαν καμία σημαντική βελτίωση των παραμέτρων της απόφραξης.

Συμπερασματικά για τους αναστολείς των α₁-υποδοχέων φαίνεται ότι υπάρχει μία περιορισμένη θεραπεία της ΚΥΠ σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες⁵⁷. Ο διαχωρισμός των α1-υποδοχέων στις υποομάδες α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} επιτρέπει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και η σύνδεση με αυτούς φαίνεται ότι βελτιώνει τη σχέση δράσης/ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αντίθετα από τις ουσίες που περιγράψαμε χρησιμοποιούνται ορισμένα φυτοφάρμακα ως επί το πλείστον από ανάμεικτες ουσίες διαφόρων εξωτικών εκχυλισμάτων, των οποίων συχνά δεν είναι γνωστό το δραστικό τους συστατικό και το κριτικό σημείο αποτελούν η ποσότητα της χορηγούμενης ουσίας και η συγκέντρωση της στον ορό του αίματος⁵⁷.

Το επιθυμητό αποτέλεσμα των φυτοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται συχνότερα στηρίζεται στις συνδυασμένες προστατοροπικές, αντιφλεγμονώδεις και αποιδηματικές δράσεις⁴⁶. Τα φυτοφάρμακα δρουν στην 5α-αναγωγάση, αρωματάσες, στις σφαιρίνες που μεταφέρουν γενετήσιες ορμόνες και στον προστάτη αδένα. Παρά τη συχνά πολυδύναμη θεραπευτική παρεμβολή, η θεραπεία με φυτοφάρμακα λόγω του μικρού αριθμού ανεπιθύμητων ενεργειών και το χαμηλό κόστος χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της ΚΥΠ.

Παρ' όλο που στην πρόσφατη βιβλιογραφία περιέχονται πολλές μελέτες σε πάνω από χίλιους ασθενείς, μόνο λίγες υπάρχουν με σύγχρονο έλεγχο placebo. Μελέτες που ελέγχονται ουροδυναμικά αποτελούν ακόμη σπανιότερες περιπτώσεις.

Με τη χορήγηση εκχυλίσματος Serenoa repens οι Champault και συν¹⁰ και Carbin και συν³ με ελεγχόμενες με placebo μελέτες απέδειξαν μία στατιστικά αινέση της μέγιστης ροής και ελάττωση του υπολειτόμενου όγκου ούρων, όπου η ροή των ούρων σύμφωνα με τους Champault και συν¹⁰ ανήλθε από 2,7 ml/s σε 8,1 ml/s και στην εργασία των Carbin και συν³ από 2,9 ml/s σε 9,7 ml/s. Σε 3 εργασίες διαπιστώθηκε με τη χορήγηση της Serenoa repens μία σημαντική βελτίωση των υποκειμενικών ενοχλημάτων κατά την ούρηση. Επίσης η θεραπεία με χορήγηση B-Sitosterin στοχεύει στη βελτίωση

των αντικειμενικών και υποκειμενικών ενοχλημάτων σε πάρα πολλές εργασίες. Οι Senge και συν⁴⁹ μπόρεσαν να διαπιστώσουν σε μία μελέτη που έκαναν σε σύνολο 200 ασθενών σε 6 μήνες θεραπεία μία σημαντική αύξηση της μέγιστης ροής από 10 ml/s σε 15,2 ml/s και βελτίωση των συμπτωμάτων με τη μορφή μιας σημαντικής ελάττωσης του IPSS και Boyarski-score. Εν τούτοις τα θετικά αυτά αποτελέσματα βρίσκονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που ανακοίνωσαν οι Kadow και Abrams οι οποίοι δεν βρήκαν ούτε ουσιαστική μεταβολή της ροής των ούρων ούτε του υπολειπόμενου όγκου ύδων, ούτε ακόμη των παραμέτρων πίεσης/ροής.

Ο μικρός αριθμός ενός συνόλου 129 ασθενών που μελετήθηκαν σε 2 πολυκεντρικές εργασίες φαίνεται να περιορίζει την αξία των αποτελεσμάτων από τη χρησιμοποίηση εκχυλίσματος της Radix uricae. Τα αποτελέσματα των εργασιών των Vontobel και συν⁵⁸ και Dathe και Schmid⁵¹ παρουσιάζουν μάλλον στατιστικά σημαντική αύξηση της μέγιστης ροής, εν τούτοις μόνο γύρω στο 2,7 ml/s και 1,6 ml/s αντίστοιχα. Ακόμη στις εργασίες των Dathe και Schmid⁵¹ αναφέρεται μία ελάττωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων γύρω στο 40%. Επίσης για τα εκχυλίσματα από γύρη ανθέων υπάρχουν μόνο δύο ελεγχόμενες με placebo μελέτες οι οποίες διαπιστώνουν μεν μία σημαντική ελάττωση του υπολοιπόμενου ούρων αλλά μόνο μικρή αλλαγή της ροής. Σε σχέση με placebo διαπιστώθηκε μία ασήμαντη βελτίωση των ενοχλημάτων κατά την ούρηση.

Συμπερασματικά η εκκίνηση ανάπτυξης της ΚΥΠ χαρακτηρίζεται από μία πολυεστιακή γένεση της οποίας ακόμη δεν είναι πλήρως γνωστός ο μηχανισμός παθογένειας και οδηγεί σε μία υπερπλασία των αδένων της μεταβατικής ζώνης του προστάτη. Στη μακροσκοπική υπερπλασία συμμετέχουν αδενικά, ινώδη και μικρά τμήματα της μεταβατικής ζώνης του προστάτη σε διάφορη ανατομική έκταση. Μία αιτιολογική θεραπεία της ΚΥΠ πρέπει να λαμβάνει υπόψη της την πολυταραγονική γένεση, τη διαφορετική ιστολογική εικόνα και τοπογραφική παθολογική ανατομία, τα οποία τόσο μέσω των παραγόντων που ευθύνονται για την αύξηση του όγκου του προστάτη όσο και μέσω μιας λανθασμένης κατεύθυνσης ανάπτυξης όγκου, οδηγούν σε ένα υποκυστικό κώλυμα. Μια επιτυχής αφαίρεση του σε λανθασμένη κατεύθυνση αναπτυσσόμενου αδενώματος γίνεται με την διουρηθρική ή ανοικτή εκπυρόνιση του αδενώματος. Βέβαια το ποσοστό αποτυχίας της διουρηθρικής προστατεκτομής που κυμαίνεται από 10-15% δείχνει

ότι δεν ωφελούνται όλοι οι ασθενείς από μία επέμβαση¹⁰ στην οποία κυρίως δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με επίμονη αστάθεια του εξωστήρα και μικρή χωρητικότητα της κύστης.

Πέραν τούτων, σύμφωνα με τους Abrams και συν, περίπου το 33% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διουρηθρική προστατεκτομή με τη βοήθεια ουροδυναμικών εξετάσεων καταχωρίθηκαν σαν αποφρακτικοί¹⁰. Στις εργασίες των Jensen και συν οι ασθενείς χωρίς απόφραξη μετά από διουρηθρική προστατεκτομή είχαν σημαντικά χειρότερα συμπτώματα από τους ασθενείς με απόφραξη (78% με 93%). Συνεπώς, φαίνεται ότι σε ασθενείς με συμπτωματολογία ΚΥΠ χωρίς εκσεσημασμένη απόφραξη υπάρχει μία καλή ένδειξη για φαρμακευτική θεραπεία.

Στην εξατομικευμένη χρησιμοποίηση των φαρμάκων που κυκλοφορούν στο εμπόριο για τη θεραπεία της ΚΥΠ δίπλα στη σχέση δράσης/ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μία αναμενόμενη επίδραση από την placebo που είναι υπεύθυνη μέχρι και το 30% της βελτίωσης των συμπτωμάτων όπως ακόμη και μία ανάλυση κόστους-όφελος. Στη μελέτη αυτή δεν πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο το επιβαλλόμενο κόστος από τη διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας αλλά επίσης και το κόστος της επέμβασης, η οποία αναβάλλεται αλλά δεν αποκλείεται. Γι αυτό πρέπει να εκτιμάται με αυστηρά κριτήρια η φαρμακευτική αγωγή της ΚΥΠ.

ABSTRACT

Katsikas V, Bekas M. Pharmaceutical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Hell Iatr, 2000, 66: 329-339.

The pharmaceutical treatment of the BPH is an important therapeutic choice for the clinic stage I. The evaluation of medicines that we have at our disposal, in addition to the clinical study of the relationship action/undesirable actions of medicine accomplished in placebo controlled studies, presupposes the study of the relation cost/ benefit as well with the administration of each medicine. Considering the mechanism of their action the medicines can be divided into: Antiandrogen, antioestrogen, inhibitors of a-receptors and healing herbs. According to the bibliographical data the administered medicines are differentiated considering the result of their action, the effect on objective and subjective signs score of the hyperplasia of the

prostate. In addition the urodynamic parameters are analyzed and the kind and sequence of the special undesirable actions are described.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Berry J, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL.* The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1989, 132: 474-9.
2. *Birkhoff JD.* Natural history of benign prostatic hypertrophy in Hinman F Jr.(Hrsg). Benign prostatic hypertrophy. Springer Verlag 1983.
3. *Carraway WM, Collins GN, Lee RJ.* High prevalence of benign prostatic hypertrophy in community. *The Lancet* 1991, 338: 469-71.
4. *Gillenwater JY, Mobley DL.* A sixteen-week, double-blind placebo-controlled, dose-titration study using doxazosin tablets for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992: 324 A.
5. *Schroder FJ, Blom JHM.* Natural history benign prostatic hyperplasia (BPH). *The Prostate.* Suppl 1989, 2: 17-22.
6. *Chapple CR, Matos-Ferriera NE, Dabhiowala A, Osawa A.* Tong-Long Lin, ICS-BPH study Group: The ICS-BPH study: The effects of urinary symptoms on quality of life. *Neurourol Urodynamics* 1994, 13: 486-7.
7. *Isaacs JT, Coffey DS.* Etiology and disease progress of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* Suppl 1989, 2: 33-50.
8. *Wein AJ.* Evaluation of treatment response to drugs in benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin of North Am* 1990, 17: 631-40.
9. *Oestereing, JE.* Endocrine therapies for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology Suppl* 1994, 42.
10. *Fleig PW, Thuroff JW.* Medikamentose. Therapie der benignen prostata hyperplasie. *Akt Urologie* 1997, 28.
11. *Stone N.* Flutamide in treatment of benign prostatic hyperotrophy. *Suppl. to Urol* 1989, 34: 64-8.
12. *Caine M, Pereberg S, Gordon R.* The treatment of benign prostatic hypertrophy with Flutamide (SCH 13521). A placebo-controlled study. *J Urol* 1975, 114: 564-8.
13. *Bonard M, de Almeida S, von Neiderhausern W.* Placebo-controlled double-blind study in human benign obstructive prostatic hypertrophy with Flutamide. *Eur Urol* 1976, 2: 24-8.
14. *Bosch RJL, Griffith DJ, Blom JHM, Schroder FH.* Treatment of benign prostatic hyperplasia by androgen deprivation. Effects on prostate size and urodynamic parameters. *J Urol* 1989, 141: 68-72.
15. *Jenkins EP, Andersson J et. al.* Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5α-reductase. *J Clin Invest* 1994, 89: 293-300.
16. *Montironi R, Valli M, Fabris G.* Treatment of benign prostatic hyperplasia with 5α-reductase inhibitor. Morphological changes in patients who fail to respond. *J Clin* 1996, 49: 324-8.
17. *Girman CJ, Kolman C, Liss CL et al.* Effects of finasteride on health-related quality of life in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *The Prostate* 1996, 29: 83-90.
18. *Stoner E.* Finasteride study Group. The clinical effects of a 5α-reductase inhibitor. Finasteride on benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992, 147: 1298-302.
19. *Tammela TLJ, Kontturi MJ.* Urodynamic effects of Finasteride in the treatment of BPH. *J Urol* 1993, 149: 342-4.
20. *Andersen JT, Ekman MDP, Wolf H, et al.* Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia. A two-year placebo-controlled study. *Urology* 1996, 46: 631-7.
21. *Stoner E.* Finasteride study Group. Maintenance of clinical efficacy with Finasteride therapy for 24 months in patients with benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1994, 154: 83-8.
22. *Stoner E.* Finasteride study Group. Three-years safety and efficacy data on the use of Finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1991, 43: 284-94.
23. *Kirby RS, Vale J, Bryan J, Webl JAW.* Long-term urodynamic effects of Finasteride in benign prostatic hyperplasia: A pilot study. *Eur Urol* 1993, 24: 20-6.
24. *El Etreby MF.* A-tamestane. An aromatase inhibitor for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Steroid Biochem and Molecular Biol* 1993, 44: 565-72.
25. *Caine M, Raz S, Zeigler M.* Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Brit J Urol* 1975, 47: 193-201.
26. *Farrie BG, Paterson PJ.* Phenoxybenzamine in prostatic hypertrophy. *Brit J Urol* 1987, 59: 63-5.
27. *Brooks ME, Sidi AA, Hanani Y, Braf Z.* Ineffectiveness of phenoxy-benzamine in the treatment of prostatic hypertrophy. *Urology* 1983, 21: 474-8.
28. *Chapple CR, Noble JC, Milroy JG.* Comparative study of selective α-adrenoreceptor blockade versus surgery in the treatment of prostatic obstruction. *Brit J Urol* 1993, 72: 822-5.
29. *Martorana, et al.* The effect of prazosin in benign prostatic hypertrophy, a placebo-controlled double-blind study IRCS. *Med Science* 1984, 12: 11-2.
30. *Hedlung HK, Anderson AEK.* Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J Urol* 1983, 130: 275-8.
31. *Jardin A, Bensadoun H, Delache-Cavallier MC, Attali P.* Alfuzosin for the treatment of benign prostatic hypertrophy. *The Lancet* 1991, 337: 1457-61.
32. *Jardin A, Bensadoun H, Delache-Cavallier MC, Attali P.* Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin. A 12-18 month assesement. *Brit J Urol* 1993, 72: 615-20.
33. *Stott MA, Abrams PA.* Indoramin in the treatment of prostatic bladder outflow obstruction. *Brit J Urol* 1991, 67: 499-501.
34. *Iacovou JW, Dunn M.* Indoramin, an effective new drug in the manangement of bladder outflow obstruction. *Brit J Urol* 1987, 60: 526-8.
35. *Elhilali MM, Ramsey EW, et al.* A multicenter randomized

- double-blind placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996, 47: 335-42.
36. *Fabricius PG, Hannaford JMc*. Placebo-controlled study of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia with 2-year follow-up. *Brit J Urol* 1992, 70: (suppl.1) 10-6.
37. *Lepor H, Henry D, Laddu AR*. The efficacy and safety of terazosin for the treatment of symptomatic BPH. *The Prostate* 1991, 18: 345-55.
38. *Lloyd S et al*. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. A multicentre placebo-controlled trial. *Brit J Urol* 1992, 70: 17-21.
39. *Wties WPJ, Rosier PEW et al*. Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996, 155: 1317-23.
40. *Woods A*. The management of symptomatic benign prostatic hyperplasia with once-daily a-1-blocker terazosin. *Military Medicine* 1992, 157: 361-3.
41. *Christensen MM et al*. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 1993, 27: 39-44.
42. *Roehrborn CG, Siegel RL*. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia. A pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *Urology* 1996, 48: 406-15.
43. *Chapple CR, Wydaele JJ, et al*. Tamsulosin the first prostate selective a1A-adrenoreceptor antagonist. *Eur Urol* 1996, 29: 155-67.
44. *Kawabe et al*. Use of an a1 blocker YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1990, 144: 908-12.
45. *Koch E, Biber A*. Pharmakologische wirkungen von sabal -und urtiakaextrakten als Grundlage fur eine rationale medikamentose. Therapie der benignen prostata hyperplasie. *Urologe (B)* 1994, 34: 90-5.
46. *Schilcher H*. Phytotherapie in der urologie. Hippokrates verlag, Stuttgart, 1992.
47. *Albrecht J*. Eine zetrospektive Lang zeituntersuchung ueber 16 jahre mit B-sitosterin (Harrol) bei BPH-patienten. *Urologe* 1994, (B): 20-5.
48. *Egghart G, Gallyas F*. Klinische Erfahrungen unt Harrol kapselo in der behandlung des prostata Adenoms. *Urologe (B)* 1994, 27: 227-31.
49. *Senge T, Windeler J, Berges RR, Trampisch HJ*. Wirksamkeit von B-sitosterin bei der behandlung der BPH. *Urologe(A)* 1995, 34: 130-1.
50. *Ebbinghaus KD, Baur MP*. Ergebnisse einer Doppelblindstudie ueber die wirksamkeit eines medikamentes Zur. Konservativen behandlung des prostata-Adenoms. *ZFA* 1977, 18: 1054-8.
51. *Dathe G, Schmid H*. Phytotherapie der benignen prostata hyperplasie. *Urologe(B)* 1987, 27: 223-6.
52. *Carbin BE, Larsson B, Lindahl O*. Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *Brit J Urol* 1990, 66: 639-41.
53. *Lobelenz J*. Extractum sabal fructus bei benignen prostata hyperplasie. *Therapeutikon* 1991, 6: 34-7.
54. *Becker H, Ebeling L*. Konservative therapie der benignen prostata hyperplasie mit cernilton. *Urologe(B)* 1988, 28: 301-6.
55. *White JW*. The results of double construction in hypertrophy of the prostate. *Ann Surgery* 1895, 22: 1-80.
56. *Caine M*. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin of North Am* 1990, 17: 641-50.
57. *Dreikorn K, Schonhofer PS*. Stellenwert von phytotherapeutika bei der behandlung der benignen prostata hyperplasie. *Urologe (A)* 1995, 34: 19-129.
58. *Vontobel H, Herrog PR, et al*. Ergebnisse einer Doppelblind studie ueber die wirksamkeit von ERU. Kapselen in der konservativen behandlung der benignen prostata hyperplasie. *Urologe(A)* 1985, 24: 49-51.

Αλληλογραφία:

B. Κατούκας
Ερμού 73
54623 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
V. Katsikas
73 Ermou Str.
54623 Thessaloniki

Η συμβολή της πυρηνικής ιατρικής στη διάγνωση των επιπλοκών μετά από νεφρική μεταμόσχευση

Δημήτριος Γρέκας¹, Φίλιππος Γραμματικός²

¹ Α' Παιθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι σχετικές με την πυρηνική ιατρική διαγνωστικές τεχνικές που αφορούν στη διάγνωση των επιπλοκών της νεφρικής μεταμόσχευσης και γίνεται προσπάθεια να διακριθούν οι σημαντικότερες από αυτές. Λεπτομερέστερα περιγράφονται οι τεχνικές που σήμερα χρησιμοποιούνται και που αφορούν το νεφρόγραμμα με το 99m Tc-DTPA και με το 99m Tc-MAG3. Από τις επιπλοκές της νεφρικής με-

ταμόσχευσης διακρίνονται η οξεία σωληναριακή νεκρωση, η απόρριψη, η διαφυγή των ούρων, οι αγγειακές επιπλοκές, η απόφραξη των ουροφόρων οδών, η λεμφοκήλη, τα αιματώματα και οι φλεγμονές του μοσχεύματος. Γίνεται προσπάθεια να αξιολογηθούν οι επί μέρους τεχνικές ως προς τη δυνατότητα να θέσουν τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση μεταξύ των πιο πάνω επιπλοκών της νεφρικής μεταμόσχευσης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική μεταμόσχευση αποτελεί διεθνώς καθιερωμένη μέθοδο αντιμετώπισης του τελικού σταδίου της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ακόμη και σε μικρά παιδιά και νεογνά. Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού στην Ελλάδα έγινε το 1968 στο νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ. Η επιτυχής μεταμόσχευση προσφέρει ανεξαρτησία στον άρρωστο από το μηχάνημα της αιμοκάθαρσης ενώ γενικότερα στους ασθενείς αυτούς συμβάλλει στη βελτίωση της αναιμίας και της οστεοδυστροφίας¹. Στους άνδρες αυξάνεται η έκκριση της τεστοστερόνης², ενώ στις γυναίκες κατά κανόνα επανέρχεται η έμψηνος ρύση. Παρά ταύτα, ένας αξιόλογος αριθμός των μοσχευμάτων περισσότερο εκείνων που προέρχονται από νεκρούς δότες, δεν παρουσιάζει ικανοποιητική λειτουργικότητα αμέσως μετά την επέμβαση της μεταμόσχευσης του νεφρού ή αργότερα³. Το κυριότερο σύμπτωμα στις περιπτώσεις αυτές είναι η ολιγουργία. Τα αίτια που προκαλούν την ολιγουργία είναι προνεφρικά, (υπογλυκαιμία, θρόμβωση, εμβολή), νεφρικά (απόρριψη, σωληναριακή νέκρωση), ή μετανεφρικά (απόφραξη, νέκρωση, συρίγγια κ.λ.π.) και μπορεί

να οδηγήσουν σε ποσοστό 10-45% σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια⁴.

Η πρώιμη διάγνωση των επιπλοκών μετά από τη νεφρική μεταμόσχευση είναι φανερό ότι έχει ιδιαίτερη σημασία. Για τη διαγνωστική προσέγγιση των επιπλοκών αυτών χρησιμοποιούνται η αγγειογραφία, οι υπέροχοι⁵, η μαγνητική απεικόνιση⁶, η αξονική τομογραφία, η νεφρική βιοψία, και τέλος οι εφαρμογές της πυρηνικής ιατρικής που θα περιγραφούν σύντομα παρακάτω.

2. ΟΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Οι τεχνικές που έχουν σχέση με την πυρηνική ιατρική και συμβάλλουν στη διάγνωση των επιπλοκών μετά από μεταμόσχευση του νεφρού είναι οι εξής: α) Το νεφρόγραμμα. β) Οι λειτουργικές παραμέτροι του υπολογισμού του ρυθμού της σπειροαρματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate-GFR) και της δραστικής ροής πλάσματος του νεφρού (Effective Renal Plasma Flow-ERPF) και γ) Οι τεχνικές διάγνωσης των φλεγμονών και των θρομβοεμβολών του νεφρού.

Τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής των ως

άνω τεχνικών είναι ότι: α) δεν είναι αιματηρές, είναι σχετικά εύκολες και διαρκούν σύντομο χρονικό διάστημα, β) δεν προκαλούν παρενέργειες ή ανεπιθύμητες αντιδράσεις και η δόση της ακτινοβολίας που λαμβάνει ο ασθενής είναι μικρότερη εκείνης της ενδοφλέβιας πυελογραφίας ή της αξονικής τομογραφίας, γ) εφαρμόζονται όχι μόνο στη διάγνωση των επιπλοκών αλλά και στην παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής, και τέλος δ) παρέχουν σημαντικές πληροφορίες, όπως είναι η αιμάτωση, η λειτουργικότητά των νεφρών, η βατότητα των ουρητήρων, ο ρυθμός πλήρωσης της ουροδόχου κύστης κ.α.

2.1 Το νεφρόγραμμα με ραδιονουκλίδια

Το νεφρόγραμμα με ραδιονουκλίδια είναι μία αξιόλογη εξέταση για τη μελέτη των μεταμοσχευθέντων νεφρών.

Για το νεφρόγραμμα χρησιμοποιήθηκαν ή και χρησιμοποιούνται τα εξής ραδιοφάρμακα:

α) Το ορθο-ιωδο-ιππουρικό νάτριο (o-iodo-hippurate sodium- ^{131}I -OIH ή ^{123}I -OIH) ήταν το πρώτο ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για τη νεφρογραφική διάγνωση των επιπλοκών της νεφρικής μεταμοσχευσης. Το ραδιοφάρμακο αυτό απεκκρίνεται κυρίως από τα ουροφόρα σωληνάρια, ώστε είναι ιδανικό για τις μελέτες της ERPF. Το μειονέκτημά του είναι ότι δεν είναι δυνατό να επισημανθεί με το ιδιαίτερα εύχρηστο ραδιονουκλίδιο του ραδιενεργού τεχνητίου-99m.

β) Το διαιθυλ-τριαμινο-πενταοξικό οξύ επισημένο με ραδιενεργό τεχνήτιο-99m- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. Η συνήθης χορηγούμενη δόση για ασθενή με ένα νεφρό είναι τα 0,05 mCi (1,85 MBq) ανά kg βάρους του σώματος⁷. Για το νεφρόγραμμα και τον ταυτόχρονο υπολογισμό του GFR η παραπάνω δόση αυξάνεται κατά 50-80%.

Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA απεκκρίνεται μόνο με σπειροματική διήθηση και σε 24 ώρες υποβάλλεται το 90-100% του ραδιοφάρμακου. Το ραδιοφάρμακο ενίσται ως βλωμός σε μικρό όγκο με μικρή φυσαλίδα αέρα προς τα πίσω, ώστε να διώχνεται όλο το ραδιοφάρμακο και από τη βελόνα της σύριγγας. Πολλοί συνιστούν στη συνέχεια την έγχυση με μεγάλη σύριγγα, 10ml ή περισσότερο φυσιολογικού ορού για τη γρήγορη προώθηση του ραδιοφάρμακου στη κυκλοφορία. Η άμεση ανύψωση του χεριού στο οποίο έγινε η ένεση βοηθά επίσης την ταχεία διέλευση του ραδιοφάρμακου⁸.

Αμέσως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του

ραδιοφάρμακου που αναφέρθηκε παραπάνω, με τον υπολογιστή της γ-κάμερα με την τεχνική των περιοχών ενδιαφέροντος (Regions of Interest-ROIs) μελετάται η φάση της αιματικής παροχής στο νεφρό σε σχέση με τη λαγόνια αρτηρία. Η αρτηριακή φάση αφορά τα πρώτα 10-15 sec ενώ η φλεβική διακρίνεται 5-10 sec αργότερα.

Στα πρώτα 30 sec της όλης μελέτης ο H/Y μας δίνει το αριθμητικό πηλίκο της σχέσης των κρούσεων στη λαγόνια αρτηρία μακριά από το μόσχευμα (λ) προς εκείνες στο νεφρό στο μέγιστό τους (ν). Το πηλίκο αυτό ονομάζεται δείκτης αιματικής διάχυσης (perfusion index)^{9,10} και παριστάται ως: λ/ν X 100.

Παρ' όλο που εδώ και 15 περίπου χρόνια, ο δείκτης αιματικής διάχυσης αποτελεί αξιόλογη παράμετρο στην εκτίμηση της αιμάτωσης των νεφρικών μοσχευμάτων⁹, παρουσιάζει και αυτός κάποιο ποσοστό λάθους και κάποια μεταβλητότητα που οφείλονται στη δυσχέρεια να λάβουμε καθαρές κρούσεις από το κάθε εξεταζόμενο ROI. Για τη μείωση των λαθών αυτών συνιστάται η χορηγούμενη δόση του ραδιοφάρμακου να είναι επαρκής, η τεχνική της χορήγησης να είναι ορθή και να λαμβάνονται κατά το δυνατό μεγαλύτερα ROIs από την αορτή⁷. Με τις πιο πάνω προϋποθέσεις, το λάθος της τεχνικής αυτής μειώνεται σε κάτω από 10%⁹.

Η νεφρογραφική καμπύλη παρουσιάζει την αιματική και τη λειτουργική φάση ή κατ' άλλους τη φάση εισόδου και εξόδου (inflow και outflow). Η αρχική φάση της καμπύλης είναι ανιούσα και αφορά κατ' εξοχή τη συγκέντρωση πρόσληψης (intake) του ραδιοφάρμακου στα νεφρικά αγγεία, το σπείραμα και λιγότερο την έκκρισή του στα ουροφόρα σωληνάρια. Με την πάροδο του χρόνου το ραδιοφάρμακο συγκεντρώνεται όλο και περισσότερο στο νεφρό. Φυσιολογικά η κορυφή της καμπύλης αυτής δεν καθυστερεί περισσότερο από 5 min (χρόνος κορυφής-tmax). Ακολουθεί η απομάκρυνση της ραδιενεργού ουσίας από το νεφρό (outflow). Αυτή η φάση της καμπύλης είναι ιδιαίτερα χορήγητη για την εκτίμηση της απόφραξης των ουροφόρων οδών, ιδιαίτερα όταν γίνεται η δοκιμασία της πρόσκλησης διούρησης (λήψη υγρών ή και ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών). Αν παρατηρηθεί εικόνα απόφραξης δίνονται στο 17° min περίπου της εξέτασης 40mg φουρδοσεμίδης ενδοφλέβιως, ενώ η όλη εξέταση περατώνεται σε 25 min περίπου. Ο χρόνος διόδου του ραδιοφάρμακου δια του μεταμοσχευθέντος νεφρού (Parenchymal Transit Time-PTT) αναφέρεται παρακάτω¹⁰.

Για την εκτίμηση της αιματικής ροής και της

λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος χρησιμοποιείται το ραδιοφάρμακο μερκαπτο-ακετυλογλυκίνη-3, επισημασμένο με ραδιενεργό τεχνήτιο- $99m$ - 99m Tc-MAG3. Χρηγείται σε δόση 3mCi ή 111 MBq. Το 99m Tc-MAG3 απεκκρίνεται κυρίως από τα ουροφόρα σωληνάρια κατά 85-90% και διηθείται από το σπειρόμα κατά 10%, ώστε παρουσιάζει πλεονεκτήματα της βιοκινητικής του ορθοιαδο-ιππουρικού νατρίου.

2.1.1. Ο προσδιορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης-GFR

Ο προσδιορισμός του GFR του μεταμοσχευθέντος νεφρού εξετάζεται συνήθως με το ραδιοφάρμακο 99m Tc-DTPA, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τέλεσης του νεφρογράμματος που περιγράφηκε παραπάνω⁷. Στην περίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας, το GFR υπολογίζεται από την ενδοφλέβια χορήγηση γνωστής ποσότητας 99m Tc-DTPA και τη λήψη δειγμάτων αίματος σε καθυστερημένους χρόνους π.χ. σε 3 ώρες. Η εξέταση αυτή εφαρμόζεται στα παιδιά με ειδικό αλγόριθμο.

Για το GFR χρησιμοποιείται και το 51 Cr-EDTA που δίδει κατά 5% περίπου ακριβέστερα αποτελέσματα ως προς την ιδανική κάθαρση της ινουλίνης σε σχέση με την εξέταση με το 99m Tc-DTPA, μειονεκτεί όμως διότι δεν μπορεί να μας δώσει την εικόνα του νεφρού ή τις άλλες διαγνωστικές παραμέτρους του νεφρογράμματος που αναφέρθηκαν παραπάνω. Το ραδιοφάρμακο αυτό δεν κυκλοφορεί στις ΗΠΑ¹¹.

2.1.2. Η διαφορά στο χρόνο εμφάνισης των μέγιστων κρούσεων στη λαγόνιο αρτηρία και στο μόσχευμα

Η μέτρηση αυτή γίνεται κατά την εξέταση με το 99m Tc-DTPA. Ο δείκτης αυτός είναι καλύτερος από πολλούς άλλους δείκτες που περιγράφουν τη λειτουργική καμπύλη του νεφρογράμματος. Η ευαίσθησία και η ειδικότητα στη διάγνωση της οξείας απόρριψης είναι 71% και 80% αντίστοιχα¹².

2.1.3. Η εξέταση της δραστικής νεφρικής ροής πλάσματος-ERPF

Για τη μελέτη του ERPF χρησιμοποιήθηκε το 131 I-ΟΙΗ ή 131 I-hippuran¹³. Η πλασματική κάθαρση του ραδιοφάρμακου αυτού που εκφράζεται ουσιαστικά με τη σε μεγάλο ποσοστό σωληναριακή του απέκριση, είναι ανάλογη με τη δραστική νεφρική ροή του πλάσματος⁷. Ανάλογος δείκτης λειτουργικότητας του νεφρού είναι ο ρυθμός σωληναριακής απέκρισης (Tubular Excretion Rate-TER) που προσδι-

ορίζεται με το 99m Tc-MAG3. Η παραμέτρος αυτή στα 40-50 min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφάρμακου για την ηλικία 40-70 ετών είναι φυσιολογικά από $220-280 \pm 50 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ ¹⁴. Για τα 60min οι αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές είναι $330 \pm 60 \text{ ml/min}$ ¹⁴. Για το μεταμοσχευθέντα νεφρό που λειτουργεί κανονικά με φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης, η παραπάνω εξέταση όταν γίνεται στα 60 min από τη χορήγηση του 99m Tc-MAG3 δίνει ως φυσιολογικές τιμές: $165 \pm 45 \text{ ml/min}$ ¹⁵.

Το 99m Tc-MAG3 έχει σχετικά υψηλό κόστος αλλά δίνει καλύτερες εικόνες στο νεφρόγραμμα σε σχέση με εκείνες του 131 I-hippuran¹⁶. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, όπως συχνά συμβαίνει στους μεταμοσχευθέντες νεφρούς, επιβάλλεται η λήψη του δείγματος αίματος για τον προσδιορισμό του TER, να γίνεται μετά τριάριο από τη χορήγηση του ραδιοφάρμακου 99m Tc-MAG3¹⁷.

2.2 Τεχνικές για τη διάγνωση των φλεγμονών και της απόρριψης του νεφρού

Θεωρείται ότι το επισημασμένο με ραδιενεργό τεχνήτιο- $99m$ θειούχο κολλοειδές- 99m Tc-Sc καθηλώνεται στο νεοαναπτυσσόμενο ινώδη θρόμβο αλλά και στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα^{18,19} ώστε συγκεντρώνεται στο μεταμοσχευθέντα νεφρό σε περίπτωση απόρριψης και συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ απόρριψης και στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, όπου το ραδιοφάρμακο αυτό δε διαγράφει το μεταμοσχευθέντα νεφρό²⁰. Η τεχνική αυτή δεν χρησιμοποιείται σήμερα παρότι έχει ικανοποιητική διαγνωστική αξία.

Για τη διάγνωση των φλεγμονών και την απόρριψη του νεφρού χρησιμοποιούνται αυτόλογα λευκοκύτταρα ή καλύτερα πολυμορφοπύρηνα επισημασμένα με το ραδιενεργό ίνδιο-111²¹, ή με το σκεύασμα εξαμεθυλοπροπυλεναμίνη οξιμη-ΗΜ-ΡΑΟ επισημασμένο με το ραδιενεργό τεχνήτιο- $99m$, 99m Tc-ΗΜΡΑΟ. Η παρασκευή των επισημασμένων αυτόλογων λευκών αιμοσφαιρίων που είναι απαραίτητα για την εφαρμογή της τεχνικής αυτής γίνεται κάθε φορά στο εργαστήριο και είναι δυσχερός.

Σήμερα χρησιμοποιείται ευκολότερα ένα ειδικό αντίσωμα έναντι των πολυμορφοπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων επισημασμένο με το ραδιενεργό τεχνήτιο- $99m$ με την ονομασία leukoscan. Η μέθοδος αυτή δεν είναι ειδική για τη διάγνωση της αιτίας της απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος²¹, αλλά όταν είναι θετική, υποδηλώνει τη συγκέντρω-

ση λευκοκυττάρων στο νεφρό που απαιτείται όχι μόνο σε φλεγμονές αλλά και στη χρονίζουσα απόρριψη του μεταμοσχευθέντος νεφρού.

2.3. Στη μελέτη των αγγειακών επιπλοκών των νεφρικών μεταμοσχεύσεων είναι δυνατή η χρησιμοποίηση αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων επισημασμένων με το ραδιενεργό ίνδιο-111 ή τεχνήτιο-99mTc

Η τεχνική αυτή είναι δυσχερής και πρακτικά δεν εφαρμόζεται.

3. ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Υπογραμμίζεται ότι για την καλύτερη εκτίμηση με την τεχνική του νεφρογράμματος των επιπλοκών της νεφρικής μεταμόσχευσης είναι σκόπιμο να ζητηθεί ένα νεφρόγραμμα αμέσως μετά τη μεταμόσχευση του νεφρού ως μέτρο σύγκρισης με τα ευρήματα που τυχόν θα εμφανιστούν αργότερα²³.

3.1. Στην οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ)

Η συνήθης πρώτη εκδήλωση της ΟΣΝ είναι η ολιγουρία. Η ολιγουρία εμφανίζεται αμέσως μετεγχειρητικά είναι δυνατόν όμως να εμφανιστεί σταδιακά κατά τις επόμενες 48 ώρες. Η ηλικία του δότη, ο παρατεταμένος χρόνος θεραμής ισχαιμίας, η αύξηση του χρόνου συντήρησης των μοσχευμάτων και η καθυστέρηση του εγχειρητικού χρόνου (πολλαπλά αγγεία κλπ), θεωρούνται οι κυριότερες αιτίες που οδηγούν σε αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων των μοσχευμάτων, σε μείωση της νεφρικής ροής αίματος και τελικά σε οξεία σωληναριακή βλάβη. Η ολιγουρία αυτή δεν απαντά στις δοκιμασίες πρόκλησης διούρησης π.χ. στην ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης. Εφ' όσον δεν εμφανιστούν επιπλοκές η ολιγουρία μπορεί να κρατήσει μερικές εβδομάδες κατά τη διάρκεια των οποίων ο ασθενής υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση.

Το νεφρόγραμμα με το ^{99m}Tc-DTPA ή το ^{99m}Tc-MAG3 (Εικ. 1) έχει σήμερα επικρατήσει σε σχέση με το νεφρόγραμμα με το ¹³¹I-hippuran ή το ¹²³I-hippuran^{11,13,16}. Παρατηρείται σχετικά καλή ή ελαφρά επηρεασμένη αιματική διάχυση. Ο δείκτης αιματικής διάχυσης (perfusion index) στο νεφρόγραμμα με το ^{99m}Tc-DTPA συχνά φέρεται προς τα μη φυσιολογικά όρια τιμών (αυξάνεται). Περαιτέ-

ρω αύξηση του δείκτη αιματικής διάχυσης υποδηλώνει την εμφάνιση και άλλων επιπλοκών. Άρα ο δείκτης αιματικής διάχυσης δε θεωρείται χαρακτηριστικός^{5,24}. Αντίθετα, παρά τη σχετικά καλή αιματική διάχυση, το ραδιοφάρμακο δεν αποβάλλεται στην ουροδόχο κύστη ή στον ουροσυλλέκτη. Ακόμα και όταν αποβάλλονται ούρα, αυτά δεν περιέχουν ικανή ποσότητα κρεατινίνης, ουρίας ή ραδιοφαρμάκου. Η συνήθης κορυφή στη νεφρογραφική καμπύλη ελλείπει.

Στην αρχική φάση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας της ΟΣΝ, στις εικόνες που είναι δυνατό να λάβουμε από το νεφρόγραμμα με ^{99m}Tc-DTPA θα διακρίνουμε ικανοποιητική απεικόνιση των νεφρών μέσα στα πρώτα 30sec της εξέτασης, μεγάλη μείωση της εν γένει απεικόνισης από το 2° min και ειδικότερα έλλειψη εικόνας του αποχετευτικού συστήματος των νεφρών μέχρι το τέλος του νεφρόγραμματος²⁵.

Συνήθως χρειάζεται να περιμένουμε 24 ως 48 ώρες πριν κάνουμε το πρώτο νεφρόγραμμα ώστε τα ευρήματα που περιγράφηκαν πιο πάνω να είναι περισσότερο χαρακτηριστικά.

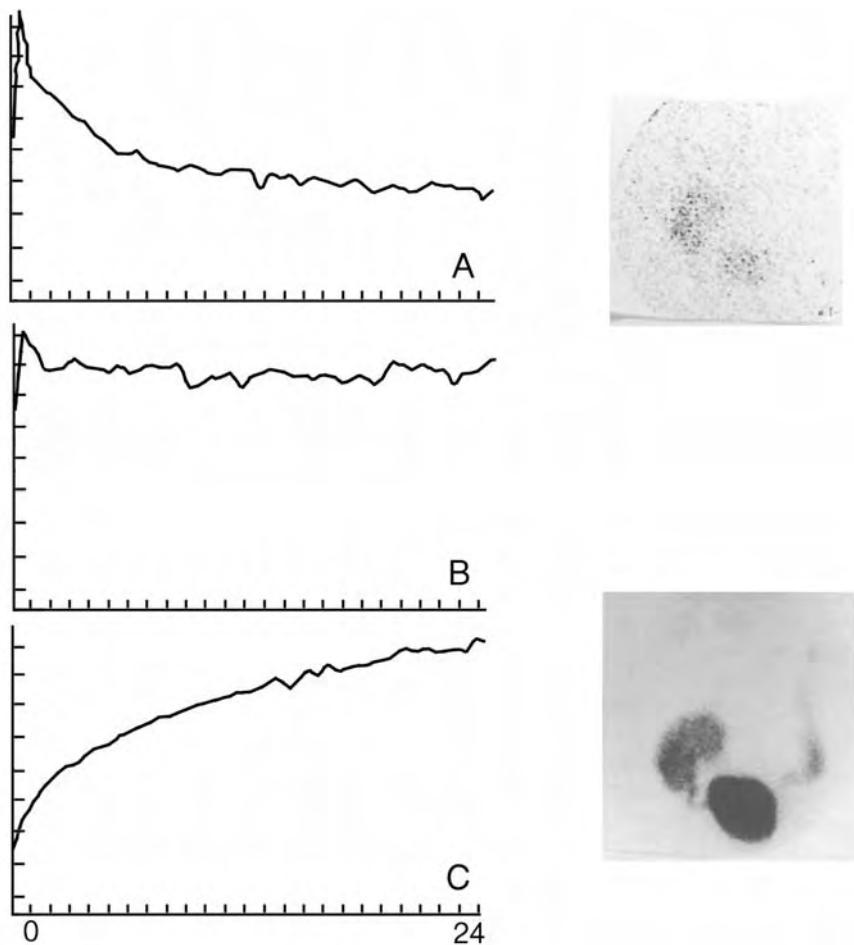
Στη διάγνωση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης χρησιμοποιείται επίσης ο κλασματικός μέσος χρόνος διόδου (Fractional Mean Transit Time-FMTT). Παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση του FMTT στο φλοιό του μεταμοσχευθέντος νεφρού, η οποία ήταν σαφώς μεγαλύτερη στην οξεία απόρριψη¹⁰. Ανάλογα ευρήματα δίνει και ο μέσος χρόνος διόδου του ραδιοφαρμάκου δια του νεφρού (Plasma Transit Time-PTT)²⁶.

Καθώς ο νεφρός αναλαμβάνει, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο νεφρόγραμμα ως ευνοϊκό προγνωστικό εύρημα. Τελικά εμφανίζεται και η κορυφή της νεφρογραφικής καμπύλης, αν και αυτό μπορεί να καθυστερήσει¹¹.

Κατά τη διάρκεια της ολιγουριακής φάσης, της οξείας σωληναριακής νέκρωσης μπορεί επίσης να γίνει και νεφρογραγγειογραφία, παρά τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η νεφρική βιοψία θεωρείται εξέταση εκλογής, αλλά ως επεμβατική μέθοδος είναι δυνατό να επιβαρύνει το μεταμοσχευθέντα νεφρό (Εικ. 2).

3.2. Στην οξεία απόρριψη

Η οξεία απόρριψη εμφανίζεται 4-7 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση²⁷. Πιστεύεται ότι είναι μία αντίδραση κυτταρικής ανοσίας έναντι των κυττά-

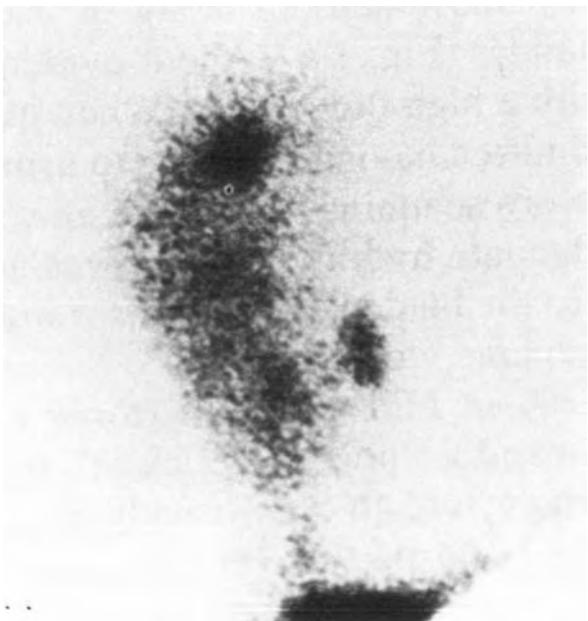


Εικ. 1. Αριστερά: Τοία νεφρογράμματα με ^{99m}Tc -MAG3 σε ασθενείς με OSN. Διάρκεια νεφρογράμματος 24 min. A) Είκοσιτέσσερις ώρες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση ο ασθενής παρονούσαισε κρεατινίνη 10mg/dl ορού. Στο νεφρόγραμμα η καμπύλη της εισόδου των ραδιοφαρμάκων στο νεφρό είναι ικανοποιητική (inflow) παρά την κακή νεφρική λειτουργία κότητα. B) Μετά από 4 μέρες με κρεατινίνη ορού 11mg/dl η φάση απομάκρυνσης των ραδιοφαρμάκων από το νεφρό (outflow) είναι χειρότερη ως προς την αντίστοιχη του νεφρογράμματος των 24 ωρών. C) Την 7η μέρα με κρεατινίνη ορού 8mg/dl το σχήμα της καμπύλης διαφροποιείται χαρακτηριστικά και μοιάζει με την καμπύλη της χρονίζουσας βλάβης. Ανάλογη ήταν η νεφρογραφική καμπύλη με το ^{131}I -Hippuran. Στις δύο εικόνες δεξιά, γίνεται σαφές ότι στο νεφρόγραμμα που γίνεται με το ^{131}I -Hippuran, η δυναμική νεφρογραφική εικόνα είναι πολύ πτωχή (άνω εικόνα) σε αντίθεση με την εικόνα του ίδιου ασθενή με ^{99m}Tc -MAG3 που είναι σαφέστατη (κάτω). Επιπλέον στην κάτω εικόνα διαγράφεται κυνηγετική παλινδρόμηση προς τον μη αφαιρεθέντα νεφρό του ασθενή (Από O'Malley et al. 1993)¹⁶.

ρων του δότη. Χαρακτηρίζεται από διόγκωση του μισχεύματος, πυρετό, κακουχία, ολιγουρία, υπέρταση, σχετική αύξηση των αιμοπεταλίων και ελάττωση της κάθαρσης διαφόρων ουσιών δια του νεφρού. Όταν πρόκειται για βαριάς μορφής οξείας απόρριψη, δεν υπάρχει διαγνωστικό πρόβλημα²⁷. Η πλειονότητα των επεισοδίων απόρριψης αντιμετωπίζεται επιτυχώς με θεραπεία ανοσοκαταστολής, ενώ στο αίμα παραμένει μια μικρή αύξηση της κρεατινίνης.

Η οξεία απόρριψη του μισχεύματος διακρίνεται σήμερα σε αγγειακή και σε κυτταρική⁵. Ο δείκτης αιματικής διάχυσης του Guy, που υπολογίστη-

κε κατά Hilson σε 58 ασθενείς, διέκρινε την αγγειακή απόρριψη από την κυτταρική με ευαισθησία 86% και ειδικότητα 94%⁵. Στην αγγειακή απόρριψη, αλλά και σε περιπτώσεις κυτταρικής απόρριψης που βρίσκονται σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη, ο παραπάνω δείκτης αιματικής διάχυσης είναι σαφώς πάνω από τα φυσιολογικά όρια μεγαλύτερος από 150, ενώ στη χωρίς θεραπεία κυτταρική απόρριψη είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, μικρότερος από 150⁵. Σημειώνεται, ότι επειδή ο δείκτης αιματικής διάχυσης προκύπτει από κλάσμα τιμών, όπου η ένταση της εικόνας αιματικής διάχυσης του μεταμοσχευθέντος νεφρού τίθεται στον



Εικ. 2. Στη θέση της προηγηθείσας νεφρικής βιοψίας παρατηρείται “θερμή” κηλίδα στον άνω πόλο του μεταμοσχευθέντος νεφρού από όπου εξήλθε το ραδιοφάρμακο 10 min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του (Από Ayres et al. 1980)³⁵.

παρονομαστή, όταν η τελευταία είναι καλή, ο δείκτης είναι σχετικά μικρότερος (βλέπε και πιο πάνω στο ενημερωτικό αυτό άρθρο). Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης με υπερόχηχους (Doppler) ήταν σαφώς μικρότερη, 83% και 69% αντίστοιχα. Η εξέταση του νεφρικού μισχεύματος με υπέροχους χρησιμοποιήθηκε ως εναλλακτική μέθοδος διάγνωσης του φαινομένου της οξείας απόρριψης λόγω των χαρακτηριστικών μεταβολών στο νεφρό που αναφέρθηκαν παραπάνω, με ειδικότητα και ευαισθησία όμως μικρότερες εκείνων του νεφρογράμματος⁵.

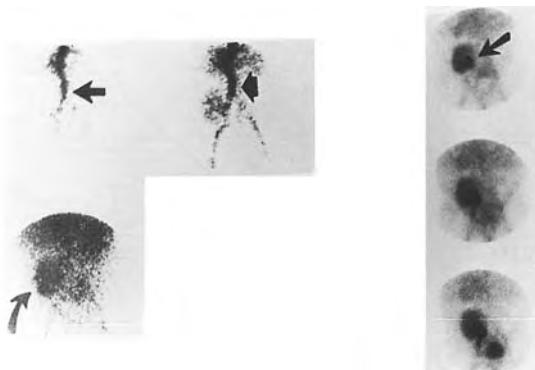
Στη διάγνωση της οξείας απόρριψης, πιο χαρακτηριστικός θεωρείται ο δείκτης της φλοιϊκής νεφρικής αιματικής διάχυσης στα πρώτα 1-4min από την ενδοφλέβια χορήγηση του ^{99m}Tc -DTPA¹². Ο δείκτης αυτός προκύπτει από τις κρούσεις του νεφρικού φλοιού προς εκείνες της λαγόνιας αρτηρίας στον ως άνω χρόνο εξέτασης. Η ακρίβειά του στην έγκαιρη διάγνωση της οξείας απόρριψης φθάνει το 94%¹². Θεωρείται ότι οι βλάβες στη φλοιώδη μικροκυλοφορία του μεταμοσχευθέντος νεφρού είναι πρώτο μέρος στην οξεία απόρριψη¹².

Στην οξεία απόρριψη, ο δείκτης αιματικής διάχυσης, όπως ήδη αναφέρθηκε αυξάνεται περισσότερο απ' ό,τι στην οξεία σωληναριακή νέκρωση διότι ε-

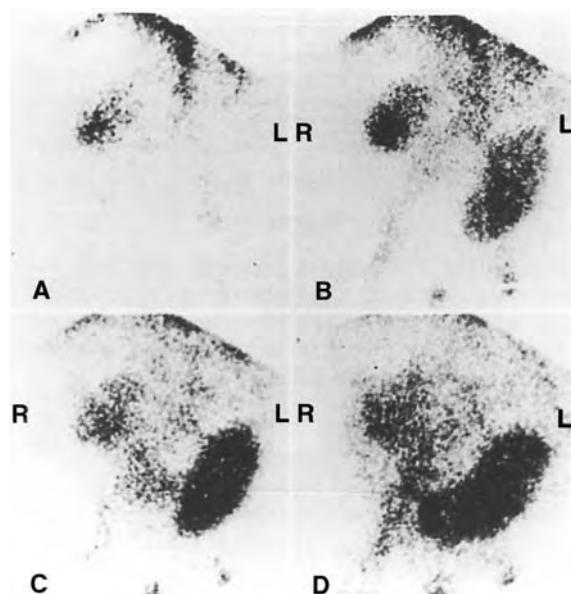
λαττώνεται όχι μόνο η αιματική ροή αλλά και η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, αφού η λειτουργικότητα του νεφρού είναι περιορισμένη. Η αύξηση του δείκτη αιματικής διάχυσης εμφανίζεται πρώιμα και μέχρι 48 ώρες πριν από τα πρώτα κλινικά ευρήματα της απόρριψης. Το πρώιμο αυτό εύρημα είναι σημαντικό, καθώς η νεφρική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί ουσιαστικά με την έγκαιρη θεραπευτική αγωγή με κυκλοσπορίνη. Ο χαρακτηρισμός της βαρύτητας της απόρριψης μπορεί να γίνει από το μέγιστο ύψος της καμπύλης της αιματικής διάχυσης, που λαμβάνεται από το νεφρόγραμμα με ^{99m}Tc -DTPA²⁸. Το ύψος αυτό στην υπεροξεία απόρριψη σχεδόν μηδενίζεται²⁸. Επειδή ο δείκτης αιματικής διάχυσης θα επανέλθει στο φυσιολογικό μόνο μετά από 5-7 μέρες από τη μέρα που ο ασθενής θα αποβάλλει ούρα, για το λόγο αυτό το νεφρόγραμμα χρειάζεται να επαναληφθεί μετά από περίπου 1 εβδομάδα αλλά και αργότερα, για να παρακολουθούνται οι μεταβολές του δείκτη της αιματικής διάχυσης. Στην οξεία απόρριψη παρατηρείται επίσης προοδευτική επιδείνωση στο PTT²⁶. Ο κλασματικός μέσος χρόνος διόδου του ραδιοφαρμάκου δια του νεφρικού παρεγχύματος (FMTT) είναι επίσης αυξημένος πάνω από τις φυσιολογικές τιμές των 227 ± 26 sec¹⁰. Σε περιπτώσεις χρόνιας απόρριψης, παρά την αύξηση της κρεατινίνης, ο μέσος χρόνος διόδου του ραδιοφαρμάκου δια του νεφρικού παρεγχύματος (MTT) παραμένει σε φυσιολογικά πλαίσια τιμών²⁶.

Συμπερασματικά, η νεφρογραφική μελέτη μπορεί να μας δείξει τα εξής χαρακτηριστικά: α) ελαττωμένη αιματική ροή και αύξηση του δείκτη αιματικής διάχυσης (perfusion index), β) ελαττωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, γ) παρατεταμένο ενδονεφρικό χρόνο διόδου (PTT), δ) ελαττωμένη απέκκριση, ε) εικόνα με διευρυσμένο ουρητήρα και στ) αυξημένο μέγεθος του νεφρού (Εικ. 3).

Στη διάγνωση της οξείας απόρριψης χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σήμερα η τεχνική με το ^{99m}Tc -MAG3 που αναφέρθηκε παραπάνω, λόγω της ιδιότητας του ραδιοφαρμάκου να απεκρίνεται σε μεγάλο ποσοστό από τα ουροφόρα σωληνάρια και να δίνει αποτελέσματα ανάλογα του ERPF. Η ίδια τεχνική χρησιμεύει όχι μόνο για τη διάγνωση της οξείας απόρριψης, αλλά και της οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Αναφέρεται ότι στη διαφορική διάγνωση μεταξύ οξείας απόρριψης και οξείας σωληναριακής νέκρωσης συμβάλλει περισσότερο το νεφρόγραμμα παρά η μαγνητική απεικόνιση²⁶. Επίσης, η χρόνια απόρριψη διακρίνεται σε σχέση με την ΟΣΝ μετά από εν σειρά νεφρογράμματα (Εικ. 4).



Εικ. 3. Περίπτωση οξείας απόρριψης του μεταμοσχευθέντος νεφρού. Νεφρογραφική εξέταση με ^{99m}Tc -DTPA 4 εβδομάδες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Οι πάνω και αριστερά 3 εικόνες δείχνουν α) την αρχική είσοδο του ραδιοφαρμάκου στην αρχή στα 3 sec, άρα η τεχνική της χορήγησης είναι άριστη, β) το μέγιστο της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στην αρχή στα 6 sec και γ) η κάτω εικόνα δείχνει το μέγιστο στο νεφρό στα 15 sec. Παρατηρείται σαφώς ελαττωμένη αιματική διάχυση στο νεφρό. Οι δεξιά τρεις εικόνες δείχνουν: δ) την έναρξη της απέκκρισης στα 4 min και ε) μικρή περαιτέρω απέκκριση μέχρι τα 24 min. Λόγω της καταχρήσης του ραδιοφαρμάκου στη γενική κυκλοφορία του αίματος η όλη εικόνα δείχνει διάχυτη "σκιάση", background (Από Manier S. et al. 1985)⁴¹.



Εικ. 4. Ασθενής με δύο νεφρικά μοσχεύματα. Εξέταση με ^{99m}Tc -DTPA. Ο δεξιός νεφρός (R) παρουσιάζει οξεία σωληναριακή νέκρωση-ΟΣΝ, ενώ ο αριστερός (L), χρόνια απόρριψη. Στην ΟΣΝ στα 30 sec (A) υπάρχει καλή νεφρική αιμάτωση ενώ στη συνέχεια στα 2, 10 και 30 min (B,C,D) ο νεφρός δεν κρατεί το ραδιοφαρμάκο. Στη χρόνια απόρριψη συμβαίνει το αντίθετο, η νεφρική αιμάτωση είναι φτωχή ενώ η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου αυξάνεται από το 20 ως τα 30 min της εξέτασης³¹.

Αγγειογραφικά, η διάγνωση της απόρριψης είναι δύσκολη. Οι αγγειακές βλάβες στην αρτηριογραφία μπορεί να μη φαίνονται σ' όλες τις περιπτώσεις ή στην πρώιμη απόρριψη, και πολλές εργασίες έχουν δείξει ότι δεν είναι συχνά δυνατό να διακρίνουμε τις αγγειακές βλάβες της οξείας σωληναριακής νέκρωσης από εκείνες της απόρριψης. Βέβαια, η αγγειογραφία αποφεύγεται κατά κανόνα, αφού μπορεί να επιφέρει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση της θρόμβωσης ή της στένωσης των μεγάλων νεφρικών αγγείων.

Η καλύτερη μέθοδος διάγνωσης της απόρριψης είναι η βιοψία, αλλά και αυτή μπορεί να μας δώσει αμφίβολα αποτελέσματα όταν γίνεται στα αρχικά στάδια της απόρριψης. Γενικότερα η βιοψία μπορεί να παρουσιάσει επιπλοκές, ενώ οι ενδείξεις της άλλοτε αμφισβητούνται όπως π.χ. σε ασθενείς με ολιγουρία ή ανουρία που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση λόγω των δυσκολιών και των μειονεκτημάτων της μεθόδου που αναφέρθηκαν.

Εξαιτίας των διαγνωστικών μειονεκτημάτων των διαγνωστικών μεθόδων που αναφέρθηκαν παραπάνω, συνιστάται ως ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση το νεφρόγραμμα με το ^{99m}Tc -DTPA ή το ^{99m}Tc -MAG3^{9,10,23,29,30}.

3.3. Στην υπεροξεία απόρριψη

Η υπεροξεία απόρριψη, ενώ αποτελούσε συχνότερο πρόβλημα τα προηγούμενα χρόνια, σήμερα είναι σχετικά σπάνια γιατί βελτιώθηκαν οι προεγχειρητικές μέθοδοι του ανοσοβιολογικού ελέγχου και της ιστοσυμβατότητας του μεταμοσχευόμενου νεφρού. Η εμφάνιση της υπεροξείας απόρριψης αποτελεί ένδειξη για επείγουσα αρτηριογραφία. Εμφανίζεται ως ενδοεγχειρητική ή πρώιμη μετεγχειρητική ολιγουρία λίγες ώρες μετά τη μεταμόσχευση, η οποία πρέπει γρήγορα να διαφροδιαγνωσθεί από άλλες εγχειρητικές επιπλοκές. Τόσο η αρτηριογραφία όσο και το νεφρόγραμμα με το ^{99m}Tc -DTPA δείχνουν μη απεικόνιση (έλλειψη αιματικής διάχυσης- εικόνα μαύρης τρύπας). Η πρόγνωση της υπεροξείας απόρριψης του μεταμοσχευθέντος νεφρού είναι βαρειά²⁷.

3.4. Στη διαφυγή ούρων

Είναι η συνηθέστερη εγχειρητική επιπλοκή της μεταμόσχευσης. Σε 324 μεταμοσχευθέντες νεφρούς παρατηρήθηκαν 62 μείζονες επιπλοκές εκ των οποίων οι 22, το 35%, ήταν διαφυγές ούρων³¹. Τα κυριότερα σημεία διαφυγής των ούρων είναι η κυ-

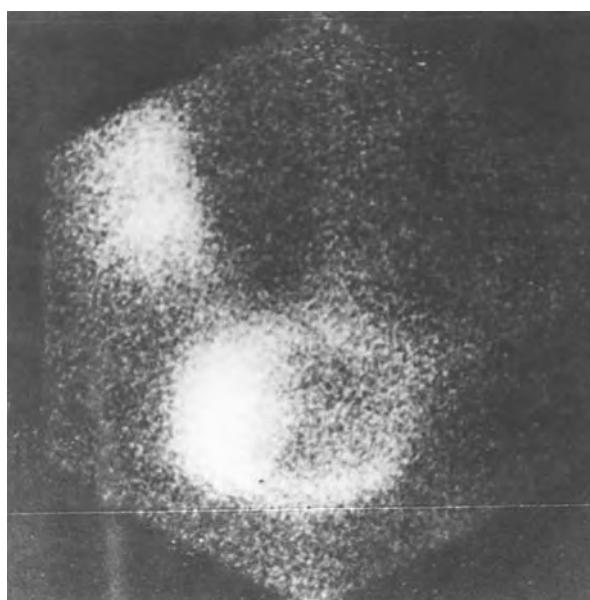
στεοουρητική αναστόμωση και η περιοχή της κυστεοστομίας στην οροφή της κύστης. Υποψιαζόμαστε το ουροχόδιο συρίγγιο, αν παρατηρηθεί διάταση της κοιλίας ή κοιλιακή ευαισθησία, ιδίως σ' έναν ανουρικό μεταμοσχευθέντα ασθενή.

Στη μελέτη με το 99m Tc-DTPA ή το 99m Tc-MAG3 μπορεί να διακρίνεται η περιοχή διαφυγής των ούρων³² (Εικ. 5).

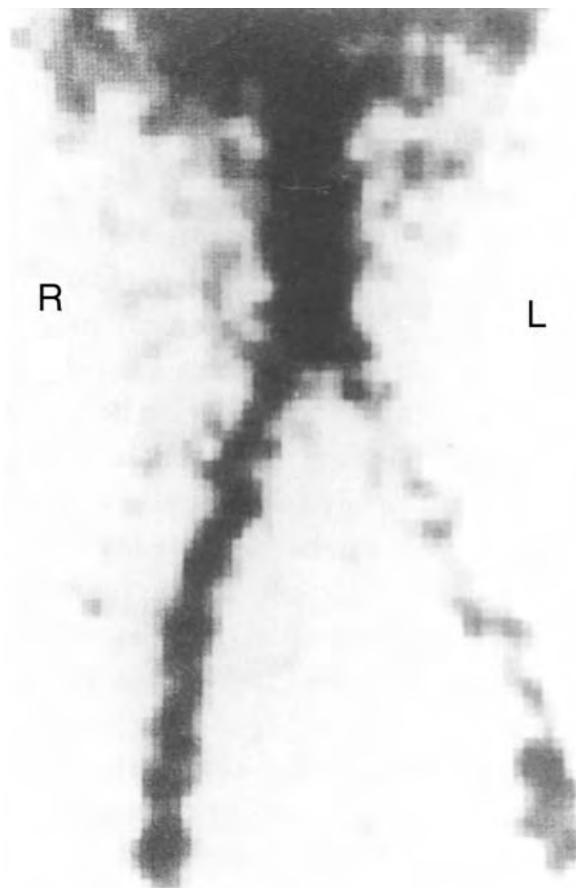
Καθυστερημένες λήψεις και λήψεις πριν και μετά την κένωση της ουροδόχου κύστης είναι συχνά απαραίτητες για τη διάγνωση και τη διαπίστωση της θέσης της διαφυγής. Χρήσιμη τεχνική σε περίπτωση αμφιβολιών είναι η κυστεογραφία.

3.5. Στις αγγειακές νεφρικές επιπλοκές

Οι επιπλοκές αυτές είναι σπάνιες. Η πιο σοβαρή αγγειακή επιπλοκή είναι η πλήρης απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας ή της νεφρικής φλέβας. Παρατηρείται μετεγχειρητική πλήρης ανουρία, όπως στην υπεροξεία ή στην οξεία απόρριψη. Στη δυναμική φάση της νεφρογραφικής μελέτης δεν παρατηρείται αιματική διάχυση στο νεφρό (Εικ. 6). Αντίθετα, όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, στην οξεία απόρριψη ο νεφρός διαγράφεται. Το εύρημα αυτό συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση των δύο παθήσεων. Σε περίπτωση που υποπτεύμαστε πλήρη απόφραξη στα αγγεία του μεταμοσχευθέντος νεφρού, συνιστά-



Εικ. 5. Μεταμοσχευθείς νεφρός μετά την πλήρωση της ουροδόχου κύστης με 180 ml φυσιολογικού ορού η νεφρογραφική εξέταση με το 99m Tc-DTPA δείχνει παρα- και περι-κυστική διαφυγή ούρων που προφανώς προέρχεται από τη θέση της ουρητηροκυστικής αναστόμωσης³⁶.



Εικ. 6. Πλήρης απόφραξη λόγω θρόμβωσης της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος, αριστερά. Το μόσχευμα, στο νεφρόγραμμα με 99m Tc-DTPA δεν διαγράφεται αλλά έμμεσα υποδηλώνει την παρουσία των παρεμποδίζοντας την απεικόνιση των λαγονίων αγγείων²⁴.

ται επειγόντως η συμβατική αρτηριογραφία ή η αγγειογραφία με μαγνητικό συντονισμό³³.

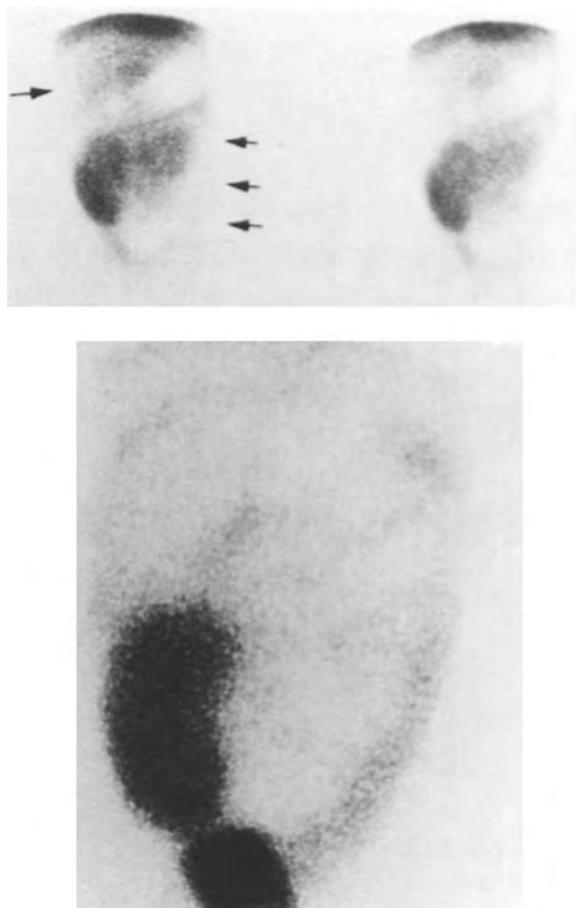
Η σχετικά συνηθέστερη αγγειακή επιπλοκή είναι η νεφρική αρτηριακή στένωση, η οποία είναι περιοστέρερο πιθανή αν έχει γίνει τελικοτελική αναστόμωση, με μόσχευμα από την αορτή. Η στένωση αυτή εμφανίζεται συνήθως 6-12 μήνες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση και οδηγεί σε προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας²⁰. Κλινικώς παρατηρείται επίμονη αρτηριακή υπέρταση. Ο δείκτης αιματικής διάχυσης δείχνει επηρεασμό της αιμάτωσης του νεφρού²⁰. Η διάγνωση της νεφρικής αρτηριακής στένωσης γίνεται με τη συμβατική αγγειογραφία ή την αγγειογραφία με μαγνητικό συντονισμό. Αναφέρεται ότι η αγγειογραφία με μαγνητικό συντονισμό έδειξε καλώς τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε 3 περιπτώσεις, όπου η συμβατική αγγειογραφία ήταν ψευδώς αρνητική³³.

Η δοκιμασία καπτοπρότηλης ή εναλαπρότηλης,

όπως γνωρίζουμε, δε βοηθά όταν η νεφρική λειτουργικότητα είναι χαμηλή. Άλλως, η διαγνωστική ακρίβεια της τεχνικής αυτής φθάνει το 90%.

3.6. Στη διάγνωση λεμφοκήλης

Πρόκειται για ποσότητα λέμφου που διαφεύγει από τραυματισμούς που γίνονται κατά την ώρα της εγχείρησης. Οι βλάβες αυτές είναι αρκετά συχνές³¹. Αναφέρονται μάλιστα ως συχνότερες σε σχέση με τις ουρητηρικές επιπλοκές³⁴. Στις αθροιστικές εικόνες του νεφρού που λαμβάνονται με την εξέταση με το ^{99m}Tc-DTPA, η λέμφης εμφανίζεται σαν φωτοπενική περιοχή μεταξύ μοσχεύματος και ουροδόχου κύστης ή γύρω από το μόσχευμα σαν στεφάνη. Η διαπίστωση της διαφυγής της λέμφης πρέπει να γίνει με το ειδικό ραδιοφάρμακο θειούχο κολλοειδές αντιμόνιο, επισημασμένο με ραδιενεργό τεχνήτιο - ^{99m}Tc³⁵, με το οποίο, η προηγουμένως “ψυχρή” περιοχή στη σπινθηρογραφική εικόνα του συνήθους νεφρογράμματος, θα διαγράφεται “θερμή”. Άλλοτε δίνεται η εικόνα του χυλώδους ασκήτη³⁶ (Εικ. 7), ή προκύπτει δεδματικό λεμφικό συρίγγιο³⁵.



Εικ. 7. Άνω δύο εικόνες. Στο δυναμικό σπινθηρογράφημα με το ^{99m}Tc-DTPA, την 15η μετεγχειρητική μέρα μετά τη μεταμόσχευση του δεξιού νεφρού διακρίνεται ημικυκλική “φωτοπενική” περιοχή στην περιτοναϊκή κοιλότητα (λόγω ύπαρξης συλλογής λέμφου). Μετά από 3 ώρες (κάτω αριστερή εικόνα) η ίδια εξέταση δείχνει εικόνα συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στην ουροδόχη κύστη και μερικά “θερμή” την προηγουμένων φωτοπενική περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου στις 3 ώρες μέρος του ραδιοφαρμάκου αποβλήθηκε με τη λέμφη³⁰.

3.7. Στα αιματώματα

Τα ενδονεφρικά αιματώματα εμφανίζονται ως φωτοπενικές περιοχές στη σπινθηρογραφική εικόνα του νεφρού με το διαιθυλο-μερκαπτοσουξινικό οξύ (^{99m}Tc-DMSA).

3.8. Στην απόφραξη των ουροφόρων οδών

Η πιθανότητα απόφραξης μετά από μία εγχείρηση μεταμόσχευσης εξαρτάται από τη χειρουργική τεχνική που χρησιμοποιείται και είναι μεγαλύτερη όταν ο ουρητήρας εμφυτεύεται στη βάση της κύστης, παρά όταν ο ουρητήρας εμφυτεύεται στην οροφή της κύστης. Για τη διάγνωση της μερικής απόφραξης με το νεφρόγραμμα η χαρακτηριστική καθυστέρηση της εξόδου του ραδιοφαρμάκου από το νεφρό (outflow) διακρίνεται καλύτερα στις καθυστερημένες λήψεις. Η επανάληψη της εξέτασης μετά τη χορήγηση διουρητικού δε συνιστάται στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο για το φόβο όηξεως της αναστόμωσης.

Σε συνδυασμό με την απόφραξη, διακρίνεται συχνά η πυελοκαλυκή ή και η ουρητηρική διάταση. Οι κυριότερες αιτίες της διάτασης είναι η κυστεουρητηρική παλινδρόμηση ή η χαμηλή απόφραξη. Η διάταση του πυελοκαλυκικού συστήματος του μεταμόσχευθέντος νεφρού εξετάζεται και με τους υπερήχους. Για να αποφεύγονται τα ψευδώς

θετικά ευρήματα κατά την εξέταση με τους υπερήχους, ευρήματα που ανέρχονται κατά τινάς σε 37%³⁷, συνιστάται ειδική τεχνική. Χρησιμοποιείται σύστημα υπερήχων με ψηφιακή ανάλυση των τομών της εικόνας. Κατά την εξέταση με υπέρηχους στην εγκάρδια ή στην επιμήκη τομή του νεφρού διακρίνεται η διάταση του πυελοκαλυκικού συστήματος. Φυσιολογικά η επιφάνεια του νεφρού παρεγχύματος στις παραπάνω τομές είναι μεγαλύτερη από 4 προς 1 σε σχέση προς την επιφάνεια του πυελοκαλυκικού συστήματος. Σε περίπτωση διάτασης του πυελοκαλυκικού συστήματος η σχέση αυτή γίνεται μικρότερη του 4 προς 1³⁷.

Ένας διατεταμένος ουρητήρας είναι συνηθι-

συμένο εύρημα σε συνδυασμό με την οξεία απόρριψη. Αυτή η “ψευδοαπόφραξη”, συνοδεύεται με οίδημα, απώλεια του περισταλτισμού του ουρητήρα και νεφρικό οίδημα.

3.9. Στις φλεγμονές του νεφρού

Μια επιπλοκή της ανοσοκαταστολής είναι η εστιακή ή η διάχυτη φλεγμονή του νεφρικού μοσχεύματος. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με διάφορα ραδιοφάρμακα όπως αναφέρεται στην παράγραφο 2.2 του παρόντος.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κύρια διαγνωστικά νεφρογραφικά ευρήματα στις κυριότερες επιπλοκές του μεταμοσχευθέντος νεφρού.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΟ ΣΧΟΛΙΟ

Από τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι σαφές ότι η πυρηνική ιατρική συμβάλλει στη διάγνωση των επιπλοκών των νεφρικών μεταμοσχεύσεων με μία σειρά από σύγχρονες τεχνικές. Οι τεχνικές που αναφέρθηκαν παραπάνω και που αναπτύσσονται συνεχώς μέχρι σήμερα, χαρακτηρίζουν το επιστημονικό ενδιαφέρον για μια άμεση και σωστή διάγνωση.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ευρήματα στο νεφρόγραμμα με 99m Tc-DTPA στις επιπλοκές του μεταμοσχευθέντος νεφρού

Επιπλοκές	Ευρήματα
a) Οξεία σωληναριακή νέκρωση	<ul style="list-style-type: none"> • Σχετικά καλή αιματική ροή (εύρημα ασταθές)^{5,24} • Καθυστερημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το νεφρό¹¹ • Φλοιώδης παρεγχυματικός χρόνος διόδου φυσιολογικός¹⁰ • Ελάχιστη ή ουδεμία αποβολή ούρων¹¹
β) Οξεία απόρριψη	<ul style="list-style-type: none"> • Ελαττωμένη αιματική ροή¹¹ • Αύξηση του δείκτη αιμάτωσης • Ελαττωμένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από το νεφρό¹¹ • Παρατεταμένος ενδονεφρικός¹² και ιδιαίτερα φλοιώδης χρόνος διόδου του ραδιοφαρμάκου¹⁰ • Πλήρης έλλειψη αιματικής διάχυσης
γ) Υπεροξεία απόρριψη	<ul style="list-style-type: none"> • Ελαττωμένη αιμάτωση⁵ • Ελαττωμένη λειτουργικότητα • Μικρός νεφρός με περιφερικές ουλές • Παρατεταμένος χρόνος φλοιώδους διόδου του ραδιοφαρμάκου δια των νεφρών¹⁰
δ) Χρόνια απόρριψη	<ul style="list-style-type: none"> • Ελαττωμένη αιμάτωση • Ελαττωμένη στειραματική διήθηση • Αντίστοιχη εικόνα στην κυστεουρητηρική αναστόμωση στο μέσο του ουρητήρα ή στη θέση τυχόν νεφρικής βιοψίας • Φωτοπενική περιοχή: μεταξύ μοσχεύματος και ουροδόχου κύστης ή γύρω από το μοσχεύμα σαν “στεφάνη” • Φωτοπενικές περιοχές • Διάταση καλυκοπιελικού συστήματος • Πλήρης έλλειψη αιματικής διάχυσης
ε) Νεφροτοξικότητα από κυκλοσπορίνη	
στ) Διαφυγή ούρων	
ζ) Λεμφοκήλη	
η) Αιματώματα	
θ) Απόφραξη	
ι) Θρόμβωση ή εμβολή των νεφρικών αγγείων	

Ίσως μπορεί να ξεχωρίσει κανείς, την τεχνική του δείκτη αιματικής διάχυσης, το δείκτη φλοιϊκής αιματικής διάχυσης με το 99m Tc-DTPA και τις τεχνικές με το 99m Tc-MAG3^{39,40}.

Η καλή γνώση και η σωστή αξιολόγηση των σχετικών τεχνικών από τους πυρηνικούς ιατρούς, αλλά και η συνεργασία τους με τους ειδικούς νεφρολόγους και τις άλλες ειδικότητες που ασχολούνται με το μεταμοσχευθέντα νεφρό, νομίζουμε ότι θα βοηθήσει στην καλύτερη διάγνωση των επιπλοκών της νεφρικής μεταμοσχευσης. Με την κάμερα ποζιτρονίων, που δεν υπάρχει ακόμα στη χώρα μας, θα μπορούσαμε να έχουμε ακριβέστερες πληροφορίες για τη βιωσιμότητα των κυττάρων του μεταμοσχευθέντος νεφρού.

ABSTRACT

Grekas D, Grammaticos P. The contribution of nuclear medicine techniques to the diagnosis of renal transplantation complications. Hell Iat, 2000, 66: 340-351.

In the present review important diagnostic techniques of nuclear medicine for renal transplantation

complications are presented, especially those using 99mTc-DTPA and 99mTc-MAG3. Diagnostic findings in renal transplantation complications namely in acute tubular necrosis, graft rejection, urine escape, vascular complications, urinary tract obstructions, lymphocytic, haematomas, and infections of the transplant are presented. An attempt is being made to compare contribution of various nuclear medicine techniques in the diagnosis of the above mentioned complications of renal transplantation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μέμπος Δ. Νεφρική Οστεοδυστροφία. Ελλην Νεφρολ 1996, 8(2): 337-9.
2. Κουτσίκος Δ, Σαραντάκον A, Αγρογιάννης B, και συν. Εκτίμηση της ορμονικής κατάστασης ανδρών σε περιοδική αιμοκάθαρση και μετά επιτυχή νεφρική μεταμόσχευση. Ελλην Νεφρολ 1990, 2-3: 245-52.
3. Αληβάνης I, Παπαγιάννη A, Γκρέκας Δ, και συν. Έναρξη ικανοποιητικής λειτουργίας του νεφρού μοσχεύματος με κλασική ανοσοκαταστολή ή με κυκλοσπορίνη. Ελλην Νεφρολ 1989, 1,4: 367-71.
4. Αλεξόπουλος E. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από νεφρική μεταμόσχευση. Στο: Παπαδημητρίου ΜΓ και συν, Νεφρολογία Τόμος Ι, Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Σιώης, 1988: 317-9.
5. Nahhas-Al A, Kedar R, Morgan S, et al. Cellular versus vascular rejection in transplant kidneys. Correlation of radionuclide and Doppler studies with histology. Nucl Med Commun 1993, 14: 761-5.
6. Goldsmith M, Tanasescu D, Waxman A, et al. Comparison of MRI and radionuclide imaging in the evaluation of renal transplant failure. Clin Nucl Med 1988, 13: 250-7.
7. Γραμματικός Φ και συν. Πυρηνική Ιατρική. Εφαρμογές σε Ιατρικές Ειδικότητες. 4η έκδοση, Θεσσαλονίκη: Π. Ζήτη, 1996: 149-56 & 162-4.
8. Preston D, Luke R. Radionuclide evaluation of renal transplant. J Nucl Med 1979, 20: 1095-7.
9. Hamilton D, Miola J, Payne CM. The renal transplant perfusion index; reduction in error and variability. Eur J Nucl Med 1994, 21: 232-8.
10. Mizuiri S, Hayashi I, Takano M, et al. Fractional mean transit time in transplanted kidneys studied by Technetium -99m-DTPA. Comparison of clinical and biopsy findings. J Nucl Med 1994, 35: 84-9.
11. Blaufox MD. Procedures of choice in renal nuclear medicine. J Nucl Med 1991, 32: 1301-9.
12. Anaise D, Oster Z, Atkins H, et al. Cortex perfusion index: A sensitive detector of acute rejection crisis in transplanted kidneys. J Nucl Med 1986, 27: 1697-701.
13. Rodriguez-Antunez A, Gill WM, Eggleston TA. Assessment of function in the transplanted kidney with 131I-Hippuran. J Urol 1992, 103: 574-6.
14. Erbas B, Kanski J, Young G, et al. Normal values of 99mTc-MAG3 clearance in 500 subjects with normal renal function. (abstr) J Nucl Med 1996, suppl, 37: 293P.
15. Riedinger-Berriolo A, Touzery C, Toubeau M, et al. Normal range of 99mTc-MAG3 renograms parameters in renal transplanted patients. (abst) Eur J Nucl Med 1992, 5: 131.
16. O'Malley J, Ziessman, Chantarapitak N. Tc99m MAG3 as an alternative to Tc-99m DTPA and 131-I, Hippuran for renal transplant evaluation. Clin Nucl Med 1993, 18: 22-8.
17. Lamki L, Slaton JW, Barron B, et al. Renal allograft: Initial Tc-99m MAG3 clearance at 3hrs can predict delayed graft function and Tc-99m-DTPA perfusion score during follow-up correlates with rejection. Proc 43rd Ann Meet of SNM (abstr). J Nucl Med 1996, 37: 292P.
18. George EA, Godd JE, Newton WT, et al. Further evaluation of 99mTc-Sulphurcolloid in rejecting renal transplant in man and in a canine model, Radiology 1975, 116: 121-6.
19. Sundram F, Edmonson R, Ang E, et al. 99mTc-(tin) colloid scans in the evaluation of renal transplant rejection. Nucl Med Commun 1986, 7: 897-906.
20. Powell M, Drane W, Mastin S, et al. Atypical renal artery stenosis in a renal transplant. J Nucl Med 1994, 35: 1051-3.
21. Flick MP, Henke CE, Forstrom MK, et al. Use of 111In-labelled leukocytes in evaluation of renal transplant rejection. A preliminary report. Clin Nucl Med 1979, 4: 24-5.
22. De Kaski MC, Keane P, Stuttle W, et al. Antiplatelet monoclonal antibody P256 in the diagnosis of renal transplant rejection. Clin Nucl Med 1991, 16: 583-7.
23. Britton KE. Renal radionuclide studies. (editorial) Hell J Nucl Med 1998, 3: 3.
24. Cosgriff P, Watkin E. Negative renal transplant imaging. Nucl Med Commun 1984, 5: 525-7.
25. Βοσνίδης Γ, Αλεβίζάκη Κ, Μοντζούρης Δ, και συν. Το δυναμικό στινθηρογράφημα των νεφρών στην οξεία σωληναριακή νέφρωση. Mater Med Gr 1982, 10: 588-92.
26. Gemmell H, Smith F, Innes A, et al. The value of Tc-DTPA transit times and NMR. T1 measuremens in monitoring the progress of renal transplants. Nucl Med Commun 1985, 6: 67-74.
27. Goggin MJ. Renal transplantation. Possible postoperative complications. Medical Focus 1992: 12-6.
28. Σακελλαρίου Γ, Τσομπανέλης Θ, Τσιφούτης Σ, και συν. Η συμβολή της γ-κάμερα στην παρακολούθηση της λειτουργίας των νεφρικών μοσχευμάτων. Mater Med Gr 1984, 12: 268-73.
29. Καρακατσάνης K. Νεφροί. Σημειώσεις Πυρηνικής Ιατρικής, εκδ. Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης 1995: 107-37.
30. Putman CE, Ravin CE. Textbook of Diagnostic Imaging, 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders, 1994: 1185-290.
31. Ayers J, Hilson A, Maisey M. Complications of renal transplantation. Appearances using Tc-99m DTPA. Clin Med 1980, 5: 473-80.
32. Bushnell D, Wilson D, Lieberman L. Scintigraphic assessment of perivesical urinary extravasation following renal transplantation. Clin Nucl Med 1984, 9: 92-6.

33. Gibson M, Cool G, Gedronc WM. Case report: Renal transplant artery stenosis- three cases where magnetic resonance angiography was superior to conventional arteriography. *Brit J Radiol* 1995, 68: 89-92.
34. Κωστάκης Α, Βοσνίδης Γ, Κυριακίδης Σ, και συν. Αποτελέσματα 505 μεταμοσχεύσεων νεφρού. *Ελλην. Νεφρολ.* 1993, 5: 427-30.
35. Itoh K, Tanda K, Kato C, et al. Intraperitoneal leakage of Technetium-99m-DTPA following renal transplantation. A sign of chylous ascites. *J Nucl Med* 1994, 35: 93-4.
36. Jackson F, Lente B, Higgins M, et al. Lymphocutaneous fistula following renal transplantation. *Clin Nucl Med* 1980, 5: 19-21.
37. Kashi S, Romaniuk C, Sadek S, et al. Improving the evaluation of renal transplant collecting system dilatation by computerized ultrasound image digitalization. *Brit J Radiol* 1993, 66: 1002-8.
38. Hoch D. Brain death: A diagnostic dilemma, *J Nucl Med* 1992, 33: 12-4.
39. Κόττου Σ. Ραδιοϊσοτοπική μελέτη της νεφρικής λειτουργίας. *Ιατρική* 1992, 62: 460-9.
40. Buscombe J, Agnew J, Sweny P, et al. A comparison of Tc99mDTPA and Tc99mMAG3 in recent renal transplants with and without acute tubular necrosis (abstr). *Eur J Nucl Med* 1995, 36: 825.
41. Manier S, Van Nostrand D, Kyle R. Primer and Atlas for renal transplants scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1985, 10: 118-35.

Αλληλογραφία:

Φ.Κ. Γραμματικός

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1

546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

P.C. Grammaticos

Nuclear Medicine Department, AHEPA Hospital
1, S. Kiriakidi Str.

546 36 Thessaloniki, Greece

Ο ρόλος της ανοσοπαρέμβασης στη σήψη

Αλέξανδρος Δ. Γαρύφαλλος

Δ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Είναι γνωστό σήμερα ότι το ανοσιακό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του σηπτικού συνδρόμου. Τα Gram αρνητικά βακτήρια αποτελούν, στη συντριπτική τους πλειοψηφία, το αίτιο της σήψης. Ιδιαίτερα δραστική ουσία είναι ένας λιποπολυσακχαρίτης (LPS) που υπάρχει στο τοίχωμα των Gram αρνητικών βακτηρίων, ο οποίος προάγει την έκλυση των φλεγμονώδων κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) από τα διάφορα ανοσοϊκανά κύτταρα. Οι κυριότερες ανοσοτροποποιητικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν: α)

την εξουδετέρωση του LPS με διάφορες μεθόδους, β) την εξουδετέρωση των φλεγμονώδων κυτταροκινών, είτε με τη χορήγηση αντι-TNF μονοκλωνικών αντισωμάτων, ή με τη χορήγηση δεσμευτικά δρώντων διαλυτών υποδοχέων του TNF, είτε με τη χορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1ra), γ) άλλες θεραπευτικές προσπάθειες που περιλαμβάνουν την αναστολή της δράσης διαφόρων φλεγμονώδων μεσολαβητών όπως, της βραδυκινίνης, της θρομβοξάνης, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), καθώς και τη χορήγηση κορτικοειδών, ανοσοσφαιρινών κλπ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος του ανοσιακού συστήματος στην παθογένεια της σήψης είναι σημαντικός. Πιστεύεται ότι μόλις τα τελευταία χρόνια αρχίζει να γίνεται κατανοητή η πολυπλοκότητα του φαινομένου της σήψης, αλλά και να τονίζεται η καθοριστική σημασία που κατέχει το ανοσιακό σύστημα στη ρύθμιση των ισορροπιών που προκύπτουν κατά την πορεία της φλεγμονώδους διαδικασίας. Τα τελευταία χρόνια νέες έννοιες και όροι ήρθαν να προστεθούν στην ήδη πλούσια ονοματολογία του σηπτικού συνδρόμου. Έτσι σήμερα με τον όρο σήψη εννοούμε την λοιμώδους αιτιολογίας συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού (SIRS–Systemic Inflammatory Response Syndrome)^{1,2}. Η σήψη αποτελεί την τρίτη κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου από λοιμώδη αίτια στον πολιτισμένο κόσμο και την πρώτη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Προσβάλλει περίπου 400.000 άτομα/έτος στις Η.Π.Α. με θνητότητα που κυμαίνεται από 25 ως 75% (Μ.Ο: 40%)³. Θα πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι το SIRS θα προκαλέσει την εμφάνιση σοβαρής σήψης, σηπτικής κατα-

πληξίας και τελικά Συνδρόμου Δυσλειτουργίας Πολλαπλών Οργάνων (MODS–Multiple Organ Dysfunction Syndrome). Γνωρίζουμε όμως σήμερα ότι ο οργανισμός στη φλεγμονώδη απάντηση αντιτάσσει αντιρροπιστικά μια αντιφλεγμονώδη απάντηση (CARS–Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome)⁴. Η απάντηση αυτή μπορεί να καταστεί εξίσου βλαπτική για τον οργανισμό όπως και η φλεγμονώδης απάντηση. Το CARS ουσιαστικά αποτελεί έναν τύπο αδυναμίας απάντησης του ανοσιακού συστήματος και χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη έκφραση HLA-DR μορίων (<30%) στα μονοκύτταρα και από ελαττωμένη ικανότητα παραγωγής φλεγμονώδων κυτταροκινών όπως του παραγόντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6).

Πρότυπο μελέτης του σηπτικού συνδρόμου αποτελεί η σήψη από Gram αρνητικά βακτήρια, η οποία αποτελεί και το 75-80% των συνόλου των περιπτώσεων της σήψης. Ο λιποπολυσακχαρίτης ή ενδοτοξίνη (LPS) είναι το συστατικό εκείνο του μικροβιακού τοιχώματος που θεωρείται υπεύθυνο για την εμφάνιση της σήψης. Η είσοδος των ίδιων

των μικροβίων δεν θεωρείται ότι είναι απαραίτητη για την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας. Ο LPS αποτελείται από το λιπίδιο A το οποίο βρίσκεται ενωμένο με τη μικροβιακή μεμβράνη και το οποίο είναι το βιολογικά δραστικό τμήμα του μικρού⁵. Το λιπίδιο A συνδέεται με το αντιγόνο O με έναν ολιγοσακχαριδικό πυρήνα. Ο άνθρωπος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην τοξική δράση του LPS. Για να ασκήσει ικανοποιητικά τη δράση του ο LPS συνδέεται με ειδικό υποδοχέα τον CD14. Ο υποδοχέας αυτός βρίσκεται στα κύτταρα στόχος του LPS τα οποία είναι κατά κύριο λόγο το σύστημα των μονοκυττάρων/μακροφάγων, αλλά και άλλα είδη κυττάρων, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η δράση του LPS επάγεται ακόμα και με τη σύνδεσή του με ελεύθερα διαλυτά κυκλοφορούντα μόρια CD14. Στον ορό ο LPS δεν κυκλοφορεί συνήθως ως ελεύθερο μόριο αλλά ως σύμπλοκο με ειδική πρωτεΐνη την LBP (LPS-Binding Protein). Το σύμπλεγμα LPS-LBP είναι 1000 φορές πιο δραστικό απ' ό,τι ο LPS μόνος του, εμφανίζοντας αυξημένη ικανότητα σύνδεσης με τον CD14. Η σύνδεση του LPS με τον υποδοχέα του αναστέλλεται από την παρουσία μιας άλλης πρωτεΐνης που δρα ανταγωνιστικά και η οποία ονομάζεται BPI (Bactericidal/Permeability Increasing Protein). Έγχυση LPS σε πειραματόζωα ή και σε ανθρώπους προκαλεί αναπαραγωγή των συμπτωμάτων της σήψης. Ο LPS προάγει την παραγωγή TNF-α και ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) οι οποίες με τη σειρά τους θα προκαλέσουν την παραγωγή και άλλων φλεγμονώδων κυτταροκινών (π.χ. IL-8, IL-6), παραγώγων του αραχιδονικού οξείου, ιντεγκρινών, NO κλπ¹.

Ο TNF-α προάγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Ασκεί τη δράση του μέσω δύο ειδών υποδοχέων του TNFR I (p55), ο οποίος είναι υπεύθυνος κυρίως για τη δράση του LPS και του TNFR II (p75), που ευθύνεται κυρίως για την κυτταροτοξική του δράση. Έγχυση του TNF-α αναπράγει (όπως και αυτή του LPS) σημεία σήψης. Διαγονιδιακά knock-out ποντίκια στον p55 υποδοχέα του TNF-α είναι ιδιαίτερα ανθεκτικά στη δράση του LPS^{6,7}.

Η IL-1 β ανήκει και αυτή στις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (proinflammatory cytokines) και εμφανίζει αρκετές κοινές ιδιότητες με τον TNF-α. Τοίχια γονίδια στο χρωμόσωμα 2 καθορίζουν την παραγωγή της IL-1α, της IL-1β αλλά και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 του IL-1ra (IL-1 receptor antagonist). Μια πλειάδα επίσης άλλων παραγόντων δρούν στην εξέλιξη της σήψης όπως η

IL-6, η IL-8, ο παραγόντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), η βραδυκινίνη, οι προσταγλαδίνες, το συμπλήρωμα, παραγόντες του συστήματος της πήξης, το NO κλπ. Όλα αυτά συμπληρώνουν τον πολύπλοκο ιστό του καταρράκτη της φλεγμονώδους και αντιφλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού^{7,8,9}.

2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ

Η κατανόηση των ανοσιακών μηχανισμών που συμμετέχουν στη σήψη γέννησε νέες ελπίδες σ' ό,τι αφορά τη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Η ανοσοπαρέμβαση προσπαθεί να δράσει συνεργικά με τη λοιπή θεραπεία, με σκοπό την εξουδετέρωση των μεσολαβητών που δρούν τοξικά στο σημπτικό σύνδρομο. Η σηραπηγική της ανοσοπαρέμβασης επικεντρώνεται σε τρία επίπεδα^{10,11}:

1. Στην εξουδετέρωση του LPS στη σήψη από Gram αρνητικά βακτήρια.
2. Στην εξουδετέρωση των φλεγμονώδων κυτταροκινών.
3. Σε άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν, είτε στην εξουδετέρωση άλλων βλαπτικών παραγόντων (π.χ. PAF, προσταγλανδινών κλπ), είτε στη χορήγηση ουσιών που υποβοηθούν στη θεραπεία (π.χ. ανοσοσφαιρίνες, G-CSF, κλπ).

2.1. ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗ ΤΟΥ LPS

Η πρώτη θεραπευτική προσπάθεια εξουδετέρωσης του LPS ήταν η χρησιμοποίηση του πολυκλωνικού αντιορού J5, που προερχόταν από εθελοντές ανοσοποιημένους με την ενδοτοξίνη του στελέχους J5 του E. Coli. Η πρώτη μελέτη¹² έδειξε μια εντυπωσιακή ελάττωση της θνητότητας κατά 45% σε ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτήρια. Καμμία ωστόσο από τις επόμενες μελέτες δεν κατόρθωσε να αποδείξει οποιαδήποτε βελτίωση¹¹. Ήδη όμως στο διάστημα αυτό αναπτύχθηκαν δύο IgM μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) το E₅ από ποντικό και το ανθρώπινο HA-1A. Οι μελέτες έφτασαν ως τη φάση III: Με τη χορήγηση του E₅ σε 468 ασθενείς οι Greenman και συν.¹³ απέτυχαν να αποδείξουν ελάττωση της θνητότητας γενικά. Κάποιο ωστόσο ευνοϊκό αποτέλεσμα διαπιστώθηκε σε αναδρομική ανάλυση σε μία υποομάδα 137 ασθενών με σήψη που δεν εμφάνιζαν όμως σημεία καταπληξίας. Μία επόμενη μελέτη, σχεδιασμένη με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά σε 847 ασθενείς, έδειξε υψηλότερη θνητότητα σε όσους έλαβαν το αντίσωμα (30%), απ' ό,τι οι ασθενείς της ομάδας ε-

λέγχου (26%). Παρ' όλα αυτά το E₅ έδειξε ότι ασκεί ίσως προφυλακτική επίδραση, τόσο στην ανάπτυξη Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS), όσο και στην εμφάνιση βλαβών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα¹⁴. Τα πρώτα αποτελέσματα, σ' ό,τι αφορά την επιβίωση, μετά την χορήγηση του HA-1A ήταν εντυπωσιακά (70% στους ασθενείς έναντι 51% στους μάρτυρες, $p=0,014$)¹⁵. Ωστόσο το 1994 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης CHESS (Centoxin, HA-1A Efficacy in Septic Shock) σε 621 ασθενείς¹⁶. Η θνητότητα ήταν παρόμοια τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το αντίσωμα, όσο και στην ομάδα ελέγχου (33% και 32% αντίστοιχα), ενώ βρέθηκε αυξημένη στην ομάδα των ασθενών με σήψη όχι όμως από Gram αρνητικά βακτήρια (41% και 37% αντίστοιχα, $p=0,073$).

Οι λόγοι της αποτυχίας του HA-1A και τα οριακά αποτελέσματα του E₅ πιθανόν να εντοπίζονται, είτε στη χαμηλού βαθμού σύνδεσή τους με την ενδοτοξίνη, είτε στην παρέμβασή τους στη φυσιολογική ανοσιακή απάντηση του οργανισμού προς αυτή¹¹.

Ποικιλες άλλες θεραπευτικές προσπάθειες με διάφορες ουσίες έχουν αναφερθεί με στόχο την εξουδετέρωση του LPS, αλλά στη συντριπτική τους πλειοψηφία δεν έχουν εφαρμοσθεί ακόμη σε ασθενείς^{17,18}. Σημαντικά και ίσως πιο κοντά σε μια πιθανή ευρύτερη χρησιμοποίηση της, είναι τα αποτελέσματα από τη χρησιμοποίηση της ανασυνδυασμένης BPI. Οι πρώτες μελέτες σε πρωτεύοντα έδειξαν ότι η χορήγηση της προκάλεσε σημαντική πτώση του LPS στο αίμα, καθώς και του TNF-α και της IL-6¹⁹. Η BPI σε κουνέλια παρέτεινε την επιβίωση και βελτίωσε την καρδιοαναπνευστική λειτουργία²⁰. Το 1997 δημοσιεύθηκαν τα πρώτα ευνοϊκά αποτελέσματα μιας ανοιχτής μελέτης (φάσης I/II) με τη χορήγηση της rBPI₁₂₁ (πρόκειται για το αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης) σε 26 παιδιά που έπασχαν από μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαμία. Έτσι αποφασίσθηκε η δοκιμή του φαρμάκου σε μελέτη φάσης III τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται²¹.

Σε πειραματικά πρότυπα έχουν επίσης ανακοινωθεί ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χορήγηση διαφόρων ουσιών όπως: των εξουδετερωτικών πεπτιδίων ENP (Endotoxin Neutralizing Protein)^{22,23} των κατιονικών πεπτιδίων MBI₂₇ και MBI₂₈²⁴, του αντιιδιοτυπικού αντισώματος 9H1ZB11²⁵, μονοκλωνικών αντισώμάτων έναντι του CD14 (του υποδοχέα του LPS)²⁶, του συνθετικού αναλόγου του λιπιδίου A του E5531²⁷ κλπ.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εξουδετερωτική

δράση που ασκεί στον LPS η πολυμυξίνη B, ένα φάρμακο του οποίου η νεφροτοξιότητα είχε αποκλείσει τη χρησιμοποίησή της στον άνθρωπο. Μέχρι πρόσφατα οι προσπάθειες για τη χορήγηση της per os ή παρεντεροκά²⁸, ή με διάφορες φαρμακολογικές τεχνικές που αποσκοπούν στη μείωση της τοξιότητάς της (π.χ. σύνδεση με ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη)²⁹ δεν φαίνεται να έχουν αποδώσει. Ήδη όμως από το 1989 στην Ιαπωνία άρχισαν να ανακοινώνονται μελέτες που αφορούσαν στην εξωσωματική απορρόφηση του LPS από πολυμυξίνη B συνδεδεμένη με ίνες πολυστυρενίου³⁰. Η βελτίωση των τεχνικών της εξωσωματικής κάθαρσης τα τελευταία χρόνια έδωσε νέες θεραπευτικές ελπίδες στον τομέα αυτό^{31,32}. Παρά την κυκλοφορία στο εμπόριο και την εκτεταμένη χρησιμοποίηση αυτών των τεχνικών στην Ιαπωνία, δεν έχουν ανακοινωθεί μέχρι σήμερα μεγάλες μελέτες που να επιτρέπουν την αξιολόγηση αυτής της θεραπευτικής μεθόδου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης οι παρατηρήσεις που αφορούν στη σχέση λιποπρωτεΐνων και του LPS. Οι λιποπρωτεΐνες και ιδιαίτερα οι HDL (υψηλής πυκνότητας) συνδέονται με την ενδοτοξίνη και την αδρανοποιούν. Δεν είναι όμως κατανοητό πώς, ενώ οι κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες είναι 10 έως 10.000 φορές υψηλότερες από τις ανώτερες συγκεντρώσεις του LPS στο πλάσμα, δεν είναι ικανές να αναστείλλουν τη δράση της ενδοτοξίνης³³. Εγχύσεις λιποπρωτεΐνων σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ασκούν ως ένα βαθμό προστατευτική δράση έναντι του LPS, ενώ η πρόκληση πειραματικά υπολιπιδαιμίας είχε δυσμενή επίδραση ως προς την παραγωγή του TNF-α και την επιβίωση των πειραματοζώων³⁴⁻³⁶. Οι περιπτώσεις αυτές επιβεβαιώνουν τη σημαντική θέση που πρέπει να κατέχει η διατροφή στους ασθενείς με σήψη.

2.2. ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Στην ομάδα αυτή των θεραπευτικών παρεμβάσεων, συμπεριλαμβάνονται οι προσπάθειες που αφορούν: α) στην εξουδετέρωση του TNF-α με τη χορήγηση είτε των εξουδετερωτικών αντι-TNF αντισωμάτων είτε των δεσμευτικών διαλυτών υποδοχέων του TNF-α, των TNFR I και II, β) στην εξουδετέρωση της IL-1 με τον IL-1ra και γ) στην προσπάθεια εξουδετέρωσης πιθανόν άλλων φλεγμονώδων κυτταροκινών όπως είναι η IL-6 και IL-8¹¹.

2.2.1. Εξουδετέρωση του TNF-α

Μετά τα πρώτα αισιόδοξα αποτελέσματα από τη

χορήγηση των αντι-TNF μονοκλωνικών αντισωμάτων σε πειραματικά πρότυπα^{37,38}, το 1991 χορήγηθηκε για πρώτη φορά σε 80 ασθενείς μονοκλωνικό αντίσωμα σε τρεις δόσεις. Η μελέτη ήταν ανοιχτή, φάσης II και ναι μεν δεν έδειξε αύξηση της επιβίωσης συνολικά, ωστόσο σε 35 ασθενείς που εμφάνιζαν από την αρχή υψηλά επίπεδα TNF-α στον ορό υπήρξε ευνοϊκό αποτέλεσμα με τη χορήγηση της υψηλής δόσης του φαρμάκου³⁹. Έτσι ακολούθησε η δημοσίευση το 1995 και το 1996 των αποτελεσμάτων δύο μεγάλων μελετών φάσης II/III που ήταν πολυκεντρικές, διπλές τυφλές της NORASEPT I⁴⁰ και της INTERSEPT⁴¹ που έλαβαν χώρα σ' ολόκληρη τη Βόρεια Αμερική η πρώτη και στην Ευρώπη η δεύτερη. Στην πρώτη μελέτη (NORASEPT I) μελετήθηκαν συνολικά 944 ασθενείς οι μεσοί από τους οποίους βρίσκονταν σε καταπληξία. Μία πρώιμη στατιστική ανάλυση περιόρισε τελικά τη μελέτη στην ομάδα αυτή των ασθενών. Παρά την ελάττωση της θνητότητας τις 3 πρώτες μέρες κατά 48%, στις 28 μέρες αυτή έφθανε μόνο το 17% (μη στατιστικά σημαντική) και με τις δύο δόσεις (15 και 7,5 mg/Kgr σωματικού βάρους) του χρησιμοποιηθέντος μονοκλωνικού αντισώματος (BAY X 1351). Στη δεύτερη μελέτη (INTERSEPT) περιλήφθηκαν 564 ασθενείς, οι 420 από τους οποίους έδειξαν καταπληξία. Το ίδιο με την προηγούμενη μελέτη μονοκλωνικό αντίσωμα χορήγηθηκε σε δύο δόσεις 15 και 3 mg/Kgr σωματικού βάρους. Την 28^η μέρα η θνητότητα ελαττώθηκε μόνο κατά 14,3% στους ασθενείς που έλαβαν τη μικρότερη δόση (μη στατιστικά σημαντική ελάττωση). Το 1998 δημοσιεύθηκαν στο Lancet τα αποτελέσματα μιας τρίτης μεγάλης μελέτης, στην οποία συμμετείχαν περισσότερα από 100 κέντρα της NORASEPT II⁴² σε 1900 ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Ούτε και αυτή η μελέτη έδειξε ελάττωση της θνητότητας, αλλά μία σημαντική μόνο ελάττωση στην εμφάνιση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Παρόμοια απογοητευτικά ήταν και τα αποτελέσματα άλλων μικρότερων μελετών που χρησιμοποίησαν διαφορετικά (χιμιαρικά ή και εξανθρωποποιημένα) μονοκλωνικά αντι-TNF αντισώματα⁴³⁻⁴⁵.

Εκτός όμως από τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων προσπάθειες εξουδετέρωσης του TNF-α έγιναν και με τη χορήγηση διαλυτών υποδοχέων του TNF⁴⁶. Η πρώτη μελέτη έγινε με τη χορήγηση του τύπου II (p75) υποδοχέα σε 108 ασθενείς με σηπτική καταπληξία με ή χωρίς ανεπάρκεια οργάνων και ήταν διπλή-τυφλή φάσης II⁴⁷. Η μελέτη διακόπηκε όταν διαπιστώθηκε στην πορεία

μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση της θνητότητας με τη χορήγηση του φαρμάκου. Μια ανάλογη μελέτη με χορήγηση του τύπου I (p55) υποδοχέα του TNF δημοσιεύθηκε το 1997 στο JAMA⁴⁸. Οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σ' αυτή ήταν πολύ χαμηλότερες απ' ότι στην προηγούμενη μελέτη. Ενώ συνολικά δεν υπήρξε σημαντική ελάττωση της θνητότητας στις 28 μέρες, στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρή σήψη παρατηρήθηκε ελάττωση της θνητότητας κατά 36%. Νεότερες μελέτες με τη χορήση του p55 υποδοχέα αναμένονται με ενδιαφέρον. Τα αιτία της αποτυχίας του p75 υποδοχέα δεν είναι γνωστά. Κατά μια άποψη οι δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν πολύ υψηλές έτσι ώστε να προκαλέσουν πλήρη εξουδετέρωση του TNF-α για μεγάλο διάστημα. Άλλη πάλι άποψη θεωρεί ότι, αντίθετα, η σύνδεση του p75 είναι υπερβολικά ασταθής και γρήγορα προκαλείται επανεμφάνιση του TNF.

Εκτιμώντας συνολικά τα αποτελέσματα από τις μελέτες αδρανοποίησης του TNF-α μπορούμε να τα συνοψίσουμε ως εξής: συνολικά σε 6 μεγάλες μελέτες συμπεριλήφθηκαν 4000 περίπου ασθενείς. Τέσσερις από τις μελέτες που περιλάμβαναν 2000 ασθενείς έδειξαν μία τάση βελτίωσης. Αυτή κυρίως παρουσιάσθηκε σε προεπιλεγμένες ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και ανεπάρκεια δύο τουλάχιστον οργάνων. Η επιλογή ασθενών στις μελέτες με ανθεκτική καταπληξία ίσως ήταν λάθος και αλλοιώσε τα τυχόν ευνοϊκά αποτελέσματα στις μεγάλες μελέτες (NORASEPT I και II και INTERSEPT). Επίσης οι θεραπείες αυτές δεν φαίνεται να έχουν θέση σε ασθενείς με λιγότερο βαρεία συμπτωματολογία. Τέλος πιθανόν παρατεταμένος αποκλεισμός του TNF δυνατόν να επιφέρει βλαπτική επίδραση στην τελική έκβαση.

2.2.2. Εξουδετέρωση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1)

Όπως προαναφέρθηκε ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, ο IL-1ra, αναστέλλει τη δράση της IL-1 στα κύτταρα καθώς ενώνεται με τον υποδοχέα της. Αφού δοκιμάσθηκε με ευνοϊκά αποτελέσματα σε πειραματόζωα^{49,50} ο IL-1ra χορηγήθηκε και σε ανθρώπους. Η πρώτη μελέτη ήταν ανοιχτή, φάσης II και έδωσε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα⁵¹. Οι δύο επόμενες ωστόσο μεγάλες μελέτες, διπλές-τυφλές, φάσης III, απέτυχαν να επιβεβαιώσουν κάποια σημαντική ελάττωση της θνητότητας^{52,53}. Συνολικά και στις τρεις προαναφερόμενες μελέτες συμπεριλήφθηκαν 1898 ασθενείς από

τους οποίους οι 1115 έλαβαν τον IL-1ra. Υπήρξε τελικά μια μη στατιστικά σημαντική ελάττωση της θνητότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (31% vs 35%)⁵⁴.

2.2.3 Εξουδετέρωση άλλων φλεγμονώδών κυτταροκινών

Η IL-6, ως φλεγμονώδης κυτταροκίνη, συμμετέχει στο μηχανισμό της σήψης προάγοντας, αφενός την παραγωγή πρωτεΐνων οξείας φάσης και αφετέρου τη διέγερση διαφόρων ανοσοϊκανών κυττάρων. Σε ορισμένες μελέτες τα επίπεδά της συσχετίσθηκαν με τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με σήψη^{55,56}. Σε πειραματικά πρότυπα η χορήγηση αντι-IL-6 μονοκλωνικού αντισώματος έδειξε ότι προστατεύει τα πειραματόζωα από τη θανατηφόρα δράση του TNF^{57,58}. Αντίθετα η χορήγηση διαλυτού υποδοχέα της IL-6 αυξάνει την παραγωγή της IL-6 και προ-άγει τη φλεγμονώδη διαδικασία⁵⁹.

Η IL-8 ανήκει στην ομάδα C-X-C των χημειοκινών και αποτελεί ισχυρό χημειοτατικό παράγοντα κυρίως των ουδετεροφίλων. Ταυτόχρονα όμως η IL-8 ελαττώνει την έκφραση L-σελεκτίνης και τη σύνδεση των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο ασκώντας έτσι ενός βαθμού αντιφλεγμονώδη δράση^{60,61}. Επομένως μια πιθανή χρησιμοποίηση κάποιου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της IL-8 αντιμετωπίζεται με πολύ σκεπτικισμό.

2.3. ΆΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

2.3.1. Η χορήγηση κορτικοειδών

Η πρώτη μελέτη που αφορούσε στη χορήγηση κορτικοειδών σε σοβαρή λοιμωξη δημοσιεύθηκε το 1963 στο JAMA⁶². Εννέα σημαντικές δημοσιεύσεις ακολούθησαν τα επόμενα χρόνια ως το 1995. Τη χρονιά αυτή δημοσιεύθηκαν 2 μετα-αναλύσεις των εργασιών αυτών^{63,64}. Συνολικά από τις 9 μελέτες δεν προέκυψε καμία σημαντική διαφορά από τη χορήγηση των κορτικοειδών σε υψηλές δόσεις. Αν όμως από την ανάλυση αυτή αφαιρεθούν τα αποτελέσματα μιας μελέτης που έδειξε παραδόξα σημαντική βελτίωση από τη χορήγηση των κορτικοειδών, από τις υπόλοιπες 8 μελέτες εξάγεται το συμπέρασμα ότι η χορήγησή τους σε υψηλές δόσεις αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα στη σήψη και στη σηπτική καταπληξία ($p=0,001$). Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν, και αναμένονται με ενδιαφέρον, επαρκή δεδομένα από τη χορήγηση χαμηλών δόσεων κορτικοειδών στη σήψη.

2.3.2. Η αδρανοποίηση του PAF (Platelet Activating Factor)

Η έκλυση του PAF από διάφορα κύτταρα επάγεται από τη δράση του LPS, αλλά και ο ίδιος ο PAF επάγει την έκλυση διαφόρων κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης, NO κλπ. Το 1994 και το 1995 δημοσιεύθηκαν δύο διπλές-τυφλές, φάσης III μελέτες σε ανθρώπους με τη χρησιμοποίηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα του PAF, του BN52021^{65,66}. Το 75% των ασθενών (870 συνολικά) στις δύο μελέτες εμφάνιζε σημεία καταπληξίας. Παρ' ότι και στις δύο υπήρξε μια μικρή βελτίωση στη θνητότητα με τη χορήγηση του φαρμάκου, αυτή δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα (42% vs 51% στην πρώτη και 47% vs 49% στη δεύτερη).

2.3.3. Η αδρανοποίηση της βραδυκυνίνης

Η βραδυκυνίνη προέρχεται από το κινηνογόνο του πλάσματος και προκαλεί έντονη αγγειοδιαστολή και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων. Ενεργοποιεί επίσης τη φωσφολιπάση A₂, απελευθερώνοντας αραχιδονικό οξύ από τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών. Η δράση του ανταγωνιστή της βραδυκυνίνης CP-0127 στον άνθρωπο σε σήψη, εκτιμήθηκε σε δύο διπλές-τυφλές, φάσης II μελέτες^{54,67}. Στην πρώτη το φάρμακο έδειξε μια αύξηση της θνητότητας (37% vs 29%), ενώ στη δεύτερη δεν έδειξε καμία ουσιαστική επίδραση (40% vs 41%).

2.3.4. Η αδρανοποίηση των παραγώγων του αραχιδονικού οξέος

Σε διάφορα πειραματικά πρότυπα η χορήγηση προφυλακτικά ιμπουπροφαίνης (ibuprofen) πριν από την πρόκληση σήψης, βελτίωσε τόσο τις επακόλουθες διαταραχές όσο και την επιβίωση. Μετά τα ευνοϊκά αποτελέσματα από δύο φάσης II μελέτες σε ασθενείς με σήψη^{68,69}, δημοσιεύθηκαν το 1997 τα αποτελέσματα της πρώτης διπλής-τυφλής μελέτης σε 455 ασθενείς με τη χορήγηση ιμπουπροφαίνης⁷⁰. Παρ' όλο που δεν επιτεύχθηκε ούτε σημαντική ελάττωση της θνητότητας, ούτε η πρόληψη εμφάνισης καταπληξίας ή ARDS στους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο, παρατηρήθηκε ελάττωση των επιπέδων της θρομβοξάνης (TX A₂) στο αἷμα, αλλά επίσης σημαντική ελάττωση του πυρετού, της ταχυκαρδίας, της κατανάλωσης οξυγόνου και της γαλακτικής οξεώσης. Η δράση της ιμπουπροφαίνης συζητείται ιδιαίτερα για τους σηπτικούς ασθενείς με υποθερμία^{71,72}.

Επίσης από άλλες μελέτες υπάρχουν σαφείς

ενδείξεις ότι η χορήγηση κετοκοναζόλης, ενός φαρμάκου που αναστέλλει τη συνθετάση της TX A₂, εμφανίζει σημαντική προφυλακτική επίδραση στην εμφάνιση ARDS σε ασθενείς με σήψη^{73,74}.

2.3.5. Η χορήγηση ανοσοσφαιρινών

Η χορήγηση ανοσοσφαιρινών ενδοφλεβίως, αποτελεί μια από τις πιο αμφισβητούμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη σήψη. Το 1991 δημοσιεύθηκε μια μικρή μελέτη σε 55 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης, στους οποίους η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών ελάττωσε σημαντικά τη θνητότητα (4% vs 32%)⁷⁵. Μέχρι σήμερα όμως από διάφορες μελέτες που δημοσιεύθηκαν δεν προκύπτει σημαντική βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών που να δικαιολογεί τη γενίκευση της χορήγησης τους⁷⁶⁻⁸⁰.

Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε ελάττωση της νοσηρότητας και της ανεπάρκειας διαφρόων οργάνων. Εμφανέστερη είναι ίσως η δράση τους στην πρόληψη της σήψης⁸¹. Μία μετα-ανάλυση από 12 μελέτες που αφορούσε σε 4933 νεογέννητα έδειξε ότι η χορήγηση ανοσοσφαιρινών ασκούσε σημαντική προφυλακτική δράση. Η θεραπεία επομένως αυτή φαίνεται ότι έχει θέση περισσότερο ως προφυλακτική αγωγή σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών.

Στον **πίνακα 1** καταγράφεται μια πλειάδα άλλων ουσιών, που σποραδικά σε πειραματικά κυρίως πρότυπα, έχουν χρησιμοποιηθεί ή που προβλέπεται να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον, για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σήψης. Στην ομάδα αυτή των ουσιών περιλαμβάνονται τόσο φαρμακευτικές ουσίες γνωστές από πολλά χρόνια, όπως η πεντοξιφυλλίνη ή η θαλιδομίδη⁸², όσο και ουσίες που στοχεύουν σε πιο “σύγχρονες” και εκλεκτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως οι αναστολείς των μορίων προσκόλλησης ή η παρέμβαση στο επίπεδο των παραγόντων μεταγραφής όπως στην NF-κB⁸³.

Οι λόγοι της αποτυχίας ουσιαστικά της ανοσοπαρέμβασης στη σήψη είναι πολλοί. Ανάμεσα σ' αυτούς θα μπορούσαν να αναφερθούν η ετερογέ-

νεια των ασθενών, η ετερογένεια των λοιπών θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι μη επαρκείς ή οι υψηλές σε ορισμένες περιπτώσεις δόσεις των φαρμακευτικών ουσιών, η πολυπλοκότητα της ίδιας της νόσου κ.α. Ο σημαντικότερος όμως ίσως λόγος είναι ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση της σήψης δεν έχει ξεφύγει από τη λογική της εμπειρικής θεραπείας. Η στόχευση σε έναν μόνο παράγοντα που συμμετέχει σε μια τόσο πολύπλοκη διαδικασία, όσο σημαντικός κι αν είναι αυτός, όπως π.χ. ο TNF-α, ίσως να αποτελεί μια θεραπευτική φενάκη. Δεν πρέπει να ξεχνούμε ότι σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες γνώσεις σ' ό,τι αφορά τους ανοσιακούς μηχανισμούς της σήψης, υπάρχει στην όλη διαδικασία μια λεπτή ισοδροπία μεταξύ φλεγμονώδους (SIRS) και αντιφλεγμονώδους (CARS) συστηματικής απάντησης. Χρησιμοποιώντας έτσι έναν βιολογικό παράγοντα ή μια φαρμακευτική ουσία δεν γνωρίζουμε ουσιαστικά για κάθε ασθενή, σε ποιο στάδιο της σήψης το χορηγούμε. Για να καταστεί επομένως μια θεραπεία επιτυχής απαιτείται καλύτερη σταδιοποίηση του νοσήματος καθώς και ο καθορισμός ειδικών για κάθε στάδιο βιολογικών δεικτών^{84,85}. Έτσι όπως αναφέρει ο Jean - Louis Vincent “μόνο όταν το σωστό φάρμακο, θα δίνεται στο σωστό ασθενή, στη σωστή δόση, στο σωστό χρόνο, είναι δυνατόν να αποβεί μια ανοσοτροποποιητική θεραπεία επιτυχής”⁸⁵.

ABSTRACT

Garifallos AD. Immunointervention for sepsis.
Hell Iatr, 2000, 66: 352-360.

In recent years, the concept has emerged that the immune system contributes substantially to the development of sepsis syndrome. The Gram negative bacterial cell wall contains endotoxin (lipopolysaccharide-LPS) which can activate different immunocompetent cells to produce mainly Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) and Interleukin-1β (IL-1 β). These two peptides play a pivotal role, as proinflam-

Πίνακας 1. Πιθανές μελλοντικές ανοσοτροποποιητικές παρεμβάσεις

- | | |
|------------------------------------|--|
| • Κυτταροκίνες (π.χ. IL-10, G-CSF) | • Παράγοντες που δρούν στο συμπλήρωμα |
| • Αναστολές iNOS | • α-MSH προστανοειδή |
| • Πεντοξιφυλλίνη | • Γλουκάνη |
| • Κετοκοναζόλη | • Αντιοξειδωτικά |
| • Θαλιδομίδη | • Παράγοντες που δρούν στα μόρια προσκόλλησης |
| • Δοξυκυκλίνη | • Αυξητική ορμόνη |
| • Αντιπηκτικοί παράγοντες | • Παράγοντες που δρούν στα μόρια μεταγραφής (π.χ. NF-κB) |
| • Θυμοιμπητικά πεπτίδια | |

matory cytokines, in the pathogenesis of sepsis. The main therapeutic immunomodulatory approaches for the control of sepsis include: 1. Anti-endotoxin therapies, which target to LPS neutralization, 2. Anticytokine therapies, using anti-TNF monoclonal antibodies, or soluble TNF-receptors, as well as the IL-1 receptor antagonist, 3. Other therapeutic approaches, for example the blockage of several inflammatory mediators like: bradykinine, thromboxane, and PAF, or the corticosteroid and immunoglobulin administration.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Marsh CB, Wewers MD.* The pathogenesis of sepsis. *Clin Chest Med* 1996, 17: 183-97.
2. *Davies MG, Hagen PO.* Systemic inflammatory response syndrome. *Brit J Surg* 1997, 84: 920-35.
3. *Μιχαλόπουλος Α, Γερούλανος Σ.* Λοιμώξεις στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα, 1996, 25-30.
4. *Bone RC, Grodzin CJ, Blak RA.* Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997, 112: 235-43.
5. *Parslow TG, Bainton DF.* Innate Immunity. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Medical Immunology*. Stamford: Appleton & Lange, 1997: 25-42.
6. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, eds, *Cellular and Molecular Immunology*, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 250-76.
7. *Γαργύραλλος ΑΔ.* Τοπική και γενικευμένη φλεγμονώδης αντίδραση. Στο: Φλεγμονή: Σεμινάριο Ανοσολογίας (17ος Κύκλος), Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, 1999: 118-24.
8. *Παγκάλον-Θούνα Ε.* Φλεγμονή: Σεμινάριο Ανοσολογίας (15ος Κύκλος), Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, 1997: 83-8.
9. *Guirao X, Lowry SF.* Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. *World J Surg* 1996, 20: 437-46.
10. *Fisher CJ, Zheng Y.* Potential strategies for inflammatory mediator manipulation: Retrospect and prospect. *World J Surg* 1996, 20: 447-53.
11. *Ralston DR, St John RC.* Immunotherapy for sepsis. *Clin Chest Med* 1996, 17: 307-17.
12. *Ziegler EJ, McCutchan A, Fierer J, et al.* Treatment of Gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to mutant Escherichia coli. *N Engl J Med* 1982, 307: 1225-30.
13. *Greenman RL, Schein RM, Martin MA, et al.* A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA sepsis study group. *JAMA* 1991, 266: 1097-102.
14. *Bone RC, Balk RA, Fein AM, et al.* A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 sepsis study group. *Crit Care Med* 1995, 23: 994-1006.
15. *Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al.* Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. The HA-1A sepsis study group. *N Engl J Med* 1991, 324: 429-36.
16. *McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR.* Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. CHESS trial study group. *Ann Intern Med* 1994, 121: 1-5.
17. *Hellman J, Warren HS.* Antiendotoxin strategies. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13: 371-86.
18. *Lynn WA.* Anti-endotoxin therapeutic options for the treatment of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998, 41(Suppl A): 71-80.
19. *Rogy MA, Oldenburg HS, Calvano SE, et al.* The role of bactericidal/permeability-increasing protein in the treatment of primate bacteremia and septic shock. *J Clin Immunol* 1994, 14: 120-33.
20. *Lin Y, Leach WJ, Ammons WS.* Synergistic effect of a recombinant N-terminal fragment of bactericidal/ permeability-increasing protein and cefamandole in treatment of rabbit gram-negative sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40: 65-9.
21. *Giroir BP, Quint PA, Barton P, et al.* Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet* 1997, 350: 1439-43.
22. *Kuppermann N, Nelson DS, Saladino RA, et al.* Comparison of a recombinant endotoxin-neutralizing protein with a human monoclonal antibody to endotoxin for the treatment of Escherichia coli sepsis in rats. *J Infect Dis* 1994, 170: 630-5.
23. *Saladino RA, Garcia C, Thompson C, et al.* Efficacy of a recombinant endotoxin-neutralizing protein in rabbits with Escherichia coli sepsis. *Circ Shock* 1994, 42: 104-10.
24. *Gough M, Hancock RE, Kelly NM.* Antiendotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infect Immun* 1996, 64: 4922-7.
25. *Klaerner HG, Dahlberg PS, Acton RD, et al.* Immunization with antibodies that mimic LPS protects against gram negative bacterial sepsis. *J Surg Res* 1997, 69: 249-54.
26. *Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, Winn RK, Martin TR, Ulevitch RJ.* Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest* 1996, 98: 1533-8.
27. *Kawata T, Bristol JR, Rossignol DP, et al.* E5531, a synthetic non-toxic lipid A derivative blocks the immunobiological activities of lipopolysaccharide. *Br J Pharmacol* 1999, 127: 853-62.
28. *Endo S, Inada K, Inoue Y, et al.* Treatment of endotoxemia with low-dose intramuscular injections or oral administration of polymixin B. *Clin Ther* 1992, 14: 64-7.
29. *Drabick JJ, Bhattacharjee AK, Hoover DL, et al.* Covalent

- polymixin B conjugate with human immunoglobulin G as an antiendotoxin reagent. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42: 583-8.
30. *Hanasawa K, Aoki H, Yoshioka T, Matsuda K, Tani T, Kodama M*. Novel mechanism assistance in the treatment of endotoxic and septicemic shock. *ASAIO Trans* 1989, 35: 341-3.
 31. *Hirasawa H, Sugai T, Otake Y, et al.* Blood purification for prevention and treatment of multiple organ failure. *World J Surg* 1996, 20: 482-6.
 32. *Kodama M, Hanasawa K, Tani T*. Blood purification for critical care medicine: endotoxin absorption. *Ther Apher* 1997, 3: 224-7.
 33. *Netea MG, Demacker PN, Kullberg BJ, et al.* Bacterial lipopolysaccharide binds and stimulates cytokine-producing cells before neutralization by endogenous lipoproteins can occur. *Cytokine* 1998, 10: 766-72.
 34. *Feingold KR, Funk JL, Moser AH, Shigenaga JK, Rapp JH, Grunfeld C*. Role of circulating lipoproteins in protection of endotoxin toxicity. *Infect Immun* 1995, 63: 2041-6.
 35. *Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL, et al.* Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med* 1995, 182: 267-72.
 36. *Hubsh AP, Casas AT, Doran JE*. Protective effects of reconstituted high-density lipoprotein in rabbit gram-negative bacteremia models. *J Lab Clin Med* 1995, 126: 548-58.
 37. *Beutler B, Milsark JW, Cerami A*. Cachectin/tumor necrosis factor: Production, distribution and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985, 135: 3972-7.
 38. *Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al.* Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 1989, 169: 823-32.
 39. *Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut JF, et al.* Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1993, 21: 318-27.
 40. *Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al.* Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 1995, 273: 934-41.
 41. *Cohen J, Carlet J*. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1996, 24: 1431-40.
 42. *Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al.* NORASEPT II study group. Double-blind, randomized, controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998, 351: 929-33.
 43. *Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, et al.* CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. CDP571 sepsis study group. *Crit Care Med* 1995, 23: 1461-9.
 44. *Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al.* Assessment of safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: A multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1995, 24: 733-43.
 45. *Clark MA, Plank LD, Connolly AB, et al.* Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis: A randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998, 26: 1650-9.
 46. *Abraham E*. Cytokine modifiers. *Chest* 1998, 113: 224S-7S.
 47. *Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM, et al.* Treatment of patients with septic shock with tumor necrosis receptor Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996, 334: 1697-702.
 48. *Abraham E, Glauser MB, Butler T, et al.* P55 tumor necrosis receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized, controlled, multicenter trial. Ro 45-2081 study group. *JAMA* 1997, 277: 1531-8.
 49. *Ohlsson K, Bjork P, Bergenfelz M, et al.* An interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990, 348: 550-3.
 50. *Fischer E, Marano MA, Barber A, et al.* A comparison between the effects of interleukin-1 alpha administration and sublethal endotoxemia in primates. *Am J Physiol* 1991, 261: R442-5.
 51. *Fisher CJ, Slotman GJ, Opal SM*. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: A randomized, open-label, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1994, 22: 12-21.
 52. *Fisher CJ, Dhainaut JF, Opal SM*. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994, 271: 1836-43.
 53. *Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JF et al.* Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1997, 25: 1115-24.
 54. *Zeni F, Freeman B, Natanson C*. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med* 1997, 25: 1095-100.
 55. *Hack CE, DeGrout ER, Felt-Bersma RJF, et al.* Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989, 74: 1704-10.
 56. *Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, et al.* The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med* 1989, 169: 333-8.
 57. *Starnes HF, Pearce MK, Tewari A, et al.* Anti- IL-6 monoclonal antibodies protect against lethal Escherichia coli infection of lethal tumor necrosis factor-alpha challenge in mice. *J Immunol* 1990, 145: 4185-91.
 58. *Suzuki H, Yasukawa K, Saito T, et al.* Antimurine IL-6 receptor antibody inhibits IL-6 effects in vivo. *Immunol Lett* 1991, 30: 17-21.
 59. *Johnston J*. Molecular science sets its sights on septic shock. *Nat Inst Health Res* 1991, 3: 61-5.
 60. *Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL*. Neutrophil-activating

- peptide-1/ interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989, 84: 1045-9.
61. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intrn Med* 1991, 115: 457-69.
 62. Cooperative Study Group: The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infection. *JAMA* 1963, 183: 462-5.
 63. Cronin L, Cook DJ, Carlet J. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995, 23: 1430-9.
 64. Lefering R, Neugebauer EAM. A steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1995, 23: 1294-303.
 65. Dhainaut JF, Tenaillon A, LeTuizo Y. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 1994, 22: 1720-8.
 66. Dhainaut JF, Tenaillon A, Hemmer M. Confirming phase III clinical trial to study the efficacy of a PAF antagonist BN 52021 in reducing mortality of patients with severe Gram-negative sepsis (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: A447.
 67. Fein AM, Bernard GR, Criner GJ, et al. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, Deltibant (CP-0127). *JAMA* 1997, 277: 428-87.
 68. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, et al. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: A randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 1991, 19: 1339-47.
 69. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, et al. Prostacyclin and thromboxane A2 formation is increased in human sepsis syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144: 1095-101.
 70. Bernard GR, Wheeler AP, Russel JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997, 336: 912-8.
 71. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Crit Care Med* 1999, 27: 699-707.
 72. Fletcher JR. The effects of ibuprofen on eicosnoid synthesis in sepsis. *Crit Care Med* 1999, 27:669-70.
 73. Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993, 21: 1635-42.
 74. Frazee LA, Neidig JAA. Ketoconazole to prevent acute respiratory distress syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1995, 29: 784-6.
 75. Schedel I, Driakhausen U, Nentwing B, et al. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991, 19: 1104-11.
 76. Werdan K, Pilz G. Supplemental immune globulins in sepsis: a critical appraisal. *Clin Exp Immunol* 1996, 104 (Suppl 1): 83-90.
 77. Pilz G, Appel R, Kreuzer E, Werdan K. Comparison of early IgM-enriched immunoglobulin vs polyvalent IgG administration in score-identified postcardiac surgical patients at high risk for sepsis. *Chest* 1997, 111: 419-26.
 78. The intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group. Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin as compared with core-lipopolysaccharide immune globulin in patients at high-risk postsurgical infection. *N Engl J Med* 1992, 327: 234-40.
 79. Nydegger UE. Sepsis and polyspecific intravenous immunoglobulins. *J Clin Apheresis* 1997, 12: 93-9.
 80. Werdan K. Supplemental immune globulins in sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999, 37: 341-9.
 81. Jenson HB, Pollock BH. Meta-analysis of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998, 22: 50-63.
 82. Moreira AL, Wang J, Sarno EN, Kaplan G. Thalidomide protects mice against LPS-induced shock. *Braz J Med Biol Res* 1997, 30: 1199-207.
 83. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998, 24: 1131-8.
 84. Bone RC. Why sepsis trials fail. *JAMA* 1996, 276: 565-6.
 85. Vincent JL. Search for effective immunomodulating strategies against sepsis. *Lancet* 1998, 351: 922-3.

Αλληλογραφία:

Αλ. Γαρύφαλλος
Εγνατία 65
546 31 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Al. Garifallos
65 Egnatia Str.
546 31 Thessaloniki
Greece

Διαφορική διάγνωση της οστεοπόρωσης

Ηλίας Ευθυμίου

Ενδοκρινολογική Κλινική, Β' Νοσοκομείο Ι.Κ.Α. "Παναγία", Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Στα αρχικά στάδια της οστικής απώλειας, η οστεοπόρωση, από πλευράς συμπτωματολογίας, είναι ένα σιωπηλό νόσημα, ενώ όταν η διάγνωσή της καθυστερήσει, τότε η αποτροπή εμφάνισης νέων καταγμάτων γίνεται προβληματική. Η πρωτοπαθής οστεοπόρωση περιλαμβάνει την μετεμμηνοπαυσιακή τύπου I, τη γεροντική τύπου II και την ιδιοπαθή. Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση εμφανίζε-

ται σε πολλά νοσήματα, όπως σε συστηματικές παθήσεις, ενδοκρινοπάθειες καθώς και μετά από χορήγηση φαρμάκων. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση, στον ακτινολογικό έλεγχο, στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA και στον προσδιορισμό των βιοχημικών δεικτών που αντανακλούν τον σχηματισμό και την απορρόφηση του οστού.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Στα αρχικά στάδια της οστικής απώλειας, η οστεοπόρωση, από πλευράς κλινικής συμπτωματολογίας, είναι ένα σιωπηλό νόσημα, ενώ όταν η διάγνωσή της καθυστερήσει, τότε η πρόβλεψη αποτροπής εμφάνισης νέων καταγμάτων γίνεται προβληματική. Γι' αυτό το λόγο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη παρακολούθηση των προεμμηνοπαυσιακών και άμεσα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που αφορά την κλινική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου και τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Η πρωτοπαθής οστεοπόρωση περιλαμβάνει τη μετεμμηνοπαυσιακή (τύπου I), την γεροντική (τύπου II) και την ιδιοπαθή. Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση εμφανίζεται σε πολλά νοσήματα, όπως σε συστηματικές παθήσεις, ενδοκρινοπάθειες καθώς και μετά από χορήγηση φαρμάκων. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση, στον ακτινολογικό έλεγχο, στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA και στον προσδιορισμό των βιοχημικών δεικτών που αντανακλούν τον σχηματισμό και την απορρόφηση του οστού.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Από το ιστορικό εκτιμάται η εμφάνιση αναίτιων καταγμάτων κυρίως του καρπού, οι συχνές κρίσεις ραχιαλγίας ή οσφυαλγίας, η κύφωση, η ελάττωση

του αναστήματος και ο οστικός πόνος.

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του σωματικού βάρους, του ύψους καθώς και τη στάση του σώματος. Η μέτρηση του ύψους του ασθενή σε όρθια και καθιστική θέση αντανακλά την καλύτερη αξιολόγηση της δυσμορφίας του σκελετού. Ο οστικός πόνος είναι ασαφές εύρημα που εντοπίζεται συνήθως στην σπονδυλική στήλη. Είναι σκελετικός πόνος, προκαλείται από την πίεση των ακανθωδών αποφύσεων των σπονδύλων και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από φλεγμονώδες παθήσεις και μυοσκελετικούς τραυματισμούς.

Η ένταση του πόνου μπορεί να αντικειμενικοποιηθεί από τον ασθενή και τον ιατρό που χρησιμοποιούν κλίμακα 10 βαθμών ($0=\text{απουσία πόνου}$, $10=\text{αφόρητο πόνο}$). Γενικά έντονος πόνος >7 βαθμούς της κλίμακας, προκαλεί αναλγητική ακινητοποίηση. Η εκτίμηση της κινητικότητας του ασθενή καθορίζεται βάση κλίμακος 4 βαθμών ($1=\text{κλινοστατισμός}$, $2=\text{καθιστική ζωή}$, $3=\text{περιορισμένη κίνηση}$, $4=\text{πλήρης δραστηριότητα και άσκηση}$.

Η κύφωση εκτιμάται είτε ακτινολογικά είτε κλινικά με τη χρησιμοποίηση ειδικών κυφομέτρων. Η λόρδωση της ΑΜΣΣ και ΟΜΣΣ που τη συνοδεύουν έχουν ως συνέπεια διαταραχή στη βάδιση και την ισορροπία του ατόμου. Τα παραπάνω μπορεί να φαίνονται απλοϊκά αλλά πρέπει να τονιστεί ότι

η κλινική εξέταση είναι βασικός τρόπος ελέγχου του ασθενή.

Η ακτινολογική απεικόνιση της οστεοπόρωσης γίνεται με την απλή ακτινογραφία είτε με τους ακτινολογικούς δείκτες που στηρίζονται στη μεταβολή του σχήματος των υπό εξέταση τμημάτων του σκελετού. Η απλή ακτινογραφία είναι επισφαλής μέθοδος εκτίμησης της οστεοπόρωσης διότι η ελάττωση της ακτινοσκιερότητας απαιτεί οστική απώλεια >30%, προσδιορίζονται δύναμις καλά οι οστικές ακτινολογικές παραμορφώσεις. Έχει ενδιαφέρον στη διάγνωση και την παρακολούθηση της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης.

Οι ακτινολογικοί δείκτες είναι: ο σπονδυλικός, ο μηριαίος, ο μετακαρπιαίος, ο δείκτης Exton-Smith, ο πτερονικός και ο κνημιαίος, ιδιαίτερα δε χρήσιμοι είναι οι δύο πρώτοι.

Σπονδυλικός δείκτης: Εξετάζεται το τμήμα της σπονδυλικής στήλης από Θ3 μέχρι Ο5, σε 2 λήψεις με επίκεντρο τον Θ9 και Ο3 σε πλάγια θέση. Εκτιμάται η ακεραιότητα των σπονδύλων χρησιμοποιώντας κλίμακα βαθμών 1-4 (1ος φυσιολογικός, 2ος αμφίκιολος, 3ος παραμορφωση και 4ος καθίξηση του σπονδύλου). Ως φυσιολογικό score θεωρείται το 15 για νεαρά άτομα και πάνω από 22 για τα ηλικιωμένα. Η εξέταση αυτή έχει άριστη επαναληψιμότητα και χρησιμοποιείται σε ερευνητικές εργασίες καθώς και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών. Πρόσφατα δε, χρησιμοποιείται ηλεκτρονικός υπολογιστής με ψηφιοποίηση της ακτινολογικής εικόνας και έτσι παρακολουθείται καλύτερα η διαχρονική μεταβολή των παραμορφώσεων των σπονδυλικών σωμάτων.

Ο Μηριαίος δείκτης εκτιμά την δοκιδώδη διάταξη του άνω άκρου του μηριαίου οστού στο οποίο ως γνωστόν θρίσκονται δύο κέντρα συμπίεσης – πρωτεύον, δευτερεύον – και δύο ελκυσμού. Τα ισχία πρέπει να είναι σε ελαφρά εσωτερική στροφή 15°-20° κατά την ακτινολογική απεικόνιση για να αναδεικνύεται ο αυχένας του μηριαίου οστού.

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΜΕΤΡΙΑ

Η οστική πυκνότητα προσδιορίζει τα μεταλλικά στοιχεία των οστών και εκτιμάται με την απορρόφηση ακτινοβολίας – φωτόνιων ή ακτίνων X – στα διάφορα τμήματα του σκελετού.

Η οστική πυκνότητα του οστού δεν συσχετίζεται επακριβώς με την ποιότητα και τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι εκτίμησης της οστικής πυκνότητας δηλαδή – απλή απορρόφηση φωτόνιων, διπλή απορρόφηση φωτόνιων, δι-

πλή απορρόφηση ακτίνων X (DEXA), ποσοτική υπολογιστική αξιονική τομογραφία, περιφερική ποσοτική αξιονική τομογραφία, η ανάλυση με ενεργοποίηση των νετρονίων και η εξέταση με υπερήχους.

Η DEXA θεωρείται σήμερα η πλέον αξιόπιστη, έχει καλή ακρίβεια, επαναληψιμότητα, μικρή δόση ακτινοβολίας, ικανοποιητική απεικόνιση της εξεταζόμενης περιοχής και γίνεται γρήγορα. Οι κύριες ενδείξεις της χρήσης της είναι σε ασθενείς με οιστρογονική ανεπάρκεια, με παραμορφώσεις σπονδύλων, σε εξωγενή χροήγηση κορτικοστεροειδών και σε υπερπαραθυροειδισμό, ενώ δευτερεύουσες ενδείξεις είναι ο έλεγχος αποτελεσματικότητας της θεραπείας, η θευματοειδής αρθρόπις και οι επιδημιολογικές μελέτες.

Η εξέταση των οστών με υπερήχους προς το παρόν περιορίζεται μόνο στην παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ασθενή και δεν μπορεί να αντικαταστήσει την αξιοπιστία της DEXA στη διάγνωση της οστεοπόρωσης.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η οστική παραγωγή αξιολογείται από την αλκαλική φωσφατάση, την οστεοκαλσίνη και τα πεπτίδια του προκολλαγόνου I, ενώ η οστική απορρόφηση από το ασβέστιο ούρων (2 ωρών ή 24 ωρών) την υδροξυπροπολίνη ούρων (2 ωρών ή 24 ωρών), την υδροξυλυσίνη, την πυριδολίνη, δεοξυπυριδολίνη, τα αμινικά και καρβοξυλικά διασταυρούμενα τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I στα ούρα. Στην καθημερινή πρακτική οι χρησιμοποιούμενοι δείκτες για τον σχηματισμό του οστού είναι η οστεοκαλσίνη και για την απορρόφηση είναι η υδροξυπροπολίνη των ούρων. Η τελευταία παρότι έχει μικρή ευαισθησία προσδιορίζεται σχετικά εύκολα και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση και παρακολούθηση των οστεοπόρωτικών ασθενών. Από τις υπόλοιπες εξετάσεις ο προσδιορισμός των αμινικών και καρβοξυλικών τελοπεπτίδιων του κολλαγόνου I στα ούρα είναι ο καλύτερος δείκτης της οστικής απορρόφησης. Η μέθοδος υπολογισμού τους είναι δύσκολη αλλά η χρησιμοποίηση πρόσφατα μονοκλωνικών αντισωμάτων θα επιτρέψει την ευχερή διάγνωση και την καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία.

ΒΙΟΦΙΑ ΟΣΤΩΝ

Η βιοφία μη αφαλατωμένων οστικών δοκίδων χρησιμοποιείται σπάνια για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της οστεοπόρωσης σε δύσκολες περιπτώσεις.

Με την εξέταση αυτή επιτυγχάνεται αξιόπιστα η μέτρηση της ποσότητας του οστίτη ιστού, η εκτίμηση της ποιότητας σε στατική ή δυναμική κατάσταση μετά χορήγηση τετρακυλίνης σε δύο δόσεις (1η και 14η ημέρα).

Γίνεται στην πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα του ασθενή και εκτιμάται κυρίως το σπογγώδες οστούν.

ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

Οι γενετικά μεταβιβαζόμενες παθήσεις των οστών σήμερα μπορούν να αποκαλυφθούν με τον προσδιορισμό των μεταλλάξεων των γονιδίων του κολλαγόνου τύπου I (ατελής οστεογένεση) ή τον πολυμορφισμό των γονιδίων των υποδοχέων της βιταμίνης D και των οιστρογόνων (οστεοπόρωση).

Για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης (τύπου I, II, ιδιοπαθούς) χρειάζεται:

α) **Λεπτομερές ιστορικό** του ασθενούς με ιδιαίτερη έμφαση στους παραγόντες που προδιαθέτουν σε οστεοπόρωση όπως υπογοναδισμός, πρώιμη εμμηνόπαυση, ηλικία εμμηνόπαυσης, ψυχογενής ανορεξία, λήψη φαρμάκων, καθιστική ζωή, ακινητοποίηση, κατάχρηση οινοπνεύματος, καπνού, υπερβολική λήψη άλατος κ.ά.).

β) **Κλινική εξέταση**

γ) **Ακτινολογικός έλεγχος** όπου η παρουσία παραμορφωμένων σπονδυλικών σωμάτων συνιγροεί υπέρ της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης.

δ) **Μέτρηση της οστικής πυκνότητας.** Τα καθιερωμένα κριτήρια (WHO) είναι: t-score μέχρι 1 SD από τη μέση τιμή θεωρείται φυσιολογική, από 1-2,5 SD οστεοπενία και πάνω από >2,5 οστεοπόρωση. Η τιμή μόνο της οστικής μέτρησης δεν επαρκεί αλλά χρειάζεται να συνεκτιμήσουν η ύπαρξη καταγμάτων (καρπού, σπονδυλικής στήλης, μηρού) και ο ετήσιος ρυθμός της οστικής απώλειας των οστών.

Για τον προσδιορισμό της τελευταίας παραμέτρου με τη χρησιμοποίηση ενός μηχανήματος ακριβείας με επαναληψημότητα 2% θα χρειασθούν 2-4 χρόνια.

Προς αποφυγή του μειονεκτήματος αυτού σήμερα γίνεται συνεκτίμηση της οστικής πυκνότητας με βιοχημικούς δείκτες σχηματισμού και απορρόφηση του οστού ήτοι: Αλκαλ. Φωσφ. + οστεοκαλσίνη + Ca ούρων + υδροξυπροολίνη ούρων + ανθρωπομετρικά στοιχεία (ύψος – ΒΣ – ηλικία του ασθενούς).

Οι ίδιοι βιοχημικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η ελάττωση των παραμέτρων αυτών κατά

33%-66% σε 3 μήνες μετά την εφαρμογή της θεραπείας θεωρείται επαρκής απάντηση και δεν χρειάζεται να περιμένουμε 1-2 χρόνια για να γίνει επανεκτίμηση της οστικής πυκνότητας.

Με την χρησιμοποίηση των παραπάνω δεδομένων γίνεται εφικτή η διάγνωση της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης τύπου I ιδιαίτερα των ασθενών που εμφανίζουν ταχεία οστική απώλεια, ενώ στη εγκατεστημένη οστεοπόρωση τύπου II εκτιμούμε τη θεραπεία και την αποτελεσματικότητά της.

Σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες που εμφανίζουν οστεοπόρωση ($t\text{-score} > 2,5$) και η απώλεια σε σχέση με άτομα ίδιας ηλικίας είναι $> 2 \text{ SD}$ ($z\text{-score} > 2\text{SD}$) πριν χαρακτηρισθεί ιδιοπαθής πρέπει να αποκλείσουμε άλλους παράγοντες που προκαλούν δευτεροπαθή οστεοπόρωση.

Νοσήματα που προκαλούν οστεοπενία και δευτεροπαθή οστεοπόρωση είναι: Οστεομαλακία, τα μεταστατικά καρκινώματα, πολλαπλούν μυέλωμα, νόσος Paget, υπερραραβδοειδισμός, ατελής οστεογένεση, λήψη κορτικοστεροειδών, νόσος ή σύνδρομο Cushing, υπερθυρεοειδισμός, εξωγενής χορήγηση θυροξίνης, ψυχογενής ανορεξία, μαστοκύττωση, Σ.Δ. τύπου I, παθήσεις γαστρεντερικού συστήματος, υπογοναδισμός, ανδρική οστεοπόρωση, αλκοολισμός.

Οι βιοχημικοί δείκτες βοηθούν στην εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού και στην αποσύζευξη της λειτουργίας των οστεοβλαστών και των οστοκλαστών.

Στον υπερπαραραβδοειδισμό κυριαρχεί η απορρόφηση του οστού, στον υπερθυρεοειδισμό και στην υπερβολική εξωγενή χορήγηση θυροξίνης κυριαρχεί επίσης η απορρόφηση του οστού καίτοι συνδυάζεται με αυξημένο σχηματισμό οστού αλλά λόγω μείωσης του χρόνου της οστικής ανακατασκευής από 200 σε 75 ημέρες δεν δύναται να αναπληρώσει ο οργανισμός το απωλεσθέν οστούν.

Στη νόσο Paget κυριαρχεί η απορρόφηση του οστού που συνοδεύεται από αυξημένο σχηματισμό παθολογικού ιστού, κακής ποιότητας, με άναρχη δόμηση, καταστροφή δοκίδων, που δίνει την εικόνα του μωσαϊκού. Στο πολλαπλούν μυέλωμα διαπιστώνεται πλήρης αποσύζευξη του σχηματισμού του οστού που ελαττώνεται από τη δράση ιντερλευκίνης-1 και της αυξημένης απορρόφησης.

Αυξημένη απορρόφηση του οστού με ελάττωση του σχηματισμού παρατηρείται στο Cushing, στην εξωγενή χορήγηση των στεροειδών και στην κατάχρηση αλκοόλης.

Οι ειδικές εξετάσεις στα νοσήματα όπως υπογοναδισμός, στο υποκλινικό Cushing, η ευαισθησία στην γλιαδίνη των τροφών και στη μαστοκύτωση η στεροική παρακέντηση θα αποκλείσουν τη δευτεροπαθή οστεοπόρωση.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η καλή εκτίμηση του ασθενούς με το ιστορικό, την κλινική εξέταση, τον ακτινολογικό έλεγχο, τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA, τους βιοχημικούς δείκτες και τον καθορισμό του μηχανισμού τις αποσύζευξης της οστικής ανακατασκευής, θα συμβάλει ώστε να διαγνώσουμε με ασφάλεια την οστεοπόρωση τύπου I, II και την ιδιοπαθή αφού αποκλεισθούν ή επιβεβαιωθών αντίστοιχα οι πιθανές αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.

ABSTRACT

Efthymiou E. Differential diagnosis of osteoporosis. Hell Iatr, 2000, 66: 361-364.

In the first stage, osteoporosis, from the clinical point of view, is a silent disease. But when there is delay in its diagnosis, then the avoidance of new fracture's manifestation is becoming a serious problem. Primary osteoporosis consists of the postmenopausal (type I), the senile (type II) and the idiopathic. Secondary osteoporosis is caused by a variety of systemic diseases, by endocrinopathies and by the use of corticosteroids as well. The differential diagnosis of osteoporosis is based on the following parameters: history, clinical examination, x-ray –bone density– and biochemical markers, reflecting the formation, and the resorption of the bone respectively.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Λυρίτης Γ. Κλινική διάγνωση της οστεοπόρωσης στο: Λυρίτης Γ, Εκδ. Μεταβολικά νοσήματα των οστών και διαταραχές μεταβολισμών των μετάλλων. Αθήνα 1998: 87-93.
2. Bowman MA, Spangler JG. Osteoporosis in women. Primary Care. Clinics in Office Practice 1997, 24: 87-93.
3. Consensus Panel, Consensus. Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993, 94: 646-50.
4. Antonios TFT, MacGregor GA. Deleterious effects of salt intake other than effects on blood pressure. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999, 22: 180-4.
5. Hopper JL, Seeman E. The bone of female twins discordant for tobacco use. N Engl J Med 1994, 330: 387-97.
6. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series, Geneve: WHO, 1994: 843.
7. Cummings SR, Black DM, Ensrud K. Urine markers of bone resorption predict hip bone loss nad fractures in older women: The study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Ress 1996, 11 (5): S128.
8. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med 1995, 332: 767-73.
9. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC. Bone density and hip fractures in old women: A prospective study. Lancet 1992, 341: 72-5.
10. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen J. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslinks. J Clin Endocrinol Metab 1991, 72: 367-73.
11. Johanse JS, Riis BJ, Delmas PD. Plasma BGP. An indicator of spontaneous bone loss and effect of estrogen treatment in postmenopausal women. Eur J Clin Invest 1998, 18: 191-5.
12. Mole PA, Wapkinshow MH, Robins SP, et al. Can urinary pyridinium crosslinks and urinary oestrogens predict bone mass and rate of bone loss after the menopause? Eur J Clin Invest 1992, 22: 767-71.
13. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis diagnostic considerations. Clin Endocrinol Metab North Am 1998, 27: 325-45.
14. Fallon MD, Perry HM III, Bergfeld et al. Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. Arch Intern Med 1983, 143: 442-9.
15. Finkstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadism. Ann Intern Med 1997, 106: 354-61.
16. Liefor C, Frisch B, Gouzit D, et al. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. J Bone Minner Res 1990, 5: 871-6.
17. Lindh E, Ljeungshall S, Larsson K, et al. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. J Intern Med 1990, 231: 403-6.
18. Cozzolino F, Toreia M, Aldinucci D, et al. Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells. Blood 1989, 74: 387-90.

Αλληλογραφία:

Η. Ευθυμίου
Ενδοκρινολογική Κλινική
Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ “Παναγία”
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

E. Efthymiou
Endocrinologic Clinic
2nd Hospital “Panagia”
Thessaloniki
Greece

Βακτήρια της χολής και επιλογή των αντιβιοτικών σε εγχειρήσεις των χοληφόρων (Προοπτική μελέτη)

Ν. Χαρλαύτης, Δ. Παραμυθιώτης, Γ. Μπασδάνης,
Ι. Προυσαλίδης, Ε. Τσακίρη, Π. Μπερόβιαλης,
Σ. Αγγελακόπουλος, Α. Μιχαλόπουλος, Α. Βουδούρης

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Εκατόν τριάντα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χολική εγχείρηση για χολολιθίαση μελετήθηκαν προοπτικά. Σκοπός της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί η συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος και να εκτιμηθεί ο ρόλος της μικροβιακής χλωρίδας της χολής στην ανάπτυξη της λοίμωξης όπως και η ανάγκη για χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Οι ασθενείς χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες : Α - χαμηλού κινδύνου (ανεπίπλεκτη χολολιθίαση), Β - υψηλού κινδύνου (χοληδοχολιθίαση, αποφρακτικός ίκτερος, οξεία χολοκυστίτιδα). Από τους 90 ασθενείς της ομάδας Α οι 17 (18,88%) είχαν θετική καλλιέργεια χολής. Τα μικρόβια που απομονώθηκαν ήταν αερόβια gram θετικά ή αρνητικά ευαίσθητα στις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς σε ποσοστό 88,8%. Δύο ασθενείς με στείρα χολή παρουσίασαν λοίμωξη του τραύματος που οφειλόταν σε

σταφυλόκοκκο. Από τους 40 ασθενείς της ομάδας Β, οι 18 (45%) παρουσίαζαν θετική καλλιέργεια χολής. Έξι από αυτούς είχαν μικτή χλωρίδα και σε 4 (10%) απομονώθηκαν αναερόβια μικρόβια. Τα αερόβια μικρόβια που απομονώθηκαν στην ομάδα αυτή ήταν ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς. Έξι (15%) ασθενείς παρουσίασαν λοίμωξη του τραύματος. Στους 5 από τους 6 ασθενείς τα μικρόβια ήταν όμοια με αυτά που απομονώθηκαν στη χολή. Συμπεραίνεται ότι στους μεν ασθενείς χαμηλού κινδύνου είναι αρκετό να χορηγείται κεφαλοσπορίνη α' και β' γενεάς ή πιπερακιλίνη, ενώ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να χορηγούνται περιεγχειρητικά κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, κινολόνες ή συνδυασμοί πενικιλινούχων παραγώγων με αναστολέις των λακταμασών (π.χ. τικαρκιλίνη + κλαβουλανικό οξύ).

Η χολή της υγιούς χοληδόχου κύστεως είναι συνήθως στείρα μικροβίων^{1,2}. Η ανεπίλεκτη χολολιθίαση συνοδεύεται από την παρουσία μικροβίων στο 30% περίπου των ασθενών^{1,2}. Η συχνότητα μολυσμένης χολής είναι μεγαλύτερη (60-70%) σε ασθενείς άνω των 70 ετών και σε ασθενείς με χοληδοχολιθίαση ενώ σε επείγουσες εγχειρήσεις των χοληφόρων ανέρχεται στο 90%^{2,3}. Η συχνότητα των σηπτικών επιπλοκών μετά από εγχειρήσεις στα χοληφόρα είναι συχνότερες σε ασθενείς που παρουσιάζουν θετική καλλιέργεια χολής¹. Επειδή η προεγχειρητική γνώση για την παρουσία μικροβίων στη χολή των ασθενών που πάσχουν από χολολιθίαση δεν είναι δυνατή, η

συνήθης πρακτική είναι να χορηγείται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση^{1,4}. Η αποτελεσματικότητα του αντιβιοτικού που χρησιμοποιείται εξαρτάται από την δραστικότητά του έναντι των μικροβίων της χολής και την ικανότητά του να απεκρίνεται στη χολή σε υψηλές πυκνότητες^{1,3}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετηθεί προοπτικά η χλωρίδα και η ευαισθησία των μικροβίων της χολής στα αντιβιοτικά σε ασθενείς που χειρουργούνται για χολολιθίαση και να ελεγχθεί η σχέση των καλλιέργητικών ευρημάτων με τη λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Εκατόν τριάντα ασθενείς που χειρουργήθηκαν για χολολιθία, χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (Α) περιελάμβανε 80 ασθενείς με ανεπίλεκτη χολολιθίαση (ομάδα χαμηλού κινδύνου) που υποβλήθηκαν σε απλή χολοκυστεκτομή (ανοικτή). Η δεύτερη ομάδα (Β) περιελάμβανε 40 ασθενείς που παρουσίαζαν έναν από τους εξής παράγοντες: χοληδοχοιλιθίαση, αποφρακτικό ίκτερο ή οξεία χολοκυστίτιδα (ομάδα υψηλού κινδύνου).

Από όλους τους ασθενείς (Α και Β ομάδας) ελήφθη κατά τη διάρκεια της εγχείρησης καλλιέργεια χολής, με παρακέντηση από τη χοληδόχο κύστη ή το χοληδόχο πόρο, για αερόβια και αναερόβια μικρόβια. Και στις δύο ομάδες χρηγήθηκε ως χημειοπροφύλαξη κεφουροξίμη. Η χρηγήση του αντιβιοτικού παρατάθηκε πέραν της περιεγχειρητικής περιόδου ως θεραπεία στους ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου που είχαν εγκατεστημένη χολική λοιμωξη. Μετά την εγχείρηση οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν επί 30 ημέρες για την παρουσία λοιμωξης του εγχειρητικού τραύματος. Ως λοιμωξη του χειρουργικού τραύματος χαρακτηρίστηκε η παροχέτευση πύου με θετική βακτηριολογική καλλιέργεια.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία χ^2 και τη διόρθωση κατά Yate's.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εκτιμήθηκαν τα δεδομένα από 130 ασθενείς. Ο πίνακας 1 δείχνει τα δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων. Η διάμεση (median) ηλικία των ασθενών της ομάδας υψηλού κινδύνου ήταν κατά 12 έτη μεγαλύτερη της αντίστοιχης ηλικίας των ασθενών της ομάδας χαμηλού κινδύνου. Επίσης το ποσοστό των ασθενών ηλικίας 70 ετών και άνω ήταν 30% στην ομάδα υψηλού κινδύνου έναντι 8,88% της ομάδας

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία σε 130 ασθενείς

	Ομάδα Χαμηλού Κινδύνου	Ομάδα Υψηλού Κινδύνου
Αριθμός ασθενών	90	40
Διάμεση ηλικία (έτη)	52	64
Διακύμανση (έτη)	25-73	43-81
Αριθμός (%) > 70 έτη	8(8,88)	12(30)
Φύλο (Αριθμός)	20/70	18/22
Άρρενες/Θήλεις		

χαμηλού κινδύνου.

Οι καλλιέργειες της χολής ήταν θετικές σε 17 (18,88%) ασθενείς της ομάδας χαμηλού κινδύνου και σε 18 (45%) ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου (Πίν. 2). Τα μικρόβια που απομονώθηκαν και στις δύο ομάδες ασθενών φαίνονται στον πίνακα 3. Τα μικρόβια που απομονώθηκαν συχνότερα ήταν gram αρνητικά αερόβια (53,4%), στρεπτόκοκκοι (34,7%) και σταφυλόκοκκοι (34,7%) (Πίν. 3).

Ο πίνακας 2 δείχνει ότι θετικές καλλιέργειες χολής βρέθηκαν μόνο στο 18,88% των ασθενών χαμηλού κινδύνου. Τα απομονώθέντα μικρόβια ήταν ευαίσθητα στις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου η καλλιέργεια χολής ήταν θετική σε περισσότερους ασθενείς (45%). Σε 6 (33,3%) από αυτούς απομονώθηκαν περισσότερα από ένα μικρόβια και σε 13 (72,2%) ασθενείς τα απομονώθέντα μικρόβια ήταν ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς. Τα gram αρνητικά μικρόβια που απομονώθηκαν ήταν ευαίσθητα στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, την αζτρεονάμη, τις αμινογλυκο-

Πίνακας 3. Μικρόβια που απομονώθηκαν στις δύο ομάδες

Ομάδα	Χαμηλού Κινδύνου	Υψηλού Κινδύνου
	90 Ασθενείς	40 Ασθενείς
Escherichia Coli	2	9
Klebsiella στελέχη	—	4
Enterobacter στελέχη	2	1
Serratia	—	1
Acinetobacter	—	1
Proteus Morganii	1	—
Pseudomonas aer		2
Enterococcus	5	2
Streptococcus Durans	1	—
Staphylococcus		
Coagulase (+)	2	—
Coagulase (-)	5	1
Clostridium στελέχη	—	3
Bacteroides ovatum	—	1
ΣΥΝΟΛΟ	18*	25**

* Ένας ασθενής με μικτή χλωρίδα

** Ένη ασθενείς με μικτή χλωρίδα

Πίνακας 2. Αποτελέσματα καλλιέργειας χολής κατά ομάδα

	Ομάδα Χαμηλού Κινδύνου 90 Ασθενείς [(Αριθμός %)]	Ομάδα Υψηλού Κινδύνου 40 Ασθενείς [(Αριθμός %)]
Θετική καλλιέργεια	17 (18,8)	18 (45)
Ασθενείς με μικτή χλωρίδα	1 (5,8)	6 (33,3)
Αναερόβια βακτήρια	—	4 (22,2)
Ευαίσθητα σε κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς	15 (88,2)	5 (27,8)

Πίνακας 4. Αποτελέσματα καλλιέργειας χολής σύμφωνα με ηλικία και ομάδα ασθενών

Ομάδα	Αριθμός Θετικών Καλλιέργειών Χολής/Ολικό αριθμό ασθενών		P
	Ηλικία <70 ετών	Ηλικία >70 ετών	
Χαμηλού κινδύνου	14/82	3/8	0,35
Υψηλού κινδύνου	11/28	7/12	0,45
Σύνολο	25/110	10/20	0,02

σίδες, τις κινολόνες και την υπενέμη. Επιπλέον στην ομάδα αυτή απομονώθηκαν σε 4 ασθενείς αναερόβια μικρόβια. Στον πίνακα 4 φαίνεται ο αριθμός θετικών καλλιέργειών σε σχέση με την ηλικία των ασθενών. Αναλύοντας τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου διαπιστώσαμε ότι αν και φαίνεται ότι οι θετικές καλλιέργειες είναι συχνότερες στους ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω εντούτοις η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ίσως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών ηλικίας 70 ετών και άνω και στις δύο ομάδες. Αντίθετα, όταν συγκρίναμε τη συχνότητα θετικών καλλιέργειών σε όλους τους ασθενείς σε σχέση με την ηλικία, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική ($p=0,02$) μεγαλύτερη συχνότητα θετικών καλλιέργειών (50%) σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 70 ετών (22,7%).

Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (Πίν. 5) το χειρουργικό τραύμα διαπιστώθηκε σε 2 (2,2%) ασθενείς των οποίων η καλλιέργεια της χολής ήταν αρνητική. Στους 2 αυτούς ασθενείς από την καλλιέργεια του πύου του τραύματος απομονώθηκε σταφυλόκοκκος. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου, λοιμώξη του τραύματος διαπιστώθηκε σε 6 (15%) ασθενείς. Στους 5 από τους 6 ασθενείς τα μικρόβια που απομονώθηκαν από το πύο του τραύματος ήταν ίδια με αυτά που απομονώθηκαν από τη χολή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χορήγηση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χολοκυστεκτομή παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών σχετικά με τον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοιμώξης σε διάφορες ομάδες ασθενών παρουσιάζονται αντιφατικά². Η παρούσα μελέτη εξετάζει το πρόβλημα προοπτικά σε

δύο ομάδες ασθενών.

Η ολική συχνότητα θετικής καλλιέργειας χολής στους ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν 26,9%. Η συχνότητα αυτή ευρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες^{5,6}. Στους ασθενείς της ομάδας χαμηλού κινδύνου μόνο το 18,8% των καλλιέργειών της χολής ήταν θετικές σε αντίθεση με την ομάδα υψηλού κινδύνου όπου ήταν θετικές στο 45% (Πίν. 2). Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε την κρατούσα άποψη ότι τα μικρόβια που απομονώνονται συχνότερα είναι τα gram αρνητικά⁵⁻⁷. Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου λοιμώξη του χειρουργικού τραύματος παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς των οποίων η καλλιέργεια χολής ήταν αρνητική ενώ η καλλιέργεια του πύου του τραύματος έδειξε χρονιζόντα σταφυλόκοκκο. Η διαπίστωση αυτή ενισχύει την άποψη που έχουν διαπιστώσει και άλλοι ερευνητές ότι στην χολοκυστεκτομή που γίνεται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου οι καλλιέργειες της χολής είναι συνήθως αρνητικές και οι λοιμώξεις του τραύματος είναι ασυνήθεις⁸⁻¹¹. Όταν συμβαίνουν οφειλονται συνήθως σε σταφυλόκοκκο και δεν έχουν σχέση με τα μικρόβια της χολής⁸⁻¹¹. Αντίθετα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου – σύμφωνα με τα ευρήματα μας – η μόλυνση της χολής είναι συνήθης και είναι η κύρια αιτία λοιμώξης του χειρουργικού τραύματος.

Διαπιστώσαμε επίσης ότι η μόλυνση της χολής στους ασθενείς αυτούς είναι πιο σύνθετη από ότι στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Η μικτή χλωρίδα της χολής απαντάται συχνότερα, ενώ τα gram αρνητικά μικρόβια είναι σε μεγάλο βαθμό ανθεκτικά στις κεφαλοποδίνες α' και β' γενεάς (Πίν. 2). Επί πλέον αναερόβια βακτήρια τα οποία απομονώνονται σε λιγότερο από 1% των καλλιέργειών χολής, ανευρέθηκαν στο 10% των ασθενών υψηλού κινδύνου. Τα ευρήματά μας δεν συμφωνούν με προηγούμενες

Πίνακας 5. Συχνότητα λοιμώξης χειρουργικού τραύματος κατά ομάδα

Ομάδα	Αριθμός λοιμώξεων τραύματος/ Ολικός αριθμός ασθενών	Αντίστοιχα Μικρόβια στη χολή
Χαμηλού κινδύνου	2/90	0
Υψηλού κινδύνου	6/40	5

μελέτες^{12,13} που υποστηρίζουν ότι το *Bacteroides fragilis* είναι ένα παθογόνο που απομονώνεται συχνά σε περιπτώσεις οξείας χολοκυστίδας και οξείας χολαγγείτιδας. Το μικρόβιο αυτό αινευρίσκεται πιο συχνά στη χολή ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χολοπεπτική αναστόμωση¹⁴.

Πολλοί συγγραφείς έχουν εξετάσει την ηλικία ως παράγοντα κινδύνου για τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις στις χολικές εγχειρήσεις. Σε όλες τις μελέτες έχει διαπιστωθεί μια υψηλότερη συχνότητα θετικών καλλιεργειών της χολής σε ασθενείς μεγαλύτερους των 70 ετών^{2,5,15}. Εμείς διαπιστώσαμε μια στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,02$) στη συχνότητα θετικών καλλιεργειών της χολής στους ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω. Εν τούτοις η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν ο παράγων ηλικία εξετάσθηκε σε κάθε ομάδα χωριστά.

Διαπιστώσαμε επίσης ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είχαν διάμεση ηλικία μεγαλύτερη κατά 12 χρόνια από τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Η σχέση μεταξύ θετικών καλλιεργειών της χολής και λοιμώξης του χειρουργικού τραύματος υποστηρίζεται από πολλούς ερευνητές^{6,15}. Η μελέτη αυτή δεν έδειξε τέτοια σχέση στην ομάδα χαμηλού κινδύνου. Αντίθετα στους 5 από τους 6 ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου που παρουσίαζαν λοιμώξη του εγχειρητικού τραύματος τα μικρόβια που απομονώθηκαν από την καλλιεργεία της χολής και από το πύο του τραύματος ήταν ταυτόσημα.

Με βάση τα ευρήματα μας θα μπορούσε να υποστηρίξει κανείς ότι οι ασθενείς με χολολιθίαση που δεν παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου δεν έχουν ανάγκη αντιβιοτικής χημειοπροφύλαξης. Εν τούτοις η κατάταξη των ασθενών δεν είναι πάντοτε ευχερής^{1,6,15}. Υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που προεγχειρητικά εντοπίζονται δύσκολα (παρουσία μικροβίων στη χολή) ή δεν μπορούν να επιβεβαιωθούν (ιστορικό χολοκυστίδας). Πιστεύουμε και σε αυτό συμφωνούν και οι περισσότεροι ερευνητές, ότι μία δόση περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης δεν δημιουργεί πρόβλημα αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά^{1,4,15,17}. Στους ασθενείς με την ανεπίπλεκτη χολολιθίαση που χειρουργούνται είτε με την ανοικτή μέθοδο είτε με τη λαπαροσκοπική, μια δόση κεφαλοσπορίνης β' γενεάς ή πιπερακιλίνης (κάλυψη εντεροκόκκου) είναι αρκετή¹⁶. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου διαπιστώσαμε ότι τα απομονωθέντα κυρίως gram αργητικά μικρόβια ήταν ανθεκτικά σε μεγάλο ποσοστό (72,2%) στις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς (Πιν. 2). Πιστεύουμε ότι στην ομάδα αυτή οι κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς και ο συνδυασμός

τικαρκιλίνης-κλαβουλανικού οξέος είναι τα κατάλληλα αντιβιοτικά για χημειοπροφύλαξη. Στις βαρύτερες περιπτώσεις μπορεί να προστεθεί μια αμινογλυκοσίδη. Σε ασθενείς με χολοπεπτικές αναστομώσεις και υποτροπιάζουσα χολαγγείτιδα όπου είναι συχνή η παρουσία αναεροβίων βακτηριδίων (*Bacteroides fragilis*) είναι δικαιολογημένη η χορήγηση μετρονιδαζόλης. Η χορήγηση των αντιβιοτικών σε εγκατεστημένη λοιμωξη (π.χ. οξεία χολαγγείτιδα) έχει θεραπευτικό χαρακτήρα και πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 5 ημέρες^{16,17}.

ABSTRACT

Harlaftis N, Paramithiotis D, Basdanis G, Prousalidis I, Tsakiri H, Berovalis P, Angelacopoulos S, Mihalopoulos A, Voudouris A. Bacteriological data and antibiotic use in biliary surgery. Hell Jatr, 2000, 66: 365-369.

One hundred-thirty patients who underwent biliary operation were prospectively studied. Of 90 patients having simple "low risk" cholecystectomy 17 (18,88%) had positive bile cultures and two with sterile bile developed a staphylococcal wound infection. The bacteria isolated from the bile were in the great majority (88,8%) sensitive to the first and second generation cephalosporins. Among 40 "high risk" patients with choledocholithiasis, and acute cholecystitis 18 (45%) had positive bile culture (6 mixed flora, 4 anaerobes). The aerobes were mainly (72,2%) resistant to first and second generation cephalosporins. Six (15%) of these patient developed wound infection. In 5 of 6 the pathogens isolated from the wound were identical with them that were cultured from the bile. We concluded that in "low risk" patients the administration of first and second generation cephalosporins is adequate. In "high risk" patients it is recommended to administer a third generation cephalosporin or a quinolone or a combination of ticarcillin and clavulanic acid.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR, McManus AT, Solomon JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. Arch Surg 1993, 128: 79-88.
- Lewis RT, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, Wilgrand FM. Biliary bacteria antibiotic use and wound infection in surgery of the gallbladder and common bile duct. Arch Surg 1987, 122: 44-7.
- Thompson JE, Bennion RS, Doty JE, Muller EL, Pitt HA. Predictive factors for bactibilia in acute cholecystitis.

- Arch Surg 1990, 125: 261-4.
4. Williamson MF, Ambrose NS. Antibiotic prophylaxis in minimal invasive surgery. Surg Infection 1999, 9: 63-70.
 5. Chetlin SH, Elliott DW. Biliary bacteremia. Arch Surg 1971, 102: 303-7.
 6. Keighley MRB, Mc Leish AR, Bishop HM et al. Identification of the presence and type of biliary microflora by immediate gram stains. Surgery 1977, 81: 469-72.
 7. Elliot DW. Biliary tract surgery. South Med J 1977, 70 (Suppl 1): 31-5.
 8. Lewis RT, Allan CM, Goodall RG et al. The conduct of cholecystectomy. Can J Surg 1982, 25: 304-7.
 9. Stone AM, Tucci VJ, Isenberg HO et al. Wound infection. Acute versus chronic cholecystitis. Am J Surg 1977, 133: 285-8.
 10. Morran CG, Mc Naught W, Mc Ardle CS. Prophylactic co-trimoxazole in biliary surgery. Br Med J 1978, 2: 462-4.
 11. Cunha BA, Pyrtek LJ, Quintiliani R. Prophylactic antibiotics in cholecystectomy. Lancet 1978, 1: 207-8.
 12. Shimada K, Inamatsu T, Yamashiro M. Anaerobic bacteria in biliary disease in elderly patients. J Infect Dis 1977, 135: 850-4.
 13. Shimada K, Noro T, Inamatsu T et al. Bacteriology of acute obstructive suppurative cholangitis of the aged. J Clin Microbiol 1981, 14: 522-6.
 14. Bourgault AM, England DM, Rosenblatt JE et al. Clinical characteristics of anaerobic bactibilia. Arch Intern Med 1979, 139: 1346-9.
 15. Gunn AA. Antibiotic prophylaxis in biliary surgery. World J Surg 1982, 6: 301-5.
 16. Howard RJ. Bacteriology of the biliary tree: Indications for antibiotic therapy. Contemp Surg 1986, 28: 41-9.
 17. De Hoed PT, Boelhouwer RV, Veen HF, Hop WCJ, Bruining HA. Infections and bacteriological data after laparoscopic and open gallbladder surgery. J Hosp Infect 1998, 39: 27-37.

Αλληλογραφία:

Ν. Χαρλαύτης
Ανθέων 31
54645 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

N. Harlaftis
31 Antheon Str.
54645 Thessaloniki
Greece

Μεταβολές της ιστολογικής εικόνας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Αλ. Ν. Γραικού

Διαγνωστικό Εργαστήριο Ιστοπαθολογίας, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η ελκώδης κολίτιδας είναι μία χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η κλινική αυτή πορεία σχετίζεται και με μεταβολές της ιστολογικής εικόνας, που συχνά θέτουν προβλήματα στην ιστοπαθολογική διάγνωση. Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν οι μεταβολές της ιστολογικής εικόνας σε σειρές βιοψιών από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής, προκειμένου να εκτιμηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της πρώτης βιοψίας, η έκταση και η κατανομή των αλλοιώσεων και οι τυχόν αλλαγές της εικόνας με την πάροδο του χρόνου. Μελετήθηκαν 90 βιοψίες από 32 ασθενείς, με ελκώδη κολίτιδα. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε 2-6 βιοψίες (μέσος όρος 2,8 βιοψίες/ασθενή). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 24,2 μήνες. Αξιολογήθηκαν ιστολογικές παράμετροι σχετικά με την αρχιτεκτονική του εντερικού βλεννογόνου, την εστιακότητα και την έκταση των αλλοιώσεων και την παρουσία δυσπλασίας και

ενεργού φλεγμονής. Σε 5 περιπτώσεις (15,5%) η αρχική βιοψία δεν ήταν διαγνωστική για ελκώδη κολίτιδα. Σε 18 από τους 28 ασθενείς (64%) που παρακολούθηκαν, η ιστολογική εικόνα παρέμεινε στάσιμη με στοιχεία ενεργού φλεγμονής, σε 7 (25%) παρατηρήθηκε ύφεση και σε 3 (11%) παρατηρήθηκε αναζωπύρωση της ενεργού φλεγμονής. Εστιακές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε 24 περιπτώσεις (27%). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της έκτασης της νόσου με την μεταβολή της ιστολογικής εικόνας. Συμπεραίνεται ότι η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας, αν και σαφής στις περισσότερες περιπτώσεις, μπορεί να παρουσιάζει δυσκολίες κατά την πρώτη διάγνωση, σε περιπτώσεις σχεδόν πλήρους ύφεσης και όταν οι αλλοιώσεις είναι εστιακές. Για το λόγο αυτό απαιτείται εμπειρία του παθολογοανατόμου και στενή συνεργασία με τον κλινικό γιατρό, ώστε να τεθεί η ορθή διάγνωση.

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία χρόνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η κλινική αυτή πορεία συνήθως σχετίζεται και με μεταβολές της ιστολογικής εικόνας, που συχνά θέτουν προβλήματα στην ιστοπαθολογική διάγνωση. Τα συνηθέστερα από τα προβλήματα αυτά είναι η απουσία τυπικών αλλοιώσεων στο αρχικό στάδιο της νόσου, η παρουσία εστιακών φλεγμονωδών αλλοιώσεων¹, οι οποίες δεν είναι αποκλειστικό γνώρισμα της νόσου Crohn και η σχεδόν πλήρης αποκατάσταση του εντερικού βλεννογόνου, που μπορεί να παρατηρηθεί σε φάση ύφεσης², οπότε είναι αναγκαία η γνώση του ιστορικού, ώστε να τεθεί η σωστή διάγνωση.

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν οι μεταβολές της ιστολογικής εικόνας σε σειρές βιοψιών από α-

σθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής, προκειμένου να εκτιμηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της πρώτης βιοψίας, η έκταση και η κατανομή των αλλοιώσεων και οι τυχόν αλλαγές της εικόνας με την πάροδο του χρόνου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν αναδομικά 90 βιοψίες παχέος εντέρου από 32 ασθενείς, που βρέθηκαν από το αρχείο του Εργαστηρίου, ότι κατά τα τελευταία 5,5 χρόνια (Μάρτιος 1994 - Σεπτέμβριος 1999) είχαν περισσότερες από μία βιοψία, από τις οποίες μία τουλάχιστον είχε τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας.

Οι ασθενείς, 14 άνδρες και 18 γυναίκες, ηλικίας 16-61 ετών (μέσος όρος ηλικίας 39 έτη), είχαν υποβληθεί σε 2-6 βιοψίες (μέσος όρος 2,8 βιοψίες ανά ασθενή). Το χρονικό διά-

στημα που μεσολάβησε από την πρώτη μέχρι την τελευταία βιοψία κυμαινόταν από 1 έως 61 μήνες (μέσος όρος 24,2 μήνες).

Η έκταση της νόσου, δηλαδή η προσβολή του ορθού-σιγμοειδούς, του δεξιού κόλου ή ολόκληρου του εντέρου (πανκολίτις), προσδιορίσθηκε από την κλινική πληροφορία σχετικά με τη θέση λήψης των βιοψιών.

Οι βιοψίες μονιμοποιήθηκαν σε φορμόλη και εγκλείσθηκαν σε παραφίνη, με ιδιαίτερη έμφαση στο σωστό προσανατολισμό, προκειμένου να αξιολογηθεί η αρχιτεκτονική του βλεννογόνου και η κατανομή των αλλοιώσεων. Ακολούθως, μελετήθηκαν με χρώση ηωσίνης-αματοξυλίνης πολλαπλά (τουλάχιστον τέσσερα) επίπεδα τομών (βάθη) από κάθε βιοψία και τουλάχιστον τέσσερεις εν σειρά τομές από κάθε βάθος.

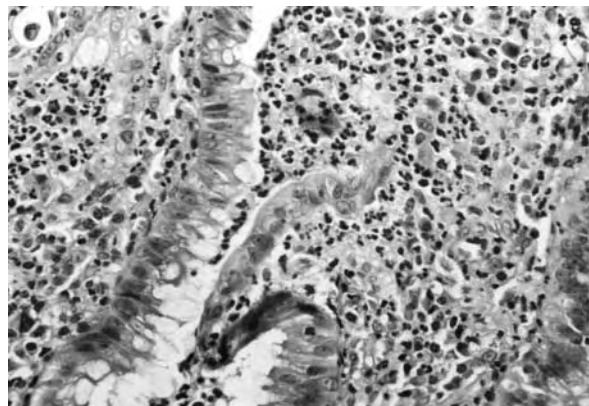
Οι ιστολογικές παραμετροί που αξιολογήθηκαν σε κάθε βιοψία ήταν:

1. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του εντερικού βλεννογόνου, όπως ανωμαλία στο σχήμα των κρυπτών, διακλάδωση, διάταση, αραιότητα και απόσταση από την υποκείμενη βλεννογόνια μιϋήκη στιβάδα.
2. Η κατάσταση των καλυκοειδών κυττάρων, κατά πόσο δηλαδή ήταν φυσιολογικά ή ελαττωμένα.
3. Η παρουσία εξελκώσεων ή διαβρώσεων του εντερικού βλεννογόνου.
4. Η παρουσία αναγεννητικών αλλοιώσεων του εντερικού επιθηλίου, όπως ορίζονται από τους Riddell και συν³ (Εικ. 1).
5. Η παρουσία μεταπλασίας τύπου κυττάρων Paneth του εντερικού επιθηλίου (Εικ. 2).
6. Η παρουσία δυσπλασίας, όπως ορίζεται από τους Riddell και συν³.
7. Η έκταση και η ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η έκταση προσδιορίσθηκε σε εστιακή ή διάχυτη ανάλογα με το εάν υπήρχε ανομοιόμορφη ή ομοιόμορφη κατανομή της φλεγμονής σε όλα τα τεμάχια της βιοψίας¹ (Εικ. 3). Η ένταση της φλεγμονής προσδιορίσθηκε σε ήπια, μέτρια ή έντονη ανάλογα με την πυκνότητα των φλεγμονώδων στοιχείων στο χόριο.
8. Η παρουσία ενεργού δραστηριότητας, ανάλογα με την παρουσία διήθησης του επιθηλίου από ηωσινόφιλα και πολυμορφοπόρηγνα με συνοδό καταστροφή του εντερικού επιθηλίου και σχηματισμό κρυπτικών μικροστηματίων⁴.
9. Η επέκταση των φλεγμονώδων στοιχείων στη βλεννογόνια μιϋήκη στιβάδα.
10. Η παρουσία ψευδοπολυπόδων.

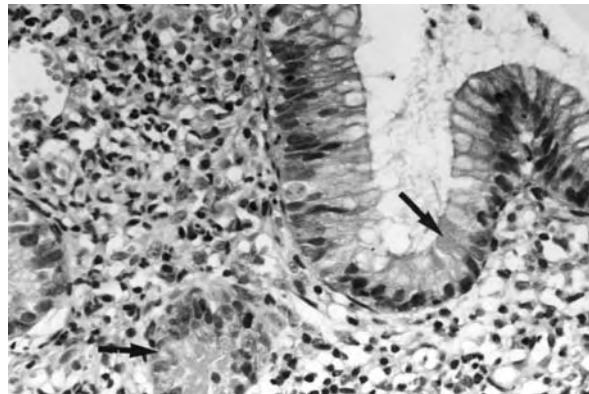
Για την αρχική διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας τα ελάχιστα κριτήρια ήταν η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του εντερικού βλεννογόνου και η παρουσία ενεργού φλεγμονής⁴.

Σε ότι αφορά στη μεταβολή της ιστολογικής εικόνας, αυτή θεωρήθηκε:

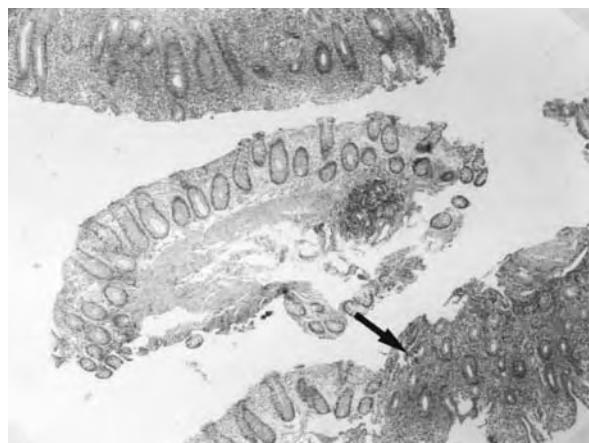
1. Στάσιμη, εφόσον σε όλες τις βιοψίες υπήρχαν στοιχεία ελκώδους κολίτιδας με ενεργό δραστηριότητα.
2. Σε ύφεση, εφόσον, μετά από βιοψίες με παρουσία ενεργού δραστηριότητας, υπήρχαν βιοψίες με ατροφία και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου, χωρίς ενεργό φλεγμονή.
3. Σε αναζωπύρωση, εφόσον, μετά από βιοψίες με εικόνα σε ύφεση, υπήρχαν βιοψίες με στοιχεία ενεργού φλεγμονής.



Εικ. 1. Ενεργός φλεγμονή σε ελκώδη κολίτιδα με αναγεννητικές αλλοιώσεις του εντερικού επιθηλίου (HE X 400).



Εικ. 2. Μεταπλασία τύπου κυττάρων Paneth σε ελκώδη κολίτιδα (βέλη) σε ελκώδη κολίτιδα (βέλη) σε ελκώδη κολίτιδα (βέλη) (HE X 400).



Εικ. 3. Εστιακή φλεγμονή σε ελκώδη κολίτιδα στα διάφορα τεμαχίδια της βιοψίας ή και στο ίδιο τεμαχίδιο (βέλος) (HE X 40).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα αποτελέσματα από την ανάλυση των ιστολογικών παραμέτρων, που μελετήθηκαν στο σύνολο των 90 βιοψιών.

Σε 5 από τους 32 ασθενείς (15.5%) η αρχική βιοψία δεν ήταν διαγνωστική για ελκώδη κολίτιδα. Στον πίνακα 2 φαίνεται η ανάλυση των ιστολογικών ευρημάτων των περιπτώσεων αυτών και η σύγκριση της πρώτης μη διαγνωστικής βιοψίας με την αμέσως επόμενη βιοψία, όπου επέθη η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας. Από αυτές τις 5 περιπτώσεις, στις 4 δεν υπήρχε παρακολούθηση μετά τη δεύτερη βιοψία, και επομένως τα περιστατικά αυτά εξαιρέθηκαν από την ανάλυση των παραμέτρων, που θα αναφερθούν στη συνέχεια.

Σε ό,τι αφορά στη μεταβολή της ιστολογικής εικόνας με την πάροδο του χρόνου, βρέθηκε ότι σε 18 από τους 28 ασθενείς (64%) η ιστολογική εικόνα παρέμεινε στάσιμη, με στοιχεία χρόνιας ενεργού φλεγμονής. Σε 7 περιπτώσεις (25%) παρατηρήθηκαν στοιχεία ύφεσης (Εικ. 4), ενώ σε 3 ασθενείς (11%) διαπιστώθηκε αναζωπύρωση της ενεργού φλεγμονής (Εικ. 5) (Πίν. 3).

Στους 19 από τους 28 αυτούς ασθενείς (68%)

Πίνακας 1. Ανάλυση των ιστολογικών παραμέτρων στο σύνολο των 90 βιοψιών

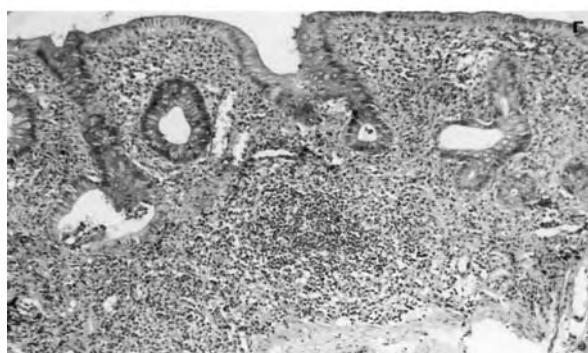
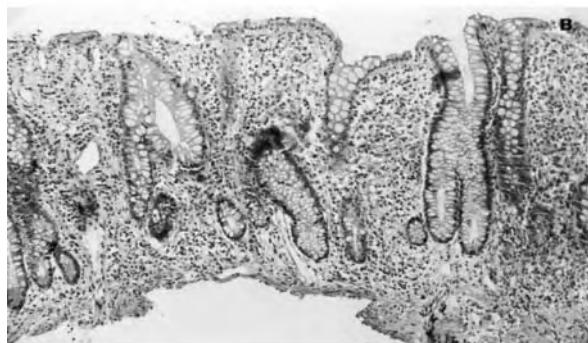
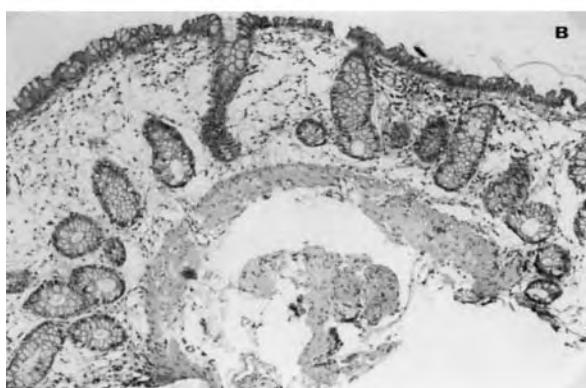
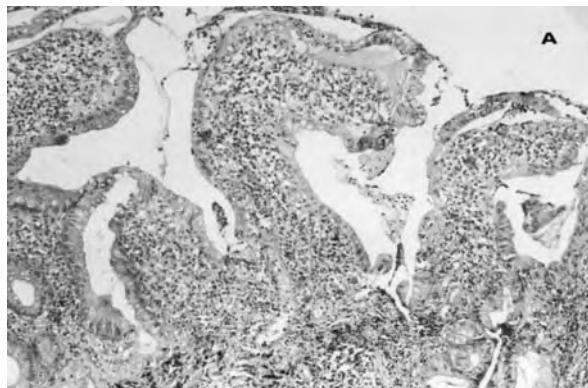
Ιστολογικές Παραμέτροι	N = 90	(%)
Διαταρχή αρχιτεκτονικής	82	91
Ελάπτωση καλυκοειδών κυττάρων	69	77
Εξελκώσεις-διαβρώσεις	63	70
Αναγεννητικές αλλοιώσεις	37	41
Μεταπλασία τύπου Paneth	18	20
Δυσπλασία		
Ακαθόριστη	2	2
Χαμηλού βαθμού	7	8
Κατανομή φλεγμονής		
Εστιακή	24	27
Διάχυτη	66	73
Ενταση φλεγμονής		
Ηπια	11	12
Μέτρια	19	21
Εντονη	60	67
Ενεργός δραστηριότητα	69	77
Φλεγμονή στη βλενν. μυϊκή στιβάδα	36	40
Ψευδοπολύποδες	13	14

η νόσος εντοπιζόταν στο ορθό-σιγμοειδές, στους 2 (7%) στο δεξιό κόλον και στους 7 (25%) υπήρχε προσβολή όλου του εντέρου (πανκολίτις). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της έκτασης της

Πίνακας 2. Σύγκριση της ιστολογικής εικόνας στις 5 περιπτώσεις όπου η αρχική βιοψία δεν ήταν διαγνωστική για ελκώδη κολίτιδα

Αρχιτ. διατα- ραχή	Ελάπτ. καλυκ. κυττ.	Εξέλκ.	Ανα- γενν.	Μεταπλ. αλλ.	Δυσ- πλασία	Φλε- γμονή	Ενερ- γος δραστηρ	Φλεγμ βλ.μ. στιβ.	Ψευδο- πολύπ.	Διάγνωση
1 β1	-	+	+	-	-	+++ διαχ	-	+	-	ΦΝΕ, πιθανή v. Crohn
β2	++	+	+	-	-	+++ διαχ	+	-	-	ΕΚ χρ. ενεργός φάση
2 β1	-	-	-	-	-	+ διαχ	-	-	-	Μη ειδική κολίτις
β2	++	++	+	-	-	+++ διαχ	+	+	-	ΕΚ χρ. ενεργός φάση
3 β1	-	+	+	+	-	+++ διαχ	+	-	-	Λοιμώδης κολίτις
β2	+	++	+	+	-	+++ διαχ	+	-	-	ΕΚ χρ. ενεργός φάση
4 β1	-	-	-	-	-	+ διαχ	-	-	-	Μη ειδική κολίτις
β2	+	+	+	-	-	+++ διαχ	+	+	-	ΕΚ
5 β1	-	-	+	+	-	+++ διαχ	-	-	-	Λοιμώδης ή ψευδομεμβρανώδης κολίτις
β2	+	+	+	+	-	+++ διαχ	+	+	-	ΕΚ χρόνια ενεργό φάση

β1: Πρώτη βιοψία, β2: δεύτερη σε σειρά βιοψία, ΦΝΕ: Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ΕΚ: Ελκώδης κολίτις



Εικ. 4. Σειρά βιοψιών ασθενούς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα (A), φάση ύφεσης (B) και σχεδόν πλήρη αποκατάσταση του εντερικού βλεννογόνου (Γ) (HE X 100).

Εικ. 5. Σειρά βιοψιών ασθενούς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα (A), φάση ύφεσης με διαταραχή της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου (B) και αναζωπύρωση της ενεργού φλεγμονής (Γ) (HE X 100).

Πίνακας 3. Σχέση της μεταβολής της ιστολογικής εικόνας με την έκταση της νόσου

Ορθοσιγμοειδές	Δεξιό κόλον	Πανκολίτις	Σύνολο
Στασιμότης	13	1	4
Υφεση	4	1	2
Αναζωπύρωση	2	—	1
Σύνολο	19 (68%)	2 (7%)	28

$\chi^2 = 0,89$, στατιστικά μη σημαντικό

νόσου με την μεταβολή της ιστολογικής εικόνας (Στατιστική δοκιμασία χ^2 , $P=0,89$) (Πίν. 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ελκώδης κολίτις είναι μία χρόνια νόσος του παχέος εντέρου, η ιστολογική διάγνωση της οποίας συχνά εμφανίζει δυσκολίες, ιδιαίτερα στο υλικό της βιοψίας. Τα ιστολογικά κριτήρια για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας είναι αρκετά σαφή, σε αρκετές όμως περιπτώσεις υπάρχει αλληλεπικάλυψη των ευρημάτων με άλλου είδους κολίτιδες ή με τη νόσο Crohn⁵⁻⁸.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν 90 βιοψίες από 32 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, με μέσο διάστημα παρακολούθησης 24,2 μήνες και μέσο αριθμό 2,8 βιοψιών ανά ασθενή, προκειμένου να εκτιμηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της πρώτης βιοψίας, η έκταση και η κατανομή των αλλοιώσεων και οι τυχόν αλλαγές της εικόνας με την πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής.

Σε 5 από τους 32 ασθενείς (15,5%) η πρώτη βιοψία δεν ήταν διαγνωστική για ελκώδη κολίτιδα, κυρίως λόγω της απουσίας αρχιτεκτονικής διαταραχής του εντερικού βλεννογόνου. Ελάττωση των καλυκοειδών κυττάρων παρατηρήθηκε σε 2 περιπτώσεις, ενώ η παρουσία ενεργού φλεγμονής σε δύο περιπτώσεις έθεσε της διάγνωση της λοιμώδους ή ψευδομεβρανώδους κολίτιδας. Τέλος, σε μία περίπτωση, η επέκταση της φλεγμονής στη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα ευρήματα, έθεσε τη διάγνωση της πιθανής νόσου Crohn. Κατά τη δεύτερη σε σειρά βιοψία που ακολούθησε, διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις, που ήταν συμβατές με ελκώδη κολίτιδα. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η ιστολογική εικόνα, και ιδιαίτερα κατά την έναρξη της νόσου, μπορεί να μην είναι απολύτως διαγνωστική. Εφόσον, όμως, υπάρχει κλινική ή ενδοσκοπική εικόνα που θέτει υπόνοια για ελκώδη κολίτιδα, είναι σκόπιμη η επανάληψη της βιοψίας για την ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Από την ανάλυση των ιστολογικών ευρημάτων ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στο 1/4 των βιοψιών οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις ήταν εστιακές, με την έννοια ότι δεν ήταν ομοιόμορφα κατανεμημένες σε όλα τα τεμαχίδια της βιοψίας ή σε όλη την έκταση των επιμέρους τεμαχίδων. Το στοιχείο αυτό επισημαίνεται και από άλλους συγγραφείς¹ και δείχνει ότι η εστιακή φλεγμονή δεν είναι απαραίτητα γνώρισμα της νόσου Crohn, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις ελ-

κώδους κολίτιδας.

Η ελκώδης κολίτις είναι μία χρόνια νόσος, η ιστολογική εικόνα της οποίας μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Σε 18 από τους 28 ασθενείς (64%) η ιστολογική εικόνα περέμεινε στάσιμη, ενώ σε 7 περιπτώσεις (25%) παρατηρήθηκε ύφεση. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της έκτασης της νόσου με την μεταβολή της ιστολογικής εικόνας. Στις περιπτώσεις με ύφεση η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζόταν από ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής του εντερικού βλεννογόνου, με φυσιολογικό πληθυσμό καλυκοειδών κυττάρων. Μερικές φορές, μάλιστα, ο βλεννογόνος ήταν σχεδόν φυσιολογικός, με ελάχιστες αλλοιώσεις και μόνο σε συνδυασμό με τη γνώση του προηγούμενου ιστορικού ήταν δυνατόν να τεθεί η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας σε φάση ύφεσης. Το στοιχείο αυτό σχολιάζεται και από άλλους συγγραφείς² και έχει ιδιαίτερη πρακτική σημασία για τον παθολογοανατόμο, γιατί τονίζει ότι η παρουσία σχεδόν φυσιολογικού εντερικού βλεννογόνου δεν αποκλείει τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας και ότι η γνώση του πλήρους ιστορικού είναι απαραίτητο στοιχείο για τη σωστή αξιολόγηση μιας βιοψίας εντέρου.

Παρά το σύντομο σχετικά διάστημα παρακολούθησης των 5,5 ετών που περιλαμβάνει η μελέτη αυτή, διαπιστώθηκαν 7 περιπτώσεις δυσπλασίας, όλες χαμηλού βαθμού. Σε μία περίπτωση, μάλιστα, η δυσπλασία παρατηρήθηκε σε δύο βιοψίες σε έδαφος αδενωματώδους επιθηλίου. Στην περίπτωση αυτή αποκλείστηκε το ενδεχόμενο του μονήρου αδενώματος, διότι στο υλικό της βιοψίας με το αδενωματώδες δυσπλαστικό επιθήλιο συνυπήρχαν στοιχεία ενεργού ελκώδους κολίτιδας⁴. Βέβαια, στην τελευταία επανάληψη της βιοψίας διαπιστώθηκαν στοιχεία ακαθόριστης δυσπλασίας. Το εύρημα αυτό δεν αναιρεί τη διάγνωση της δυσπλασίας, διότι είναι δυνατόν το υλικό της βιοψίας να πάρθηκε από άλλο σημείο του εντέρου.

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη συνάγεται ότι η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας, αν και σαφής στις περισσότερες περιπτώσεις, παρουσιάζει δυσκολίες ιδίως κατά την πρώτη διάγνωση και σε περιπτώσεις σχεδόν πλήρους ύφεσης. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η επικοινωνία του παθολογοανατόμου με τον κλινικό γιατρό για τη λήψη του σωστού ιστορικού. Επίσης, οι αλλοιώσεις της ελκώδους κολίτιδας μπορεί να είναι εστιακές, γεγονός που θέτει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με τη νόσο του Crohn και με άλλες κολίτιδες. Τέλος, η ιστολογική εικόνα της ελκώδους κολίτιδας

μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου, που σημαίνει ότι απαιτείται εμπειρία του παθολογοανατόμου για την αναγνώριση όλου του φάσματος των ιστολογικών αλλοιώσεων και στενή συνεργασία με τον κλινικό γιατρό ώστε να τεθεί η ορθή διάγνωση.

ABSTRACT

Grekou A.N. Changes of the histologic picture in patients with ulcerative colitis. *Hell Iatr* 2000, 66: 370-375.

Ulcerative colitis (UC) is a chronic relapsing disease, with alterations of its histologic picture with time. In this study we analyzed the histopathologic features of biopsies from patients with UC, in order to study their changes with time, independently from the therapeutic result. Ninety biopsies from 32 patients with UC were studied with a mean period of follow-up of 24.2 months. The patients underwent 2-6 biopsies (mean 2.8 biopsies per patient). Mucosal architecture, extent, focality and type of inflammation and presence of active inflammation and dysplasia were evaluated. In 5 (15.5%) cases the first biopsy was not diagnostic for UC. In 18 from the 28 patients (64%) with follow-up the histologic picture remained stable with active inflammation, in 7 patients (25%) there were signs of remission, whereas in 3 cases (11%) relapse was observed. Focal inflammation was observed in 24 cases (27%). No correlation was found between the extent of the disease in the intestines and the alteration of the histologic picture. These findings indicate that the diagnosis of UC, although quite clear in most of the cases, may be difficult in the first biopsy, in cases with remission and in cases with focal inflammation. Experience of the pathologist and close cooperation with the clinician are mandatory for the correct diagnosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis. Patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998, 22: 983-9.
2. Levine TS, Tzardi M, Mitchell S et al. Diagnostic difficulty arising from rectal recovery in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1996, 49: 319-23.
3. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff GF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983, 14: 931-68.
4. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AM, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB. Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text, 2nd Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 631-716.
5. Βρεττού Ε: Κολότιδες: Διαφορική διάγνωση, προγνωστικές παράμετροι. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 1993, 7: 117-26.
6. Le Berre N, Heresbach D, Kerbaol M et al. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis. *J Clin Pathol* 1995, 48: 749-53.
7. Seldenhuijk CA, Morson BC, Menwissen SGM et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991, 32: 1514-20.
8. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994, 35: 961-8.

Αλληλογραφία:

A.N. Γραικού
Μητροπόλεως 74
54622 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
A.N. Grekou
74, Mitropoleos Str.
54622 Thessaloniki
Greece

Η χειρουργική αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας με κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason). Αποτελέσματα 10 έτη μετά την εγχείρηση

Σ. Παπαβραμίδης, Κ. Σαπαλίδης, Ν. Δεληγιαννίδης,
Η. Παπαβασιλείου, Ο. Γαμβρός

Γ Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληφθ. Η Τυπική Κάθετη Γαστροπλαστική (ΤΚΓ-εγχείρηση Mason), αποτελεί μια ευρέως διαδομένη μέθοδο αντιμετώπισης της βαρειάς παχυσαρκίας. Η μέθοδος είναι δημοφιλής τα τελευταία 15-20 χρόνια, όχι μόνο γιατί επιτυχχάνει ικανοποιητική απώλεια βάρους για πολλά χρόνια αλλά και διότι δεν διαταράσσει τη συνέχεια του εντερικού σωλήνα και παρουσιάζει λίγες, σχετικά, επιπλοκές. Από 1-1-1987 έως 31-12-1990, 48 ασθενείς με βαρειά παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος= $53 \pm 22 \text{ kg/m}^2$), υποβλήθηκαν σε κάθετη γαστροπλαστική για την αντιμετώπιση της νόσου των. Τον τελευταίο χρόνο (1999), οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επανέλεγχο (κλινική εξέταση, αιματολογικό, βιοχημικό, ακτινολογικό ή/και ενδοσκοπικό ελεγχο). Από το σύνολο των 48 ασθενών οι 4 στη διάρκεια της δεκαετίας απεβίωσαν, ενώ άλλοι 4 δεν προσήλθαν για να εξεταστούν. Από τους

40 ασθενείς που επανεξετάσθηκαν τελικά, στους 14 (ποσοστό 34%), το αποτέλεσμα χαρακτηρίστηκε ως πολύ καλό (απώλεια πλεονάζοντος βάρους >75%) και σε 16 (ποσοστό 39%) καλό (απώλεια πλεονάζοντος βάρους 50-75%). Σε 7 ασθενείς (ποσοστό 17%) το αποτέλεσμα ήταν μέτριο (απώλεια πλεονάζοντος βάρους 25-50%), ενώ σε 4 περιπτώσεις (ποσοστό 10%) η εγχείρηση δεν πέτυχε τον σκοπό για τον οποίο εκτελέστηκε. Έξη ασθενείς (ποσοστό 14,6 %) που ανέκτησαν το βάρος τους, ξαναχειρουργήθηκαν και σε δύο απ' αυτούς έγινε χολοπαγκρεατική παράκαμψη, ενώ στους άλλους τέσσερις κάθετη γαστροπλαστική με τεχνητό φευδοπιλωρό, διαχωρισμό και συρραφή του τοιχώματος του στομάχου. Συμπεραίνεται ότι, η ΤΚΓ αποτελεί απλή, ασφαλή και, όσον αφορά τα απώτερα αποτελέσματα, καλή μέθοδο χειρουργικής αντιμετώπισης της βαρειάς παχυσαρκίας.

Ως βαρειά παχυσαρκία, ορίζεται εκείνη που ο παχύσαρκος έχει Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) πάνω από 50 kg/m^2 (όπου $m=\text{το ύψος του ατόμου σε μέτρα}$)¹. Η βαρειά παχυσαρκία θεωρείται σήμερα “νόσος” και όχι απλή διαιτητική παρεκτροπή και οι προσπάθειες συντηρητικής αντιμετώπισης της (διαιτα, φάρμακα, τροποποίηση συμπεριφοράς, σωματική άσκηση), στο 95% και πλέον του συνόλου των περιπτώσεων αποτυγχάνουν¹⁻³. Η νόσος συνυπάρχει με πλήθος άλλων παθήσεων συνηθέστερες από τις οποίες είναι ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αναπνευστική δυσλειτουργία και οι καρδιαγγειακές διαταραχές^{3,4,5}. Η χειρουργική της παχυσαρκίας (Bariatric surgery) αποτελεί έναν νέο κλάδο της χειρουργικής του πεπτικού και τη μόνη, ίσως, ελπίδα

μακροχρόνιας επιβίωσης με καλή ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών^{3,4,5}. Η τυπική κάθετη γαστροπλαστική (ΤΚΓ), όπως την περιέγραψε και την καθιέρωσε ο Mason⁶, είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη εδώ και 20 χρόνια μέθοδος χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου. Η εργασία αυτή περιγράφει τα αποτελέσματα 48 ασθενών με βαρειά παχυσαρκία, 10 και πλέον χρόνια μετά την εγχείρηση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από 1.1.1987 έως 31.12.1999, 48 ασθενείς (9 άνδρες και 39 γυναίκες) υποβλήθηκαν σε ΤΚΓ για την αντιμετώπιση της νόσου των. Τα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών περιγράφονται στον πίνακα 1.

Η τεχνική της εγχείρησης, στην οποία υποβλήθηκαν όλοι οι

Πίνακας 1. Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά ασθενών (9 άνδρες, 39 γυναίκες)

	μέση τιμή	ελάχιστη	μέγιστη
Ηλικία	37	20	62
Βάρος(Kg)	152	110	365
Υπέρβαρο(Kg)	85	48	269
Εκατοστιαίο υπέρβαρο(%)	132	90	280
ΔΜΣ(Kg/m ²)	54	41	92

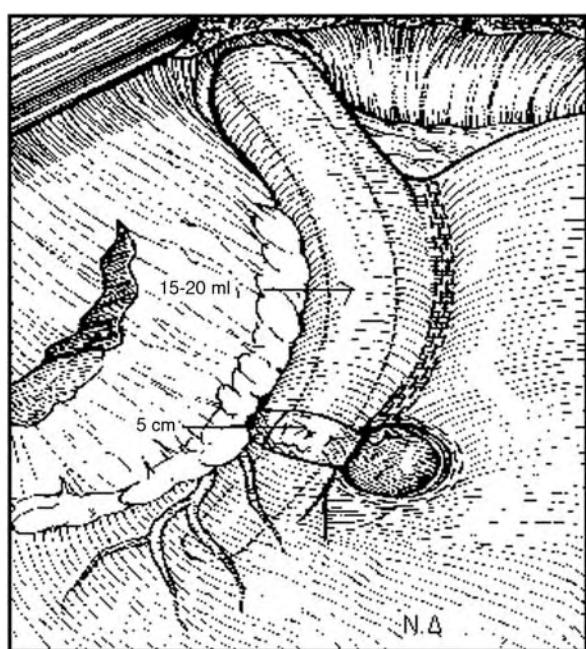
ασθενείς της σειράς αυτής έχει περιγραφεί λεπτομερώς από τον Mason καθώς επίσης και από παλαιότερες δικές μας δημοσιεύσεις^{5,7}. Ωστόσο, θεωρούμε σημότυπο να αναφέρουμε ορισμένα τεχνικά χαρακτηριστικά της μεθόδου. Πρόκειται για εγχείρηση που περιορίζει τη χωρητικότητα του στομάχου, και επιβάλλει στον παχύσαρκο να προσλαμβάνει μικρή ποσότητα τροφής, με αποτέλεσμα την απώλεια του πλεονάζοντος βάρους του. Με την πάροδο του χρόνου τροποποιείται και η διαιτική συμπεριφορά των απόμου που υποβάλλεται σ' αυτήν, αφού προσαρμόζεται στις νέες συνθήκες και απαιτήσεις. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η σταθεροποίηση του βάρους του, ίσως και εφόρους ζωής, σε επίπεδα κοντά στο "ιδανικό". Αρχικά, με τη βοήθεια κυκλικού αναστομωτήρα, δημιουργείται κυκλικό παράθυρο στο σώμα του στομάχου. Κατόπιν, διαμερισματοποιείται ο στόμαχος με δύο σειρές από διπλά clips 4,8 mm με τη βοήθεια του συρραπτικού μηχανήματος TA 90 B (Auto suture co.). Το κάθετο διαμέρισμα επικοινωνεί με τον υπόλοιπο στόμαχο με ένα στόμιο, το οποίο περιβάλλεται από πλέγμα marlex μήκους 7cm και πλάτους 1,5 cm. Σε κάθε περίπτωση, η περιμέτρος του στομίου επικοινωνίας είναι 5 cm και η χωρητικότητα του καθέτου διαμερίσματος 15-20 ml (Εικ. 1).

Οι ασθενείς της σειράς αυτής, μέσα στο 1999, υποβλήθηκαν σε επανέλεγχο με κλινική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις και ο ανώτερος γαστρεντερικός σωλήνας ελέγχθηκε με διάβαση ή/και με ενδοσκόπηση. Κατά τον

επανέλεγχο, από τους 48 ασθενείς ανευρέθησαν εν ζωή οι 44 και απ' αυτούς επανεξετάσθηκαν τελικά οι 40 (ποσοστό 83,3%), αφού 4 δεν προσήλθαν. Η ταξινόμηση των αποτελεσμάτων, όσον αφορά την απώλεια βάρους των ασθενών, έγινε με βάση εκείνη της American Society for Bariatric Surgery⁸. Το αποτέλεσμα θεωρήθηκε ως «πολύ καλό» εφόσον ο ασθενής είχε σταθερά χάσει πάνω από 75% του πλεονάζοντος βάρους του, ως «καλό» όταν είχε χάσει το 50-75%, ως «μέτριο» το 25-50% και, τέλος, ως «κακό» όταν έχει χάσει λιγότερο από 25% ή περισσότερο από 100%. Στη δική μας σειρά θεωρήθηκε γενικά ως "αποτυχία εγχείρησης" εάν η απώλεια ήταν λιγότερη από το 50% του πλεονάζοντος βάρους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

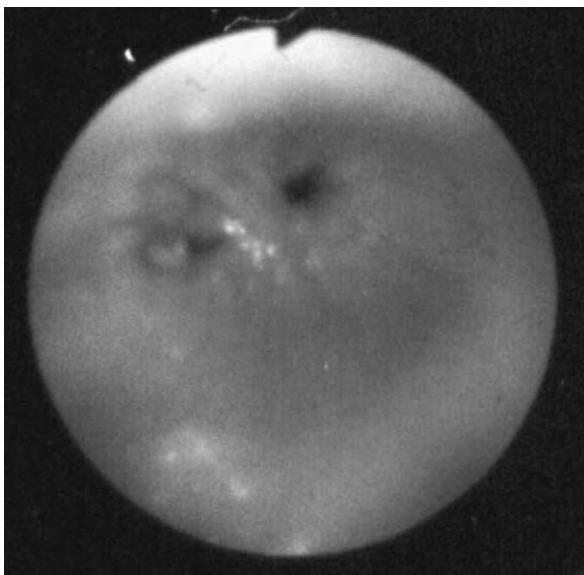
Τέσσερις ασθενείς (ποσοστό 8,3%) απεβίωσαν, ο ένας κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο από πνευμονική εμβολή και οι 3 άλλοι, ο ένας από έμφραγμα μυοκαρδίου 6 έτη από την εγχείρηση και οι δύο από τροχαίο ατύχημα. Ο πίνακας 2 δείχνει τα αποτελέσματα των ασθενών της σειράς αυτής που υποβλήθηκαν σε κάθετη γαστροπλαστική με βάση την ταξινόμηση της American Society for Bariatric Surgery. Όπως φαίνεται, 10 και πλέον έτη από την εγχείρηση σε ποσοστό 73% των ασθενών που επανέλεγχθηκαν, το αποτέλεσμα χαρακτηρίσθηκε ως «καλό» ή «πολύ καλό», ενώ σε 11 ασθενείς (ποσοστό 27%) θεωρήθηκε ότι η εγχείρηση δεν εκπλήρωσε το σκοπό για τον οποίο εκτελέσθηκε. Οι 11 αυτοί ασθενείς εξετάσθηκαν ενδοσκοπικά και σε 4 διαπιστώθηκε η ανάπτυξη πρόσθιτης ενδοεπικοινωνίας (γαστρογαστρικό συρίγγιο) των δύο διαμερισμάτων (Εικ. 2), ενώ σε 5 άλλους διάταση και ανεπάρκεια του στομίου επικοινωνίας (Εικ. 3) συνεπεία αποβολής του πλέγματος marlex στον αυλό του στομάχου, οι οποίες και ευθύνονταν για την αποτυχία της εγχείρησης. Τέλος, σε δύο από τους ασθενείς της σειράς αυτής δεν βρέθηκε εμφανής αιτία αποτυχίας και η ανάκτηση του βάρους των αποδόθηκε σε διαιτητικές παρεκτροπές, όπως η συστηματική και σε μεγάλες ποσότητες λήψη ελαιολάδου, γλυκών και οινοπνεύματος. Έξη από τους 11 ασθενείς που ανέκτησαν το βάρος τους υποβλήθηκαν σε επανορθωτική επέμβαση. Σε τέσσερις έγινε κάθετη γαστροπλαστική με ψευδοπυλωρό, διαχωρισμό και συρραφή του στομά-



Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση της τυπικής κάθετης γαστροπλαστικής (εγχείρηση Mason).

Πίνακας 2. Τυπική κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason). Αποτελέσματα 10 έτη από την εγχείρηση

Αποτέλεσμα	(%) απώλεια πλεονάζοντος βάρους	Αρ. ασθενών(%) (n=40)	Αρ. ασθενών(%) (n=48)
Πολύ καλό	>75	10(25)	10(20,9)
Καλό	50-75	11(27,5)	11(22,9)
Μέτριο	25-50	14(35)	14(29,1)
Κακό	< 25 & >100	5(12,5)	5(10,5)
Θάνατοι			4(8,3)
Απώλεια στο follow up			4(8,3)
Σύνολο		40(100)	48(100)
Επανεγχειρήσεις			6(12,5)

**Εικ. 2.** Γαστροοσκοπική εικόνα των στομίων γαστρο-γαστρικού συριγγίου.**Εικ. 3.** Γαστροοσκοπική εικόνα ανεπάρκειας των στομίων επικοινωνίας των δύο διαμερισμάτων.

χουν και σε δυο χολοπαγκρεατική παράκαμψη με πλάγια γαστρεκτομή και διατήρηση του πυλωδού με καλά, μέχρι στιγμής, αποτελέσματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βαρειά παχυσαρκία αποτελεί χρόνια πολυπαραγοντική πάθηση, η οποία κατά κανόνα δεν αντιμετωπίζεται συντηρητικά με δίαιτα, φράσμακα, σωματική άσκηση και τροποποίηση της συμπεριφοράς^{3-5,9}. Συνοδεύεται από πλήθος παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το σύνδρομο Pickwick, η κυππαρίτιδα, οι καρδιοπάθειες, οι παθήσεις του φλεβικού δικτύου, η διαφραγματοκήλη και ο καρκίνος του παχέος εντέρου, οι οποίες συχνά ευθύνονται όχι μόνο για την κακή υγεία αλλά και για τον πρόωρο θάνατο των ασθενών αυτών^{2,4,5}. Η εγχείρηση αποτελεί την μόνη ελπίδα μακροχρόνιας επιβίωσης, αντιμετώπισης των συνοδών παθήσεων και βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών^{4,5,9}. Οι ενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας είναι αυστηρές, συγκεκριμένες και απεικονίζονται στον πίνακα 3. Ως αντενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης θεωρούνται οι περιπτώσεις όπου η παχυσαρκία οφείλεται σε ενδοκρινολογική πάθηση (π.χ σύνδρομο Cushing), γενετικές ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομα Down) ή άλλες συγκεκριμένες αιτίες οι οποίες και αντιμετωπίζονται ανάλογα. Η ηλικία του παχύσαρκου αποτελεί σχετική αντενδείξη και ως «ιδανική» για την αντιμετώπιση της νόσου θεωρείται εκείνη των 30-50 ετών. Σε κάθε περίπτωση η εγχείρηση πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα κάτω των 18 και άνω των 65 ετών.

Οι εγχειρήσεις που εκτελούνται τα τελευταία 20-30 χρόνια χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: 1. Σε εγχειρήσεις που μειώνουν την απορροφητική επιφάνεια του εντέρου και η απώλεια βάρους προκαλείται από δυσαπορρόφηση των τροφών (νηστιδοειλεϊκές ή χολοπαγκρεατικές παρακάμψεις)^{4,10,11}. 2. Σε εγχειρήσεις που μειώνουν την χωρητικότητα του στομάχου (γαστρι-

Πίνακας 3. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης παχυσαρκίας

1. ΔΜΣ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ή πλεονάζον βάρος $\geq 45\text{kg}$ ή εκατοστιαίο υπέρβαρο $\geq 100\%$.
2. Βαρειά παχυσαρκία για χρόνο πάνω από 2-3 έτη.
3. Αποτυχία συντηρητικής αντιμετώπισης της νόσου.
4. Συνύπαρξη παχυσαρκίας με άλλα νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, υπέρταση, ισχαιμική καρδιοπάθεια, κυτταρίτιδα, δυσλιπιδαιμία κλπ).

κές παρακάμψεις, γαστρικός δακτύλιος σιλικόνης, γαστροπλαστικές^{4,6,7,12,13}, και 3. Σε τεχνικές που αποτελούν συνδυασμό των δύο παραπάνω βασικών κατηγοριών (γαστρικές και χολοπαγκρεατικές παρακάμψεις)^{3,4,14,15}. Από τις εγχειρήσεις που βασίζονται στην μείωση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου, εφαρμόζονται σήμερα μόνο οι χολοπαγκρεατικές παρακάμψεις (τεχνική Scopinaro και τεχνική Marceau)^{10,11}. Με αυτές επιτυγχάνεται μεγάλη ($>75\%$) και σταθερή απώλεια πλεονάζοντος βάρους μακροπρόθεσμα, έχουν όμως το μειονέκτημα της εμφάνισης επιπλοκών όπως η διάρροια, η υπασθεστιαμία, η αναιμία, η αφαλάτωση των οστών και η υπολευκωματιναμία^{3,4}. Η τεχνική του ρυθμιζόμενου γαστρικού δακτυλίου σιλικόνης (adjustable silicone gastric banding)¹² είναι εύκολη, γίνεται συνήθως λαταρροσκοπικά,¹⁶ η απώλεια όμως βάρους που προκαλεί είναι μικρή και η αποτυχία της μακροπρόθεσμα μάλλον δεδομένη. Η εύκολη εφαρμογή της τεχνικής αυτής σε συνδυασμό με την επανάσταση της λαταρροσκοπικής χειρουργικής σήμερα, έκαναν τη μέθοδο προσιτή σε πολλούς νέους, ιδίως, χειρουργούς με αποτέλεσμα όχι μόνο την καταστρατήγηση των ενδείξεων χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου αλλά και τη δυσφήμηση και αυτής ακόμα της χειρουργικής της παχυσαρκίας. Από τις διάφορες εγχειρήσεις γαστρικής παράκαμψης (gastric bypass)^{3,13,14}, σήμερα εφαρμόζεται από τους περισσότερους χειρουργούς, η τεχνική της περιφερικής γαστρικής παράκαμψης κατά Roux-en-Y (Roux-en-Y gastric bypass)^{14,15}. Τα αποτελέσματα των μεθόδων αυτών είναι πολύ καλά, όσον αφορά την απώλεια βάρους μακροπρόθεσμα^{3,13-15}. Πρόκειται, όμως, για “βαρείες” επεμβάσεις που πρέπει να εφαρμόζονται με πολύ περισκέψη, ενώ έχουν και το μειονέκτημα του αποκλεισμού του περιφερικού τμήματος του στομάχου και της αδυναμίας ελέγχου του εφ' όρου ζωής.

Η τυπική κάθετη γαστροπλαστική (εγχείρηση Mason)⁶, την οποία εφαρμόσαμε και εμείς από το 1987 έως και το 1990^{5,7}, αποτελεί εύκολη τεχνικά μέθοδο και η απώλεια βάρους που επιφέρει, σε συνδυασμό με τις ευνοϊκές επιπτώσεις που έχει στις συνοδές με την

παχυσαρκία παθήσεις, την καθιστούν ως την πλέον δημοφιλή μέθοδο ανάμεσα στους χειρουργούς. Οι πρώιμες επιπλοκές της εγχείρησης είναι η ορήξη της κυκλικής ή της κάθετης γραμμής συρραφής (2-4, 5%) και η αιμορραγία (0,5-0,6%)^{3-5,17}. Οι όψιμες επιπλοκές που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα, οι περισσότερες από τις οποίες αποτελούν αιτίες αποτυχίας της εγχείρησης, είναι η ορήξη και η ανεπάρκεια της κάθετης γραμμής συρραφής, ή διάταση του καθέτου διαμερίσματος του στομάχου και η στένωση ή η διάταση του στομίου επικοινωνίας.^{3,4,5} Η ανεπάρκεια της κάθετης γραμμής συρραφής, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία πρόσθετης επικοινωνίας ανάμεσα στα δύο διαμερίσματα του στομάχου και συνεπάγεται την αποτυχία της γαστροπλαστικής^{3,4,17,18}. Η επιπλοκή αυτή, ανάλογα με τον αριθμό των γραμμών συρραφής, κυμαίνεται από 7 έως και 50% για τα πρώτα 3-4 χρόνια από την εγχείρηση. Η διάταση του καθέτου διαμερίσματος του στομάχου σε συνδυασμό με στένωση του στομίου επικοινωνίας έχει αναφερθεί σε ποσοστό 3-24%, ενώ η διάταση του στομίου επικοινωνίας η οποία οφείλεται στην απόρριψη του πλέγματος marlex που χρησιμοποιείται για την κατασκευή του μέσα στον αυλό του στομάχου, φαίνεται ότι είναι περισσότερο συχνή από όσον αρχικώς (1-3%)^{3,18} πιστευόταν. Οι επιπλοκές αυτές γίνονται συνήθως αντιληπτές μετά παρέλευση 2 ετών από την εγχείρηση και αποτελούν αιτία αποτυχίας της γαστροπλαστικής^{3,5,17,18}. Γενικά, αποτυχία της εγχείρησης παρατηρείται σε ποσοστό 5-25% των ασθενών στα 2 πρώτα χρόνια, ενώ από εκεί και πέρα α τα ποσοστά αποτυχίας και επανεγχείρησης ανέρχονται σε 0,85-1%το χρόνο^{8,18}.

Στην παγκόσμια βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δυστυχώς σειρές με απώτερα αποτελέσματα, όσον αφορά την απώλεια βάρους, φαίνεται όμως ότι στους άνδρες τα αποτελέσματα είναι σαφώς καλύτερα απ' ό,τι στις γυναίκες. Ο Mason⁸ με βάση την κατάταξη της American Society for Bariatric Surgery 10 χρόνια μετά την εγχείρηση, σε 63 ασθενείς δημοσίευσε τα εξής αποτελέσματα: «πολύ καλό» (9,52%), «καλό» (20,63%), «μέτριο» (49,21%) και «κακό» (15,87%), ενώ το ποσοστό των επανεγχειρήσεων ανήλθε σε 4,76% στα δέκα χρόνια. Στη δική μας αυτή σειρά των 48 ασθενών με πολύ βαρειά παχυσαρκία (ΔΜΣ: $53 \pm 22 \text{Kg/m}^2$), που υποβλήθηκαν σε ΤΚΓ, τα αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους, κρίνονται ως απόλυτα ικανοποιητικά. Στο σύνολο των 40 επανεξετασθέντων ασθενών τα καλά και πολύ καλά αποτελέσματα ανέρχονται σε ποσοστό 70 % περίπου. Βεβαίως, 4 ασθενείς δεν βρέθηκαν να επανεξετασθούν, πιθανόν, λόγω αποτυχίας και απογοήτευσης από την εγχείρηση. Εάν και αυτοί υπολογιστούν στις περιπτώσεις όπου η εγχείρηση απέτυχε,

το ποσοστό των αποτελεσμάτων που χαρακτηρίζεται ως “κακό” ανέρχεται σε 22%. Σε 6 ασθενείς έγινε επανεγχείρηση για υποτροπή της νόσου. Η δεύτερη εγχείρηση ήταν σαφώς ευκολότερη για μας, λόγω μικρότερου βάρους των ασθενών και έγινε ευκολότερα αποδεκτή από αυτούς.

Από τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας²⁻⁹ και τα αποτελέσματα της σειράς αυτής προκύπτει ότι η ΤΚΓ (εγχείρηση Mason) απέδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα 10 και πλέον έτη από την εγχείρηση σε ποσοστό 70% περίπου των ασθενών, στους οποίους εφαρμόσθηκε. Μετά και από την μακροχρόνια εμπειρία που αποκτήθηκε, η μέθοδος μπορεί να χαρακτηρισθεί ως “καλή” για την αντιμετώπιση της βαρειάς παχυσαρκίας.

ABSTRACT

S. Papavramidis, K. Sapalidis, N. Deligiannidis, I. Papavasiliou, O. Gamvros. Surgical treatment of severe obesity with vertical banded gastroplasty. Results, ten years after the operation. Hell Iatr, 2000, 66: 376-380.

Vertical banded gastroplasty represents a widely used operation the last 15-20 years. This method is preferred to more complex operations, as it preserves the normal continuity of the alimentary tract and avoids complications that are common to other bariatric operations. Between January 1987 and December 1990, 48 patients with a BMI: $53 \pm 22 \text{ Kg/m}^2$ underwent vertical banded gastroplasty as treatment of their disease. Patients were followed for more than 10 years by clinically, biochemically, hematologically, upper gastrointestinal barium meal and/or endoscopy. Four of our patients died during this period and additional were lost to follow-up. So, 40 patients had a complete follow-up, at least 10 year after surgery. Using the American Society for Bariatric Surgery criteria, results were very good in 34% of the patients, good in 39%, moderate in 17% and poor in 10%. Six patients who had regained weight underwent a reoperation (two of them biliopancreatic diversion and four vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus). It is concluded that vertical banded gastroplasty is a safe, and long term effective operation for severe obesity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- WHO physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva. World Health Organization (Technical Report Series No 854) 1995: 368-9.

- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000, 404: 635-43.
- Deitel M. Overview of operations for morbid obesity. World J Surg 1998, 22: 913-9.
- Kellum JM, De Maria FJ, Sugerman HJ. The surgical treatment of morbid obesity. Curr Probl Surg 1998, 35: 810-58.
- Papavramidis ST, Georgiadis DJ, Pavlidis LC, Aidonopoulos AP. Weight loss after vertical gastroplasty in morbidly obese patients. A 7 year experience. Eur J Int Med 1997, 8: 33-7.
- Mason EE. Vertical banded gastroplasty for morbid obesity. Arch Surg 1982, 117: 701-6.
- Παπαβασιάδης Σ, Ποθουλάκης Ι, Ενοσαθίου Α, Αγδονόπουλος Α. Η κάθετη γαστροπλαστική στην αντιμετώπιση της νόσου παχυσαρκίας. Ελληνική Χειρουργική 1995, 67: 126-30.
- Mason EE, Doberty C, Cullen JJ, Scott D, Rodriguez EM, Maher JW. Vertical gastroplasty: Evolution of vertical banded gastroplasty. World J Surg 1998, 22: 919-24.
- WHO. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva 1997: 50-62.
- Scopinaro N, Adam GF, Marinari GF, et al. Biliopancreatic diversion. World J Surg 1998, 22: 936-46.
- Marceau P, Hould FS, Simard S, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. World J Surg 1998, 22: 947-54.
- Kuzmak LI. Stoma adjustable silicone gastric banding. Probl Gen Surg 1992: 298-317.
- Alden JF. Gastric and jejunointestinal bypass. Arch Surg 1997, 112: 799-806.
- Brolin RF, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP. Long-limb gastric bypass in the superobese: a prospective randomized study. Ann Surg 1992, 215: 387-92.
- Fobi MAL, Lee H, Holness R, Cabiuda DG. Gastric bypass operation for obesity. World J Surg 1998, 22: 925-35.
- Belachew M, Legrand M, Vincent V, Lismonde M, Le Docte N, Deschamps V. Laparoscopic adjustable gastric banding. World J Surg 1998, 22: 955-63.
- Aidonopoulos A, Papavramidis S. Vertical gastroplasty with artificial pseudopylorus; A modification in the treatment of morbid obesity. Early results. Obes Surg 1994, 4: 349-52.
- Papavramidis ST, Theocharidis AS, Zaraboukas TG, Christoforidou BP, Kessisoglou II, Aidonopoulos AP. Upper gastrointestinal endoscopic and histologic findings before and after vertical banded gastroplasty. Surg Endosc 1996, 10: 825-30.

Αλληλογραφία:

Σπ. Παπαβασιάδης
Κορυτσάς 30
55236 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Papavramidis
30 Koritsas Str
55236 Thessaloniki
Greece

Σύγκριση επτά τριπλών δεκαήμερων θεραπευτικών σχημάτων στην εκρίζωση του *Helicobacter pylori* και στην επούλωση του δωδεκαδακτυλικού έλκους

Δ. Καπετάνος, Γ. Κοκοζίδης, Θ. Πατσανάς, Δ. Πάικος, Α. Ηλίας,
Θ. Μάρης, Γ. Κητής

Γαστρεντερολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίθηκαν 7 διαφορετικά δεκαήμερα θεραπευτικά σχήματα ως προς την αποτελεσματικότητα εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*(HP) και επούλωσης του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Μελετήθηκαν 170 ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος και HP θετικοί. Η διάγνωση και εκτίμηση της επούλωσης του έλκους έγινε με τη μέθοδο της ουρεάσης και η στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο του χ^2 . Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: 1) Ομεπραζόλη 20mg × 2 - Κλαριθρομυκίνη 500mg × 2 – Αμοξυκιλίνη 1g × 2 (OKA) (n=25) 2) Ρανιτιδίνη 300mg × 2 – Βισμούθιο 120mg × 4 – Κλαριθρομυκίνη 500mg × 2 (RBK) (n=25) 3) Παντοπραζόλη (40mg × 2 – Ροξιθρομυκίνη 300mg × 2 – Μετρονιδαζόλη 500mg × 2 (ΠΡΜ) (n=25) 4) Λανσοπραζόλη 30mg × 2 – Ροξιθρομυκίνη 300mg × 2 – Μετρονιδαζόλη 500mg × 2 (ΛΡΜ) (n=25) 5) Νιζαπιδίνη 300 mg × 2 – Βισμούθιο 120mg × 4 – Διριθρομυκίνη 500mg × 1 (ΝΒΔ) (n=24) 6) Ροξαπιδίνη 150 mg × 2 –

Βισμούθιο 120mg × 4 – Διριθρομυκίνη 500 mg × 1 (ΡΒΔ) (n= 21) 7) Σύμπλοκο ρανιτιδίνης – βισμούθιου 400mg × 2 (RBC) – Κλαριθρομυκίνη 500mg × 2 – Αμοξυκιλίνη 1g × 2 (RBCKA) (n=25). Παρατηρήθηκε: (Εκρίζωση % – Επούλωση %): OKA(87-87), RBK (91-100), ΠΡΜ(82-91), ΛΡΜ(74-91), ΝΒΔ(13-85), ΡΒΔ (50-100), RBCKA (100-100). Τελείωσαν τη μελέτη 124 ασθενείς. Συμπεραίνεται ότι 1) Με εξαίρεση τους λαμβάνοντες νιζαπιδίνη και ροξαπιδίνη σε συνδυασμό με βισμούθιο και διριθρομυκίνη που παρουσίασαν μικρότερη εκρίζωση του HP, όλα τα σχήματα ήταν αποτελεσματικά τόσο στην εκρίζωση του HP όσο και στην επούλωση του έλκους. Σημειώνεται η απουσία διαφοράς ανάμεσα στο κλασσικό σχήμα OKA και στα σχήματα ρανιτιδίνης ή RBC όπως και ανάμεσα στα σχήματα ρανιτιδίνης και RBC, που θεωρητικά προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι της ρανιτιδίνης. 2) Τα τριπλά δεκαήμερα θεραπευτικά σχήματα είναι αποτελεσματικά και αρκούν για την εκρίζωση του HP και την επούλωση του δωδεκαδακτυλικού έλκους.

Μετά την ανακάλυψη του *Helicobacter pylori* (HP) το 1983 από τους Marshall και Warren¹, ο ρόλος του στη νόσο του πεπτικού έλκους έχει καλά τεκμηριωθεί. Πιστεύεται ότι το HP είναι ένας από τους βασικότερους παθογενετικούς παράγοντες του πεπτικού έλκους, στη θεραπεία του οποίου συμβάλλουν αποφασιστικά τα αντιβιοτικά, τα οποία εκριζώνουν το HP με αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά επούλωσης του πεπτικού έλκους και θεαματική μείωση των υποτροπών². Λόγω της αντοχής του HP σε ορισμένα αντιβιοτικά, που οφείλεται είτε σε συνύπαρξη μικροβιακών πληθυσμών

με διαφορετική ευαισθησία, είτε στον αργό ρυθμό πολλαπλασιασμού του HP, είτε στον μεγάλο αριθμό των HP στο στόμαχο, είτε στην μεγάλη γενετική ευελιξία του HP, συνιστάται συνδυασμός αντιβιοτικών για μεγαλύτερη επιτυχία εκρίζωσης του^{3,4}. Για την καλύτερη δράση των αντιβιοτικών φαίνεται ότι χρειάζεται και αναστολή της έκκρισης γαστρικού οξεός⁵. Δεν έχει βρεθεί ακόμα το ιδανικό σχήμα εκρίζωσης του HP, που να είναι ασφαλές, εύκολο στη χρήση αποτελεσματικό και φθηνό. Δοκιμάσαμε επτά τριπλά δεκαήμερα θεραπευτικά σχήματα, σε μια προοπτική τυχαιοποιη-

ημένη μελέτη, και τα συγκρίναμε ως προς την αποτελεσματικότητα εκρίζωσης του HP και επούλωσης του δωδεκαδακτυλικού έλκους και ως προς την ασφάλειά τους.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν συνολικά 170 διαδοχικοί ασθενείς, 118 άνδρες και 52 γυναίκες, με μέση ηλικία 47 έτη και φάσμα 22-76 έτη. Κριτήριο εισόδου ήταν η ύπαρξη δωδεκαδακτυλικού έλκους και η ύπαρξη HP στον στόμαχο. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η λήψη αντιβιοτικών μέχρι ένα μήνα πριν από την ένταξη στη μελέτη, η συνύπαρξη γαστρικού έλκους ή πυλωδικής στένωσης, η θεραπεία με αντιελκωτικά φάρμακα, το ιστορικό αλλεργίας στα υπό χορήγηση σκευασμάτα και σοβαρή συνοδός καρδιακής, νεφρικής, ηπατικής, αιματολογική ή γαστρεντερική νόσος.

Η παρουσία έλκους διαπιστώθηκε με ενδοσκόπηση. Η ανίχνευση του HP έγινε με τη μέθοδο της ουρεάσης (CLO test, Ballard Medical products, West Australia), με δύο δείγματα, από το άντρο του στομάχου. Η εκτίμηση της εκρίζωσης του HP και της επούλωσης του έλκους έγινε με επανάληψη της ενδοσκόπησης, τουλάχιστον ένα μήνα μετά το τέλος της θεραπείας, πάλι με CLO test, με βιοψίες από το σώμα και το άντρο. Η χορήγηση των θεραπευτικών σχημάτων έγινε με τυχαιοποίηση (κλήρωση μεταξύ καθορισμένου αριθμού σχημάτων, 25 για κάθε σχήμα). Ο αριθμός ασθενών ανά σχήμα αναφέρεται στον πίνακα 1. Κατά την καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην ύπαρξη διάρροιας, διαταραχών γεύσης, κεφαλαλγίας, ξηροστομίας, ναυτίας, ανορεξίας, αλλεργίας. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μέθοδο του χ^2 .

Θεραπευτικά σχήματα

- OKA: Ομεπραζόλη 20mg × 2, Κλαριθρομυκίνη 500mg × 2, Αμοξικυλίνη 1g × 2.
- RBK: Ρανιτιδίνη 300mg × 2, Βισμούθιο υποκιτρικό 120 mg × 4, Κλαριθρομυκίνη 500mg × 2.
- ΠΡΜ: Παντοπραζόλη 40mg × 2, Ροξιθρομυκίνη 300mg × 2, Μετρονιδαζόλη 500mg × 2.
- ΛΡΜ: Λανσοπραζόλη 30mg × 2, Ροξιθρομυκίνη 300mg × 2, Μετρονιδαζόλη 500mg × 2.
- NΒΔ: Νιζατιδίνη 300mg × 2, Βισμούθιο υποκιτρικό 120 mg × 4, Διριθρομυκίνη 500mg × 1.
- RBΔ: Ροξατιδίνη 150mg × 2, Βισμούθιο υποκιτρικό 120 mg × 4, Διριθρομυκίνη 500mg × 1.
- RBCΑ: RBC 400mg × 2, Κλαριθρομυκίνη 500mg × 2,

Πίνακας 1. Εκρίζωση HP και επούλωση σε ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου.

Θεραπευτικά σχήματα	Ασθενείς n	Συμμόρφωση n(%)	Εκρίζωση HP n(PP%)	Επούλωση έλκους n(PP%)
1) OKA	25	15(60)	13(87)	13(87)
2) RBK	25	23(92)	21(91)	23(100)
3) ΠΡΜ	25	22(88)	18(82)	20(91)
4) ΛΡΜ	25	23(92)	17(74)	21(91)
5) ΝΒΔ	24	13(54)	2(13)	11(85)
6) RBΔ	21	12(57)	6(50)	12(100)
7) RBCΑ	25	16(64)	16(100)	16(100)

Αμοξικυλίνη 1g × 2.

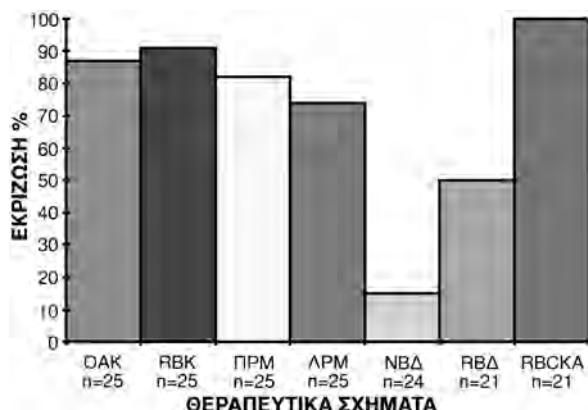
Όλα τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αντιελκωτικών, χορηγήθηκαν για δέκα ημέρες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

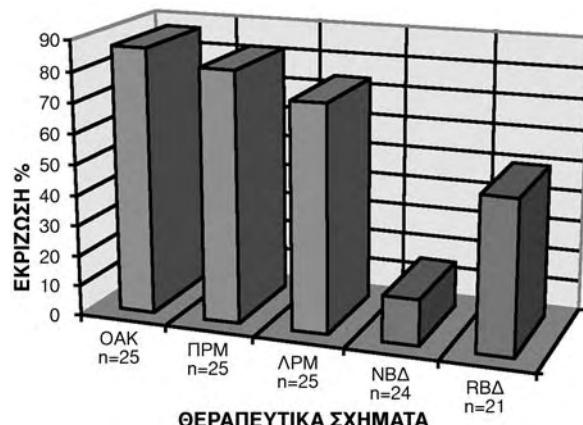
Η συμμόρφωση των ασθενών συνολικά ήταν 73,5% (124 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη). Παρατηρήθηκε μια ανεπιθύμητη ενέργεια (αλλεργικό εξάνθημα), σε ασθενή που έλαβε το θεραπευτικό σχήμα 5, η οποία αποδόθηκε στη διοικούμενη.

Τα αποτελέσματα ως προς την εκρίζωση του HP και την επούλωση του έλκους, μετά από αφαίρεση των μη συμμορφωθέντων ασθενών κατά πρωτόκολλο (per protocol, PP) αναγράφονται στον πίνακα 1.

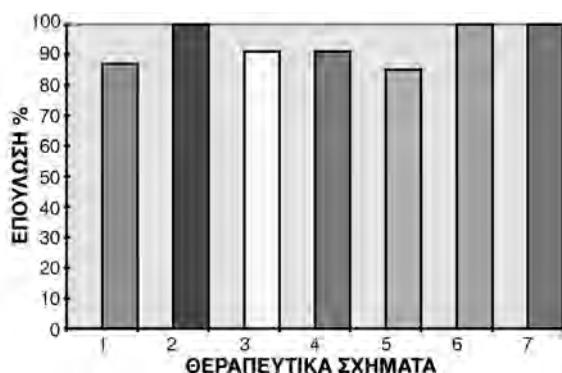
Δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων τόσο ως προς την εκρίζωση του HP όσο και ως προς την επούλωση του έλκους (Εικ. 1, 2), με εξαιρεση τη στατιστικά σημαντικά σπανιότερη εκρίζωση στα θεραπευτικά σχήματα 5, 6, που περιέχουν νιζατιδίνη ή ροξατιδίνη έναντι των υπολοίπων. ($\chi^2 = 28,07$, $p < 0,001$). Αναλυτικότερα, σε σύγκριση του θεραπευτικού σχήματος 5 με τα θεραπευτικά σχήματα 1, 2, 3, 4, και 7 ξεχωριστά, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την εκρίζωση ($p < 0,001$), όχι όμως ως προς την επούλωση. Παρόμοια διαφορά ($p < 0,05$) παρατηρήθηκε και κατά τη σύγκριση του θεραπευτικού σχήματος 6 με τα θεραπευτικά σχήματα 1, 2 και 7 ξεχωριστά. Αποτελεσματικότερη εκρίζωση του HP επέτυχαν τα σχήματα 2, 7 που περιέχουν ρανιτιδίνη ή RBC έναντι των σχημάτων 5, 6 που περιέχουν νιζατιδίνη και ροξατιδίνη με διαφορετικά όμως αντιβιοτικά ($\chi^2 = 25,85$ $p < 0,001$). Η εκρίζωση του HP ήταν επίσης αποτελεσματικότερη και με τα θεραπευτικά σχήματα 1, 3, 4 που περιέχουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων(proton pump inhibitors-PPI), σε σχέση με τα θεραπευτικά σχήματα 5, 6 ($\chi^2 = 38,87$, $p < 0,001$) (Εικ. 3). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 1,3,4



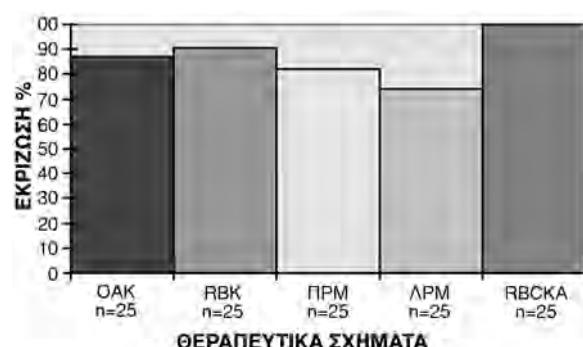
Εικ. 1. Εκρίζωση HP μετά δεκαήμερη θεραπεία για έλκος δωδεκαδακτύλου. Θεραπευτικά σχήματα 1,2,3,4,7 έναντι 5,6: $\chi^2 = 28,07$, $p < 0,001$.



Εικ. 3. Διαφορά στην εκρίζωση HP μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 1,3,4 και 5,6. $\chi^2 = 38,87$, $p < 0,001$.



Εικ. 2. Επούλωση έλκους δωδεκαδακτύλου μετά δεκαήμερη θεραπεία.



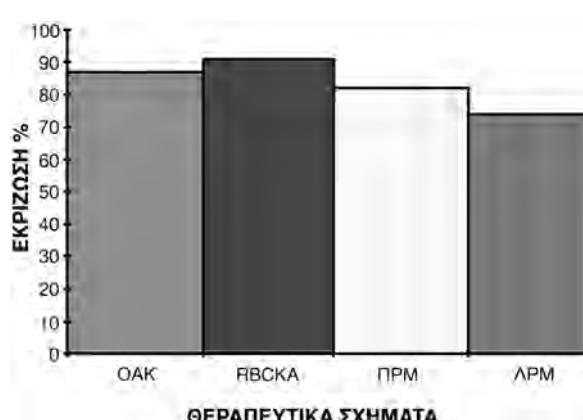
Εικ. 4. Απονοία διαφοράς στην εκρίζωση του HP μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 1,3,4 και 2,7.

και 2,7, που περιέχουν ρανιτιδίνη ή RBC. ($\chi^2 = 3,17$, $p = 0,0751$) (Εικ. 4).

Μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 1 και 7 (ομεπραζόλη έναντι RBC, με τα ίδια αντιβιοτικά) δεν παρατηρήθηκε διαφορά τόσο ως προς την εκρίζωση όσο και ως προς την επούλωση ($\chi^2 = 0,61$, $p = 0,436$). Δεν υπάρχει επίσης διαφορά στην εκρίζωση του HP μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 1,7 που περιέχουν αμοξυκιλίνη και αλαριθρομυκίνη, και των 3,4 που περιέχουν ροξιθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη ($\chi^2 = 2,35$, $p = 0,125$) (Εικ. 5). Στη σύγκριση μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 2 και 7(ρανιτιδίνη έναντι RBC) δεν παρατηρήθηκε επίσης διαφορά στην εκρίζωση του HP ($\chi^2 = 0,22$, $p = 0,636$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως προκύπτει από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ συνδυασμού H₂-ανταγωνιστών-βισμουθίου και PPI στην εκρίζωση του HP και στην επούλωση του έλκους,



Εικ. 5. Απονοία διαφοράς στην εκρίζωση του HP μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 3,4 και 1,7.

αν χορηγείται ο κατάλληλος συνδυασμός αντιβιοτικών, κάτι που είναι αναμενόμενο στην αντιμετώπιση μιας λοιμώδους νόσου. Για να τονιστεί η σημασία των αντιβιοτικών στην επούλωση του έλ-

κους, οι Lam και συν⁶ χορήγησαν μόνο αντιβιοτικά σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικά έλκη με πολύ καλά αποτελέσματα επούλωσης (100%), όχι όμως και εκρίζωσης του HP (62,5%). Οι Gisbert και συν⁷ παρατήρησαν επίσης ότι μετά την επιτυχή εκρίζωση του HP τα δωδεκαδακτυλικά έλκη τείνουν να επουλώθουν αυτόματα. Τα παραπάνω δεν πρέπει να υποβαθμίσουν τη σημασία των αντιεκκριτικών φαρμάκων, που αυξάνουν τη δράση των αντιβιοτικών και επιτυγχάνουν μεγαλύτερα ποσοστά εκρίζωσης.

Η μικρή επιτυχία εκρίζωσης του HP στα θεραπευτικά σχήματα 5 και 6 θα πρέπει να αποδοθεί στη χορήγηση της διοιθοριμυκίνης, που όπως και στη μελέτη των Laine και συν⁸ δεν φαίνεται να είναι αρκετά δραστική στην εκρίζωση του HP. Κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν διοιθοριμυκίνη μόνη ή σε συνδυασμό με ομεπραζόλη δεν εμφάνισε εκρίζωση του HP. Παρά τον πλημμελή συνδυασμό είναι ενδεικτική η αδυναμία της διοιθοριμυκίνης. Σ' αυτά τα σχήματα παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της εκρίζωσης και της επούλωσης και αυτό είναι αναμενόμενο, αφού η πρώτη είναι πιο δύσκολο να επιτευχθεί από τη δεύτερη, δεδομένης της χορήγησης αντιελκωτικών φαρμάκων και της φυσικής ιστορίας της νόσου (αυτόματη επούλωση-υποτροπή).

Όπως προκύπτει από την παρούσα μελέτη σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία^{9,10} η RBC είναι το ίδιο δραστική με την ομεπραζόλη τόσο στην επούλωση του έλκους όσο και στην εκρίζωση του HP.

Είναι αξιοσημείωτη η απουσία διαφοράς μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 1,7 (περιέχουν αμιοξυκιλίνη και αλαριθοριμυκίνη) και 3,4 (περιέχουν ροξιθοριμυκίνη και μετρονιδαζόλη) στην εκρίζωση του HP παρά τη σημαντική αντοχή του HP στην μετρονιδαζόλη, στη χώρα μας¹¹. Φαίνεται ότι η *in vitro* αντοχή του HP στη μετρονιδαζόλη δεν συμβαδίζει με την εκτιμούμενη *in vivo*, και τα αίτια μπορεί να είναι απλά ή πολύπλοκα¹². Συγκεκριμένα, η τοπική συγκέντρωση της μετρονιδαζόλης στον στόμαχο μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από την MIC που υπολογίζεται στο εργαστήριο. Επίσης, οι μέθοδοι υπολογισμού της αντίστασης στη μετρονιδαζόλη δεν έχουν ακόμη τυποποιηθεί.

Στους παραπάνω συνδυασμούς αντιβιοτικών χοησμοποιήθηκε και μία νέα μακρολίδη, η ροξιθοριμυκίνη, με καλά αποτελέσματα όπως και διεθνώς¹³. Προκύπτει ότι υπάρχει συνεργική δράση μεταξύ ορισμένων μακρολιδών και των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, που ενισχύει την αποτελεσματικότητά αντίστοιχων θεραπευτικών σχημάτων¹⁴.

Είναι άξια προσοχής επίσης, η απουσία διαφοράς μεταξύ ζανιτιδίνης και RBC στην παρούσα μελέτη, αν και η τελευταία θεωρητικά υπερέχει¹⁵, και παρά τη συγχορήγηση ενός μόνο κλασσικού αντιβιοτικού με τη ζανιτιδίνη.

Η συμμόρφωση των ασθενών ήταν σχετικά χαμηλή (δηλαδή ένας στους τέσσερις ασθενείς δεν επανήλθε για τελικό επανέλεγχο). Αυτό παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με πεπτικό έλκος, μια καλοήθη νόσο για την οποία η ανησυχία των ασθενών είναι ελάχιστη (σε αντίθεση π.χ. με χρόνιους ηπατοπαθείς οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλή συμμόρφωση σε διάφορα θεραπευτικά ερευνητικά πρωτόκολλα) και η ανακούφιση από τα συμπτώματα άμεση και ολοκληρωτική μετά τη θεραπεία. Η επιλογή της στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων μας κατά πρωτόκολλο και όχι σύμφωνα με πρόθεση θεραπείας είναι η ενδεδειγμένη, διότι στη δεύτερη περίπτωση οι μη συμμορφωθέντες ασθενείς εντάσσονται σ' αυτούς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία. Αυτό όμως είναι ανακριβές, διότι οι μη συμμορφουμενοί στον επανέλεγχο ελκοπαθείς είναι ως γνωστόν αυτοί που αποκρίθηκαν πλήρως στη θεραπεία.

Συμπερασματικά τα δεκαήμερα θεραπευτικά σχήματα είναι αποτελεσματικά και αρκούν για την εκρίζωση του HP και την επούλωση του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Υπάρχει τάση για περαιτέρω μείωση της διάρκειας θεραπείας (όχι όμως μικρότερη των 7 ημερών) στα σχήματα που περιέχουν PPI και RBC¹⁶, για να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών. Οι συνδυασμοί αντιβιοτικών που χοησμοποιήθηκαν, με εξαίρεση τη διοιθοριμυκίνη, είχαν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στην εκρίζωση του HP. Σημειώνεται η απουσία διαφοράς ανάμεσα στο κλασσικό σχήμα ΟΚΑ και στα σχήματα ζανιτιδίνης ή RBC, όπως και ανάμεσα στα σχήματα ζανιτιδίνης και RBC που θεωρητικά προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι της ζανιτιδίνης.

ABSTRACT

Kapetanos D, Kokozidis G, Patsanas T, Paikos D, Illias A, Maris T, Kitis G. Comparison of seven triple therapeutic regimens of ten day duration for the eradication of Helicobacter pylori and duodenal ulcer healing. Hell Latr 2000; 66: 381-385.

In a prospective randomized trial seven ten day therapeutic drug regimens were compared for safety and efficacy in Helicobacter pylori(HP) eradication and duodenal ulcer healing. One hundred and seventy consecutive patients with HP positive duo-

denal ulcer were included. Ulcer and its healing were diagnosed by endoscopy. HP detection was done with urease test and the statistical analysis with the χ^2 method. The regimens used were: 1) Omeprazole 20mg \times 2 – Clarithromycin 500mg \times 2 – Amoxycillin 1g \times 2 (OCA) (n=25) 2) Ranitidine 300 mg \times 2 – Bismuth 120mg \times 4 – Clarithromycin 500 mg \times 2 (RBC) (n=25) 3) Pantoprazole 40mg \times 2 – Roxithromycin 300mg \times 2 - Metronidazole 500 mg \times 2 (PRM) (n=25) 4) Lansoprazole 30mg \times 2 – Roxithromycin 300mg \times 2 – Metronidazole 500mg \times 2 (LRM) (n=25) 5) Nizatidine 300mg \times 2 – Bismuth 120mg \times 4 – Dirithromycin 500mg \times 1 (NBD) (n= 24) 6) Roxatidine 150mg \times 2 - Bismuth 120mg \times 4 – Dirithromycin 500mg \times 1 (RBD) (n=21) 7) Ranitidine bismuth citrate(RBC) 400mg \times 2 – Clarithromycin 500mg \times 2 – Amoxycillin 1g \times 2 (RBCKA) (n=25). The results (Eradication%-Healing%) were: OCA (87-87), RBC(91-100), PRM(82-91), LRM(74-91), NBD (13-85), RBD(50-100), RBCKA(100-100). The study was completed by 124 patients. In conclusion 1) All the drug regimens were effective for HP eradication and ulcer healing except those containing nizatidine or roxatidine with bismuth and dirithromycin which had low eradication rates. It is noteworthy that no difference was found neither between the classic therapeutic triad OCA and the regimen containing ranitidine or RBC, nor between the combination with ranitidine in comparison with that with RBC, although the latter offers therapeutic advantage theoretically. 2) The triple, ten-day, therapeutic regimens are safe, effective and sufficient for HP eradication and duodenal ulcer healing.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 2: 1273-5.
- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology 1996; 110: 1244-52.
- Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection. Gut 1997; 41: S1-S23.
- NIH, Medical treatment of peptic ulcer disease. JAMA 1996; 275: 622-8.
- Lambert RJ: Pharmacology of the gastric mucosa: A rational approach to Helicobacter polytherapy (Editorial). Gastroenterology 1996; 111: 521-3.
- Lam S-K, Ching C-K, Lai K-C, et al. Does treatment of Helicobacter pylori with antibiotics alone heal duodenal ulcer? A randomized, double blind, placebo controlled study. Gut 1997, 41: 43-8.
- Gisbert JP, Boixeda D, Martin de Argila C, Alvarez Baleriola I, Abraira V, Garcia Plaza A. Unhealed duodenal ulcers despite Helicobacter pylori eradication. Scand J Gastroenterol 1997, 32: 643-50.
- Laine L, Stein C, Garcia F, Trujillo M, Estrada R. Prospective evaluation of the macrolide antibiotic dirithromycin for the treatment of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 269-73.
- Laine L, Estrada R Trujillo M, Emami S. Randomized comparison of ranitidine bismuth citrate based triple therapies for Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1997; 12: 2213-5.
- Catalano F, Catanzaro R, Bentivegna C, Brogna A, Condorrel G, Cipolla R. Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori and healing of duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1997; 12: 59-62.
- European Study Group of antibiotic susceptibility of H. pylori. Results of a multicenter European survey in 1991, of metronidazole resistance in H.pylori. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 108: 441-8.
- Graham D. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori. Implications for therapy. Gastroenterology 1998; 115: 1272-7.
- Pohle T, Stoll R, Kirchner T, et al. Eradication of Helicobacter pylori with lansoprazole, roxithromycin and metronidazole. An open pilot study. Aliment Pharmacol Ther 1998;12: 1273-8.
- Malizia T, Tejade M, Marchetti F, et al. Synergistic interactions of macrolides and proton-pump inhibitors against Helicobacter pylori: a comparative in vitro study. J Antimicrob Chemother 1998; 41: Suppl B: 29-35.
- Mc Colen AA, Mc Caren A, Klinkert G, et al. Ranitidine bismuth citrate: a novel anti ulcer agent with different physicochemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 241-50.
- Peitz U, Menegatti M, Vaira D, Malfertheiner P. The European Meeting on Helicobacter pylori. Therapeutic news from Lisbon. Gut 1998; 43(suppl 1): S66-S69.

Αλληλογραφία:

Γ. Κητής

Γ.Π.Ν. “ΤΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ”

57010 Εξοχή Θεσσαλονίκης

Corresponding author:

G. Kitis

G. Papanikolaou Hospital

57010 Exohi Thessaloniki

Πλαστική ευμεγέθων κοιλιοκηλών με τη χρήση λωρίδων ελεύθερου δερματικού αυτομοσχεύματος

Α. Τουμανίδης, Χ. Λαζαρίδης, Θ. Παυλίδης, Α. Σούπαρης,
Α. Πατσάς, Β. Παπαζιώγας, Θ. Παπαζιώγας

Β' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο “Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ”, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η δυσκολία ασφαλούς αποκατάστασης προβληματικών κοιλιοκηλών οδήγησε στην εφαρμογή διαφόρων εγχειρητικών μεθόδων. Η πλαστική με λωρίδες ελεύθερου δερματικού αυτομοσχεύματος αποτελεί απλή εναλλακτική λύση που δεν είναι ευρέως γνωστή. Σκοπός της εργασίας είναι η ανάλυση της εμπειρίας μας από την εφαρμογή της μεθόδου σε 17 ασθενείς. Οι περιπτώσεις μας αφορούσαν 8 ασθενείς με μεγάλες μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες και 9 ασθενείς με υποτροπιάζουσα βουβωνοκήλη ή ομφα-

λοκήλη. Μετά από κατάλληλη προετοιμασία του δέρματος παρασκευάσθηκε λωρίδα που χρησιμοποιήθηκε ως υλικό συρραφής για τη συμπλησίαση του χάσματος υπό τύπο συνεχούς ραφής και τοποθετήθηκε παροχέτευση κενού. Δεν σημειώθηκε καμία άμεση μετεγχειρητική επιπλοκή, ούτε υποτροπή της κήλης. Η χρησιμοποίηση δέρματος εξασφαλίζει πλαστική μεγάλης ελαστικότητας με ισχυρό και ευκόλως αφομοιούμενο βιολογικό υλικό.

Η αποκατάσταση των ευμεγέθων μετεγχειρητικών ή υποτροπιαζουσών κοιλιοκηλών συναντά τεχνικές δυσχέρειες, συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά υποτροπών και απασχολεί από μακρού τη Χειρουργική με την κατά καιρούς εφαρμογή διαφορετικών μεθόδων. Παρά τη σημειωθείσα πρόοδο η αναζήτηση κοινά αποδεκτής λύσης εξακολουθεί να δημιουργεί προβληματισμούς και διχογνωμίες ως προς την επιλογή της καλύτερης τεχνικής.

Η κακή ποιότητα των εξασθενημένων κοιλιακών τοιχωμάτων ή τα μεγάλα μυοαπονευρωτικά ελλείματα δυσκολεύουν τη χωρίς τάση συμπλησίαση και ασφαλή συρραφή. Για τον σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί ως ενισχυτικά μοσχεύματα, είτε βιολογικά υλικά (σκληρά μήνιγγα, δέρμα, πλατεία περιτονία), είτε “αδρανή” συνθετικά προθέματα τελευταίως (polypropylene, mersilene, teflon, expended polytetrafluoroethylene mesh) ή μεταλλικά πλέγματα παλαιότερα (βιτάλιο, ταντάλιο, ανοξείδωτος χάλυβας)¹⁻⁷.

Η εφαρμογή βιολογικών αυτομοσχευμάτων κυρίως, αλλά και αλλομοσχευμάτων ή ξενομο-

σχευμάτων φαίνεται, ότι υπερτερεί σε θεωρητική τουλάχιστον βάση λόγω της προκαλούμενης μικρότερης αντίδρασης, της λιγότερης επιμόλυνσης και καλύτερης αφομοίωσης του μοσχεύματος. Το δέρμα χρησιμοποιήθηκε ως ελεύθερο μόσχευμα ολικού ή μερικού πάχους, ή ως κρημνός μαζί με το υποδόριο λίπος^{1,4,8-11}.

Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται η εμπειρία μας από την εφαρμογή μιας ιδιαίτερης και ολιγότερο ευρέως γνωστής μεθόδου χρησιμοποίησης λωρίδας αυτόλογου δέρματος για την αποτελεσματική αντιμετώπιση μεγάλων κοιλιοκηλών. Η τεχνική μας περιγράφεται για πρώτη φορά στην ελληνική βιβλιογραφία.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τη χρονική περίοδο 1982 έως 1996 η περιγραφόμενη τεχνική εφαρμόσθηκε στην Κλινική μας συνολικά σε 17 ασθενείς με μεγάλες μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες, καθώς και προβληματικές υποτροπές ομφαλοκήλης ή βουβωνοκήλης. Τους ασθενείς μας αποτελούσαν 9 άνδρες και 8 γυναίκες ηλικίας από 56 έως 78 ετών (μ.ο. 68±7 έτη). Τους 8 ασθενείς με μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες αποτελούσαν 2 περιπτώσεις

τομής δεξιάς υποπλεύριας Kocher και μία περίπτωση τομής δεξιάς παράμεστρης διορθικής για επειβάσεις επί των χοληφόρων, 4 περιπτώσεις μέσης υπομφάλιας τομής για γυναικολογικές επειβάσεις, καθώς και μία περίπτωση μέσης υπερυπομφάλιας τομής για αλειστή κάκωση κοιλίας. Τους 9 ασθενείς με υποτροπιάζουσες κήλες αποτελούσαν 5 περιπτώσεις βουβωνοκήλης (3 περιπτώσεις δεύτερης υποτροπής και 2 περιπτώσεις τρίτης υποτροπής) και 4 περιπτώσεις ομφαλοκήλης (2 περιπτώσεις δεύτερης υποτροπής και 2 περιπτώσεις τρίτης υποτροπής).

Όλοι οι ασθενείς μας χειρουργήθηκαν με γενική αναισθησία, εκτός από 3 περιπτώσεις ασθενών με υποτροπιάζουσα βουβωνοκήλη που υποβλήθηκαν σε επισκληρίδιο αναισθησία.

Εγχειρητική τεχνική

Εκτελείται απρακτοειδής τομή επί της παλαιάς ουλής και λήψη του τεμαχίου δέρματος που θα χρησιμοποιηθεί για την πλαστική (Εικ. 1). Τα κοιλιακά τοιχώματα και ο κηλικός σάκκος παρασκευάζονται κατά τον συνήθη τρόπο και προετοιμάζεται το έδαφος για την πλαστική. Το τεμάχιο του δέρματος εμβαπτίζεται για λίγα δευτερόλεπτα σε φυσιολογικό ορόθερμο κρασίας 90 βαθμών Κελσίου και ακολουθεί ειδική επεξεργασία του σε κατάλληλη ξύλινη βάση. Η επεξεργασία περιλαμβάνει την απόξεση και αφαίρεση της επιδερμίδας με τη χρήση μαχαιριδίου, καθώς και την αφαίρεση του υποδορίου λιπώδους ιστού με τη χρήση ψαλιδίου παρασκευής. Ακολουθεί η κοπή του δέρματος για την παρασκευή λωρίδας πλάτους 12 mm περίπου και μήκους που πρέπει να υπερβαίνει το διπλάσιο της κάθετης διαμέτρου του εύρους της κήλης του στομίου (Εικ. 2). Η προς χρησιμοποίηση λωρίδα δέρματος φαίνεται στην εικόνα 3. Κατόπιν διενεργείται η πλαστική των τοιχωμάτων υπό τύπο συνεχούς ραφής με την χρήση, αντί δάμματος, της λωρίδας του δέρματος ως υλικού συρραφής που διαπερνάται διαμέσου των τοιχωμάτων από οπή που δημιουργείται με τη βοήθεια μικρής αιμοστατικής λαβίδας. Η οπή από την οποία διαπερνάται η λωρίδα συρραφής ευρίσκεται σε απόσταση 2 cm από τα χειλή του στομίου της κήλης, ενώ το μήκος του βήματος της συρραφής είναι 2-2,5 cm περίπου (Εικ. 4). Το αρχικό και τελικό άκρο της λωρίδας στηρίζεται στο τοίχωμα με μεμονωμένες ραφές απορροφήσιμου δάμματος 2-0 από πολυγλυκολικό οξύ. Οι στηρικτικές αυτές ραφές τοποθετούνται και ενδιαμέσως βίμια παρά βίμια σε όλο το μήκος της



Εικ. 1. Λήψη τεμαχίου δέρματος.



Εικ. 2. Παρασκευή λωρίδας δέρματος.



Εικ. 3. Η προς χρησιμοποίηση λωρίδα δέρματος.

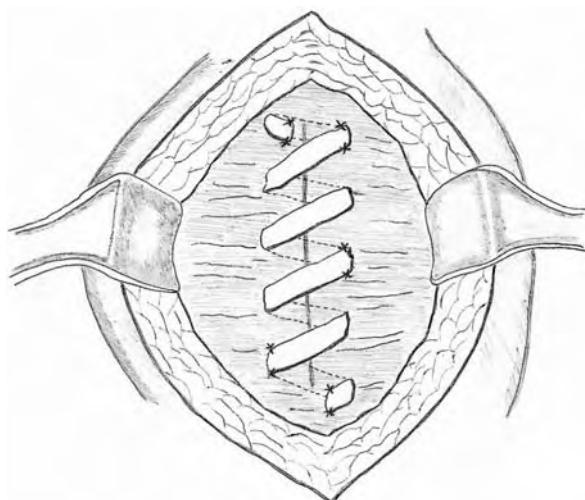


Εικ. 4. Οπή από την οποία διαπερνάται η λωρίδα συρραφής.

συρραφής (Εικ. 5). Μετά από επιμελή αιμόσταση τοποθετείται παροχέτευση κενού και το τραύμα συγκλείται.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η περιγραφείσα μέθοδος ακολουθήθηκε και στις 17 περιπτώσεις χωρίς να ανακύψουν ιδιαίτερα προ-



Εικ. 5. Στηρικτικές ραφές σε όλο το μήκος της συρράφης.

βλήματα εφαρμογής. Ιδιαιτέρως τονίζεται η μεγάλη ελαστικότητα του τοιχώματος που διαπιστώθηκε αμέσως μετά την πλαστική. Η μετεγχειρητική πορεία υπήρξε ομαλή χωρίς να σημειωθεί καμία επιπλοκή, ούτε θάνατος. Η παροχέτευση διατηρήθηκε κατά μέσο όρο για 7 ημέρες περίπου και αφαιρέθηκε μετά την πλήρη διακοπή της παρατηρούμενης ορώδους κιτρινωπής έκκρισης.

Από την απώτερη παρακολούθηση των ασθενών (ανά 6 μήνες και για συνολικό διάστημα 2 ετών μετά την εγχείρηση) δεν διαπιστώθηκε υποτροπή της κήλης, ούτε κάποια άλλη ενόχληση ή επακόλουθο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χειρουργική αντιμετώπιση των μεγάλων μετεγχειρητικών ή υποτροπιαζουσών κοιλιοκηλών καθίσταται προβληματική ιδιαιτέρως στις περιπτώσεις, όπου η χωρίς τάση σύγκλειση του τοιχωματικού ελλείματος με την κοινητοποίηση μόνο των πέριξ ιστών ή επί απουσίας ισχυρών ιστών εμφανίζεται εξαιρετικά δυσχερής και το ποσοστό υποτροπής είναι αρκετά υψηλό¹². Επιπροσθέτως η πιθανότητα της ανάπτυξης αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης και των καταστρεπτικών συστηματικών επακολούθων του συνδρόμου των κοιλιακών διαμερισμάτων δημιουργεί κινδύνους για τη ζωή των ασθενών αυτών κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Σήμερα με την ευρεία χοήση των άριστων προσθετικών υλικών που διαθέτουμε τα προβλήματα αυτά μπορούν να αντιμετωπισθούν με επιτυχία. Η μέθοδος όμως που εφαρμόσαμε μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση, γιατί προσδίδει μεγάλη ελαστικότητα στην πλαστική, περιορίζει την τάση και ε-

λαχιστοποιεί τις δυσάρεστες επιπτώσεις.

Η μικρή αντίδραση που προκαλείται από τα βιολογικά υλικά και η εύκολη αφομοίωσή τους προσδίδει σε αυτά σε σχέση με τα συνθετικά συγκριτικά πλεονεκτήματα^{8,11}. Το δέρμα είναι όχι μόνο ευκόλως διαθέσιμο, αλλά η χρησιμοποίηση αυτόλογου μισχεύματος παρέχει καλύτερα αποτελέσματα, γιατί επιτυγχάνεται γρηγορότερα η επαναγγείωση, εξασφαλίζεται περισσότερη ελαστικότητα και ανθεκτικότητα, ενώ παράλληλα εμφανίζει μεγαλύτερη αντίσταση στη φλεγμονή και μεταβάλλεται σύντομα σε ζώντα ισχυρό συνδετικό ιστο^{8,13-15}.

Το χόριο μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από αφθονία κυττάρων ελαστικού και ινώδους ιστού, καθώς και από πλούσιο δίκτυο μικρών αιμοφόρων αγγείων. Η δομή αυτή του χορίου, περισσότερο από την πλατεία περιτονία, ευνοεί τη γρήγορη ανάπτυξη τριχοειδών και ινοβλαστών μετά την εμφύτευση. Η διάσπαση του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου του δέρματος ενίστε, καθώς και η άσηπη φλεγμονώδης αντίδραση οδηγεί σε ορώδη συλλογή. Η τοποθέτηση κλειστής παροχέτευσης κενού, όπως εφαρμόσθηκε σε όλες τις περιπτώσεις μας, διατηρεί στεγνή την περιοχή της πλαστικής και βοηθάει στην έγκαιρη επικόλληση του υπεροχειμένου υποδορίου μετά της ισχυρότητας απονεύρωσης.

Η εμβάπτιση του μισχεύματος σε νερό υψηλής θερμοκρασίας και η απόξεση της επιδερμίδας με μαχαιρίδιο έχει ως σκοπό την καταστροφή των επιθηλιακών στοιχείων του δέρματος και την αποφυγή δημιουργίας δερμοειδών κύστεων, η οποία αναφέρεται περισσότερο θεωρητικώς, ως πιθανή επιπλοκή της τοποθέτησης δερματικού μισχεύματος⁸. Στο υλικό μας δεν παρατηρήθηκε σε κανένα ασθενή η ανάπτυξη κύστεων.

Ιστολογικές παρατηρήσεις σε νεκροτομικά ευθύμιατα θανόντων από άλλη αιτία έδειξαν, ότι το δερματικό μόσχευμα αποτελείται από ελαστικές και κολλαγόνες ίνες, ινοβλάστες, μακροφάγα κύτταρα, καθώς και πλούσιο δίκτυο τριχοειδών, χωρίς την παρουσία κυστικών σχηματισμών^{8,16}.

Συμπερασματικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι, η χρησιμοποίηση λωρίδων δέρματος στην πλαστική αποκατάσταση προβληματικών κοιλιοκηλών προσφέρει καλής ποιότητας βιολογικό υλικό, είναι τεχνική απλή και ευκόλως εφαρμόσιμη, αδάπανη και συνοδεύεται από πολύ καλά αποτελέσματα.

ABSTRACT

Toumanidis A, Lazaridis C, Pavlidis T, Souparis A, Patsas A, Papaziogas B, Papaziogas T. Repair

of large incisional or recurrent abdominal hernias with the use of tabs of free autologous skin graft. *Hell Iatr*, 2000, 66: 386-389.

The difficulties in the safe management of large ventral hernias and the subsequent high recurrence rate has resulted in the application of different reconstruction methods inquiring the most effective. The use of tabs of free dermal autograft is a simple alternative not widely known. This method in 17 patients including 8 cases of large ventral incisional hernia, and 9 cases of recurrent inguinal or umbilical hernia has been performed. Following appropriate preparation of skin graft by tab creation used as continuous suture material, the approximation of the wall defect has been achieved. A vacuum drainage system was placed and left in site for one week period. The outcome was satisfactory without any postoperative complication, or long term recurrence. In conclusion, the described technique is safe, reproducible, offering an easily absorbable biological mesh, and ensuring desirable flexibility and good tolerance.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Iωάννοβιτς Ι.* Η χειρουργική θεραπεία της κοιλιοκήλης δι' ελευθέρας μεταμοσχεύσεως αυτολόγου χορίου δέρματος. *Πρακτικά 8ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Χειρουργικής*, Αθήνα, 1972: 826-9.
2. *Κασιούμης Δ, Κούφας Ι, Σέμογλου Χ, Τούμποντας Μ.* Τεχνική και μέσα ενισχύσεως των τουχωμάτων επί μετεγχειρητικών κοιλιοκηλών. *Πρακτικά 8ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Χειρουργικής*, Αθήνα, 1972: 772-6.
3. *Γαλάνης Ν, Παπαξιώγας Θ, Γιακουστίδης Ε, Καρδονάρης Δ, Ατματζίδης Κ, Μαχοής Γ.* Η ημετέρα πείρα εκ της χειρουργικής αντιμετωπίσεως 246 μετεγχειρητικών κοιλιοκηλών. *Πρακτικά 8ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Χειρουργικής*, Αθήνα, 1972: 935-9.
4. *Πανιλίδης Θ, Γρηγοριάδης Π, Δάνος Σ, Γιανόπουλος Α, Κούβελας Α.* Συγκριτικά αποτελέσματα από 106 πλαστικές μετεγχειρητικών ή υποτροπιαζουσών κοιλιοκηλών. *Ελλην Ιατρ* 1990, 56: 247-50.
5. *Validare J, Imbaud P, Dutet D, Duron JJ.* Large abdominal incisional hernias. Repair by fascial approximation reinforced by a stainless steel mesh. *Br J Surg* 1986, 73: 8-9.
6. *Liakakos T, Karanikas I, Panagiotidis H, Dendrinos S.* Use of Marlex mesh in the repair of recurrent incisional hernia. *Br J Surg* 1994, 81: 248-9.
7. *Bauer J, Salky B, Gelernt I, Kreel I.* Repair of large abdominal defects with expanded polytetrafluoroethylene (PTFE). *Ann Surg* 1987, 206: 765-9.
8. *Κούβελας Α.* Η δια δέρματος πλαστική εις την αποκατάστασιν των μετεγχειρητικών κοιλιοκηλών. *Θεσσαλονίκη, Αριστοτελείο Πανεπιστήμιο*, 1973. Διατριβή επί διδακτορία.
9. *Hagstrom P, Nylen B.* Repair of incisional hernias and defects in the anterior abdominal wall using dermal grafts. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1976, 10: 157-8.
10. *Dioguardi D, Pascone M.* Dermal-fat flaps in the treatment of large post-incisional hernias (Cross-over flap technique). *Scand J Plast Reconstr Surg* 1986, 20: 115-7.
11. *Griffiths RW, Shakespeare PG.* Human dermal collagen allografts: a three year histological study. *Br J Plast Surg* 1982, 35: 519-23.
12. *Smith R.* General aids to repair-anjuncts to repair. The use of adjuncts in hernia repair: basic principles 1978: 710-28.
13. *Nartisoff TV, Brehnev VP.* Autodermoplasty in postoperative hernias. *Vestn Khir Im* 1991, 146: 40-2.
14. *Kochnev OS, Kurbanov GB, Birialtsev VN.* Auto-dermal monophilic plastic surgery of ventral hernia. *Khirurgija* 1991, 9: 113-21.
15. *Charetton B, Landen S, Bardaxoglou E.* Lacing technique using dermal autografts for the management of large incisional hernias. *Acta Chir Belg* 1994, 94: 291-4.
16. *Janof N.* Termicheskaja obrabotka autodermalisch implantatov. *Vestn Khir Im* 1975, 114: 90-1.

Αλληλογραφία:

- Θ. Παυλίδης
Αχ. Σαμοθράκη 23
54 248 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

- Th. Pavlides
23 Ach. Samothraki Str.
54 248 Thessaloniki
Greece

Η χρήση του κρημνού *Martius* στη χειρουργική του γυναικείου κόλπου*

Δ. Ραδόπουλος, Μ. Παπαθανασίου, Ν. Κονδελίδης, Κ. Καλύβας

Κλινική Ουροποιητικών Οργάνων ΑΠΘ, Νοσοκομείο “Γ. Γεννηματάς”, Θεσσαλονίκη.

Περιληψη. Η ανατομική βλάβη της ουρήθρας και η εξ αυτής ακράτεια των ούρων που προκύπτουν από τραυματικές κακώσεις, ποικίλλει από ένα μικρό ουρηθροκολπικό συρίγγιο μέχρι την πλήρη καταστροφή της, όπως και του αυχένα ή του τριγώνου της κύστης. Σκοπός της χειρουργικής αποκατάστασης είναι η δημιουργία μιας εγκρατούς νέας ουρήθρας, με ικανό μήκος, που θα επιτρέπει την ελεύθερη έξοδο των ούρων, μακριά από τον κόλπο. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση τοπικών κολπικών κρημνών ή και με την παρεμβολή υγιών παρακείμενων ιστών, που ενισχύ-

ουν την επούλωση και αυξάνουν τα ποσοστά επιτυχούς αντιμετώπισης. Τα αποτελέσματα από τη διακολπική αποκατάσταση της ακεραιότητας της ουρήθρας και της κύστης, σε 8 γυναίκες με τραυματικής αιτιολογίας ακράτεια των ούρων, ηλικίας 19-49 χρόνων (μέση ηλικία 36 χρόνια), που αντιμετωπίστηκαν στη διάρκεια των τελευταίων 6 χρόνων (Σεπτέμβριος 1995-Μάιος 2000), παρουσιάζονται με την εργασία αυτή. Η αποκατάσταση έγινε με τη χρήση τοπικών κολπικών κρημνών, μεταξύ των οποίων παρενεβλήθη ο λιπώδης κρημνός του *Martius*.

Η ακράτεια των ούρων που οφείλεται σε ανατομική βλάβη της ουρήθρας, λόγω τραυματικής αιτιολογίας απώλειας ιστών, αποτελεί συνήθως επιπλοκή γυναικολογικών ή ουρολογικών εγχειρήσεων και σπανιότερα κακώσεων της περιοχής της λεκάνης. Η παρουσία ουρηθροκολπικών ή κυστεοκολπικών συριγγών είναι τα συνηθέστερα αίτια, που προκαλούν την απώλεια ούρων από ή και από τον κόλπο κατά τη διάρκεια της ούρησης μόνο ή και τη συνεχή διαβροχή της γυναίκας, γεγονός που αποδίδεται στην ακεραιότητα ή μη του αυχένα της κύστης και της πλησίον αυτού μοίρας της ουρήθρας. Μερικές φορές τα τραύματα της λεκάνης, που προκαλούν κατάγματα των οστών της, μπορεί να συνοδεύονται και από κάκωση της ουρήθρας ή του αυχένα της κύστης, που μπορεί να οδηγήσουν σε ακράτεια των ούρων¹⁻³.

Η αντιμετώπιση τέτοιων καταστάσεων αποτελεί μία ευχάριστη χειρουργική πρόκληση, που αποσκοπεί στη δημιουργία μιας εγκρατούς και ικανού μήκους ουρήθρας, που επιτρέπει την ελεύθερη ού-

ρηση, έξω και μακριά από τον κόλπο, ή μιας στεγανής κύστης, που συγκρατεί επαρκώς τα ούρα, στα μεσοδιαστήματα της ούρησης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μία μόνο εγχειρηση, με διακολπική προσπέλαση¹ και η εφαρμογή του λιπώδους κρημνού, που παρασκευάζεται από το ένα ή το άλλο μεγάλο χειλός του αιδοίου και είναι γνωστός με το όνομα του *Martius*, που πρώτος τον περιέγραψε⁴, προσφέρει ένα πολύτιμο υλικό στην ανατομική αποκατάσταση της ουρήθρας^{5,6}. Με την εργασία αυτή παρουσιάζουμε την εμπειρία μας από τη χρήση και εφαρμογή του κρημνού *Martius*, σε ανάλογες περιπτώσεις χειρουργικής αποκατάστασης του γυναικείου κόλπου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη διάρκεια των τελευταίων 6 χρόνων (Σεπτέμβριος 1995-Απρίλιος 2000), 8 γυναίκες με ακράτεια των ούρων, ηλικίας 19-49 χρόνων (μέσος όρος 36 χρόνια), υποβλήθηκαν σε διακολπική αποκατάσταση της ακεραιότητας της ουρήθρας και της κύστης, με τη χρήση λιπώδους κρημνού προερχόμενου από το μεγάλο χειλός του αιδοίου (κρημνός *Martius*). Η α-

*Ανακοινώθηκε στην Ουρολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος (22-5-2000)

κράτεια οφείλονταν στην παρουσία ιατρογενούς ουρηθροκολπικού (4 γυναίκες-1η ομάδα) ή κυστεοκολπικού συριγγίου (3 γυναίκες-2η ομάδα), και σε βλάβη του σφιγκτηριακού μηχανισμού της ουρήθρας, απότοκο βαρειάς κάκωσης των οστών της λεκάνης, συνεπεία τροχαίου αυτοχίματος, στη νεαρότερη ασθενή μας (3η ομάδα). Η δημιουργία του συριγγίου προήλθε από την προσπάθεια αφαιρέσης κύστεων του πρόσθιου τοιχώματος του κόλπου στις γυναίκες της πρώτης ομάδας, όπως και από την προσπάθεια αφαιρέσης εκκολπώματος της ουρήθρας ή την πρόσθια κολπορραφή, για την αντιμετώπιση ακράτειας από προσπάθεια ή τον εργάση διακολπικό τοκετό, αντίστοιχα στις γυναίκες της δεύτερης ομάδας (Πίν. 1). Οι δύο πρώτες από τις γυναίκες της δεύτερης ομάδας είχαν υποβληθεί σε ανεπιτυχή άμεση αντιμετώπιση με διακολπική προσπέλαση. Το κυστεοκολπικό συρίγγιο εντοπίζονταν στην περιοχή του κυστικού τριγώνου, πλησίον του αυχένα της κύστης, μακριά από τα ουρητηριακά στόμα.

Η διακολπική αποκατάσταση της ουρήθρας και του κόλπου έγινε με ραχιαία αναισθησία σε όλες τις γυναίκες, πλήρη της νεαρότερης, που υποβλήθηκε σε γενική νάρκωση. Μετά την τοποθέτηση της ασθενούς σε γυναικολογική θέση, με τη λεκάνη υπεροψωμένη, τη σχολαστική αντιστηψία του κόλπου και την εφαρμογή ουρηθρικού καθετήρα, η καθήλωση του μεγάλου χειλούς του αιδοίου στη μηροβούθωνική πτυχή, με δύο οδηγά ράμματα σε κάθε πλευρά, όπως και η τοποθέτηση αγκύστρου-διαστολέα στο οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου, διευκόλυναν την προσπέλαση. Μετά την παρασκευή, την ευρεία κινητοποίηση και τη νεαροποίηση των χειλέων του συριγγίου, αναπτύσσονταν τριγωνικός ή τραπεζοειδούς σχήματος κρημνός, στο βλεννογόνο του πρόσθιου τοιχώματος του κόλπου, με τη κορυφή του αντίστοιχα προς το συρίγγιο και τη βάση του, στην περιοχή του πρόσθιου θόλου του κόλπου, πολύ κοντά στον τράχηλο της μήτρας. Ακολούθουν η εγκάρδια συρραφή του συριγγίου, με την εφαρμογή συνεχούς περαστής ραφής, που επικαλύπτονταν από δεύτερο στρώμα, τον παρακαμένου συνδετικού ιστού. Στη συνέχεια αναπτύχθηκε σε όλες τις περιπτώσεις ο λιπώδης κρημνός του Martius, μετά από επικήκη τομή στο δέρμα του δεξιού (3 γυναίκες) ή του αριστερού μεγάλου χειλούς του αιδοίου (2 γυναίκες). Η κορυφή του κρημνού αντιστοιχούσε στο πρόσθιο και η βάση του στο οπίσθιο άκρο του χειλούς, δύπο και εισέρχεται η κύρια αιμάτωσή του, που προέρχεται από την αιδιοική αρτηρία. Ο κρημνός αυτός μεταφέρθηκε στη θέση του συριγγίου, μέσω υποβλεννογονίου σήραγγας, που εύκολα αναπτύχθηκε στο πλάγιο τοίχωμα του κόλπου και καθηλώθηκε με διακεκομένες ραφές, πάνω από αυτό (Εικ. 1-3). Η αποκατάσταση του χειρουργικού τραύματος ολοιληρώθηκε με τη συρραφή του βλεννογόνου του κόλπου, αφού ο τριγωνικός κρημνός του βλεννογόνου του, μεταφέρθηκε προς τα πρόσω πάνω από την πλαστική αποκατάσταση της ουρήθρας⁴.

Πίνακας 1. Αίτια ακράτειας ούρων

1η ομάδα 4 γυναίκες	2η ομάδα 3 γυναίκες	3η ομάδα 1 νεαρή γυναίκα
Ουρηθροκολπικό συρίγγιο	Κυστεοκολπικό συρίγγιο	Βλάβη σφιγκτηριακού μηχανισμού
Ανεπιτυχής αφαίρεση κύστεως κόλπου	Ανεπιτυχής αφαίρεση εκκολπώματος ουρήθρας	Βαρειά κάκωση οστών λεκάνης

Στη νεαρότερη ασθενή μας με την τραυματική κάκωση του σφιγκτήρα, η οποία προκάλεσε και την προς τα άνω μετατόπιση και σύμφυνση της ουρήθρας, ο λιπώδης κρημνός αναπτύχθηκε για να επικαλύψει το νέο τμήμα της ουρήθρας που δημιουργήθηκε στη συνέχεια της υπάρχουσας, για την απόκτηση μεγαλύτερου μήκους και μεγαλύτερης ως εκ τούτου αντίστασης στην έξοδο των ούρων. Ο τρόπος αυτός είναι σύμφωνος με τη μέθοδο που προτείνει ο Hendren^{7,8} σε περιπτώσεις ακράτειας των μικρών κοριτσιών και στηρίζεται στη γνωστή αρχή της φυσικής, όπου η αντίσταση που προβάλλουν οι σωλήνες στη ροή των υγρών, αυξάνει όταν αυξάνει το μήκος τους και στενεύει το αυλός τους. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται ακόμη στη σκέψη και την αρχή που προσφέρει η εγχειρηση Young-Dees-Leadbetter, που ελαττώνει το εύρος και αυξάνει το μήκος της οπίσθιας ουρήθρας, σε περιπτώσεις ακράτειας των ούρων στα παιδιά⁹ ή και σε ενήλικες¹⁰. Η δημιουργία του νέου αυτού τμήματος της ουρήθρας, έγινε με το σχηματισμό μιάς ευρείας, επιμήκους λωρίδας του κόλπου, μεταξύ δύο παράλληλων τομών στο πρόσθιο τοίχωμά του, αμέσως έμπροσθεν του έξω στομίου της ουρήθρας και αφού τα χειλή της παρασκευαστήκαν και συρράφτηκαν πάνω από τον καθετήρα Foley (Εικ. 4). Στην ίδια ασθενή έγινε ταυτόχρονα και υπερηβική ανάρτηση του αυχένα της κύστης κατά τη μέθοδο Burch¹¹.

Επέκταση της ουρήθρας, μικρότερου όμως μήκους, που επίσης επικαλύφθηκε από λιπώδη κρημνό, έγινε και στη γυναίκα με το κυστεοκολπικό συρίγγιο, που προήλθε από την πρόσθια κολπορραφή. Επειδή όμως αποδείχτηκε ανεπαρκής για τον έλεγχο της ακράτειας των ούρων, η εγχειρηση συνδυάστηκε στη συνέχεια με πλαστική σε δεύτερο χρόνο κατά τη μέθοδο Marshall-Marchetti¹², που της προσέφερε πλήρη έλεγχο της ούρησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

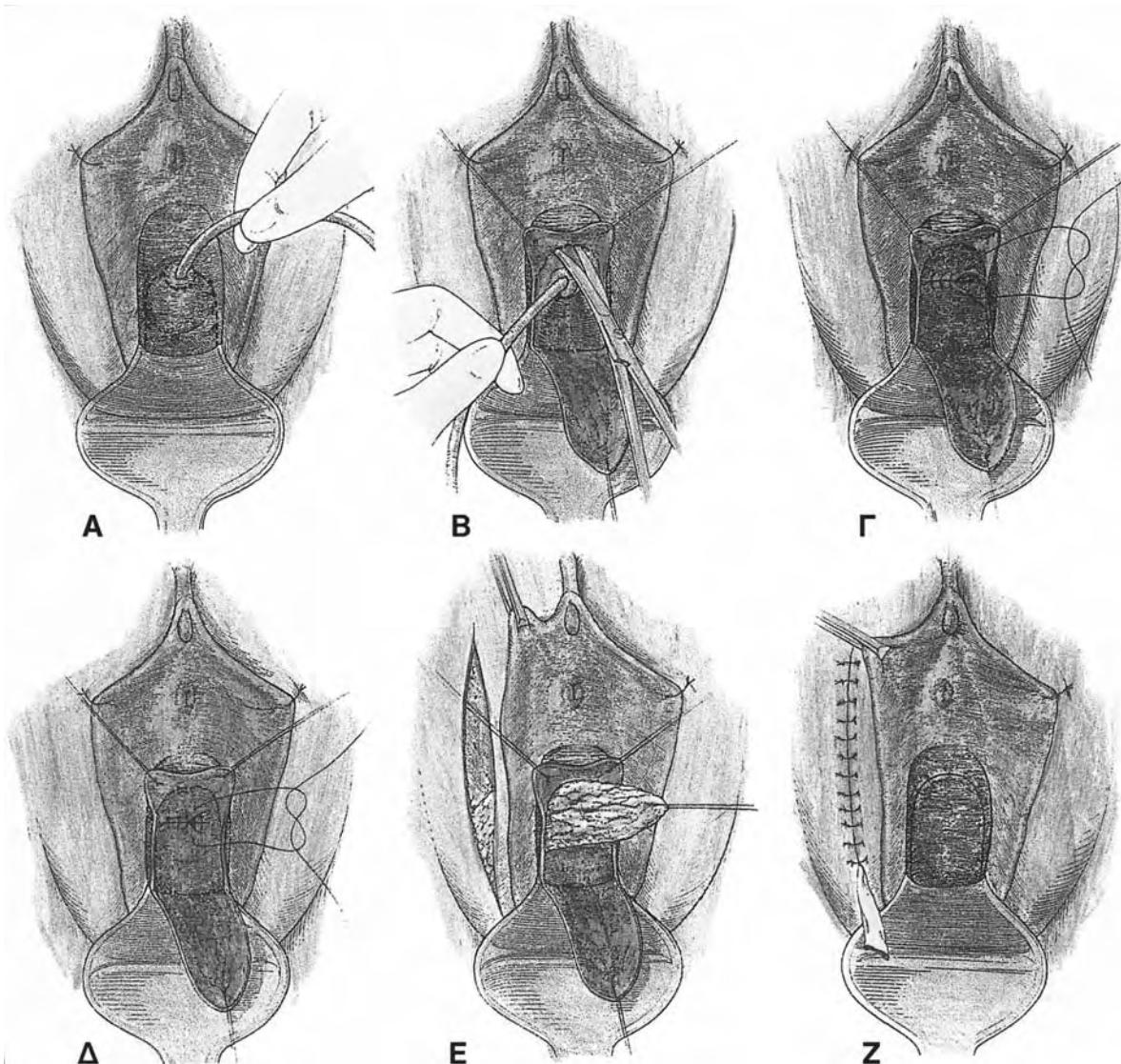
Σε όλες τις γυναίκες πλήρης αποκατάσταση της ακεραιότητας και της βατότητας της ουρήθρας, που προσέφερε πλήρη εγκράτεια και έλεγχο της ούρησης, που γίνεται από την ουρήθρα, χωρίς την απώλεια ούρων προς τον κόλπο. Δεν υπήρξε δηλαδή υποτροπή του συριγγίου και ο λιπώδης κρημνός του Martius, συνέβαλε αποτελεσματικά στην καλή επούλωση του τραύματος. Στη γυναίκα με το κυστεοκολπικό συρίγγιο, που προήλθε από την πρόσθια κολπορραφή, χρειάστηκε όπως έχει περιγραφεί, η ενίσχυση της αντίστασης της αποκατασταθείσας ουρήθρας, με υπερηβική ανάρτηση της κύστης κατά τη μέθοδο Marshall-Marchetti, όπως και η επί τριμηνού χορήγηση συ-

μπαθητικολυτικών φαρμάκων. Στη νεαρότερη ασθενή μας με την τραυματική κάκωση της ουρήθρας, που παρουσιάζει μικρό υπολειπόμενο ποσό ούρων, χρειάζεται η εφαρμογή περιοδικών διαστολών της ουρήθρας, για την αντιμετώπιση της βαθμιαία επιτεινόμενης δυσουρίας της, λόγω στενώματος στη θέση συνένωσης της παλαιάς με τη νέα ουρήθρα.

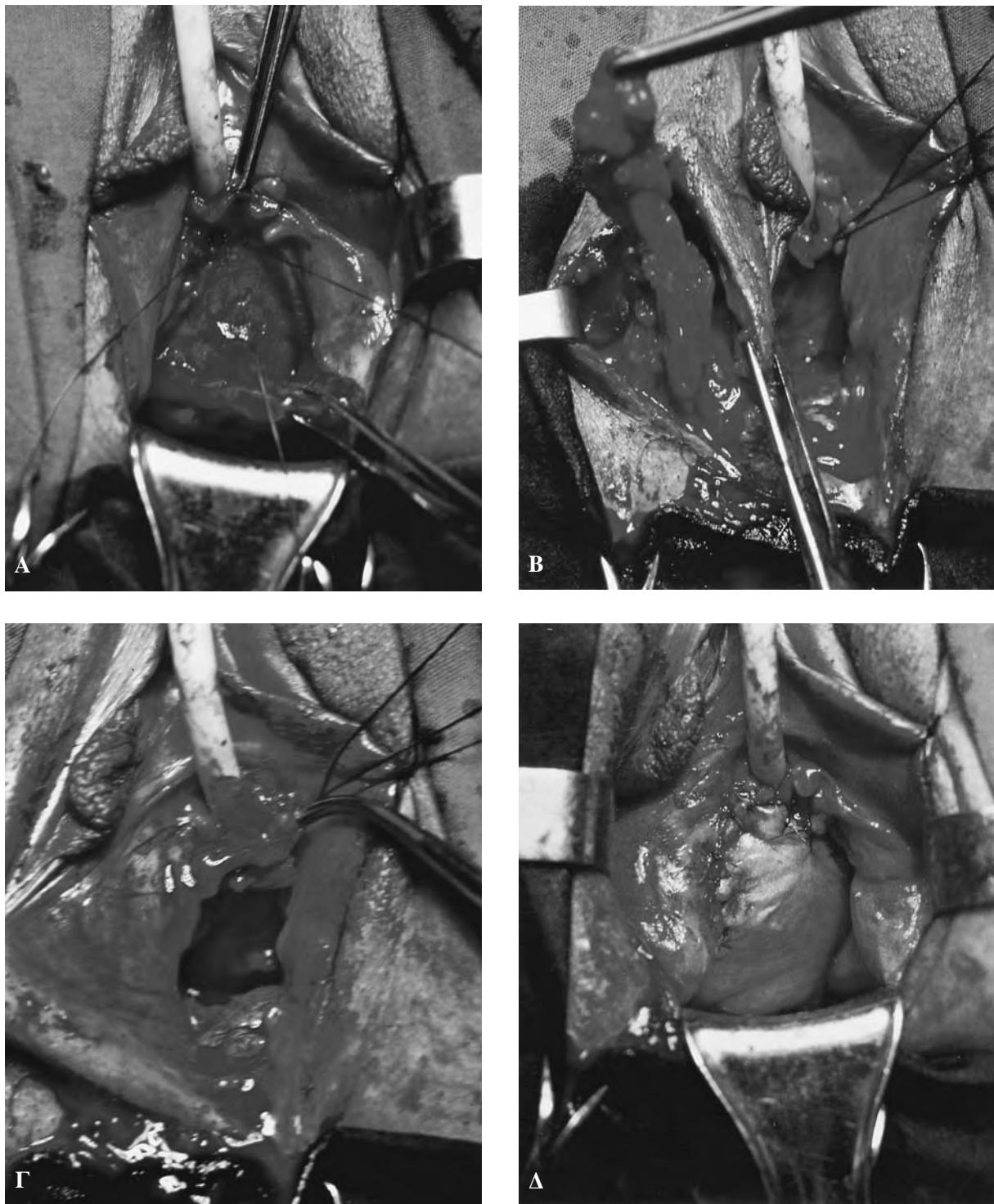
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς με ανατομική βλάβη της ουρήθρας

έχουν υποστεί στην πλειονότητά τους μία ή περισσότερες διακολπικές επεμβάσεις και έχουν ακράτεια των ούρων, που αντιμετωπίζεται δύσκολα. Το τοίχωμα του κόλπου είναι συχνά ουλώδες, με ινώσεις και ισχαιμικές αλλοιώσεις, γι' αυτό η καλή προεγχειρητική εξέταση πρέπει να προσδιορίσει την έκταση της ανατομικής βλάβης και να εκτιμήσει την κατάσταση των προσφερόμενων τοπικών ιστών, που θα χρησιμοποιηθούν στην αποκατάσταση². Ετσι αν και συχνά οι κρημνοί που αναπτύσσονται στο πρόσθιο τοίχωμα



Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση της εφαρμογής του λιπώδους κρημνού του Martius, στη διακολπική αποκατάσταση κυστοκολπικού συριγγίου. Στην εικόνα Α η χάραξη της τομής γύρω από το συρίγγιο και του τοιχωνικού κρημνού στο πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου. Η παρασκευή του συριγγίου (με τη βοήθεια καθετήρα Foley μέσα σ' αυτό) και η ενρεία κινητοποίηση του κολπικού τοιχώματος (Β). Η συρραφή του συριγγίου (Γ) και η επικάλυψη του με δεύτερο στρώμα, από τον παρακείμενο συνδετικό ιστό (Δ). Στην εικόνα Ε η παρασκευή του λιπώδη κρημνού και η μεταφορά του υποβλεννογονίως στην περιοχή της πλαστικής, όπου καθηλώνεται με φαρές και στην εικόνα Ζ, η τοποθέτηση παροχέτευσης και η αποκατάσταση του χειρουργικού τραύματος.



*Εικ. 2. Αποκατάσταση ουρηθροκολπικού συριγγίου, σε μία από τις ασθενείς μας. Μετά την παρασκευή, την ευρεία κινητοποίηση και τη νεαροποίηση των χειλέων του, το συρίγγιο συρράπτεται με συνεχή φαρή (Α). Στη ίδια εικόνα φαίνεται ο βλεννογονικός κορμινός, συγκρατούμενος από τη λαβίδα *Allis*, ενώ στην εικόνα Β, έχει παρασκευαστεί ο κορμινός *Martius*, από το λιπώδες υπόστρωμα των δεξιού μεγάλου χειλούς των αιδοίουν. Στην εικόνα Γ η επικάλυψη της πλαστικής με το λιπώδη κορμινό και στη Δ η αποκατάσταση του χειρουργικού τραύματος.*



Α



Β

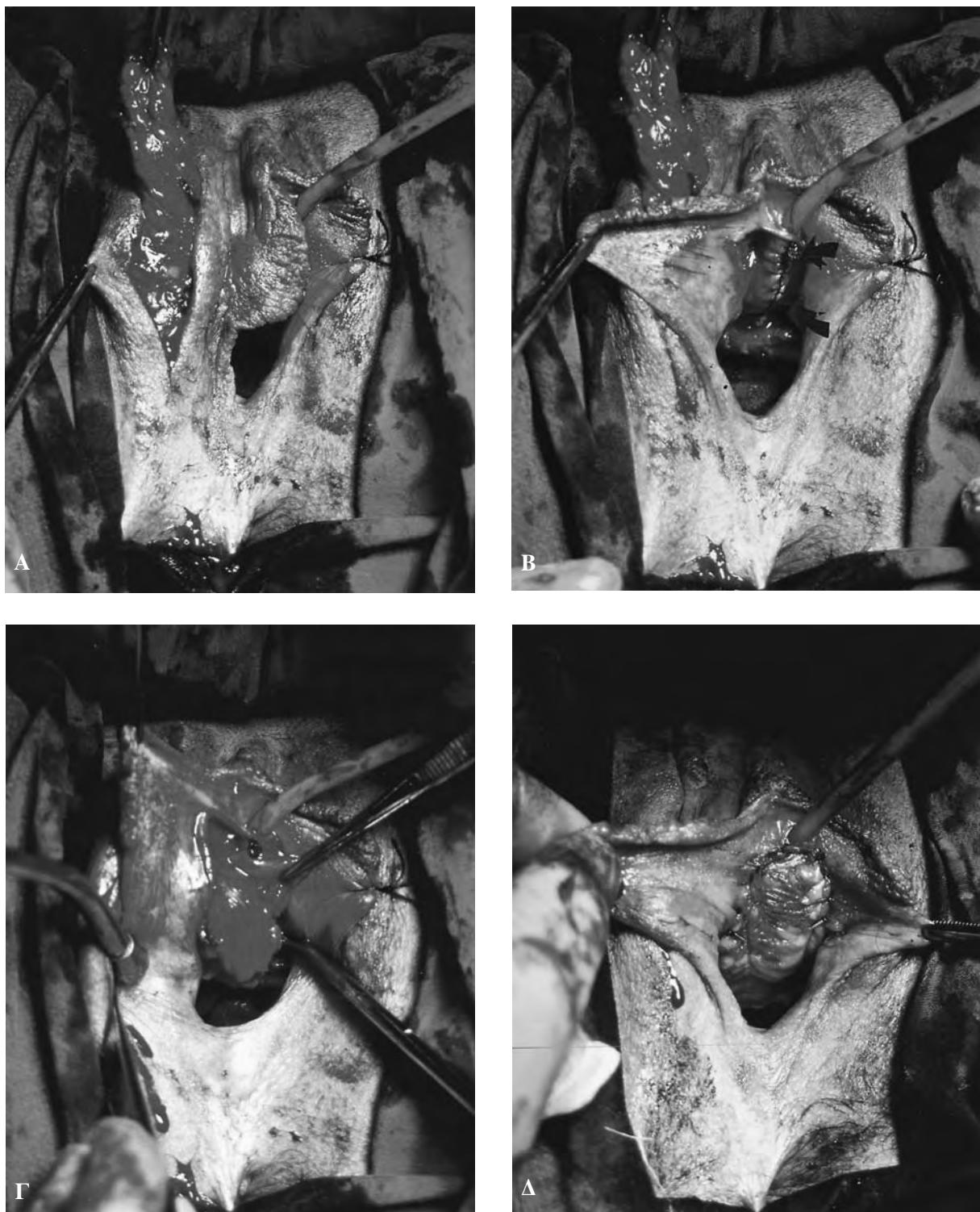


Γ



Δ

Εικ. 3. Διακολπική αποκατάσταση κυστεοκολπικού συριγγίου, η θέση του οποίου επισημαίνεται από την είσοδο της ανατομικής λαβίδας (Α). Στην εικόνα Β η παρασκευή του βλεννογόνου και η ευρεία κινητοποίηση των χειλέων του συριγγίου, που νεαροποιήθηκαν, με τη σύγχρονη ανάπτυξη του οπίσθιου βλεννογονικού κρημνού. Στο αριστερό μεγάλο χέλιος των αιδοίον παρασκευάζεται ο κρημνός του *Martius* (Γ), που έχει μεταφερθεί στη θέση της πλαστικής, επικαλύπτοντας το συρραφέν συρίγγιο (Δ). Στην ίδια εικόνα φαίνεται η παροχέτευση στο τραύμα, ενώ απομένει η συρραφή των βλεννογόνων στο πρόσθιο τοίχωμα των κόλπων.



Εικ. 4. Η παρασκευή λιπώδους κρημνού του *Martius* στο δεξιό μεγάλο χείλος του αιδοίου (Α), για την επικάλυψη της προς τα πρόσω πεπέτασης της ουρήθρας (βέλη), στη νεαρά ενήλικο με την τραυματική κάκωση της ουρήθρας (Β). Στην εικόνα Γ ο μετακινηθείς λιπώδης κρημνός επικαλύπτει την πλαστική και στη Δ, η αποκατάσταση του τραύματος, με την πρός τα πρόσω μετακίνηση και συρραφή του τραπεζοειδούς βλεννογονικού κρημνού.

του κόλπου μπορούν να επικαλύψουν επαρκώς την πλαστική αποκατάσταση της ουρηθρας ή της κύστης, πολλές φορές χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό άλλοι κρημνοί από το περίνεο ή τον ισχνό προσαγωγό μύ, το ορθό ή από το μεγάλο χειλος του αιδοίου^{8,13-15}. Οι χειρισμοί αυτοί ακολουθούν τις γενικές αρχές της χειρουργικής για την αποκατάσταση των συριγγίων γενικά, που θέλουν την καλή παρασκευή και κινητοποίηση των επικοινωνούντων οργάνων, την αφαίρεση των ουλωδών ιστών, με τη νεαροποίηση των χειλέων του συριγγίου και την τοποθέτηση και παρεμβολή υγιών ιστών, μεταξύ των διαχωριζομένων οργάνων¹⁶.

Ο κρημνός του Martius, που αποτελεί έναν λιπώδη κυρίως, αλλά και με αρκετά ινώδη στοιχεία κρημνό με πολλή καλή αγγείωση, έχει βρεί πολλαπλές εφαρμογές, αφ' όπου εφαρμόστηκε για πρώτη φορά^{4,17}. Ετσι έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση ουρηθροκολπικών και ορθοκολπικών συριγγίων, στην ανακατασκευή της καταστραφείσας ουρηθρας, σε στενώματα του κόλπου ή του ορθού και σε μεταακτινικά συρρίγια της κύστης ή του ορθού, με ποσοστά επιτυχίας πολύ κοντά στο 100% των περιπτώσεων¹⁸⁻²¹. Η κύρια αιμάτωσή του προέρχεται από την από την έσω αιδοϊκή αρτηρία, που καταλήγει στην οπίσθια αρτηρία του μεγάλου χειλούς και εισέρχεται στον κρημνό από το οπίσθιο άκρο του. Όμως μικρότεροι κλάδοι που προέρχονται από την έσω αιδοϊκή αρτηρία, εισέρχονται σ' αυτόν από το πρόσθιο άκρο του και έτσι μπορεί να κινητοποιείται το ίδιο εύκολα με ασφάλεια, στηριζόμενος στο οπίσθιο ή το πρόσθιο άκρο του, ανάλογα αν θέλουμε να τον εφαρμόσουμε στο οπίσθιο ή το πρόσθιο άκρο του κόλπου, αντίστοιχα¹⁷.

Η ανατομική αποκατάσταση της ουρηθρας, που επιτυγχάνεται με τη χρήση των κρημνών από το τοίχωμα του κόλπου μόνο ή και με την παρεμβολή παρακείμενων υγιών ιστών, που μεταφέρονται στην περιοχή, συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά, μέχρι 50% ακράτειας των ούρων, εκτός αν η συνολική διόρθωση συνοδεύεται και από μία από τις γνωστές μεθόδους που την αντιμετωπίζουν επιτυχώς^{2,22-24}. Η ειδική μορφή της εγχείρησης που θα επιλεγεί στη φάση αυτή, υπαγορεύεται από την εμπειρία και την εξειδίκευση του χειρουργού, όμως η διακολυτική ανάρτηση της κύστης και η καθήλωση της στην ηβική σύμφυση (pubovaginal sling) με μία από τις γνωστές μεθόδους, θεωρείται η λύση επιλογής^{1,17}. Για τους λόγους αυτούς, συνοδεύσαμε κι' εμείς μία από τις εγχειρήσεις μας, στη νεαροπότερη ασθενή με την κάκωση της ουρηθρας από τα καθάγματα της λεκά-

νης, με την ανάρτηση του αυχένα με τη μέθοδο Burch. Σε μία άλλη ασθενή που παρά τη στεγανότητα της κύστης, μετά την αποκατάσταση του κυστεοκολπικού συριγγίου, εξακολουθούσε να παρουσιάζει ακράτεια στην προσπάθεια, αυτό χρειάστηκε να γίνει επιτυχώς με την εφαρμογή σε δεύτερο χρόνο της εγχείρησης Marshall-Marchetti.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμπειρία μας από τη χρήση και εφαρμογή του κρημνού Martius, στη χειρουργική του γυναικείου κόλπου είναι περιορισμένη σε μικρό αριθμό περιπτώσεων. Οι 6 από αυτές είναι πρωτοπαθείς και μόνο δύο γυναίκες με κυστεοκολπικό συρίγγιο, είχαν υποβληθεί σε ανεπιτυχή άμεση διακολυτική αποκατάσταση. Δηλαδή οι περισσότερες δεν αφορούν τις δύσκολες εκείνες καταστάσεις των υποτροπών ή των συριγγίων που προκαλούνται από ακτινοβολία, όπου πολλοί συγγραφείς συνιστούν τη χρήση του εν λόγω κρημνού (Martius) ή άλλων υγιών ιστών. Ομως μπορούμε να πούμε ότι επειδή η προετοιμασία και η εφαρμογή του λιπώδους κρημνού είναι σχετικά εύκολη, διότι η θέση προέλευσης βρίσκεται πολύ κοντά στο χειρουργικό μας πεδίο και δεν δημιουργεί προβλήματα στην αισθητική εμφάνιση της περιοχής, πρέπει να τον χρησιμοποιούμε και σε πρωτοπαθείς περιπτώσεις. Διότι οι ασθενείς και το περιβάλλον τους ανησυχούν για την κατάσταση που υπάρχει, αλλά και για το αποτέλεσμα και ενδιαφέρονται και ερωτούν για το κατά πόσο θα είναι επιτυχές και η φροντίδα μας αποσκοπεί ακριβώς στο στόχο αυτό. Ετσι λοιπόν μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο κρημνός του Martius, που αποτελεί έναν καλά αγγειούμενο, ικανού πάχους κρημνό, είτε μόνος, είτε πολλές φορές με το υπεροχέμενο αυτού δέρμα του μεγάλου χειλούς του αιδοίου, προσφέρει ένα άριστο υλικό για την ασφαλή επούλωση, τραυματικών κακώ σεων του κόλπου, που φέρουν σε επικοινωνία την ουροδόχο κύστη με τον κόλπο και προκαλούν διάφορες μορφές ακράτειας στις πάσχοντες γυναίκες.

ABSTRACT

Radopoulos D, Papathanasiou M, Kondelides N, Kalivas K. The use of Martius flap in vaginal surgery. Hell Iatr, 2000, 66: 390-397.

The anatomic damage of the urethra and the consequent incontinence caused by traumatic injuries, ranges from a small urethrovaginal fistula to a total loss of the urethra, vesical neck or trigone. The goal of surgical reconstruction is to create a conti-

uent neourethra, of sufficient length, that permits the unobstructed passage of urine, outside the vagina. This can be accomplished by the use of local flaps, created on the vaginal wall or/and the interposition of healthy and well vascularized tissue from adjacent organs, that enforce the success rate. During the last 6 years (September 1995-May 2000) a small group of 8 women, 19-49 years old (average age 36 years) suffering from incontinence, due to traumatic damage of the urethra and bladder, underwent vaginal repair of the urethra and bladder to ensure integrity. The results of the reconstruction and the use of local vaginal flaps and the interposition of a pedicled labial flap (Martius flap) are presented.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blaivas JG and Heritz DM. Reconstruction of the damaged urethra. In Raz's S, Female Urology. Philadelphia. WB Saunders, 1996, chap 52, pp 584-97.
2. Blaivas JG. Treatment of female incontinence secondary to urethral damage or loss. Urol Clin N Am, 1991, 18: 355-63.
3. Versi E, Cardozo LD, Studd JWW, et al. Internal urinary sphincter in maintenance of female continence. Brit J Urol, 1986, 292: 166-70.
4. Martius H. Die operative Wiederherstellung der vollkommen fehlenden Harnrohre und des Schliessmuskels derselben. Zentralbl Gunak, 1928, 52: 480.
5. Webster GD, Sihelnik SA and Stone AR. Urethrovaginal fistula: A review of the surgical management. J Urol, 1984, 132: 460-6.
6. Leach GE. Urethrovaginal Fistula Repair with Martius labial Fat Pad Graft. Urol Clin N Am, 1991, 18: 409-13.
7. Hendren WH. Construction of female urethra from vaginal wall and a perineal flap. J Urol, 1980, 123: 657-63.
8. Hendren WH. Construction of a female urethra using the vaginal wall and a buttock flap: Experience with 40 cases. J Pediat Surg, 1998, 33: 180-7.
9. Leadbetter GW Jr. Surgical correction of total urinary incontinence. J Urol, 1964, 91: 261-6.
10. Barrett DM. Surgical Treatment of Male Incontinence. In JF Glenn's (ed), Urologic Surgery. Philadelphia, Lippincott Co, 1991, chap 68, pp 763-77.
11. Raz S, Little NA and Juma S. Female urology. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): Campbell's Urology, 6th ed, vol 3. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 2782-827.
12. Raz S, Maggio AL and Kaufman JJ. Why Marshall-Marchetti operation works... or does not. Urology, 1979, 14(2): 154-62.
13. Blaivas JG. Vaginal flap neourethra: An alternative to bladder flap urethral reconstruction. J Urol, 1989, 140: 1073-8.
14. Fleischmann J and Picha G. Abdominal approach for gracilis muscle imterposition and repair of recurrent vesicoavaginal fistula. J Urol, 1980, 140: 552-556.
15. Patil U, Waterhouse K and Laungani G: Management of 18 difficult vesicovaginal and urethrovaginal fistulas with a modified Ingleman-Sundberg and martius operations. J Urol, 1980, 123: 653-8.
16. Hohenfellner R. Commentary: management of vesicovaginal fistula. In Current Operative Urology, 2nd ed, Edited by ED Whithead and E Leiter. Philadelphia: Harper and Row, 1984, chap 76, p 981.
17. Stothers L, Chopra A and Raz S. Vesicovaginal Fistula. In S Raz's (ed), Female Urology. Philadelphia. Saunders WB, 2nd ed. 1996, chap 46, pp 490-506.
18. Margolis T, Elkins TE, Seffah J, et al. Full-thickness Martius grafts to preserve vaginal depth as an adjunct in the repair of large obstetric fistulas. Obstet gynecol, 1994, 84: 148-52.
19. Pinedo G and Phillips R. Labial fat pad grafts (modified Martius graft) in complex perianal fistulas. Ann R Coll Surg Engl, 1998, 80: 410-2.
20. Benchekroun A, Lachkar A, Alami M, et al. The Martius flap in the treatment of vesicovaginal fistulas. Report of 20 cases. Ann Urol (Paris), 1999, 33: 85-8.
21. Falandy L, Xie D, Liang Z, et al. Utilization of a pedicled labial flap, single or double face, for the management of post-obstetric urethral damage. J Gynecol Obstetr Biol Reprod (Paris), 1999, 28: 151-61.
22. O'Conor VJ Jr. Repair of vesicovaginal fistula with associated urethral loss. Surg Gynecol Obstet, 1978, 146: 250.
23. Goodwin WE and Scardino PT. Vesicovaginal and urethrovaginal fistulas: A summary of 25 years of experience. J Urol, 1980, 123: 370.
24. Tanagho EA. Bladder neck reconstruction for total urinary incontinence: 10 Years of experience. J Urol, 1981, 125: 321.

Αλληλογραφία:

Δ.Κ. Ραδόπουλος
Κεσανλή 1,
54636 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
D.K. Radopoulos
1 Kesanli Str.
54636 Thessaloniki
Greece

Επίδραση του εργασιακού περιβάλλοντος των νοσηλευτών στην εμφάνιση της επαγγελματικής εξουθένωσης

Ε. Αδαλή¹, Χρ. Λεμονίδου², Μ. Πριάμη², Χρ. Πλατή²

¹ Εφαρμογές Νοσηλευτικής ΤΕΙ Αθηνών

² Νοσηλευτική Πανεπιστημίου Αθηνών

Περιληψη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του επιπέδου της επαγγελματικής εξουθένωσης των νοσηλευτών που εργάζονται σε Δημόσια Νοσοκομεία των Αθηνών και συγκεκριμένα σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, Παθολογικά, και ΜΕΘ και η σχέση της επαγγελματικής εξουθένωσης με παράγοντες του εργασιακού περιβάλλοντος. Το δείγμα αποτέλεσαν 233 νοσηλευτές πέντε μεγάλων δημοσίων νοσοκομείων της Αττικής. Ως εργαλείο μέτρησης της επαγγελματικής εξουθένωσης χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο καταγραφής της επαγγελματικής εξουθένωσης των Maslach και Jackson ενώ η αξιολόγηση του εργασιακού περιβάλλοντος έγινε με την κλίμακα μέτρησης των Moos και Insel. Η επαγγελματική εξουθένωση των νοσηλευτών κυμάνθηκε σε μέτρια επίπεδα. Από τη στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκαν τα εξής: Οι νοσηλευτές που εργάζονταν στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, ανέφεραν στατιστικά σημαντικότερα επίπεδα συναισθηματικής εξάντλησης σε σύγκριση με τους νοσηλευτές των ΜΕΘ και των Παθολογικών τμημάτων. Κατά την ανάλυση των στοιχείων με τη μέθοδο της Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης, για τους νοσηλευτές των ΜΕΘ, η μικρή συναδελφική αλληλεγγύη ($p=0,000$), και ο ανεπαρκής έλεγχος ($p=0,005$) αποτελούν σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες για τη συναισθηματική εξάντληση. Η μικρή συμμετοχή των εργαζομένων ($p=0,001$) και ο ανε-

παρκής έλεγχος ($p=0,035$) είναι προβλεπτικοί παράγοντες για την αποπροσωποποίηση, ενώ η ηλικία ($p=0,015$), ο προσανατολισμός στο καθήκον ($p=0,001$) και ο έλεγχος ($p=0,032$) είναι σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες για τα προσωπικά επιτεύγματα. Οι νοσηλευτές των Παθολογικών τμημάτων αισθάνονται ότι συμμετέχουν λιγότερο ($p=0,014$), έχουν πολύ μεγάλο φόρτο εργασίας ($p=0,000$) και μικρή φυσική άνεση ($p=0,047$). Τα παραπάνω αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες για τη συναισθηματική εξάντληση. Ο μικρός προσανατολισμός στο καθήκον ($p=0,000$) είναι ο προβλεπτικός παράγων για την αποπροσωποποίηση ενώ η διάθεση αυξημένου χρόνου για άμεση νοσηλευτική φροντίδα ($p=0,001$) και η μεγάλη αυτονομία ($p=0,000$), αποτελούν τους προβλεπτικούς παράγοντες για τα προσωπικά επιτεύγματα. Στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, η μικρή συμμετοχή ($p=0,003$) ο αυξημένος φόρτος εργασίας ($p=0,006$) και η έλλειψη καινοτομιών ($p=0,010$) είναι οι προβλεπτικοί παράγοντες της συναισθηματικής εξάντλησης. Η αποπροσωποποίηση επηρεάζεται από την υποστήριξη του προϊσταμένου ($p=0,036$) και τα προσωπικά επιτεύγματα τόσο από την ηλικία ($p=0,006$) όσο και από τον προσανατολισμό στο καθήκον ($p=0,000$). Συμπεραίνεται ότι οι παράγοντες του εργασιακού περιβάλλοντος συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση της επαγγελματικής εξουθένωσης των νοσηλευτών.

Η επαγγελματική εξουθένωση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Επιδρά άμεσα στον εργαζόμενο με την εμφάνιση συμπτωμάτων, τόσο σε σωματικό όσο και σε συναισθηματικό επίπεδο. Οι νοσηλευ-

τές είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην επαγγελματική εξουθένωση, εξ αιτίας της στρεσσογόνου φύσης και των συναισθηματικών απαιτήσεων του νοσηλευτικού επαγγέλματος^{1,2}.

Η εμφάνισή του συνδρόμου συνδέεται με την επιδείνωση των σχέσεων του εργαζομένου τόσο στον χώρο εργασίας με τους ασθενείς και τους συνεργάτες, αλλά και στην οικογένεια και στον κοινωνικό περίγυρο^{3,4,5}. Επίσης, σημειώνεται αποτελεί η σχέση επαγγελματικής εξουθένωσης με τις συχνές απουσίες των νοσηλευτών από την εργασία τους⁶, αλλά και η απομάκρυνση από το νοσηλευτικό επάγγελμα⁷. Τέλος, στην περιπτωση εμφάνισης επαγγελματικής εξουθένωσης, η ποιότητα της φροντίδας υγείας των ασθενών είναι χαμηλή^{8,9,11}.

Δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία μεταξύ των ερευνητών στο κατά πόσο διαφέρουν οι περιοχές των νοσηλευτικών ειδικοτήτων ως προς τις συνθήκες οι οποίες διαμορφώνουν τους στρεσσογόνους παράγοντες ή εάν οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα επαγγελματικής εξουθένωσης. Τα επίπεδα επαγγελματικής εξουθένωσης συνήθως αποδίδονται στα προβλήματα του εργασιακού περιβάλλοντος, στα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, στον τύπο, στη συχνότητα ή στη σοβαρότητα των στρεσσογόνων παραγόντων, στις δεξιότητες αντιμετώπισής της και στην κοινωνική υποστήριξη¹².

Σύμφωνα με τη Maslach¹³, η επαγγελματική εξουθένωση αποτελεί σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από συναισθηματική εξάντληση, απορροστοποίηση και μείωση των προσωπικών επιτευγμάτων και συμβαίνει σε άτομα τα οποία έρχονται σε επαγγελματική σχέση με ανθρώπους. Η επαγγελματική εξουθένωση είναι η απάντηση σε μια χρόνια συναισθηματική ένταση, η οποία δημιουργείται εξ αιτίας της συνδιαλλαγής με άλλα άτομα και ειδικά αν αυτά αντιμετωπίζουν προβλήματα. Έτσι, μπορεί να εκληφθεί ως τύπος εργασιακού στρες το οποίο προέρχεται από την κοινωνική αλληλεπίδραση μεταξύ αυτού που βοηθά και του αποδέκτη της βοήθειας¹³.

Στα αίτια της εμφάνισης της επαγγελματικής εξουθένωσης εντάσσονται ο χρόνος που διαθέτουν οι νοσηλευτές για τη φροντίδα των ασθενών¹⁴, η επαφή τους με ασθενείς κακής πρόγνωσης¹⁵ και με συναισθηματικές απαιτήσεις¹⁶, ο φόρτος εργασίας¹⁷, η σύγκρουση και η ασάφεια των ρόλων⁵, η έλλειψη συμπαράστασης από τους συναδέλφους και τους προϊσταμένους¹⁸, η έλλειψη ικανοποίησης από την εργασία¹⁹ και το άγχος του θανάτου²⁰. Σημαντικό ρόλο, επίσης, παίζουν τα ατομικά χαρακτηριστικά του εργαζομένου, όπως τα κίνητρα για την απασχόλησή του με ανθρωποτικό επάγγελμα²¹, οι προσδοκίες από τον εαυτό

του και τους άλλους²², οι αξίες, η αυτοεκτίμηση, η συναισθηματική έκφραση, ο έλεγχος στα γεγονότα και το προσωπικό στυλ, τα οποία και καθορίζουν τον τρόπο με τον οποίο θα χειριστεί τη συναισθηματική ένταση η οποία προέρχεται από εξωτερική πηγή¹³. Υποστηρίζεται ότι, υπάρχουν άτομα περισσότερο ανθεκτικά στο στρες και κατά συνέπεια λιγότερο ευαίσθητα στην επαγγελματική εξουθένωση²³.

Η μελέτη των Chiriboga και Bailey²⁴, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εργασία σε ΜΕΘ ή σε οποιαδήποτε άλλη νοσηλευτική ειδικότητα, δεν φαίνεται να επηρεάζει το βαθμό επαγγελματικής εξουθένωσης που βιώνει ο εργαζόμενος. Πιθανόν, άλλα ειδικά χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος όπως η μεγάλη συμμετοχή στην εργασία, οι κοινωνικο-δημογραφικοί παράγοντες, και οι εργασιακοί κίνδυνοι να είναι περισσότερο καθοριστικοί και να συμβάλλουν στην εμφάνιση του συνδρόμου π.χ. οι νοσηλευτές που έχουν μικρή συμμετοχή στη λήψη αποφάσεων βρίσκουν την εργασία χωρίς προκλήσεις και κίνητρα και έτσι αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα επαγγελματικής εξουθένωσης.

Οι συγκρίσεις ανάμεσα σε ποικίλες νοσηλευτικές μονάδες (χειρουργεία, παιδιατρικές, γυναικολογικές, χειρουργικές) επιβεβαιώνουν τη σημαντικότητα του διαπροσωπικού περιβάλλοντος^{25,26}. Πάντως, υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε διαφορετικές ειδικότητες οι οποίες μπορούν να εξηγηθούν από τις διαπροσωπικές συγκρούσεις, τη μειωμένη χρησιμοποίηση των δεξιοτήτων του προσωπικού, και το φόρτο εργασίας²⁷.

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση του επιπέδου της επαγγελματικής εξουθένωσης των νοσηλευτών που εργάζονται σε Δημόσια Νοσοκομεία των Αθηνών και συγκεκριμένα σε ΜΕΘ, Παθολογικά και Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, και ο προσδιορισμός εργασιακών παραγόντων οι οποίοι συνεισφέρουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου.

ΥΔΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δείγμα

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 233 νοσηλευτές πέντε κρατικών νοσοκομείων της περιφέρειας Αττικής. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν οι απόψεις του νοσηλευτικού προσωπικού που παρείχε υπηρεσίες σε 7 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, 20 παθολογικά τμήματα, και 5 τμήματα επειγόντων περιστατικών.

Οι νοσηλευτές που συμμετείχαν στη μελέτη επιλέχθηκαν με βάση τα παρακάτω κριτήρια: Να είναι Τεχνολογικής

Εκπαίδευσης (ΤΕ) και Πανεπιστημιακής Εκπαίδευσης (ΠΕ) με ελάχιστο χρόνο προϋπηρεσίας το ένα έτος και να υπάρχει προφορική συναίνεση για συμμετοχή στην έρευνα.

Από τα 414 ερωτηματολόγια που διανεμήθηκαν επεισοδιάφορα συμπληρωμένα τα 233 ποσοστό 56,2%. Απ' αυτά το 42,5% των νοσηλευτών εργάζονται σε παθολογικά τμήματα (n=99), το 35,6% σε ΜΕΘ (n=83) και το 21,9% σε τμήματα επειγόντων περιστατικών (n=51).

Εργαλεία

Για τη σύλλογή των δεδομένων της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν:

- Το ερωτηματολόγιο καταγραφής της επαγγελματικής εξουθένωσης των Maslach και Jackson²⁸, αποτελείται από 22 ερωτήσεις και περιλαμβάνει τρεις διαστάσεις: Τη Συναισθηματική εξάντληση, την Αποπροσωποποίηση και τα Μειωμένα Προσωπικά Επιτεύγματα.
- Η κλίμακα μέτρησης του εργασιακού περιβάλλοντος των Moos & Insel²⁹, αποτελείται από 90 ερωτήσεις τύπου “σωστό–λανθασμένο” και περιέχει τις παραπάτω δέκα υποκλίμακες: συμμετοχή του εργαζόμενου, συναδελφική αλληλεγγύη, συμπαράσταση του προϊσταμένου, αυτονομία, έλεγχος, προσανατολισμός στο καθήκον, φόρτος εργασίας, σαφήνεια, διοικητικός έλεγχος, καινοτομία και τέλος φυσική άνεση^{30,31}. Η μετάφραση των ερωτηματολογίων στα ελληνικά έγινε κατ' αρχήν από τους ερευνητές και η αντίστροφη μετάφραση από ανεξάρτητο μεταφραστή. Δεν απαιτήθηκαν τροποποίησεις.
- Το ερωτηματολόγιο γενικών πληροφοριών περιλαμβάνει δημογραφικά και επαγγελματικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού και προσδιορίστηκε από τους ερευνητές, σύμφωνα με τα στοιχεία της διεθνούς και Ελληνικής βιβλιογραφίας^{32,33}.

Η μελέτη πιλότος

Το Φεβρουάριο του 1999, έγινε προκαταρκτική μελέτη (pilot study), σε 25 νοσηλευτές του κλινικού τομέα, (ποσοστό 10,7% του συνολικού δείγματος) με σκοπό να εκτιμηθεί η σαφήνεια των ερωτήσεων και η δυνατότητα συμπλήρωσής τους από τους νοσηλευτές, σε χώρο ανεξάρτητο από εκείνο που πραγματοποιήθηκε η κυρίως μελέτη. Προσδιορίσθηκε έτσι και ο απαιτούμενος χρόνος για τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων που ανερχόταν σε 30 έως 40 λεπτά. Τα αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης ήταν θετικά γιατί έδειξαν την καταλληλότητα των ερωτηματολογίων ως εύχρηστων και κατανοητών και έτοι δεν απαιτήθηκαν τροποποίησεις.

Οι νοσηλευτές συμπλήρωναν μόνοι τους τα ερωτηματολόγια, τα οποία ήταν ανώνυμα. Η αποδοχή συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων θεωρούνταν ως συναίνεση για συμμετοχή στη μελέτη. Για τη διεξαγωγή της πιλοτικής μελέτης, ζητήθηκε η άδεια από το Δ.Σ. και τη Διευθύντρια της Νοσηλευτικής Υπηρεσίας του κάθε νοσοκομείου. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για την κυρίως έρευνα.

Στατιστική ανάλυση

Ο έλεγχος της ύπαρξης συσχέτισης της επαγγελματικής εξουθένωσης με τις ποσοτικές ανεξάρτητες μεταβλητές, (ηλικία, αριθμός παιδιών, προϋπηρεσία, και με τις υποκλίμακες του εργασιακού περιβάλλοντος), έγινε με τον υπολογισμό του

συντελεστή συσχέτισης του Spearman.

Για τον προσδιορισμό του καλύτερου υποσυνόλου μεταβλητών που συνεισφέρουν στατιστικά σημαντικά στην ερμηνεία της παρουσίας επαγγελματικής εξουθένωσης, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης (Multiple linear regression). Η επιλογή των μεταβλητών έγινε με τη μέθοδο του διαδοχικού αποκλεισμού μεταβλητών σε επίπεδο σημαντικότητας $p=0,05$. Οι μεταβλητές που συμμετείχαν στη διαδικασία επιλογής ήταν αυτές που βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την επαγγελματική εξουθένωση στη μονομεταβλητή ανάλυση που προηγήθηκε (εξέταση της σχέσης της επαγγελματικής εξουθένωσης με κάθε μεταβλητή χωριστά).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτέλεσαν κυρίως γυναίκες νοσηλεύτριες, με μέση ηλικία τα 34 χρόνια περίπου, παντρεμένες με 1 ή 2 παιδιά, απόφοιτες κυρίως των νοσηλευτικών σχολών των TEI, και νοσηλευτική εμπειρία έως 10 χρόνια. Οι γυναίκες αποτελούν το 91,3%, ενώ οι άνδρες το 8,7% του συνολικού δείγματος.

Ως προς τη εκπαίδευτικό επίπεδο των νοσηλευτών, μικρό ποσοστό 5,7% είχαν πανεπιστημιακή εκπαίδευση, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό 38,7% ήταν απόφοιτοι των TEI (με 3 χρόνια τεχνολογική νοσηλευτική εκπαίδευση). Σχετικά με τη μεταβασική νοσηλευτική εκπαίδευση, ποσοστό 6% κατείχε μεταπτυχιακό τίτλο (master's degree, διδακτορικό), ενώ ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό, το 23,8% είχε νοσηλευτική ειδικότητα. Όσον αφορά στη νοσηλευτική εμπειρία (προϋπηρεσία) των νοσηλευτών, ο μεγαλύτερος αριθμός των νοσηλευτών (ποσοστό 26,4%) εμφανίζεται να έχει προϋπηρεσία 6-10 έτη, ποσοστό 21,7% από 1-5 έτη και το 21,2% 16-20 έτη.

Μερικά από τα χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Εικόνα επαγγελματικής εξουθένωσης

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται η συχνότητα κατανομής των επιπέδων της επαγγελματικής εξουθένωσης στο σύνολο του δείγματος, ενώ στον πίνακα 3 η επαγγελματική εξουθένωση των νοσηλευτών συνο-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του δείγματος

Μεταβλητές	M	SD	P-value
Ηλικία	34,45	6,40	0,020
Αριθμός παιδιών	1,72	0,73	NS
Προϋπηρεσία	2,80	1,41	NS
Χρόνος στην παρούσα θέση	7,91	6,15	NS
Χρόνος για άμεση φροντίδα	2,17	1,34	0,025

Πίνακας 2. Συχνότητα κατανομής των επιπέδων επαγγελματικής εξουθένωσης του συνολικού δείγματος. Σε παρένθεση η αδρή εκατοσταία αναλογία (row percentage)

Συναισθηματική εξάντληση	Συχνότητα (%)	\bar{X}	SD
Χαμηλή	90	(39,1)	
Μέτρια	47	(20,4)	24
Υψηλή	93	(40,4)	11,34
Αποπροσωποποίηση			
Χαμηλή	87	(38,5)	
Μέτρια	63	(27,9)	7,84
Υψηλή	76	(33,6)	5,86
Προσωπικά επιτεύγματα			
Χαμηλά	87	(38,5)	
Μέτρια	61	(27)	35 / 9,46
Υψηλά	78	(34,5)	

Πίνακας 3. Συνολικά αποτελέσματα και ανά τμήμα, των τριών υποκλιμάκων της επαγγελματικής εξουθένωσης

Μεταβλητές	Σύνολο	ΜΕΘ	ΠΑΘ	Επείγοντα	p-Value
Συναισθηματική εξάντληση					0,026
N	230	82	97	51	
X±SD	24,01±11,34	21,74±10,78	24,60±11,59	26,53±11,29	
Min-Max	2-51	2-51	5-48	5-46	
Αποπροσωποποίηση					0,09
N	226	80	96	50	
X±SD	7,85±5,86	7,49±6,01	7,49±5,99	9,12±5,30	
Min-Max	0-28	0-21	0-24	0-28	
Προσωπικά επιτεύγματα					0,44
N	226	79	97	50	
X±SD	35,05±9,47	34,66±8,55	35,33±3,43	35,14±10,99	
Min-Max	0-48	14-48	6-48	0-48	

λικά και στα υπό μελέτη νοσηλευτικά τμήματα, βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της συναισθηματικής εξάντλησης και του τμήματος εργασίας ($p=0,026$). Συγκεκριμένα οι νοσηλευτές των τμημάτων επειγόντων περιστατικών εμφανίζουν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα συναισθηματικής εξάντλησης σε σύγκριση με τους νοσηλευτές των ΜΕΘ.

Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμισης

Υψηλά επίπεδα επαγγελματικής εξουθένωσης, παραπέμπουν σε υψηλά σκορ συναισθηματικής εξάντλησης και αποπροσωποποίησης και χαμηλά σκορ προσωπικών επιτευγμάτων. Η εξέταση των παραγόντων που σχετίζονται με τα υψηλά επίπεδα συναισθηματικής εξάντλησης και αποπροσωποποίησης και με τα χαμηλά επίπεδα προσωπικών επιτευγμάτων, θα αποτελέσουν τις ενδείξεις για το ποιος πα-

ράγοντας συνεισφέρει στην εμπλέκεται της επαγγελματικής εξουθένωσης.

Μονάδες Εντατικής Θεραπείας

Για τους νοσηλευτές των ΜΕΘ, σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες αποτέλεσαν:

Για τη συναισθηματική εξάντληση: Η μικρή συναδελφική αλληλεγγύη ($p=0,000$), και ο ανεπαρκής διοικητικός έλεγχος ($p=0,005$)

Για την αποπροσωποποίηση: Η μικρή συμμετοχή των εργαζομένων ($p=0,001$) και ο ανεπαρκής διοικητικός έλεγχος ($p=0,035$) ενώ, για τα προσωπικά επιτεύγματα, η ηλικία $p=0,015$, ο προσανατολισμός στο καθήκον ($p=0,01$) και ο διοικητικός έλεγχος ($p=0,032$). (Πίν. 4).

Παθολογικά Τμήματα

Η μικρή συμμετοχή ($p=0,014$), ο μεγάλος φόρτος εργασίας ($p=0,000$) και μικρή φυσική άνεση ($p=$

0,047), σχετίζονται με αυξημένη συναισθηματική εξάντληση. Τα παραπάνω αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες για τη συναισθηματική εξάντληση. Ο ανεπαρκής προσανατολισμός στο καθήκον ($p=0,000$) είναι προβλεπτικός παράγων για την αυξημένη απορροσηποτοίηση ενώ η μεγάλη αυτονομία, αποτελούν τους προβλεπτικούς παράγοντες για τα προσωπικά επιτεύγματα (Πίν. 5).

Τμήματα επειγόντων περιστατικών

Η μικρή συμμετοχή ($p=0,003$), ο αυξημένος φρότος εργασίας ($p=0,006$) και η έλλειψη καινοτομιών ($p=0,010$), είναι οι προβλεπτικοί δείκτες για αύξηση της συναισθηματικής εξάντλησης. Η απορροσ-

ποποίηση επηρεάζεται από τη συμπαράσταση της προϊσταμένης ($p=0,036$), και τα προσωπικά επιτεύγματα από την ηλικία ($p=0,006$) και από τον προσανατολισμό στο καθήκον ($p=0,000$) (Πίν. 6).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εικόνα της επαγγελματικής εξουθένωσης των νοσηλευτών που εργάζονται σε δημόσια νοσοκομεία του νομού Αττικής, εμφανίζεται μέσα από το δείγμα, το οποίο συμμετείχε στην παρούσα μελέτη.

Η πλειοψηφία των νοσηλευτών του δείγματος ήταν γυναίκες, ηλικίας κάτω των 40 ετών και με προϋποτερεσία λιγότερη των 15 ετών. Τα στοιχεία αυτά συμφωνούν με διεθνή δεδομένα^{34,12,32} και υ-

Πίνακας 4. Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την επαγγελματική εξουθένωση, στις ΜΕΘ (N=83)

	Predictor	Slope	St. Error	p-value
Συναισθηματική εξάντληση	Συναδελφική αλληλεγγύη	-1,938	0,488	0,000
	Έλεγχος	-1,613	0,561	0,005
Αποπροσωποποίηση	Συμμετοχή	-1,093	0,333	0,001
	Έλεγχος	-0,749	0,350	0,035
Προσωπικά επιτεύγματα	Ηλικία	0,363	0,146	0,015
	Προσ/σμός στο καθήκον	1,709	0,529	0,001
	Έλεγχος	1,165	0,535	0,032

Πίνακας 5. Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την επαγγελματική εξουθένωση, στα Παθολογικά Τμήματα (N=99)

	Predictor	Slope	St. Error	p-value
Συναισθηματική εξάντληση	Συμμετοχή	-1,455	0,583	0,014
	Φόρτος εργασίας	3,442	0,773	0,000
	Φυσική άνεση	-1,237	0,616	0,047
Αποπροσωποποίηση	Προσ/σμός στο καθήκον	-1,521	0,344	0,000
Προσωπικά επιτεύγματα	Χρόνος για άμεση φροντίδα	2,042	0,605	0,001
	Αυτονομία	1,834	0,408	0,000

Πίνακας 6. Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την επαγγελματική εξουθένωση, στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (N=51)

	Predictor	Slope	St. Error	p-value
Συναισθηματική εξάντληση	Συμμετοχή	-2,188	0,711	0,003
	Φόρτος εργασίας	3,606	1,262	0,006
	Καινοτομία	-2,159	0,807	0,010
Αποπροσωποποίηση	Υποστήριξη προϊσταμένης	0,723	0,335	0,036
Προσωπικά επιτεύγματα	Ηλικία	0,539	0,185	0,006
	Προσ/σμός στο καθήκον	0,911	0,653	0,000

ποδηλώνουν την τάση που υπάρχει για απόσυρση των νοσηλευτών από τον κλινικό τομέα και το νοσηλευτικό έργο, πιθανόν λόγω της πρόωρης συνταξιοδότησής τους. Ίσως οι συνθήκες εργασίας να είναι τέτοιες, ώστε να μην ευνοείται η μακρόχρονη παραμονή των νοσηλευτών στο χώρο εργασίας³⁵.

Η επαγγελματική εξουθένωση του συνολικού δείγματος, συγκρινόμενη με τα αμερικανικά πρότυπα³⁶ και με ελληνικά δεδομένα³⁷, κυμάνθηκε σε μετρια επίπεδα. Συγκενομένα οι νοσηλευτές που εργάζονταν στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, παρουσίασαν στατιστικά πολύ σημαντικότερα επίπεδα συναισθηματικής εξάντλησης σε σύγκριση με τους νοσηλευτές των ΜΕΘ και των Παθολογικών Τμημάτων. Η απορροφητικότητη στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, κυμάνθηκε σε υψηλότερα αλλά όχι στατιστικά σημαντικά επίπεδα σε σύγκριση με τις ΜΕΘ και τα Παθολογικά Τμήματα στα οποία η σύγκριση ήταν παρόμοια αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Οι εκτιμήσεις αυτές συμφωνούν με αυτές της Cawley³². Πάντως, ανεξάρτητα από το είδος του τμήματος, οι νοσηλευτές ανέφεραν κανονικά, έως υψηλά επίπεδα προσωπικών επιτευγμάτων. Μία πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι οι παντρεμένες νοσηλεύτριες οι οποίες αποτελούσαν και την πλειοψηφία του δείγματος (60%), σπάνια αντλούν ικανοποίηση και ευχαρίστηση μόνο από την εργασία.

Από τη σύγκριση των υπό μελέτη μονάδων όσον αφορά τις συνθήκες του εργασιακού περιβάλλοντος, στις ΜΕΘ φαίνεται να επικρατεί πιο ευχάριστο φυσικό περιβάλλον, το οποίο ευνοεί την εφαρμογή νέων προσεγγίσεων κατά τη θεραπευτική διαδικασία. Το εύρημα αυτό φαίνεται να αναιρεί τη γενική αντίληψη που επικρατεί ανάμεσα στους νοσηλευτές, ότι το περιβάλλον των ΜΕΘ είναι περισσότερο καταθλιπτικό. Το γεγονός αυτό, ίσως μπορεί να αποδοθεί στο κλειστό περιβάλλον των ΜΕΘ, και στην έλλειψη επισκεπτών που οδηγεί σε μεγαλύτερο έλεγχο του περιβάλλοντος απ' ότι στα ανοικτά τμήματα. Επιπρόσθετα, τα καθήκοντα στις ΜΕΘ οδηγούν σε μεγαλύτερη ελευθερία και αυτονομία, αφού απαιτούν αναπτυγμένες ψυχοκινητικές και διανοητικές δεξιότητες για το χειρισμό και την εδρμηνία των ευρημάτων της υψηλής τεχνολογίας, η οποία εφαρμόζεται ευρέως στις ΜΕΘ, απ' ό,τι στα Παθολογικά και στα τμήματα Επειγόντων Περιστατικών³⁸. Επίσης στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ο φόρτος εργασίας είναι αυξημένος σε στατιστικά μεγαλύτερο βαθμό

σε σύγκριση με τα άλλα τμήματα.

Τα **τμήματα επειγόντων περιστατικών** είναι συνήθως πολυάσχολα και πολυάνθρωπα. Η πίεση του χρόνου, η κρίσιμη κατάσταση των ασθενών, οι διαφωνίες επισκεπτών–νοσηλευτών, αποτελούν μερικά καθημερινά προβλήματα. Η **μειωμένη συμμετοχή** των νοσηλευτών, ο **αυξημένος φόρτος εργασίας** και η μικρή έμφαση σε **αλλαγές και νέες προσεγγίσεις** αποτελούν τους προβλεπτικούς δείκτες για την συναισθηματική εξάντληση.

Αντίθετα με τα ευρήματα των Leiter και Maslach²⁷, που υποστηρίζουν ότι η καλή σχέση με τον προϊστάμενο σχετίζεται αρνητικά με την απορροφητικότητη, στην παρούσα μελέτη η **υποστήριξη από την προϊσταμένη** βρέθηκε ότι είναι προβλεπτικός παράγων για την απορροφητικότητη. Ίσως η αισθητή του εργαζομένου ότι έχει τη θετική στάση του προϊσταμένου και ότι δεν θα ασκηθεί κριτική κατά την άσκηση του νοσηλευτικού του έργου, συντελεί στη μικρή επαφή και απρόσωπη σχέση με τον ασθενή.

Τέλος, ο **προσανατολισμός στο καθήκον** – δηλαδή, η έμφαση που δίνεται από τους νοσηλευτές στο σωστό προγραμματισμό, στην αποδοτικότητα και στην ολοκλήρωση της εργασίας τους – σχετίζονται πολύ σημαντικά με την αισθητή προσωπικών επιτευγμάτων.

Στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, η μικρή συναδελφική αλληλεγγύη και ο ανεπαρκής διοικητικός έλεγχος, αποτέλεσαν τους προβλεπτικούς παράγοντες για την εμφάνιση συναισθηματικής εξάντλησης. Τα οφέλη της θετικής κοινωνικής αλληλεπίδρασης στο χώρο εργασίας, έχουν άμεση σχέση με την πρόληψη της επαγγελματικής εξουθένωσης^{39,40}. Τα αίτια της μικρής συναδελφικής αλληλεγγύης αναζητούνται α) στα ασαφή δρια υπευθυνότητας, όπως η περιγραφή των καθηκόντων και η ανάθεση εργασίας, β) στην κακή επικοινωνία μέσα στον οργανισμό και γ) στη μειωμένη συμμετοχή του εργαζομένου στη λήψη αποφάσεων, η οποία είναι αποτέλεσμα του αυξημένου βαθμού έλεγχου και της έλλειψης καινοτομιών⁴⁰. Η μείωση του επαγγελματικού στρες απαιτεί υψηλά επίπεδα αλληλεγγύης μεταξύ των εργαζομένων³⁸, ενώ ο διοικητικός έλεγχος και η ισχυρή συναδελφική αλληλεγγύη προφυλάσσουν τους νοσηλευτές από τις πρόσθετες απαιτήσεις που δημιουργούν οι ασθενείς⁴¹. Επιπλέον, η συστηματική εποπτεία λειτουργεί ως υποστηρικτικό σύστημα για τους νοσηλευτές⁴².

Η μικρή συμμετοχή των νοσηλευτών για την εργασία τους, και **ο ανεπαρκής έλεγχος**, συνδέονται πολύ σημαντικά με την εμφάνιση απρόσωπης συμπεριφοράς, ενώ η μεγαλύτερη προσήλωση στο νοσηλευτικό τους έργο (**προσανατολισμός στο καθήκον**) και ο περισσότερος **διοικητικός έλεγχος**, συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αίσθησης προσωπικών επιτευγμάτων. Το εύρημα της μικρής συμμετοχής συγχέλλει με τα ευρήματα και άλλων ερευνητών^{32,24}. Το σχετικό με το διοικητικό έλεγχο εύρημα συμφωνεί με αυτό των Constable και Russel⁴³ αν και το δείγμα της μελέτης τους αποτελούσαν νοσηλευτές στρατιωτικών νοσοκομείων οι οποίοι είναι περισσότερο εξοικειωμένοι με τους κανονισμούς.

Στα Παθολογικά τμήματα οι προβλεπτικοί παράγοντες για τη συναισθηματική εξάντληση υπήρξαν **η συμμετοχή, ο φόρτος εργασίας, και η φυσική άνεση**.

Συγκεκριμένα, η αιξηση του φόρτου εργασίας και η μείωση της συμμετοχής και της φυσικής άνεσης των νοσηλευτών, αυξάνουν την τάση εμφάνισης της συναισθηματικής εξάντλησης. Γενικά τα νοσοκομεία τα οποία διαθέτουν αναπτυγμένες διοικητικές δομές αναγνωρίζουν την ανάγκη συμμετοχής των νοσηλευτών στη λήψη αποφάσεων που σχετίζονται με την παροχή βελτιωμένης ποιοτικά φροντίδας στους ασθενείς^{40,44}. Ο παρατεταμένος φόρτος εργασίας και η οριακή συμμετοχή των νοσηλευτών οδηγούν σε συναισθηματική απόσυρση και αυξημένη επαγγελματική εξουθενώση^{24,43}. Στα Παθολογικά τμήματα των νοσοκομείων όπου έλαβε χώρα η έρευνα, οι εφημερίες είναι συχνές, ο αριθμός των προσερχομένων ασθενών μεγάλος, και πολλές φορές οι διαθέσιμοι χώροι για ξεκούραση των νοσηλευτών σχεδόν ανύπαρκτοι. Γενικά το περιβάλλον εργασίας κάθε άλλο παρά άνετο και ελκυστικό μπορεί να χαρακτηριστεί.

Η αυτονομία των νοσηλευτών, υπήρξε ο προβλεπτικός παράγων για τα προσωπικά επιτεύγματα. Όσο, δηλαδή, αυξάνει η ελευθεροία των κινήσεων στον τομέα της φροντίδας, τόσο περισσότερο επικρατεί η αίσθηση της ικανοποίησης και του προσωπικού επιτεύγματος. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με αυτό άλλων ερευνητών⁴⁵, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι μεγαλύτερη αυτονομία επικρατεί στους νοσηλευτές των ΜΕΘ. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι, η αυτονομία του προσωπικού αποτελεί ουσιαστική παράμετρο, ιδιαίτερα σε σύνθετα καθήκοντα. Έτσι, όταν στο χώρο εργασί-

ας δίνεται έμφαση στην αυτονομία, οι υπάλληλοι τείνουν να αισθάνονται ολοκληρωμένοι επειδή θεωρούν ότι έχουν επιτύχει πολλά στον εργασιακό τομέα^{40,46}.

Τα συμπεράσματα της μελέτης είναι δύσκολο να γενικευθούν. Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες (π.χ. το εργασιακό στρες, τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του εργαζομένου) οι οποίοι συνδέονται με την εμφάνιση επαγγελματικής εξουθενώσης και οι οποίοι δεν διερευνήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Οι περιορισμοί προορίζονται από τον αριθμό και τη γεωγραφική κατανομή του δείγματος. Τα αποτελέσματα παρ' όλα αυτά, μπορούν να αποτελέσουν το έναυσμα για ευρύτερη μελέτη του προβλήματος με μεγαλύτερο δείγμα και σε ευρύτερα γεωγραφικά πλαίσια.

ABSTRACT

Adali E, Lemonidou C, Priami M, Plati C. Environmental factors contributing to the development of nursing burnout. Hell Iatr, 2000, 66: 398-406.

The aim of this research was to investigate the burnout syndrome among nurses in intensive care units, internal medicine and emergency wards of general hospitals in Athens. In addition, work related factors that contribute to the development of burnout were assessed. The sample of the study comprised 233 nurses who were working in five hospitals. The Maslach Burnout Inventory and Moos Work Environment Scale were used to assess nurse's burnout and environmental factors. The statistical analysis was done using by a factor analysis and multiple linear regression analysis. Nurses of emergency wards showed significantly higher levels of emotional exhaustion in comparison to nurses working in intensive care and internal medicine units. For the intensive care nurses, significant predictors included peer cohesion ($p=0.000$), control ($p=0.005$), involvement ($p=0.001$), and task orientation ($p=0.001$), while, for the internal medicine nurses, significant predictors included involvement ($p=0.014$), workload ($p=0.000$), physical comfort ($p=0.047$), task orientation ($p=0.000$) and autonomy ($p=0.000$). Finally, for the nurses of emergency wards, significant predictors included involvement ($p=0.003$), workload ($p=0.006$), innovation ($p=0.010$), supervisor support ($p=0.036$), age ($p=$

0.006) and task orientation ($p=0.000$). In conclusion, environmental factors seem to have an impact to the development of nurses' burnout.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Foxall M, Zimmerman L, Standley R, Bene Captain*. A comparison of frequency and sources of nursing job stress perceived by intensive care, hospice and medical-surgical nurses. *J Adv Nurs* 1990, 15: 577-84.
2. *Lindsey E, Attridge C*. Staff nurses perceptions of support in an acute care workplace. *Can J Nurs Res* 1989, 21(2): 15-25.
3. *Burke RJ, Deszca E*. Correlates of psychological burnout phases among police officers. *Hum Relations* 1986, 39: 487-502.
4. *Jackson SE, Schuler RS*. Preventing employee burnout. *Personnel* 1983, 60(2): 58-68.
5. *Pines AM, Kanner AD*. Nurses' burnout: Lack of positive conditions and presence of negative conditions as two independent sources of stress. *J Psychiatr Nurs* 1982, 20(8): 30-5.
6. *Seuntjens A*. Burnout in nursing. What it is and how to prevent it. *Nurs Administrat Quart* 1983, Fall: 12-19.
7. *Schaufeli W, & Janczur B*. Burnout among nurses: A Polish-Dutch comparison. *J Cross-cultural Psychol* 1994, 25: 95-113.
8. *Jackson SE, Maslach C*. After-effects of job-related stress: Families as victims. *J Occup Behav* 1982, 3: 63-77.
9. *Maslach C*. Job burnout: How people cope. *Public Welfare* 1978, 36: 56-8.
10. *Maslach C*. The client role in staff burnout. *J Social Issues* 1978, 34(4): 111-24.
11. *Maslach C, Pines A*. The burnout syndrome in the day care setting. *Child Care Quart* 1977, 6: 100-13.
12. *Brown Ceslowitz S*. (1989) Burnout and coping strategies among hospital staff nurses. *J Adv Nurs* 1989, 14: 553-7.
13. *Maslach C*. Burnout. The cost of caring. New Jersey: Prentice-Hall, 1982.
14. *Cronin-Stubbs D, Brophy EG*. Burnout: can social support save the psych nurse? *J Psychosocial Nurs Mental Health Services* 1985, 23: 8-13.
15. *Hare J, Pratt CC, Andrews D*. Predictors of burnout in professional and paraprofessional nurses working in hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud* 1988, 25(2): 105-15.
16. *Lewenson NJ, Conley, Blessing-Moore J*. Relationships of hypothetical burnout cystic fibrosis caregivers. *Acta Pediatr* 1981, 70: 935-9.
17. *Landsbergis PA*. Occupational stress among health care workers: A test of the job demands-control model. *J Organizat Behav* 1988, 9: 217-39.
18. *Firth H, McIntree J, McKeown P, Britten P*. Burnout and professional depression: related concepts. *J Adv Nurs* 1986, 11: 636-41.
19. *Dolan N*. The relationship between burnout and job satisfaction in nurses. *J Adv Nurs* 1987, 12: 3-12.
20. *Mallett K, Price J, Jurs SG, Slenker S*. Relationships among burnout, Death, anxiety, and social support in hospice and critical care nurses. *Psychol Rep* 1991, 68: 1347-59.
21. *Vachon MLS*. Motivation and stress experienced by staff working with terminally ill. *Death Educ* 1978, 2: 113-22.
22. *Wessells, DT*. The etiology of job stress. In *Wessells DT, Kutschner AH, Seeland IB, Selder FE, Cherico DJ, Clark EJ*, eds. *Professional burnout in medicine and the helping professions*. New York: Haworth Press, 1989.
23. *Kobasa SC, Maddi S, Kahn S*. Hardiness and health: A prospective inquiry. *J Personality Social Psychol* 1982, 41: 168-77.
24. *Chiriboga DA, Bailey J*. Stress and burnout among critical care and medical surgical nurses: a comparative study. *Critl Care Quart* 1986, 9(3): 84-92.
25. *Cronin-Stubbs D, Rooks CA*. The stress, social support, and burnout of critical care nurses: The results of research. *Heart Lung* 1985, 14(1): 31-9.
26. *Leiter MP*. Burnout as a function of communication patterns: A study of multidisciplinary mental health team. *Group Organizat Studies* 1988, 13(1): 111-8.
27. *Leiter MP, Maslach C*. The impact of interpersonal environment on burnout and organizational commitment. *J Organ Behav* 1988, 9: 297-308.
28. *Maslach C, Jackson SE*. *Maslach Burnout Inventory Manual*. 2nd ed. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1986.
29. *Moos RH, Insel PN*. *Work environment scale*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1974
30. *Moos R*. *Work environment scale manual*. 2nd ed. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1986.
31. *Moos R*. *Work environment scale manual*. 3rd ed. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1994.
32. *Cantley BA*. The burnout syndrome among nurses in an acute care hospital. Texas: University of Houston, 1991. Unpublished doctoral dissertation.
33. *Χαροκαπίδην E*. *Επαγγελματική ικανοποίηση των νοσηλευτών στο χώρο του νοσοκομείου*. Αθήνα, 1996. Διδακτορική διατριβή.
34. *Bartz C, Maloney PC*. Burnout among intensive care nurses. *Res Nurs Health* 1986, 9: 147-53.
35. *Munro BH*. Job satisfaction among recent graduates of schools of nursing. *Nurs Res* 1983, 32: 350-5.
36. *Maslach C, Jackson ES, Leiter PM*. *Maslach Burnout Inventory Manual*. 3rd ed. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1996.
37. *Αναγνωστόπουλος Φ, Παπαδάτου Δ*. Παραγοντική σύνθεση και εσωτερική συνοχή του ερωτηματολογίου καταγραφής επαγγελματικής εξουθένωσης σε δείγμα νοσηλευτών. *Ψυχολογικά Θέματα* 1992, 5(3): 183-202.
38. *Flarey DL*. The social climate of work environments. *J North Am* 1993, 23(6): 9-15.
39. *Robinson SE, Rodriguez ER, Sammons M, Keimm J*. Does being in the military affect nurses' perceptions of work life? *J Adv Nurs* 1993, 18: 1146-51.
40. *Maloney JP, Bartz C*. Staff perceptions of their work environment before and six months after an organizational change. *Mil Med* 1991, 156: 86-92.

41. *Robinson SE, Roth SL, Keim J, Levenson M, Flentje JR, Bashor K.* Nurse burnout: Work related and demographic factors as culprits. *Res Nurs Health* 1991, 14: 223-8.
42. *Palsson MB, Hallberg IR, Norberg A, Björvell Hjordis.* Burnout, empathy and sense of coherence among Swedish district nurses before and after systematic clinical supervision. *Scand J Cari Sci* 1996, 10: 19-26.
43. *Constable JF, Russell DW.* The effect of social support and the work environment upon burnout among nurses. *J Hum Stress* 1986, 12(1): 20-6.
44. *Duquette A, Kerouac S, Sandhu BK, Ducharme F, Saulnier P.* Psychosocial determinants of burnout in geriatric nursing. *Int J Nurs Stud* 1995, 32(5): 443-6.
45. *Mohl PC, Denny NR, Mote TA, Coldwater C.* Hospital unit stressors that affect nurses: primary task vs. social factors. *Psychosomatics* 1982, 25: 366-74.
46. *Savicki V, Cooley EJ.* Theoretical and research considerations of burnout. *Child Youth Serv Rev* 1983, 5: 227-38.

Αλληλογραφία:

Ε. Αδαλή

Αιγέως 12

16344 Ηλιούπολη

Corresponding author:

Ε. Αδαλή

12 Aegeos Str.

16344 Ilioupoli

Greece

Σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος

Α. Σακαντάμης, Κ. Μπαλλάς, Χ. Δεμερτζίδης, Χ. Πασίνης

Β' Χειρουργική Προπαιδευτική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος οφείλεται στην οξεία αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Οι συνηθέστερες επιπλοκές του είναι η εμφάνιση οξείας αναπνευστικής και νεφρικής ανεπάρκειας οι οποίες αναστρέφονται με την έγκαιρη αποσυμφόρηση της κοιλίας. Σκοπός της εργασίας είναι η περιγραφή περίπτωσης ασθενούς με σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος προκειμένου να τονισθεί η αξία της έγκαιρης αναγνώρισης του συνδρόμου. Πρόκειται για άνδρα ασθενή ηλικίας 63 ετών που υποβλήθηκε σε παγκρεατοδωδεκακτυλεκτομή (Whipple)

λόγω χολαγγειοκαρκινώματος του τελικού χοληδόχου πόρου. Μερικές ώρες μετά την επέμβαση λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας εμφάνισε εκσεσημασμένη διάταση της κοιλίας και προοδευτική εγκατάσταση ολιγουρίας παρά την επαρκή ενυδάτωση του, χωρίς όμως άλλα σημεία ολιγαιμικής καταπληξίας. Μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης με καθετήρα Foley επιβεβαίωσε την ανάπτυξη συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος. Αποσυμπίεση της περιτοναϊκής κοιλότητας στο χειρουργείο οδήγησε σε θεαματική αποκατάσταση της διούρησης.

Ως σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος χαρακτηρίζεται το σύνολο των διαταραχών που εμφανίζονται ως επακόλουθο της οξείας αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης¹. Οι διαταραχές αφορούν κυρίως το αναπνευστικό, νεφρικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Αποσυμπίεση της κοιλίας συνοδεύεται από αναστροφή των εμφανισθέντων διαταραχών, ενώ αντίθετα παραμονή της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης οδηγεί σε πολυνοργανική ανεπάρκεια.

Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς που υποβλήθηκε σε παγκρεατοδωδεκακτυλεκτομή κατά Whipple (συνεπεία χολαγγειοκαρκινώματος του τελικού χοληδόχου πόρου) και ο οποίος λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας ανέπτυξε το σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Πρόκειται για ασθενή ηλικίας 63 ετών ο οποίος από εξαιμήνου εμφάνισε προοδευτικά ανορεξία και απώλεια βάρους (18 κιλά). Είκοσι ημέρες πριν από την εισαγωγή του σε παθολογική κλινική, στη συμπτωματολογία του προστέθηκε ανώδυνος ίκτερος. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε έλεγχο με υπερηχογράφημα και αξιονική τομογραφία και διαπιστώθηκε ευμεγέθης μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος με χαρακτήρες κακοίθους νεοπλάσματος.

Με τη διάγνωση «νεόπλασμα της κεφαλής του παγκρέατος» ο ασθενής διακομίσθηκε στην κλινική μας προκειμένου να αντιμετωπισθεί χειρουργικά.

Κατά τη λαπαροτομή διαπιστώθηκε η ύπαρξη μάζας στην κεφαλή του παγκρέατος. Η ταχεία βιοψία ήταν θετική για κακοήθεια. Δεν υπήρχαν διογκωμένοι περιπαγκρεατικοί λεμφαδένες ούτε άλλα σημεία γενικευμένης νόσου. Ο όγκος κρίθηκε εξαιρέσιμος και ο ασθενής υποβλήθηκε σε παγκρεατοδωδεκακτυλεκτομή κατά Whipple.

Μερικές ώρες μετά την επέμβαση ο ασθενής παρουσίασε έξοδο ποσότητας αιμορραγικού υγρού (200ml) από τις παροχετεύσεις και προοδευτική διάταση της κοιλίας. Τα σημεία αυτά συνοδεύτηκαν από πτώση του αιματοκρίτη κατά 10 μονάδες (από 34% σε 24%) και για τον λόγο αυτό στον ασθενή χορηγήθηκαν στις επόμενες ώρες 900ml αίματος. Η ενυδάτωση του ασθενούς ήταν επαρκής και ο ασθενής δεν εμφάνισε επιδείνωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Πιο συγκεκριμένα, η αρτηριακή πίεση κυμάνθηκε μεταξύ 120/80 mmHg και 140/95mmHg, οι σφρίζεις του κυμάνθηκαν μεταξύ 75 και 95 ενώ η κεντρική φλεβική πίεση παρουσίασε σταδιακή αύξηση από 6 σε 10 cmH₂O. Παρά την ικανοποιητική αποκατάσταση του όγκου και τις σταθερές αιμοδυναμικές παραμέτρους, ο ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που εκδηλώθηκε με ολιγουρία και στο τέλος με εγκατάσταση πλήρους αινουρίας. Παράλληλα εμφανίστηκε και επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας με ταχύπνοια και σταδιακή αύξηση του PCO₂ του αρτηριακού αίματος.

Η επιδείνωση τόσο της αναπνευστικής όσο και της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς χωρίς αντίστοιχη διαταρα-

χή των αιμοδυναμικών παραμέτρων, σε συνδυασμό με την εκσεσημασμένη διάταση της κοιλίας, μας οδήγησε στη σκέψη ότι μπορεί να πρόκειται για σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος συνεπεία ενδοκοιλιακής αιμορραγίας.

Ακολούθησε μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω του καθετήρα Foley της ουροδόχου κύστης. Με τον ασθενή σε ύππια θέση και με άσπητη τεχνική χορηγήθηκαν 50ml φυσιολογικού ορού διαμέσου του καθετήρα στην ουροδόχου κύστη και ο καθετήρας συνδέθηκε με το σύστημα μέτρησης της κεντρικής φλεβικής πίεσης.

Η πίεση βρέθηκε ιδιαίτερα αυξημένη (33cmH₂O) και αποφασίστηκε ο ασθενής να οδηγηθεί στο χειρουργείο λόγω επιδείνωσης τόσο της αναπνευστικής όσο και της νεφρικής του λειτουργίας, παρά τη σταθεροποίηση του αιματοκρίτη και των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Κατά τη νέα λαπαροτομή διαπιστώθηκε ότι η περιτοναϊκή κοιλότητα ήταν πλήρης πηγμάτων αίματος. Μετά την αφαίρεση των πηγμάτων δεν ευρέθη εμφανής εστία της αιμορραγίας. Παρ' όλα αυτά πριν από την ολοκλήρωση της επέμβασης ο ασθενής εμφάνισε προοδευτική αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και αποκατέστησε διούρηση σε φυσιολογικά επίπεδα.

Μετά την αφύπνιση από το χειρουργείο αποκαταστάθηκε πλήρως και η αναπνευστική του λειτουργία. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν φυσιολογική και ο ασθενής εξήλθε μετά από 12 ημέρες σε καλή γενική κατάσταση. Η οριστική ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για χολαργγειοκάκινωμα του τελικού χοληδόχου πόρου και ο ασθενής εντάχθηκε σε πρόγραμμα παρακολούθησης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έννοια της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης δεν είναι καινούργια. Ήδη το 1863 πρώτος ο Marey παρουσίασε τις επιπτώσεις της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στην αναπνευστική λειτουργία². Το 1911 ο Emerson συνέδεσε την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση με διαταραχές του καρδιαγγειακού σύστηματος³ και ο Wendt με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας το 1913². Μέχρι τη δεκαετία του '80 όμως μόνο σποραδικές αναφορές εμφανίζονται στη βιβλιογραφία για την εμφάνιση του συνδρόμου του κοιλιακού διαμερίσματος. Οι αναφορές αφορούν κυρίως την ανάπτυξη του συνδρόμου μετά από την ανάταξη μεγάλων ομφαλοκηλών σε νεογνά⁴ ή την επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη διάρκεια λαπαροσκόπισης⁵. Το σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος ως ξεχωριστή οντότητα εμφανίζεται τη δε-

καετία του 1980 όταν οι Richards και Krohn δημοσιεύουν μελέτες για την ανάπτυξη του συνδρόμου σε περιπτώσεις μετεγχειρητικής αιμορραγίας επισημαίνοντας κυρίως την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που συνήθως συνοδεύει την εμφάνιση του^{6,7}. Οι Krohn και συν⁶ παρουσιάζουν επιπλέον και τη μέθοδο μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω καθετήρα Foley.

Σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος μπορεί να προκαλέσει οποιοδήποτε αίτιο είναι δυνατό να οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (Πίν. 1). Συνηθέστερα αίτια είναι τα μετεγχειρητικά (αιμορραγία, περιτονίτιδα, ειλεός), μετατραυματικά (ενδοκοιλιακή ή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία), τα ιατρογενή (σύγχλειση της κοιλίας υπό τάση, λαπαροσκοπικές επεμβάσεις κλπ) και τα αυτόματα (ρήξη ανευρύσματος, ειλεός κλπ)¹. Στο περιστατικό που παρουσιάσαμε η ανάπτυξη του συνδρόμου ήταν αποτέλεσμα μετεγχειρητικής αιμορραγίας.

Ανεξάρτητα από το αίτιο που το προκαλεί, το σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος χαρακτηρίζεται από τις διαταραχές που εμφανίζονται κυρίως στο καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και ουροποιητικό σύστημα (Πίν. 2).

Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, βασική διαταραχή αποτελεί η ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς και η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων με άμεση συνέπεια την ελάττωση του όγκου παλμού. Η ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς οφείλεται κατά κύριο λόγο στην πίεση των μεγάλων οπισθοπεριτοναϊκών φλεβών στελεχών με αποτέλεσμα την ελάττωση της αιματικής ροής στην κάτω κοιλή φλέβα⁸. Παρά τις εμφανιζόμενες διαταραχές στις περισσότερες των περιπτώσεων οι βασικές αιμοδυναμικές παραμέτροι του ασθενούς παραμένουν ανεπηρέαστες^{8,9}.

Η δυσμενής επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στο αναπνευστικό σύστημα οφείλεται στη μεγάλη πίεση που ασκείται στα ημιδιαφράγματα με αποτέλεσμα την ελάττωση του θωρακικού όγκου και της ευενδοτότητας (compliance) του θωρακος καθώς και την αύξηση των αναπνευστικών και πνευμονικών αντιστάσεων. Αυτά έχουν ως

Πίνακας 1. Συνηθέστερα αίτια του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος

Αυτόματα	Περιτονίτιδα, ειλεός, ρήξη ανευρύσματος, οξεία παγκρεατίπιδα, θρόμβωση των μεσεντερίων αγγείων.
Μετεγχειρητικά	Ενδοκοιλιακή αιμορραγία, περιτονίτιδα, μετεγχειρητικός ειλεός, οξεία γαστρική διάταση.
Μετατραυματικά	Ενδοκοιλιακή αιμορραγία, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία.
Ιατρογενή	Λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, ανάταξη μεγάλης τοιχωματικής κήλης ή διαφραγματοκήλης, σύγκλειση της κοιλίας υπό τάση.

Πίνακας 2. Διαταραχές που παρατηρούνται στο σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ			
	Αύξηση	Ελάπτωση	Αμετάβλητη
Αρτηριακή πίεση	-	-	+
Σφύξεις	+	-	-
Κεντρική φλεβική πίεση	+	-	-
Περιφερικές αντιστάσεις	+	-	-
Φλεβική επαναφορά	-	+	-
Όγκος παλμού	-	+	-
Νεφρική αιματική ροή	-	+	-
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης	-	+	-
Ευενδοτότητα πνεύμονος (compliance)	-	+	-
Πνευμονικές αντιστάσεις	+	-	-

συνέπεια την εμφάνιση ταχύπνοιας και διαταραχών της ανταλλαγής των αερίων που εκδηλώνονται με υποξειακά, υπερκαπνία και οξεώση^{5,8,10}.

Τέλος λόγω κυρίως απευθείας συμπίεσης των νεφρών παρατηρείται ελάπτωση τόσο της αιματικής ροής προς το νεφρό όσο και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με άμεση συνέπεια την εμφάνιση ολιγουρίας η οποία μπορεί να φθάσει μέχρι και πλήρη ανουρία^{1,8,11}.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η μεγάλη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μπορεί να επηρεάσει την αιματική ροή και λειτουργία όλων των ενδοκοιλιακών οργάνων. Οι βασικές όμως διαταραχές του συνδρόμου αφορούν κυρίως το ουροποιητικό, αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα.

Σημαντικό στοιχείο για την τεκμηρίωση του συνδρόμου αποτελεί η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Από τις διάφορες άμεσες και έμμεσες μεθόδους που υπάρχουν για τη μέτρηση της, η πλέον εύχρηστη και αξιόπιστη μέθοδος είναι αυτή που περιλαμβάνει την μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης διαμέσου καθετήρα Foley της ουροδόχου κύστης⁶, μέθοδος την οποία χρησιμοποιήσαμε και στο περιστατικό που παρουσιάσαμε.

Η αναγνώριση του συνδρόμου βασίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα αλλά και στη μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης με τη μέθοδο που προαναφέρθηκε. Ανάλογα με το ύψος της ενδοκοιλιακής πίεσης καθορίζεται και η βαρύτητα του συνδρόμου.

Στη συνεκτίμηση αυτών των παραμέτρων βασίζεται και η απόφαση για τη χειρουργική ή όχι αντιμετώπιση του ασθενούς η οποία εξαρτάται τόσο από το μέγεθος της ενδοκοιλιακής πίεσης όσο και από το βαθμό στον οποίο έχουν επηρεασθεί οι ζω-

τικές λειτουργίες του ασθενούς.

Η χειρουργική αντιμετώπιση αφορά κυρίως στην αποσυμπίεση της περιτοναϊκής κοιλότητας. Εφόσον το αύτιο είναι αναστρέψιμο μπορεί να επιχειρηθεί η σύγκλειση της κοιλίας σε ένα χρόνο, όπως και στην περίπτωση που παρουσιάσαμε. Στην αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να γίνεται σταδιακή σύγκλειση της περιτοναϊκής κοιλότητας (ανοιχτή κοιλία, σάκος Bogota κλπ)^{1,8,12}.

Συμπερασματικά θα πρέπει να τονίσουμε ότι το σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος αποτελεί μία ολοένα συχνότερα απαντούμενη κλινική οντότητα. Η αύξηση της συχνότητας του συνδρόμου οφείλεται κυρίως στη μεγάλη αύξηση των ενδοκοιλιακών και οπισθοπεριτοναϊκών κακώσεων (τροχαία ατυχήματα) καθώς και στην αύξηση του αριθμού των επεμβάσεων μεγάλης βαρύτητας που συνοδεύονται από μεγαλύτερη συχνότητα μετεγχειρησητικών επιπλοκών (κυρίως μετεγχειρησητική αιμορραγία)¹.

Χρειάζεται μεγάλη προσοχή για την έγκαιρη αναγνώριση του συνδρόμου, ενώ η απόφαση για τη χειρουργική αντιμετώπιση του θα πρέπει να βασίζεται στη συνεκτίμηση κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων.

ABSTRACT

Sakadamis A, Ballas K, Demertzidis Ch, Pasinis Ch. Abdominal compartment syndrome. Hell Iatr, 2000, 66: 407-410.

Abdominal compartment syndrome is the result of increased intraabdominal pressure. Main complications are the development of acute respiratory and renal failure, conditions that are reversed after abdominal decompression. Purpose of the study was the description of a case of abdominal compartment syndrome in order to emphasize the necessity of early recognition of the syndrome. The case: A 63 years old man suffering from cholangiocarcinoma of the common duct underwent a Whipple procedure. A few hours postoperatively due to postoperative bleeding the patient developed progressively abdominal distention and oliguria with absence of other signs of hypovolemia. Intraabdominal pressure measurement with the aid of a Foley catheter confirmed the presence of abdominal compartment syndrome. Abdominal cavity decompression resulted in immediate improvement of renal function.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Burch JM, Moore E, Moore F.* The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1996, 76(4): 833-42.
2. *Coombs HC.* The mechanism of the regulation of intraabdominal pressure. *Am J Physiol* 1920, 61: 159.
3. *Emerson H.* Intraabdominal pressures. *Arch Intern Med* 1911, 7: 754-84.
4. *Jones P.* Exomphalos. *Arch Dis Child* 1963; 38: 180-7.
5. *Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF.* Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 1975, 42: 281-7.
6. *Krohn IL, Harman PK, Nolan SP.* The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration *Ann Surg* 1984, 199: 28-30.
7. *Richards W, Scovill W, Shin B.* Acute renal failure associated with increased intraabdominal pressure. *Ann Surg* 1983, 197: 183-7.
8. *Schein M, Wittmann D, Aprahamian C.* The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intraabdominal pressure. *J Am Coll Surg* 1995, 180: 745-53.
9. *Westerband A, Van De Water JM, Amzallag M.* Cardiovascular changes during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992, 175: 535-8.
10. *Cullen DJ, Coyle JP, Teplich R.* Cardiovascular, pulmonary and renal effects of massively increased intraabdominal pressure in critically ill patients. *Crit care Med* 1989, 17: 118-21.
11. *Jacques T, Lee R.* Improvement of renal function after relief of raised intraabdominal pressure due to traumatic retroperitoneal haematoma. *Anaesth Intensive Care* 1988, 16: 478-82.
12. *Rowlands BJ, Flynn TC, Fischer RP.* Temporary abdominal wound closure with a silastic «Chimney». *Contemp Surg* 1984, 24: 17-20.

Αλληλογραφία:

Α. Σακαντάμης
Ομήρου 5,
552 36 Πανόραμα

Corresponding author:

A. Sakadamis
5 Omirou Str.
552 36 Panorama

Κακοήθες μεσοθηλίωμα περιτοναίου

Γ.Ν. Ζιάκας¹, Χ.Γ. Σαββόπουλος¹, Α. Μπένης¹, Α.Δ. Κουνανής¹,
Ν. Μάρκογλου¹, Ι. Χριστοφορίδης¹, Α.Γ. Ζιάκας¹, Ε. Ζαρντίνογλου²,
Ε. Αθανασίου³, Θ. Ζαραμπούκας³

¹ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

³ Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη: Περιγράφεται σπάνια περίπτωση πρωτοπαθούς μεσοθηλιώματος του περιτοναίου σε άρρενα ασθενή 63 ετών, ο οποίος προσήλθε στην κλινική μας για διερεύνηση αναιμίας, υπερσφαιριναιμίας και αυξημένης ΤΚΕ. Η κλινική συμπτωματολογία αφορούσε γενικά συμπτώματα όπως αδυναμία, απώλεια βάρους και περιοδική δεκατική πυρετική κίνηση. Αρχικά το μόνο παθολογικό εύρημα από τον ενδελεχή απεικονιστικό έλεγχο ήταν μια ρυπαρότητα του ενδοπεριταναϊκού λίπους στην CT κοιλίας. Λόγω της άρνησης του ασθενούς σε περαιτέρω έλεγχο με κατευθυνόμενη δια λεπτής βελόνης βιοψία ή ερευνητική λαπαροτομία, η διάγνωση καθυστέρησε για ένα μήνα και πλέον(όταν επανεισήχθη ο α-

σθενής με αίσθημα βάρους στο επιγάστριο και δυσπεπτικά ενοχλήματα) και ετέθη τελικά με βιοψία με βελόνη ύστερα από CT κοιλίας, που περιγράφει πλέον εκτεταμένη διηθητική εξεργασία ενδοπεριτοναϊκά. Λόγω αδυναμίας εξαίρεσης του όγκου κατά τη χειρουργική επέμβαση, ο ασθενής υπεβλήθη σε χημειοθεραπεία με συνδυασμό Cisplatin CDDP και Ιντερφερόνης α-2α, απεβίωσε όμως δύο μήνες αργότερα. Συζητείται η σπάνια εντόπιση του όγκου πρωτοπαθώς στο περιτόναιο και σε ασθενή χωρίς έκθεση σε αμίαντο, όπως ο ασθενής μας, καθώς και το ιδιαίκο σχήμα χημειοθεραπείας, μια και όγκος είναι συνήθως μη εξαιρέσιμος.

Το κακόήθες μεσοθηλίωμα του περιτοναίου είναι μια σπάνια μορφή πρωτοπαθούς νεοπλάσματος που συνήθως συσχετίζεται με μακροχρόνια έκθεση σε αμίαντο και ζεόλιθο^{1,2}. Είναι διάχυτο, επιθετικής μορφής νεόπλασμα, που σχετίζεται και εξιδρύμαται από τα ζρια των οργάνων και των κοιλοτήτων της κοιλιακής χώρας. Ένα πρόβλημα που συχνά παρουσιάζεται είναι ο ακριβής διαχωρισμός του από όγκο μιμούμενο αδενοκαρκίνωμα, εξιδρώμενο από μαστό ή τους πνεύμονες ή αδενοκαρκίνωμα εξιδρώμενο από το γεννητικό σωλήνα και ειδικά τις ωθήκες, όταν το μεσοθηλίωμα εντοπίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα³⁻⁵. Η σπανιότητα της εντόπισης του νεοπλάσματος αμιγώς στο περιτόναιο και η ταχύτητα με την οποία εξελίχθηκε η επιθετικότητα της νόσου, αποτελούν δύο ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της περιγραφόμενης

περίπτωσης. Η διάγνωση είναι κυρίως ιστολογική μετά από βιοψία με βελόνη ή ανοικτή βιοψία και στηρίζεται σε ιστοχημικές και ανοσοιστοχημικές μεθόδους^{4,6}. Η αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος γίνεται με χημειοθεραπεία γιατί συνήθως δεν είναι εξαιρέσιμο χειρουργικά⁷⁻¹². Η πρόγνωση είναι κακή με μέση επιβίωση 12 μήνες⁷.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Αρρογη ασθενής 63 ετών, ιδιοκτήτης πρατηρίου καυσίμων, εισάγεται στην κλινική μας για διερεύνηση αναιμίας που εμφανίστηκε προ διμήνου περίπου με γενικά συμπτώματα καταβολής και αδυναμίας και για την οποία νοσηλεύθηκε στο νοσοκομείο της περιφέρειάς του επί πενθήμερο, όπου εξήλθε προ 15νθημέρου με διάγνωση “αναιμία υπό διερεύνηση” και σύσταση για εισαγωγή και νοσηλεία σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο για περαιτέρω διερεύνηση. Από τριμήνου περίπου αναφέρει προοδευτική απώλεια βάρους περί τα 10 κιλά, ενώ το τελευ-

ταίο 20μερο προστέθηκαν και απογευματινά πυρετικά κύματα έως 38° C με έντονες εφιδρώσεις. Από το αιτομικό του αναψυχικό αναφέρεται χειρουργική επέμβαση στο δεξιό μαστό προ τριετίας λόγω αδενικής υπερπλασίας (ιστολογική εξέταση αρνητική για κακοίθιεια), ενώ κατά την κλινική του εξέταση διαπιστώθηκε ήπαρ διογκωμένο περί τα 3 cm, μαλακό και ανώδυνο και μια ελαφρά διόγκωση του αριστερού μαστού. Ο αισθενής είχε όψη αναψυχή με ωχοδότητα επιτεφυκτών, αλλά θρέψη καλή. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποκαλύψει υπόχρωμη αναιμία με Ht:31%, Hb:10,9 gr/dl, MCV:82,7 fl, MCH:24,7 pg, MCHC:29,8 %. Ισιδρο ορού 21μg/dl με φερροτίνη 3497 ng/ml και ΔΕΚ 1,4%. Επίσης υπήρχε αυξημένη TKE=125 mm και πολυκλωνική υπερσφαιριναυμά με τιμές λευκωμάτων 7,4 mg/dl και σφαιρίνες 4,9 mg/dl. Ο ακτινολογικός, ενδοσκοπικός και απεικονιστικός έλεγχος που έγινε είχε ως μόνο παθολογικό εύρημα μια ωπαρότητα του ενδοπεριτονακού λίπους κατά την CT κοιλίας. Το μυελόγραφμα έδειξε αραιό και υποπλαστικό μυελό με 10% πλασματοκύτταρα, μερικά εκ των οποίων διτύρηνα, ενώ από τη βιοψία οστού είχαμε οριακό αριθμό πλασματοκυττάρων, με κατανομή κατά αθροίσεις και παρουσία απόνω πλασματοκυττάρων που θέτουν έντονα την υπόνοια πλασματοκυτταρικού μυελώματος, χωρίς όμως να τεκμηριώνεται αυτό, λόγω μη ανεύρεσης μονοκλωνικότητας. Τέλος η μαστογραφία που έγινε έδειξε αδενική υπερπλασία αριστερά με υποθήλαιά επανεβέστωση.

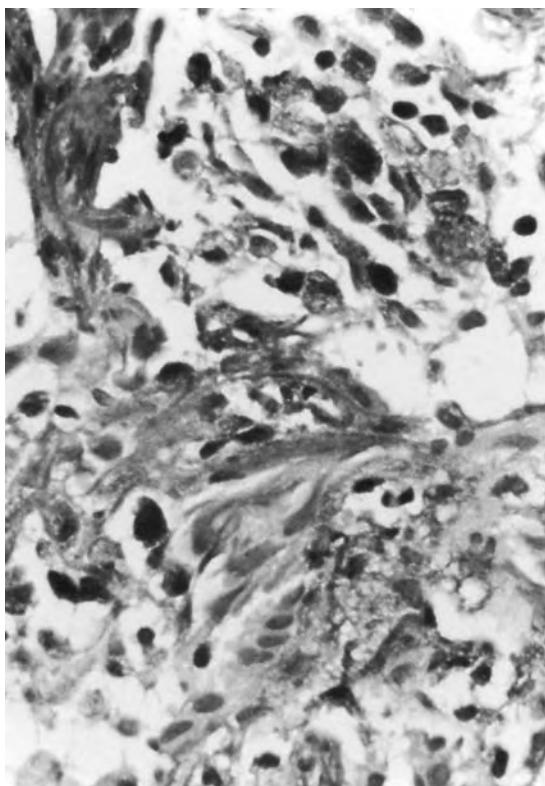
Μετά 14 μέρες νοσηλείας ο αισθενής εξέρχεται σε καλή κατάσταση, απύρετος ήδη από την 6η μέρα της νοσηλείας του και με τη σύσταση να επανεκτιμήσει σε 1 μήνα. Όμως 15 μέρες μετά την εξόδο του επανεμφανίζει πυρετό έως 38° C και επανεισάγεται με κλινική και εργαστηριακή εικόνα παρόμοια της πρώτης νοσηλείας. Νέο μυελόγραφμα δείχνει πλασματοκύτταρα 7%, ενώ η ηλεκτροφόρηση και ανοσοηλεκτροφόρηση λευκωμάτων είναι αρνητική για υπαρξη μονοκλωνικού κλάσματος. Η μαγνητική τομογραφία κοιλίας που έγινε έδειξε μικρή ποσότητα ασκιτικού υγρού και ωπανση νεο-τύπου του μείζονος επιπλόου. Επίσης ένα αιμαγγείωμα στο δεξιό λοιβό του ήπατος. Προγραμματίστηκε ερευνητική λαταροτομία, αλλά ο αισθενής αρνήθηκε και εξήγηλε απύρετος με δική του θέληση και παρά τις αντίθετες συστάσεις μας, όμως 15 μέρες αργότερα επανεισάγεται, απύρετος, αλλά με αίσθημα βάρους στο επιγάστριο και δυσπεπτικά ενοχλήματα. Κατά την κλινική εξέταση πλέον διαπιστώνεται ψηλαφητό μόρφωμα στο δεξιό υποχόνδριο με πιθανή επέκταση και στο επιγάστριο, ενώ η CT κοιλίας που έγινε δείχνει μικρή ποσότητα ασκιτικού υγρού περιηπτακά, εκτεταμένη διηθητική εξεργασία ενδοπεριτοναϊκά, μπροστά από τη δεξιά κοιλική καμπή και το εγκάρδιο, με ενδοπεριτοναϊκές επεκτάσεις μέχρι την ελάσσονα πύελο. Κατευθυνόμενη βιοψία που έγινε κατά τη διάρκεια της CT έδειξε σε τομές Εονίνης-Αιματοξύλινης (H+E) τμήματα ινολιπώδους ιστού τα οποία καταλαμβάνονταν στη μεγαλύτερή τους έκταση από θηλόμορφες ή άπτες αδενοειδείς καρκινωματώδεις βλάστες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν εν μέρει επιθηλιόμορφα ή κυβοειδή, με μέτρια πολύμορφους ωοειδείς ή υποστρόγγυλους πυρήνες, ορισμένοι από τους οποίους βρίσκονταν σε μίτωση (Εικ. 1). Από τη μορφολογική μελέτη επίθετο πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ ενός χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματος και ενός επιθηλιόμορφου μεσοθηλίωματος, γι' αυτό ακολούθησε ιστοχημική διερεύνηση με τις χρώσεις PAS, PAS-διαστάση και Alcian Blue, με τις οποίες παρατηρήθηκε θετικότη-

τα των νεοπλασματικών κυττάρων στην πρώτη και στην τελευταία, αποδεικνύοντας έτοις πως δεν επρόκειτο για βλέννη. Επίσης διενεργήθηκε ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με τα πολυκλωνικά αντισώματα έναντι αντιγόνων βιμεντίνης (Εικ. 1a), κερατίνης, κυτοκερατίνης AE1-AE3 (Εικ. 1b) και επιθηλιακού μεμβρανικού, στα οποία παρατηρήθηκε θετικότητα, ενώ ήταν αρνητικά για το αντίσωμα έναντι καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου.

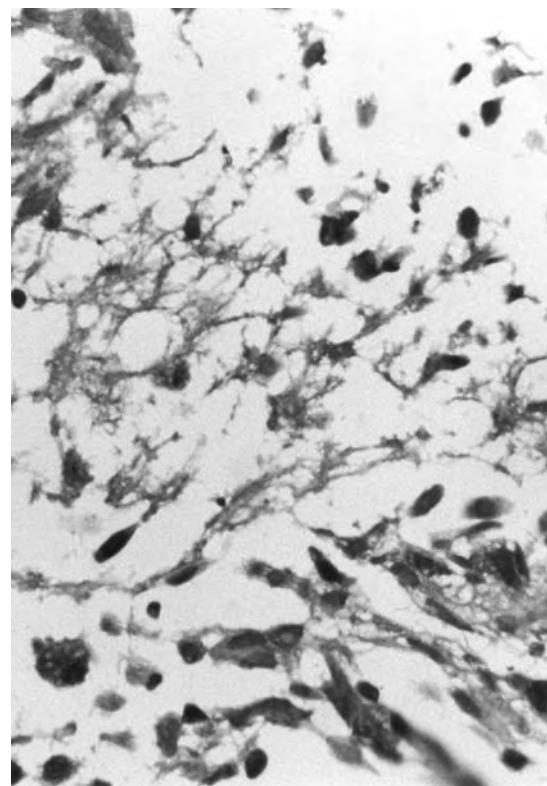
Με βάση τα παραπάνω ιστοχημικά και ανοσοϊστοχημικά ευδήματα επέθη η διάγνωση του κακοίθους μεσοθηλιώματος. Ο αισθενής παραπέμφθηκε σε χειρουργική κλινική για πιθανή εξαίρεση του όγκου. Κατά την επέμβαση διαπιστώθηκε μακροσκοπικά, σύμφωνη της μάζας με την κάτω επιφάνεια του ήπατος χωρίς να το διηθεί, με αδυναμία όμως εξαίρεσης του όγκου λόγω μεγάλης επέκτασης. Απεστάλη ιστοτεμάχιο για ιστολογική εξέταση όπου τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν επιθηλιόμορφα και διατάσσονταν υπό μορφή λεπτών ή ευρέων θηλωδών εκβλαστήσεων με αγγεία, ή επένδυναν μικρούς σχισμοειδείς χώρους (Εικ. 2a) ενώ αναγνωρίζονταν και εστίες συμπαγούς ανάπτυξης όπου προσλάμβαναν ατρακτοκυτταρικούς χαρακτήρες (Εικ. 2b). Τόσο η ιστοχημική όσο και η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση σ' αυτό το υλικό έδειξε τα ίδια αποτελέσματα με την προηγούμενη, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος του περιτοναίου. Λόγω αδυναμίας εξαίρεσης του όγκου συνεπήθη χημειοθεραπεία. Ο αισθενής απεβίωσε δύο μήνες αργότερα, αφού έκανε μόλις ένα κύνλο χημειοθεραπείας (X/Θ) με συνδυασμό Cisplatin (CDDP) και Ιντερφερόνης α-2a.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

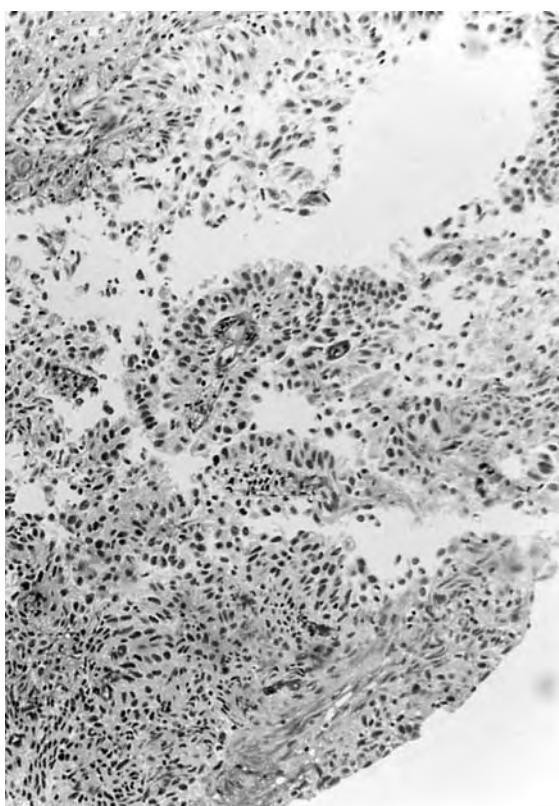
Οι περισσότερες νεοπλασματικές νόσοι που προσβάλλουν το περιτόναιο είναι μεταστατικές. Μία σπάνια μορφή πρωτοπαθούς νεοπλάσματος του περιτοναίου είναι το κακόθετος μεσοθηλίωμα, ένα διάχυτο, επιθετικής μορφής νεοπλασματικό που σχετίζεται και εξοριμάται από τα όρια των οργάνων και των κοιλοτήτων της κοιλιακής χώρας και συνδέεται συνήθως με αυξημένη και μακροχρόνια έκθεση σε αμίαντο^{1,2}. Βέβαια συσχέτιση του μεσοθηλιώματος με αιμάντωση αναφέρεται κατ' εξοχή σε κακόθετο μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα¹³. Επίσης δεν πρέπει να συγχέεται με το καλόθετος μονήρες ινώδες μεσοθηλίωμα, που επίσης μπορεί να παρατηρηθεί στο περιτόναιο και μετά την εξαίρεσή του έχουμε πλήρη ίαση^{6,14}. Ενα πρόβλημα που συχνά παρουσιάζεται, είναι ο ακριβής διαχωρισμός αυτού από όγκο μιμούμενο αδενοκαρκίνωμα, εξοριμώμενο από το μαστό ή τους πνεύμονες (ειδικά σε εντόπιση του μεσοθηλιώματος στην υπεζωκότική κοιλότητα) ή αδενοκαρκίνωμα εξοριμώμενο από τον γεννητικό σωλήνα και ειδικά τις ωοθήκες όταν το μεσοθηλίωμα εντοπίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα^{3-5,15}. Σε αρκετές περιπτώσεις η διαφορική διάγνωση μεταξύ ενός χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματος και ενός επιθηλιόμορφου μεσοθηλίωματος, γι' αυτό ακολούθησε ιστοχημική διερεύνηση με τις χρώσεις PAS, PAS-διαστάση και Alcian Blue, με τις οποίες παρατηρήθηκε θετικότη-



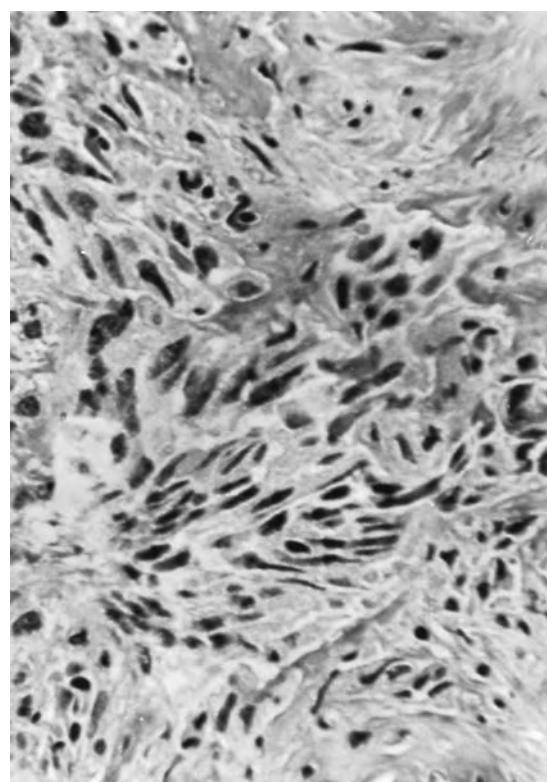
Εικ. 1α. Ανοσοϊστοχημική χρώση για βιμεντίνη.



Εικ. 1β. Ανοσοϊστοχημική χρώση για κυττοκερατίνη $Ae1$ - $Ae3$.



Εικ. 2α. Μεσοθηλίωμα περιτοναίου. Ενρείς θηλώδεις εκβλαστήσεις με αγγεία επενδυόμενες από κυβοειδή κύτταρα.



Εικ. 2β. Μεσοθηλίωμα περιτοναίου. Ατρακτοκυτταρικά νεοπλασματικά κύτταρα.

κινώματος και ενός επιθηλιόμορφου μεσοθηλιώματος με βάση μόνο τα μορφολογικά χαρακτηριστικά είναι ιδιαίτερα δύσκολη, έως αδύνατη όπως ακριβώς συνέβη στην περίπτωσή μας όπου έγινε ιστοχημική διερεύνηση, που με τις χρώσεις PAS, PAS-διαστάση και Alcian Blue, αποκλείστηκε η παραγωγή βλέννης κάτι που σήμαινε παρουσία αδενοκαρκινώματος, ενώ ενισχύθηκε και επιβεβαιώθηκε η παρουσία του μεσοθηλιώματος γιατί τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν υαλουρονικό οξύ θετικό στην Alcian Blue. Μάλιστα, με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία οι ιστοχημικοί και ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που βοηθούν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ του μεσοθηλιώματος και αδενοκαρκινώματος είναι οι ακόλουθοι⁴ (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Ιστοχημικοί και ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ μεσοθηλιώματος και αδενοκαρκινώματος

	Αδενοκαρκίνωμα	Μεσοθηλίωμα
PAS	+	+
PAS-διάσταση	+	-
Alcian Blue	-	+
Vim	-	+
Ker	+	+
CEA	+	-
LeuMi	-	+
B72,3	-	+

Το κακόγηθες μεσοθηλίωμα του περιτοναίου μπορεί να προκαλεί βύθιο κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, ασκίτη με υγρό πολλές φορές αιμορραγικό ή να είναι τελείως ασυμπτωματικό. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση καθυστερεί. Αν και συχνά ανευρίσκονται κακοήθη κύτταρα στο υγρό ή στον ιστό του περιτοναίου, η πιστοποίηση του όγκου ως μεσοθηλίωμα είναι αρκετά δυσχερής. Συνήθως η διάγνωση τίθεται κατόπιν βιοψίας με βελόνη (κατευθυνόμενη) ή διεγχειρητικής βιοψίας^{4,6}.

Πολλές περιπτώσεις κακοήθους μεσοθηλιώματος παρουσιάζονται ως ωθητικές μάζες σε γυναικείς 16-63 ετών (μέσος όρος 52 χρόνια). Για τη διάγνωση της νόσου σημαντικό ρόλο παίζει σ' αυτές τις περιπτώσεις ο δείκτης CA 125, που βρίσκεται αυξημένος σε όλες τις περιπτώσεις σε επίπεδα 308U/ml (φ.τ. <35U/ml). Είναι αξιοσημείωτο όμως ότι αυξημένα επίπεδα CA 125 μπορούν να παρατηρηθούν και σε μη γυναικολογικούς όγκους, μεταξύ των οπίων και το κακόγηθες μεσοθηλίωμα του περιτοναίου, όπως επίσης και σε μερικές καλοήθεις παθή-

σεις. Σε πολλούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε X/Θ διαπιστώθη επάνοδος του CA 125 σε φυσιολογικά επίπεδα, όταν επιτεύχθηκε ύφεση με την X/Θ¹⁶, έτσι ώστε ακόμη και στην περίπτωση του κακοήθους μεσοθηλιώματος θα μπορούσε να αποτελέσει έναν χρόνιμο δείκτη τόσο στη διάγνωση αυτού, όσο και στην περαιτέρω παρακολούθηση (follow up). Επίσης το μεσοθηλίωμα αναφέρεται ως επιπλοκή μετά ακτινοβολία (θεραπευτική) σε ν. Hodgkin, μάλιστα ο μέσος χρόνος του μεσοδιαστήματος από την ακτινοβολία έως την ανάπτυξη-εμφάνιση αυτού είναι 15 χρόνια, έτσι θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην διαφορή επανεκτίμηση (follow up) αυτών των ασθενών¹⁷. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κακοήθους μεσοθηλιώματος, κυρίως του υπεζωκότος αλλά και του περιτοναίου παρατηρείται μετά ακτινοβολία για θεραπευτική αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού¹⁸⁻²⁰, του όρχεως^{18,21}, όγκου του Wilm's²² και τραχηλικού όγκου²³.

Στην περίπτωση του ασθενούς μας, η διαφορική μας διάγνωση ήταν αρχικά ανάμεσα σε συμπαγή νεοπλάσματα, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, πολλαπλούν μυέλωμα ή πλασματοκύτταρα, με λίγες υπόνοιες και για νόσημα του κολλαγόνου. Το γεγονός ότι το νεόπλασμα ήταν αρχικά τελείως ασυμπτωματικό, οι καρκινικοί δείκτες και ιδιαίτερα το CA 125 αρνητικοί, σε συνδυασμό με την άρνησή του να υποβληθεί σε ερευνητική λαπαροτομία στη συνέχεια, είχε ως αποτέλεσμα να καθυστερήσει η διάγνωση και κατ' επέκταση και η έναρξη της X/Θ μια και συνήθως δεν είναι εξαιρεσίμως χειρουργικά, ακόμη και στα αρχικά στάδια. Σύμφωνα με τα standard κριτήρια αξιολόγησης τα πιο πολλά διαθέσιμα χημειοθεραπευτικά είχαν περιορισμένη επίδραση και επέφεραν αποτέλεσμα σε λιγότερο από το 15%, ακόμη και τα πιο δραστικά από αυτά, όπως οι ανθρακυλίνες, η σισπλατίνη(CDDP) και η μιτομυκίνη είχαν μέτρια αντινεοπλασματική δράση και απέτυχαν να αποδώσουν μια σημαντική επίδραση στην επιβίωση των υπό θεραπεία ασθενών⁷⁻¹².

Τελικά στον ασθενή μας έγινε μόνο ένας κύκλος συνδυασμένης X/Θ, ενώ συνήθως γίνονται 5 κύκλοι X/Θ με μεσοδιαστήματα 3 εβδομάδων (συνδυασμός Cisplatin CDDP 60mg/m/wk ημέρα 2η και Iteoperφερόνης alpha 2a 3.000.000IU ημέρες 1-4). Αναφέρεται από ανάλογα περιστατικά ότι χρειάσθηκαν τουλάχιστον 2 κύκλοι για την επίτευξη ύφεσης⁷.

Η πρόγνωση γενικά είναι κακή, με μέση επιβίωση 12 μήνες⁷.

ABSTRACT

Ziakas GN, Savopoulos ChG, Benis A, Kounanis AD, Markoglou N, Christoforidis I, Ziakas AG, Zardinoglou E, Athanasiou E, Zaraboukas Th.
Peritoneal malignant mesothelioma. Hell Jatr, 2000, 66: 411-415.

A case of a 63 year old man with anemia, hyperglobulinemia and elevated sedimentation rate is presented. The solitary malignant mesothelioma is a rare primary neoplasm. It is a diffuse and aggressive neoplasm originating from the organs and the cavities of the abdominal region. Differential diagnosis of a tumor imitating ductular carcinoma of the breast or lung adenocarcinoma or serrum carcinoma of the ovary is a common problem. The uniqueness of localization only in the peritoneum and the special aggressive form of our patient disease are two particular characteristics of the present case. The treatment of malignant mesothelioma is based on chemotherapeutics, but the prognosis is not good and the middle survival is 12 months.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Soulis P, Ruffie P, Trandafir L, et al. Combined systemic chemoimmunotherapy in advanced diffuse malignant mesothelioma. Report of a phase I-II study of weekly cisplatin/interferon alfa-2a. J Clin Oncol 1996, 14: 878-85.
2. Ascoli V, Facciolo F, Rahimi S, et al. Concomitant malignant mesothelioma of the pleura, peritoneum, and tunica vaginalis testis. Diagn Cytopathol 1996, 14: 243-8.
3. Clement PB, Young RH, Scully RE. Malignant mesotheliomas presenting as ovarian masses. A report of nine cases, including two primary ovarian mesotheliomas. Am J Surg Pathol 1996, 20: 1067-80.
4. Weissmann LB, Corson JM, Neugut AI, et al. Malignant mesothelioma following treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1996, 14: 2098-100.
5. Hardisson D, Limeres MA, Jimenez-Hefferman JA, et al. Solitary fibrous tumor of the mesentery. Am J Gastroenterol 1996, 91: 810-1.
6. Dufrense A, Begin R, Churg A, et al. Mineral fiber content of lungs in patients with mesothelioma seeking compensation in Quebec. Am J Respir Crit Care Med 1996, 153: 711-8.
7. Sismek H, Kadayifci A, Okan E. Importance of serum CA 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma. Tumor Biol 1996, 17: 1-4.
8. Pierson D. Παθήσεις υπεξωκότα μεσοθιωρακίου, διαφράγματος. Εσωτερική Παθολογία Harrison 1994, κεφ 216: 1457.
9. Bollinger DJ, Wick MR, Dehner LP, et al. Peritoneal malignant mesothelioma versus serous papillary adenocarcinoma: A histochemical and immunohistochemical comparison. Am J Surg Pathol 1989, 13: 659-70.
10. Gourtsoyiannis N, Bays D, Missas S, et al. Solitary malignant mesothelioma of the small intestine: radiological appearances. Abdom Imaging 1996, 21: 258-60.
11. Rosai eight edition, vol one.1995: 341-342.
12. Hoekman K, Tognon G, Risse EK, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneal: a separate entity. Eur J Cancer 1996; 32A: 255-8.
13. Tauchi PS, Caraway N, Truong LD, et al. Serous surface carcinoma of the peritoneum: useful role of cytology in differential diagnosis and follow-up. Acta Cytol 1996, 40: 429-36.
14. Antman KH. Current concepts: Malignant mesothelioma. N Engl J Med 1980, 303: 200-2.
15. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, et al. Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current therapeutic maneuvers. J Clin Oncol 1988, 6: 527-35.
16. Simsek H, Kadayifci A, Okan E. Importance of serum CA 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma. Tumor Biol 1996, 17: 1-4.
17. Weismann LB, Corson JM, Neugut AI, et al. Malignant mesothelioma following treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1996, 14: 2098-100.
18. Antman KH, Corson JM, Li FP, et al. Malignant mesothelioma following radiation exposure. J Clin Oncol 1983, 1: 695-700.
19. Shannon VR, Nesbitt JC, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma after radiation therapy for breast cancer. A report of two additional patients. Cancer 1995, 76: 437-41.
20. Kawashima A, Libshitz HI, Lukerman JM. Radiation-induced malignant pleural mesothelioma. Can Assoc Radiol J 1990, 41: 384-6.
21. Stock RJ, Fu YS, Carter JR. Malignant peritoneal mesothelioma following radiotherapy for seminoma of the testis. Cancer 1979, 44: 914-9.
22. Antman KH, Ruxer RL, Ainser J, et al. Mesothelioma following Wilm's tumor in childhood. Cancer 1984, 54: 367-9.
23. Rabcock TL, Powell DH, Bothwell RS. Radiation-induced peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol 1976, 8: 369-72.

Αλληλογραφία:

Γ. Ζιάκας
 Λ. Νίκης 45
 54624 Θεσσαλονίκη
Corresponding author:
 G. Ziakas
 45, Nikis Ave.
 54624 Thessaloniki
 Greece