

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 67 • Τεύχος 5-6
Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2001

Περιεχόμενα

- Ενημερωτικά
άρθρα*
- 225 **Μετά την ασπιρίνη τί; Νεότεροι αντι-αιμοπεταλιακοί παράγοντες στην πρόληψη εγκεφαλικής ισχαιμίας**
Δ. Καρακώστας
- 231 **Λοιμώξεις οφειλόμενες σε ενδαγγειακούς καθετήρες**
Μ.Α. Σιών, Μ. Αρμενάκα
- 243 **Περιγραφή της μορφολογικής απεικόνισης της κυτταρικής απόπτωσης και ανάλυση της μικροσκοπικής και υπερμικροσκοπικής υφής των αποπτωτικών κυττάρων**
Ε.-Ν. Εμμανουήλ-Νικολούση, Δ. Μηλιαράς
- 250 **Εφαρμογές της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας**
Α.Κ. Τέντες
- 257 **Καρκίνος πνεύμονος. Σύγχρονες απόψεις για την πρόιμη ανάδειξη του**
Π. Ανδρικόκος, Σ. Φλαμπουριάδης
- Ερευνητικές
εργασίες*
- 264 **Αλλεργικές εκδηλώσεις από φάρμακα**
*Γ. Ηλονίδης, Γ. Κούλας, Μ. Χωματίδης, Κ. Πουμπουλίδης,
Ι. Μιχάλης, Ε. Σινάκος*
- 269 **Αξιολόγηση της βιοψίας δια λεπτής βελόνης στη διάγνωση των ψηλαφητών αλλοιώσεων του μαστού**
*Ε. Κλειδαραδάκη, Α. Χατζηχρήστου, Ι. Στρατής, Σ. Σίμνης,
Κ. Σιδέρη, Ο. Μπανάβα*
- 274 **Ο επιπολασμός του αλλεργικού άσθματος και της ρινίτιδας στα παιδιά της Πολίχνης Θεσσαλονίκης**
*Α. Σιγλετίδης, Σ. Μάρκου, Δ. Χλωρός, Ε. Δασκαλοπούλου,
Θ. Κωνσταντινίδης, Ι. Τσιότσιος*
- 280 **Σύγκριση των επιπέδων της β-ενδορφίνης και του ειδικού ενζύμου ουδέτερης πεπτιδάσης μεταξύ αθλουμένων και μη αθλουμένων**
Η. Καλλίστρατος
- 286 **Τραυματική ρήξη διαφράγματος**
*Ι. Ευαγγέλου, Ι. Γκουλιμάρης, Ε. Χριστοφορίδης, Σ. Καλφάδης,
Σ. Αγγελόπουλος, Ι. Κανέλλος, Δ. Μπότσιος, Ι. Δαδούκης*

	291	Ο μελιταίος πυρετός στο διάστημα 1990-1999 στη περιοχή Θεσσαλίας <i>Θ. Τσιγκρίκας, Μ. Μωραΐτου, Χρ. Σταυροθεόδωρος, Ειρ. Μακρή, Κ. Καρακούσης, Κ. Καραμήτσος</i>
	296	Χειρουργική αποκατάσταση του υποσπαδία με χορδή. Εμπειρία 16 χρόνων <i>Δ. Ραδόπουλος, Ι. Ιωσηφίδης, Ε. Παπανικολάου, Θ. Γκοράνης, Ν. Κονδελίδης, Α. Τράντος</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	310	Τα όνειρα κατά την ελληνική αρχαιότητα <i>Θ. Καράβατος</i>
<i>Περιεχόμενα τόμου</i>	317	
<i>Ευρετήριο Θεμάτων</i>	321	
<i>Ευρετήριο Συγγραφέων</i>	325	

Επανόρθωση

Η Σύνταξη εκφράζει τη λύπη της για τα παρακάτω τυπογραφικά λάθη που έγιναν στο 3-4 τεύχος του 2001:

Στον πίνακα περιεχομένων στα ελληνικά καθώς και στους ελληνικούς τίτλους των εργασιών στο εξώφυλλο όπως και στη σελ. 195 του τεύχους εμφανίζονται ως συγγραφείς της εργασίας «**Περίπτωση ανευρύσματος της έσω καρωτίδας**» οι **Α. Χατζημπαλόγλου, Ι. Βελισσάρης, Δ. Καϊτζής, Δ. Κισκίνης, Β. Δαλαΐνας** αντί του ορθού **Α. Χατζημπαλόγλου, Ι. Βελισσάρης, Δ. Καϊτζής, Δ. Κισκίνης**.

Helliniki Iatriki

Volume 67 • No 5-6
September – December 2001

Contents

- Brief reviews* 225 **What is next, after aspirin? Newer antiplatelet agents in the prevention of cerebral ischemia**
Karacostas D.
- 231 **Intravascular catheter-related infections**
Sion ML, Armenaka M.
- 243 **Morphological description of cellular apoptosis and analytical presentation of light and ultrastructural appearance of the apoptotic cells**
Emmanouil-Nikoloussi E.-N, Miliaras D.
- 250 **The use of intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal malignancy**
Tentes A.K.
- 257 **Lung cancer: modern aspects of its early detection**
Andrikakos P, Fabouriaris S.
- Investigative papers* 264 **Allergic reactions of drugs**
Illonidis G, Koulas G, Chomatitis M, Poumpoulidis K, Michalis I, Sinakos E.
- 269 **Value of fine needle aspiration in the diagnosis of palpable breast lesions**
Klidaradaki E, Hadjichristou A, Mandrali A, Stratis I, Siminas S, Sideri K, Banava O.
- 274 **The prevalence of asthma and allergic rhinitis among children of Polichni, Thessaloniki**
Sichletidis L, Markou S, Chloros D, Daskalopoulou E, Constantinidis Th, Tsiotsios J.
- 280 **Comparison between the levels of b-endorphin and its specific enzyme neutral endopeptidase in trained and untrained subjects**
Kallistratos E.

286	Traumatic rupture of the diaphragm <i>Evangelou J, Goulimaris J, Christoforidis E, Kalfadis S, Angelopoulos S, Kanellos J, Botsios D, Dadooukis J.</i>
291	Brucellosis in Thessaly between 1990-1999 <i>Tsikrikas Th, Moraitou M, Stavrotheodoros Ch, Makri E, Karakoussis K, Karamitsos K.</i>
296	Surgical repair of hypospadias with chordee. 16 year experience <i>Radopoulos D, Iosefides J, Papanikolaou E, Goranes T, Kondelides N, Trantos A.</i>
<i>Special article</i>	310 Dreams in greek anxiety <i>Karavatos Th.</i>
<i>Volume contents</i>	317
<i>Index of subjects</i>	321
<i>Index of authors</i>	325

Μετά την ασπιρίνη τι; Νεότεροι αντι-αιμοπεταλιακοί παράγοντες στην πρόληψη εγκεφαλικής ισχαιμίας

Δημήτρης Καρακώστας

Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η διαδικασία ενεργοποίησης της αιμοπεταλιακής μεμβράνης αρχίζει και συνεχίζεται με διαδοχικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων εξωγενών αγωνιστών και των αντίστοιχων υποδοχέων τους στην κυτταρική μεμβράνη του αιμοπεταλίου. Με τα σημερινά δεδομένα, οι οδοί που πρέπει να διακοπούν για να προκληθεί αναστολή της αιμοπεταλιακής συγκόλλησης είναι: α) Η οδός της κυκλοοξυγενάσης με την ασπιρίνη, β) Η οδός του ADP με τις θειενοπυριδίνες (τικλοπιδίνη και clopidogrel) γ) Η οδός της φωσφοδιεστεράσης με την διπυριδαμόλη και δ) Η αποκάλυψη της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa της μεμβράνης είτε με μονοκλωνικά αντισώματα (abciximab) ή μη πεπτιδικούς αναστολείς. Με δύο μεγάλες θετικές κλινικές δοκιμές, την CATS σε σύγκριση με placebo και την TASS με ασπιρίνη, η τικλοπιδίνη καθιερώθηκε για πολλά χρόνια στην δευτερογενή πρόληψη της εγκεφαλικής ισχαιμίας με κίνδυνο όμως σοβαρής ουδετεροπενίας (2,4%), και θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (ΘΘΠ) (0,02%). Το χημικά συγγενές clopidogrel φαίνεται απαλλαγμένο της ουδετεροπενίας (0,05%) και προσφέρει 8,7% μεγαλύτερο

όφελος από την ασπιρίνη. Η δράση αυτή αφορά κυρίως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, γενικευμένη αγγειοπάθεια, λιπιδαιμία καθώς και μετά από χειρουργική επέμβαση καρωτίδων, στεφανιαίων ή περιφερικών αρτηριών. Παραμένει όμως ο κίνδυνος ΘΘΠ (11 ασθενείς σε 3.000.000). Για την διπυριδαμόλη, η πρώτη και μοναδική μελέτη στην οποία ο συνδυασμός με ασπιρίνη έδωσε σημαντική διαφορά έναντι του placebo στην μείωση του κινδύνου (37%), συγκριτικά μόνο με ασπιρίνη (18%) ήταν η ESPS-2 το 1996. Η μελέτη όμως δέχτηκε και δέχεται σκληρή και αρνητική κριτική. Το abciximab έχει χρησιμοποιηθεί μόνο παρεντερικά και με επιτυχία σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων, των καρωτίδων και στην καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Διατηρούνται όμως σοβαρές επιφυλάξεις για τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας και ανοσογόνου δράσης. Αντίθετα, οι per-os χορηγούμενοι μη πεπτιδικοί αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, δεν φαίνονται ούτε ασφαλείς ούτε αποτελεσματικοί στην πρόληψη εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 225-230

Τα τελευταία χρόνια, στην έρευνα για πρόληψη της εγκεφαλικής ισχαιμίας (ΕΙ) ιδιαίτερη εντύπωση προκάλεσαν τα θεαματικά αποτελέσματα που προσφέρουν στην μείωση του κινδύνου η χειρουργική καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (ΚΕ) σε ασθενείς με συμπτωματική, υψηλού βαθμού στένωση (>70%) της έσω καρωτίδας¹ και η χρήση της κουμαρίνης στην μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή². Έτσι, η προσφερόμενη κατά 25% σχετική μεί-

ωση του κινδύνου με την χρήση της ασπιρίνης (Α) στην δευτερογενή πρόληψη ΕΙ³, φαίνεται ασήμαντη, εάν συγκριθεί με την 68% και 65% μείωση του κινδύνου που προσφέρει η κουμαρίνη και η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή αντίστοιχα^{1,2}.

Για πολλά χρόνια η βιβλιογραφία κατακλύζονταν από άρθρα με θέμα την βέλτιστη δόση της Α στην αιμοπεταλιακή συγκόλληση με ισχυρούς υποστηρικτές των μεγάλων, μεσαίων και μικρών δό-

σεων⁴⁻⁶. Ακόμη και σήμερα, το θέμα της δόσης δεν έχει ληξεί⁷ αλλά υποστηρίζεται σοβαρά, ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη δευτερογενή προφύλαξη με τη χρήση δόσεων από 30 έως 1200 mg την ημέρα^{4,5,8}. Επίσης, παλαιότερες μελέτες, διερευνώντας εναλλακτικές λύσεις στην αντι-αιμοπεταλιακή στρατηγική, όπως σουλφυνπυραζόνη⁹ και διπυριδαμόλη (Δ)¹⁰, δεν έδειξαν σημαντική υπεροχή στο όφελος που μπορεί να προσφερθεί, σε σύγκριση με την Α⁹⁻¹¹.

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΣΥΓΚΟΛΛΗΣΗ

Η διαδικασία ενεργοποίησης της αιμοπεταλιακής μεμβράνης αρχίζει και συνεχίζεται με διαδοχικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων εξωγενών αγωνιστών και των αντίστοιχων υποδοχέων τους στην κυτταρική μεμβράνη του αιμοπεταλίου¹². Τα αρχικά ερεθίσματα – αγωνιστές είναι η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), η σεροτονίνη, οι κατεχολαμίνες, η θρομβίνη και το κολλαγόνο. Τα περισσότερα από αυτά εκλύουν αραχιδονικό οξύ, το οποίο με την οδό της κυκλο-οξυγενάσης μεταβολίζεται σε θρομβοξάνη A₂, που με την σειρά της ενεργοποιεί νέο ADP. Αυτό τελικά αποκαλύπτει την γλυκοπρωτεΐνη Πb/IIIa του αιμοπεταλιακού υποδοχέα και συνδεδεμένη με ινωδογόνο προκαλεί συγκόλληση του αιμοπεταλίου¹². Η οδός αυτή της κυκλο-οξυγενάσης είναι δυνατόν να ανασταλεί με την χρήση της Α^{8,11}. Το ίδιο όμως το ADP, όπως και η σεροτονίνη κλπ μπορούν να εκλυθούν απ' ευθείας από το κολλαγόνο και την θρομβίνη και ανεξάρτητα από την οδό της κυκλο-οξυγενάσης, να αποκαλύψουν και πάλι την γλυκοπρωτεΐνη του υποδοχέα προκαλώντας συγκόλληση. Αναστολή του ADP προκαλούν τα νεότερα αντι-αιμοπεταλιακά, οι λεγόμενες θειενοπυριδίνες (τικλοπιδίνη και clopidogrel)¹². Επίσης, είναι γνωστό ότι η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) αναστέλλει την αποκάλυψη της γλυκοπρωτεΐνης του αιμοπεταλιακού υποδοχέα. Η cAMP διασπάται από την φωσφοδιεστεράση. Εδώ συνίσταται η δράση της διπυριδαμόλης η οποία αναστέλλει την φωσφοδιεστεράση και αυξάνει έτσι τα επίπεδα του προστατευτικού για την μεμβράνη cAMP^{10,12} με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή συγκόλλησης. Πρόσφατα, προτάθηκε η συμμετοχή μίας άλλης οδού (εκτός της κυκλο-οξυγενάσης και του ADP), της ζελατινάσης-Α, στην αποκάλυψη της γλυκοπρωτεΐνης Πb/IIIa. Η ζελατινάση αυτή ενεργοποιείται από την θρομβίνη και το κολλαγόνο και προκαλεί

αιμοπεταλιακή συγκόλληση ενώ αναστέλλεται από την α-φενανθρολίνη, χωρίς όμως ακόμη να έχει διευκρινισμένη δράση¹³, ή την υποστήριξη κλινικών μελετών. Από τα ανωτέρω, γίνεται αντιληπτό ότι οι οδοί που πρέπει να διακοπούν φαρμακευτικά, για να προκληθεί αναστολή της αιμοπεταλιακής συγκόλλησης είναι με τα σημερινά δεδομένα, οι εξής: α) οδός της κυκλο-οξυγενάσης (ασπιρίνη)^{8,11} β) οδός του ADP (θειενοπυριδίνες)¹² γ) οδός της φωσφοδιεστεράσης (διπυριδαμόλη)^{10,12} δ) Αποκάλυψη της γλυκοπρωτεΐνης Πb/IIIa (abciximab, lamifiban, lotrafiban)¹⁴.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΟΔΟΥ ΤΟΥ ADP (ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ)

Η τικλοπιδίνη (T) είναι η πρώτη θειενοπυριδίνη που δοκιμάστηκε ως αντιαιμοπεταλιακό, λόγω της δράσης της στην αναστολή του ADP και διακοπή ενεργοποίησης της αιμοπεταλιακής μεμβράνης^{12,15}. Επειδή το ADP έχει ευρύτερη συμμετοχή στην διαδικασία της αιμοπεταλιακής συγκόλλησης (από ότι η οδός της κυκλοοξυγενάσης), η T θεωρείται σαν ευρύτερο αντιαιμοπεταλιακό από την Α^{16,17}. Με δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές, η T καθιερώθηκε για πολλά χρόνια στην δευτερογενή πρόληψη της ΕΙ, συγκρινόμενη με placebo¹⁸ και Α¹⁹. Στην μελέτη CATS¹⁸ η διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη σύγκριση 500mgT με placebo έδειξε σχετική μείωση του κινδύνου με T συνολικά για ΕΙ, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό θάνατο κατά 30,2%, ενώ μόνο για ΕΙ η ίδια μείωση του κινδύνου ήταν 33,5%^{17,18}. Ανεπιθύμητες ενέργειες γενικώς, ήταν 54% στην T και 34% στο placebo ενώ σοβαρές επιπλοκές 8,2% και 2,8% αντίστοιχα, με πιο επικίνδυνη την ουδετεροπενία¹⁷.

Στην μελέτη TASS¹⁹ συγκρίθηκε η T (500 mg) με Α (1300 mg) σε 3069 ασθενείς με παροδικά ή ήπια επεισόδια ΕΙ και παρακολούθηση 3 ετών. Η μείωση του κινδύνου για ΕΙ με T ήταν κατά 21% (p=0,024) μεγαλύτερη από την Α, αλλά η δραστηριότητα αυτή μειωνόταν σημαντικά τον 3ο χρόνο^{19,20}. Επίσης, το ποσοστό σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν 2,4% με T και 0,8% με Α (λευκά <450 κύτταρα/mm³)^{17,19,20}. Εκτός από τις υπόλοιπες σχετικά ακίνδυνες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως εξάνθημα και διάρροια, παρατηρήθηκε αύξηση της ολικής χοληστερόλης του ορού κατά 9% με την T¹⁹. Πιο πρόσφατα όμως, σε μελέτη όπου η T χρησιμοποιήθηκε σε τοποθέτηση stent σε στεφανιαία αγγεία²⁰ παρατηρήθηκε θρομβωτική θρομβοπενική

πορφύρα (ΘΘΠ), με σχετικά μικρή συχνότητα (1 στους 5000, δηλαδή 0,02%), αλλά σημαντική θνητότητα 33%²⁰.

Το νέο αντιαμοπεταλιακό clopidogrel (C), χημικά συγγενές με την T και με δράση παρόμοια, δηλαδή την αναστολή του ADP^{17,21}, δοκιμάστηκε στην πολυκεντρική διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη CAPRIE²² σε 19.000 ασθενείς με ΕΙ, έμφραγμα μυοκαρδίου ή περιφερική αγγειακή νόσο. Σε παρακολούθηση 3 ετών η συνολική μείωση του κινδύνου για ΕΙ, έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό θάνατο ήταν κατά 8,7% (P=0,043) μεγαλύτερη με C (75 mg) από την A (325 mg). Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως, γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατική δυσλειτουργία, ενδοκρανιακή ή γαστρεντερική αιμορραγία, ήταν συχνότερες με A, εκτός από το εξάνθημα και την διάρροια. Τέλος, σοβαρή ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο 0,05% των ασθενών με C και 0,04% με A²². Με άλλα λόγια, 11 ασθενείς πρέπει να μπουν σε αγωγή με C, αντί για A, για 3 χρόνια, ώστε να προληφθεί ένα μείζον ισχαιμικό επεισόδιο⁸, χωρίς τον σχετικά σοβαρό κίνδυνο ουδετεροπενίας που είχε η T¹⁷. Πρόσφατες αναλύσεις υπο-ομάδων ασθενών της μελέτης CAPRIE δείχνουν ότι το C προσφέρει μεγαλύτερο όφελος από την A στην δευτερογενή πρόληψη ΕΙ, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη²³, γενικευμένη αγγειοπάθεια, λιπιδαιμία, καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική²¹, καθώς και μετά από χειρουργική αποκατάσταση στεφανιαίων²⁴ ή περιφερικών αρτηριών²¹. Το 2003 πρόκειται να ανακοινωθούν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης MATCH, όπου το C δοκιμάστηκε στην πρόληψη ΕΙ απέναντι στον συνδυασμό A και C²¹. Πρόσφατα όμως και πάλι, και ενώ το C είχε χρησιμοποιηθεί σε περίπου 3.000.000 ασθενείς, δημοσιεύτηκαν 11 περιστατικά ΘΘΠ²⁵, όπου η παρενέργεια αυτή εμφανίστηκε μέσα στις πρώτες 14 μέρες από τη λήψη του φαρμάκου. Στους 11 αυτούς ασθενείς οι 10 ανταποκρίθηκαν σε αγωγή με πλασμαφαίρεση και 1 απεβίωσε²⁵.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ (ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ)

Η διπυριδαμόλη (Δ) αναστέλλει το ένζυμο φωσφοδιεστεράση και αυξάνει έτσι τα επίπεδα του προστατευτικού για την μεμβράνη cAMP^{10,12} με αποτέλεσμα την αναστολή συγκόλλησης. Στην παλαιότερη βιβλιογραφία του φαρμάκου αυτού από το 1980, υπάρχουν πολλές μελέτες στις οποίες δεν

αποδεικνύεται κανένα σημαντικό επιπρόσθετο όφελος στην δευτερογενή πρόληψη ΕΙ, απέναντι στην A^{10,11}.

Επίσης, σε μετα-ανάλυση 14 εργασιών³ που συνέκριναν τον συνδυασμό Δ και A απέναντι μόνο στην A, φάνηκε μια μί στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου για ΕΙ με τον συνδυασμό, κατά 12%.

Το 1987, μία λεπτομερειακή ανασκόπηση της δράσης και φαρμακοκινητικής της Δ στην δευτερογενή πρόληψη της ΕΙ, θεωρήθηκε η χαριστική βολή κατά του φαρμάκου²⁶, συμπεραίνοντας ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την χρήση του φαρμάκου σαν αντιαμοπεταλιακό²⁶. Ακόμη, η αγγειοδιασταλτική δράση της Δ έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση κεφαλαλγίας²¹ σαν ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου.

Η πρώτη και μοναδική μελέτη στην οποία ο συνδυασμός A και Δ έδωσε σημαντική διαφορά στην μείωση του κινδύνου ΕΙ απέναντι μόνο στην A, ήταν η ESPS-2²⁷. Στην μελέτη αυτή 6000 ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ΕΙ (παροδικό ή μόνιμο) μπήκαν σε τυχαία ημερήσια αγωγή με: μόνο A (50mg), μόνο Δ (400 mg), συνδυασμό A και Δ και placebo. Σε σύγκριση με το placebo υπήρχε μείωση του κινδύνου ΕΙ κατά 18% μόνο με A, 16% μόνο με Δ, και σχεδόν αθροιστικά κατά 37% με τον συνδυασμό A και Δ²⁷. Μετά την δημοσίευσή της όμως, η μελέτη αυτή δέχτηκε και δέχεται σκληρή και αρνητική κριτική^{11,17,28}. Τα κύρια επιχειρήματα της κριτικής επικεντρώνονται: 1) στην πολύ μικρή δόση A (50mg) που χρησιμοποιήθηκε, 2) την αντίστοιχα τεράστια δόση Δ (400 mg)^{11,17}, 3) τον καθ' αυτό σχεδιασμό και εκτέλεση της μελέτης^{28,29}, 4) τα θεαματικά-θετικά αποτελέσματα της ESPS-2 σε αντίθεση με όλες τις παλαιότερες παρόμοιες μελέτες^{17,28} και 5) την πολύ διαφορετική μείωση του κινδύνου που προκαλεί ο συνδυασμός A και Δ της ESPS-2 στην ΕΙ (37%) και στη στεφανιαία νόσο (10%)^{11,17,28}. Τελικά, οι περισσότεροι επικριτές συμφωνούν ότι χρειάζονται τουλάχιστον 2 ακόμη παρόμοιες μελέτες με τα ίδια θετικά αποτελέσματα ώστε τα ευρήματα να γίνουν αποδεκτά σε ευρεία βάση^{11,17,28}.

ΔΕΣΜΕΥΤΕΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΙΙΒ/ΙΙΙΑ

Ανεξάρτητα της μεταβολικής οδού που θα ενεργοποιηθεί για την αμοπεταλιακή συγκόλληση (κυκλο-οξυγενάσης, ADP, φωσφοδιεστεράσης) η τελική κατάληξη όλων αφορά την αποκάλυψη της γλυκοπρωτεΐνης ΙΙb/ΙΙΙΑ της αμοπεταλιακής μεμ-

βράνης η οποία συνδέεται με το ινωδογόνο και προκαλεί την συγκόλληση^{14,21}.

Τα σκευάσματα της κατηγορίας αυτής δεσμεύουν την γλυκοπρωτεΐνη και χωρίζονται σε μονοκλωνικά αντισώματα (abciximab)³⁰ και μη πεπτιδικούς αναστολείς (Iamifiban, lotrafiban)¹⁴. Το abciximab έχει χρησιμοποιηθεί (σε συνδυασμό με Α, ηπαρίνη ή ινωδολυτικά) μόνο παρεντερικά σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων²¹, αγγειοπλαστική των καρωτίδων³¹ και στην καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή³². Παρά το γεγονός ότι ήταν ασφαλές και παρατηρήθηκε προφύλαξη από ΕΙ^{21,31,32} διατηρούνται σοβαρές επιφυλάξεις για τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας και ανοσογόνου δράσης³³. Επίσης σε μελέτη, φάσεως ΙΙ σε 74 ασθενείς με οξεία ΕΙ δεν παρατηρήθηκε καμιά ενδοκρανιακή αιμορραγία και υπήρχε σημαντική βελτίωση στην αναπηρία σε σύγκριση με placebo³⁴.

Αντίθετα με το abciximab, οι per-os χορηγούμενοι μη πεπτιδικοί αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης ΙΙb/ΙΙΙa δεν φαίνονται ούτε ασφαλείς ούτε αποτελεσματικοί^{21,33}. Σε μετα-ανάλυση 4 μελετών-μεγάλης κλίμακας, τα μειονεκτήματα, εκτός του υψηλού κόστους, ήταν η αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και σημαντική αύξηση της θνητότητας κατά 37%³⁵. Ενώ ο μηχανισμός των σοβαρών αυτών επιπλοκών δεν έχει διευκρινισθεί²¹ και πολλές μελέτες έχουν διακοπεί λόγω αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων των στεφανιαίων³⁶, βρίσκεται σε εξέλιξη η μελέτη BRAVO για διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του lotrafiban σε ασθενείς με ΕΙ, εμφράγμα μυοκαρδίου και περιφερική αγγειακή νόσο³⁶. Παράλληλα επιχειρείται η παρασκευή δύο ακόμη per-os σκευασμάτων²¹, με αμφίβολο όμως μέλλον^{21,33}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως συμβαίνει στην πλειονότητα των ιατρικών αποφάσεων, έτσι και στη δευτερογενή πρόληψη ΕΙ, η επιλογή της κατάλληλης αγωγής δεν γίνεται με απόλυτους κανόνες και δόγματα. Η εκάστοτε απόφαση για συντηρητική (φαρμακευτική) ή χειρουργική (καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή) αντιμετώπιση εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή, τους παράγοντες κινδύνου που αυτός έχει και ορισμένες γενικές κατευθυντήριες γραμμές. Αυτές προέρχονται από έγκυρες ειδικές επιτροπές^{37,38}, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές άμεσων συγκρίσεων^{1,2,19,22,27}, εκτεταμένες μετα-αναλύσεις έμμεσων συγκρίσεων^{3,39} και πρόσφατες ειδικές δημοσιεύσεις για το συγκεκριμένο θέμα^{8,17,33,40}. Επιγραμμα-

τικά λοιπόν, οι επιλογές της αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη ΕΙ και ανάλογα με το αιτιολογικό υπόστρωμα του κάθε ασθενή είναι:

1) Στον καρδιογενή εμβολισμό (κολπική μαρμαρυγή, βαλβιδική στένωση, πρόσφατο έμφραγμα) α' επιλογή Κουμαρίνη (INR 2,0-3,0), β' επιλογή Α 325 mg x 1ή συνδυασμός Α και Δ και επί αποτυχίας ή αντενδείξεων Τ 250 mg x 2 ή C 75 mg x 1.

2) Σε εστιακή στένωση της έσω καρωτίδας > 70% α' επιλογή χειρουργική ενδαρτηρεκτομή, β' επιλογή Α 75-325 mg ή συνδυασμός Α 50 mg και Δ 400 mg. Αντίθετα, σε στένωση μικρότερου βαθμού α' επιλογή Α 75-325 mg ή συνδυασμός Α και Δ και β' επιλογή, επί ανοχής ή αντενδείξεων, Τ ή C στις παραπάνω δόσεις.

3) Σε εστιακή ή πολυεστιακή στένωση σπονδυλικής αρτηρίας ή μεγάλου ενδοκρανιακού αλού (μέση εγκεφαλική, βασική αρτηρία) α' επιλογή Κουμαρίνη, β' επιλογή επί αντενδείξεων Α ή C, ή συνδυασμός Α 50-75 mg και C.

4) Σε νόσο των μικρών αγγείων, ασθενείς με γενικευμένη αγγειοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη ή λιπιδαιμία, α' επιλογή Τ ή C, β' επιλογή συνδυασμός Α και C.

ABSTRACT

Karacostas D. What is next, after aspirin? Newer antiplatelet agents in the prevention of cerebral ischemia. *Hell Iatr* 2001, 67: 225 - 230.

The process of platelet's membrane activation starts and continues with sequential interactions of the various agonists with their respective receptors at the level of the platelet membrane. Up to date data indicate that blocking of different pathways could result in inhibition of platelets aggregation, by the use of various substances such as: a) The cyclo-oxygenase pathway with aspirin b) The ADP pathway with thienopyridines (ticlopidine and clopidogrel) c) The phosphodiesterase pathway with dipyridamole and d) The membrane's glycoprotein IIb/IIIa exposure with monoclonal antibodies (abciximab) or non-peptide inhibitors. For many years, ticlopidine had been established in secondary stroke prevention through two positive large-scale clinical trials, over placebo (CATS study) and over aspirin (TASS study) maintaining, however the danger of severe neutropenia (2.4%) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 0.02%. The chemically related clopidogrel seems devoid of neutropenia (0.05%), offering 8,7% additional benefit over aspirin. This benefit seems more justified in pa-

tients with diabetes melitus, generalized vasculopathy, lipidemia as well as following surgical revascularization of the carotid, coronary and peripheral arterial disease. The danger of TTP still remains (11 reported cases in 3,000,000). For dipyridamole, the first and the only study demonstrating significant superiority for the combination with aspirin over placebo, in stroke risk reduction (37%), compared to aspirin alone (18%) was the ESPS-2 in 1996. Nevertheless, this study has received and continues to receive significant and negative criticism. The abciximab has been only parenterally, and successfully used, in both carotid and coronary angioplasty as well as in carotid endarterectomy, but there are still serious concerns about the possible risks of cerebral hemorrhage and immunogenic action. In contrast, the orally administered glycoprotein IIb/IIIa non peptide inhibitors, do not seem to be either safe or effective in stroke prevention.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991, 325: 445-53.
2. *Atrial Fibrillation Investigators*: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154: 1449-57.
3. *Antiplatelet Trialists Collaboration*: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994, 308: 81-106.
4. *Dutch TIA Trial Study Group*: A comparison of two doses of Aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991, 325: 1261-6.
5. *Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) Group*. Trial of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1991, 338: 1345-9.
6. *Easton JD*. Antiplatelet therapy in the prevention of stroke. *Drugs* 1992, 42 (Suppl.5): 39-50.
7. *Barnett HJM, Eliasziw M*. Aspirin benefit remains elusive in primary stroke prevention. *Arch Neurol* 2000, 57: 306-8.
8. *Van Gijn J, Algra A*. Secondary stroke prevention with drugs. Single or combined therapy? *Cerebrovasc Dis* 1999, 9 (Suppl 3): 24-8.
9. *Canadian Co-operative Study Group*: A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N. Engl J Med* 1978, 299: 53-9.
10. *American Canadian Cooperative Study Group*: Persantine-Aspirin Trial in cerebral ischemia. Endpoint results. *Stroke* 1985, 16: 406-15.
11. *Davis SM, Donnan GA*. Secondary prevention of stroke after Caprie and ESPS-2. *Cerebrovasc Dis* 1998, 8: 73-7.
12. *Herman AG*. Rationale for the combination of anti-aggregating drugs. *Thromb Res* 1992, 92: (Suppl.1): 17-21.
13. *Sawicki G, Salas E, Murat J et al*. Release of gelatinase-A during platelet activation mediates aggregation. *Nature* 1997, 386: 616-9.
14. *Lefkovits J, Plow E, Topol E*. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995, 332: 1553-9.
15. *Bruno JJ*. The mechanism of action of ticlopidine. *Thromb Res* 1983, 32 (Suppl.): 59-67.
16. *Schorr K*. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1991, 4: 252.
17. *Paciaroni M, Gallai V*. Antiplatelet agents for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2000, 10 (Suppl. 4): 36-3.
18. *Gent M, Blakely JA, Easton JD et al*. The Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) in Thromboembolic Stroke. *Lancet* 1989, i: 1215-20.
19. *Hass WK, Easton JD, Adams HP et al*. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989, 321: 501-7.
20. *Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DV et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999, 159: 2524-8.
21. *Bhatt DL, Kapadia SR, Yadav Js, Topol EJ*. Update on clinical trials of antiplatelet therapy for cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis* 2000, 10 (Suppl. 5): 34-40.
22. *Clopidogrel versus Aspirin in patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) steering Committee*. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996, 348: 1329-39.
23. *Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al*. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of diabetes melitus. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35 (Suppl A): 409.
24. *Bhatt DL, Hirsch AT, Chew DP et al*. Marked superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of previous cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35 (Suppl.A): 383.
25. *Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000, 342: 1773-7.
26. *FitzGerald GA*. Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987, 318: 1247-57.
27. *Diener H, Cuhka L, Forbes C et al*. European stroke prevention study-2. (ESPS-2) Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996, 143: 1-13.
28. *Wilterdink JL, Easton JD*. Dipyridamole plus Aspirin in cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1999, 56: 1087-92.
29. *Enserink M*. Fraud and ethics charges hit stroke drug trial. *Science* 1996, 247: 2004-5.
30. *Tcheng JE*. Differences among the parenteral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and implications for

- treatment. *Am J Cardiol* 1999, 83: 7-15.
31. *Kapadia SR, Bajzer CT, Ziada KM et al.* Initial experience of glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab during carotid stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35: 86.
 32. *Wicholls SC, Olson A, Moore A et al.* The evaluation of antiplatelet therapy for postoperative thromboembolism in carotid endarterectomy. *Stroke* 2000, 31: 323.
 33. *Weksler BB.* Antiplatelet agents in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2000, 10 (Suppl.5): 41-8.
 34. *The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators.* A randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. *Stroke* 2000, 31: 601-9.
 35. *Chew DP, Bhatt DL, Topol EJ.* Increased mortality with oral glycoprotein IIb/IIIa antagonists. A pooled analysis of the large scale oral glycoprotein trials. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35 (Suppl.A): 393.
 36. *O'Neill WW, Serruys P, Knudison M et al.* Long term treatment with a platelet glycoprotein receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2000, 342: 1316-24.
 37. Ad Hoc Committee on Guidelines for the management of transient ischemic attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1994, 25: 1320-35.
 38. *Matchar DB, McCrory DC, Barnett HJ, Feussner JR.* Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994, 121: 41-53.
 39. *Antithrombotic Trialists Collaboration.* Meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002, 324: 71-86.
 40. *Alberts MJ.* Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. *Cerebrovasc Dis* 2002, 13 (suppl. 1): 12-16.

Αλληλογραφία:

Δ. Καρακώστας
Β' Νευρολογική Κλινική
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Karacostas
B' Neurology Department
Aristotle University of Thessaloniki
AHEPA Hospital
Thessaloniki
Greece

Λοιμώξεις οφειλόμενες σε ενδαγγειακούς καθετήρες

Μιχαήλ Σιών, Μελίνα Αρμενάκα

Γ' Παθολογική Κλινική Α.ΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Οι ενδαγγειακοί καθετήρες είναι απαραίτητα εργαλεία της σύγχρονης ιατρικής πρακτικής. Οι συνηθέστερες επιπλοκές, που συνδέονται με τη χρήση των ενδαγγειακών καθετήρων, είναι η φλεβίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα, η μικροβιαίμια-σηψαιμία, η οστεομυελίτιδα και η αρθρίτιδα. Επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν ότι περισσότερες από 500.000 ετήσιες περιπτώσεις μικροβιαίμιας, σχετιζόμενες με τη χρησιμοποίηση ενδαγγειακών καθετήρων, συμβαίνουν στις ΗΠΑ και στη Δυτική Ευρώπη και η θνητότητα από τις λοιμώξεις αυτές είναι η μεγαλύτερη, μεταξύ όλων των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Η κύρια πηγή προέλευσης των μικροβίων είναι το δέρμα του αρρώστου, ενώ οι gram-θετικοί κόκκοι και ειδικότερα ο επιδερμικός και ο χρυσίζων

σταφυλόκοκκος είναι τα συχνότερα παθογόνα. Τα μικρόβια εισέρχονται στον καθετήρα κατά το χρόνο της τοποθέτησής του και κατόπιν μεταναστεύουν κατά μήκος της εξωτερικής ή της εσωτερικής επιφάνειας του καθετήρα. Τα μέτρα πρόληψης από το είδος αυτό των λοιμώξεων ποικίλλουν από την επιλογή του τρόπου καθαρισμού του δέρματος μέχρι το σχεδιασμό νέων τύπων ενδαγγειακών καθετήρων. Η εφαρμογή ενός προγράμματος ελέγχου, είναι δυνατόν να προλάβει το 20-40% αυτών των λοιμώξεων. Η θεραπεία των σχετιζόμενων με ενδαγγειακούς καθετήρες λοιμώξεων πρέπει να είναι ταχεία και επιθετική, ώστε να είναι δυνατή η πρόληψη θανατηφόρων επιπλοκών.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 231-242

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ενδαγγειακοί καθετήρες αποτελούν αναπόσπαστα εργαλεία της σύγχρονης καθημερινής ιατρικής πρακτικής. Αυτοί χρησιμοποιούνται για την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών, φαρμάκων, αίματος και παραγώγων του, διαλυμάτων παρεντερικής θρέψης, όπως επίσης και για την παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, σε ειδικές περιπτώσεις και σε βαριά πάσχοντες αρρώστους.

Δυστυχώς όμως, η ευρεία χρησιμοποίηση των ενδαγγειακών καθετήρων έχει και δυσάρεστα αποτελέσματα, καθόσον συνοδεύεται από μία μεγάλη σειρά λοιμώξεων, τοπικών και συστηματικών, όπως είναι η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα, η μικροβιαίμια-σηψαιμία, η οστεομυελίτιδα, η ενδοφθαλμίτιδα και η αρθρίτιδα. Οι λοιμώξεις αυτές είναι βαριές και δυσίατες, γιατί προκαλούνται από νοσοκομειακά στελέχη μικρο-

βίων, τα οποία είναι πολυανθεκτικά στα διάφορα αντιβιοτικά. Επίσης, ορισμένες από τις επιπλοκές αυτές συνοδεύονται από μεγάλη θνητότητα (10%-20%), παρατείνουν τη νοσηλεία 7 ημέρες κατά μέσο όρο και αυξάνουν σημαντικά το κόστος της νοσοκομειακής νοσηλείας¹.

Υπολογίζεται ότι περίπου 500.000 νοσοκομειακές μικροβιαίμιες συμβαίνουν κάθε χρόνο στις Η.Π.Α και στη Δυτική Ευρώπη², και οι περισσότερες από αυτές οφείλονται στη χρησιμοποίηση των ενδαγγειακών καθετήρων³. Οι λοιμώξεις αυτές ενοχοποιούνται για 100.000 περίπου θανάτους.

Στην παρουσίαση αυτή θα γίνει ευρεία ανασκόπηση των επιδημιολογικών δεδομένων, της παθογένειας, της διάγνωσης, των μεθόδων πρόληψης και της θεραπείας των λοιμώξεων, που οφείλονται στους πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενους ενδαγγειακούς καθετήρες.

2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Τα κριτήρια αποικισμού του καθετήρα από λοιμογόνους παράγοντες, όπως επίσης και τα κριτήρια ανάπτυξης λοίμωξης από την εφαρμογή ενός ενδαγγειακού καθετήρα είναι τα παρακάτω⁴:

1. Αποικισμένος θεωρείται ένας καθετήρας όταν:
 - Αναπτυχθούν ≥ 15 αποικίες σε ημιποσοτικό προσδιορισμό
 - Αναπτυχθούν $>10^3$ αποικίες σε ποσοτικό προσδιορισμό, από καλλιέργειες που έγιναν σε τμήματα του καθετήρα, παρά την απουσία κλινικών συμπτωμάτων.
2. Λοίμωξη στο σημείο εισόδου του καθετήρα θεωρείται όταν:
 - Υπάρχει ερύθημα, οίδημα, σκληρία, πόνος ή διαπύση σε έκταση δέρματος 2 cm γύρω από το σημείο εισόδου του καθετήρα.
3. Λοίμωξη στο σημείο έγχυσης στους καθετήρες τύπου Hickman θεωρείται όταν:
 - Υπάρχει ερύθημα, διαπύση ή και νέκρωση του δέρματος, πάνω από το σημείο απόκρυψης.
4. Λοίμωξη στην υποδόρια πορεία του καθετήρα θεωρείται όταν:
 - Υπάρχει ερύθημα, πόνος και σκληρία στους ιστούς που καλύπτουν τον καθετήρα ή και σε απόσταση 2 cm από το σημείο εισόδου.
5. Μικροβιαμία-σηψαιμία από ενδαγγειακούς καθετήρες θεωρείται ότι υπάρχει όταν:
 - Απομονώνεται το ίδιο στέλεχος μικροβίου, τόσο από την καλλιέργεια του καθετήρα, όσο και από την καλλιέργεια του αίματος ενός αρρώστου με κλινικά συμπτώματα λοίμωξης και χωρίς καμία ένδειξη άλλης λοιμογόνου εστίας. Επί απουσίας εργαστηριακής επιβεβαίωσης, θεωρείται ικανοποιητική ένδειξη μικροβιαμίας η ύφεση των συμπτωμάτων, μετά την αφαίρεση του καθετήρα.
6. Μικροβιαμία-σηψαιμία από τη χορήγηση μολυσμένων διαλυμάτων θεωρείται ότι υπάρχει όταν:
 - Απομονώνεται ο ίδιος μικροοργανισμός από το διάλυμα και από τις καλλιέργειες αίματος, απουσία άλλης πιθανής λοιμογόνου εστίας.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται οι λοιμώξεις, οι σχετιζόμενες με την τοποθέτηση ενδαγγειακών καθετήρων (Catheter-Related Bloodstream Infections, CR-BSI), ποικίλλει στα διάφορα νοσοκομεία, αλλά και στα διάφορα τμήματα του ίδιου

νοσοκομείου και εξαρτάται από το μέγεθος του νοσοκομείου, από την κλινική ή τη μονάδα του νοσοκομείου και από το είδος των χρησιμοποιούμενων ενδαγγειακών καθετήρων. Σε μία μελέτη που έγινε κατά την περίοδο 1986-1990, μεταξύ των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), φάνηκε ότι η μεγαλύτερη συχνότητα των CR-BSI παρατηρήθηκε μεταξύ των νοσηλευόμενων στις ΜΕΘ εγκαυματιών αρρώστων (30,2/1.000 ημέρες κεντρικού αγγειακού καθετηριασμού), ενώ η μικρότερη μεταξύ των νοσηλευόμενων στις ΜΕΘ αναπνευστικών αρρώστων (2,1/1.000 ημέρες κεντρικού αγγειακού καθετηριασμού)³.

Οι ενδαγγειακοί καθετήρες διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Στους καθετήρες που εφαρμόζονται για να χρησιμοποιηθούν για βραχύ χρονικό διάστημα (προσωρινοί καθετήρες) και στους καθετήρες που χρησιμοποιούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα (μόνιμοι καθετήρες). Η συχνότητα ανάπτυξης λοίμωξης διαφέρει στις δύο αυτές ομάδες και γι' αυτό θα εξεταστούν χωριστά.

3.1 Προσωρινοί καθετήρες

3.1.1. Βραχείς περιφερικοί φλεβικοί καθετήρες.

Οι βραχείς περιφερικοί καθετήρες σπανίως προκαλούν λοιμώξεις⁵. Η συχνότερη επιπλοκή από τη χρησιμοποίησή των περιφερικών καθετήρων είναι η εμφάνιση θρομβοφλεβίτιδας, η οποία όμως αυξάνει τις πιθανότητες ανάπτυξης λοίμωξης^{5,6,7}.

3.1.2. Βραχείς περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες. Οι καθετήρες αυτοί χρησιμοποιούνται κυρίως για την παρακολούθηση των αιμοδυναμικών μεταβολών των αρρώστων, που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο. Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης εξαιτίας αυτών των καθετήρων είναι ακόμη μικρότερη, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους φλεβικούς⁸ και αυτό ίσως οφείλεται στη μεγάλη ενδαγγειακή πίεση, η οποία δεν επιτρέπει τον αποικισμό τους από μικρόβια⁹.

3.1.3. Επιμήκεις κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες.

Ο τρόπος αυτός του ενδαγγειακού καθετηριασμού, ο οποίος αποτελεί εναλλακτική λύση του καθετηριασμού της υποκλειδίου ή της σφαγίτιδας φλέβας, είναι φθηνότερος και ευκολότερος στην εφαρμογή του. Συνοδεύεται από χαμηλά ποσοστά θρομβοφλεβίτιδας και από μικρότερη συχνότητα ανάπτυξης λοίμωξης, σε σύγκριση με τους άλλους τρόπους τοποθέτησης κεντρικών φλεβικών καθετήρων^{10,11}.

3.2 Μόνιμοι καθετήρες

Οι καθετήρες αυτοί τοποθετούνται χειρουργικά και ένα μεγάλο τμήμα του καθετήρα διαδράμει υποδόρια. Τέτοιου τύπου καθετήρες είναι οι: Hickman, Broviac, Groshong και Quinton, οι οποίοι συνήθως χρησιμοποιούνται ως αγγειακή προσπέλαση σε αρρώστους που υποβάλλονται σε παρατεταμένη ενδαγγειακή θεραπεία, όπως είναι οι υποβαλλόμενοι σε θεραπεία καρκίνου και σε περιοδική αιμοκάθαρση.

Η συχνότητα των λοιμώξεων από αυτούς τους καθετήρες δεν φαίνεται να είναι μεγαλύτερη από τους διαδερμικά εισερχόμενους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες^{11,12}.

4. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει παρατηρηθεί μία σημαντική μεταβολή στην κατανομή των μικροβίων, τα οποία ενοχοποιούνται για τις μικροβιακές-σηψαιμίες από ενδαγγειακούς καθετήρες. Η μεταβολή αυτή οφείλεται κυρίως στην αύξηση της συχνότητας τεσσάρων παθογόνων: του επιδερμικού σταφυλόκοκκου, των στελεχών *Candida*, του εντερόκοκκου και του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου¹³.

Ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος είναι το συχνότερο σε αναλογία μικρόβιο που απομονώνεται στις λοιμώξεις από ενδαγγειακούς καθετήρες. Σε μία μελέτη¹³, που έγινε στο διάστημα 1980-1989 βρέθηκε ότι, ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος ευθυνόταν για το 28% όλων των νοσοκομειακών μικροβιαμιών. Τα πιθανά αίτια του αυξημένου επιπολασμού του σταφυλόκοκκου είναι^{14,15}:

1. Η συνεχώς αυξανόμενη χρησιμοποίηση προσθετικών οργάνων και ενδαγγειακών καθετήρων.
2. Η βελτίωση της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών.
3. Η αναγνώριση ότι, ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος είναι ένα νοσοκομειακό παθογόνο και όχι απλώς ένα μικρόβιο της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας του ανθρώπου.

Τα αίτια της αυξημένης συχνότητας των λοιμώξεων από επιδερμικό σταφυλόκοκκο οφείλονται και στο γεγονός ότι, το δέρμα του αρρώστου και τα χέρια του ιατρικού και του νοσηλευτικού προσωπικού, είναι οι κύριες πηγές προέλευσής του.

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ενοχοποιείται για το 16% περίπου των νοσοκομειακών μικροβιαμιών και ευθύνεται για τις αιματογενώς προκαλούμενες εστιακές και συστηματικές επιπλοκές¹⁶.

Οι εντερόκοκκοι ευθύνονται για το 8% του συνόλου των νοσοκομειακών μικροβιαμιών¹⁷. Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι το φαινόμενο της ανάπτυξης αντοχής των στελεχών των εντερόκοκκων έναντι της βανκομυκίνης. Το ποσοστό αυτό, σε μία μελέτη που έγινε κατά το χρονικό διάστημα 1989-1993 ανερχόταν σε 3,8%¹⁸. Τα αίτια της αντοχής αυτής φαίνεται ότι είναι^{19,20}:

1. Η προηγούμενη χορήγηση βανκομυκίνης
2. Ο αποικισμός του γαστρεντερικού συστήματος από στελέχη ανθεκτικά στη βανκομυκίνη.
3. Η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου (καρκινοπαθείς και μεταμοσχευθέντες).
4. Η χρησιμοποίηση ενδαγγειακών προσπελάσεων.
5. Οι παρατεταμένες νοσηλείες.

Οι εντερόκοκκοι προέρχονται συνήθως από την εντερική χλωρίδα του αρρώστου, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι, οι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι, προέρχονται από τα χέρια του προσωπικού και από τα μολυσμένα σκεύη του νοσοκομειακού περιβάλλοντος του αρρώστου²¹.

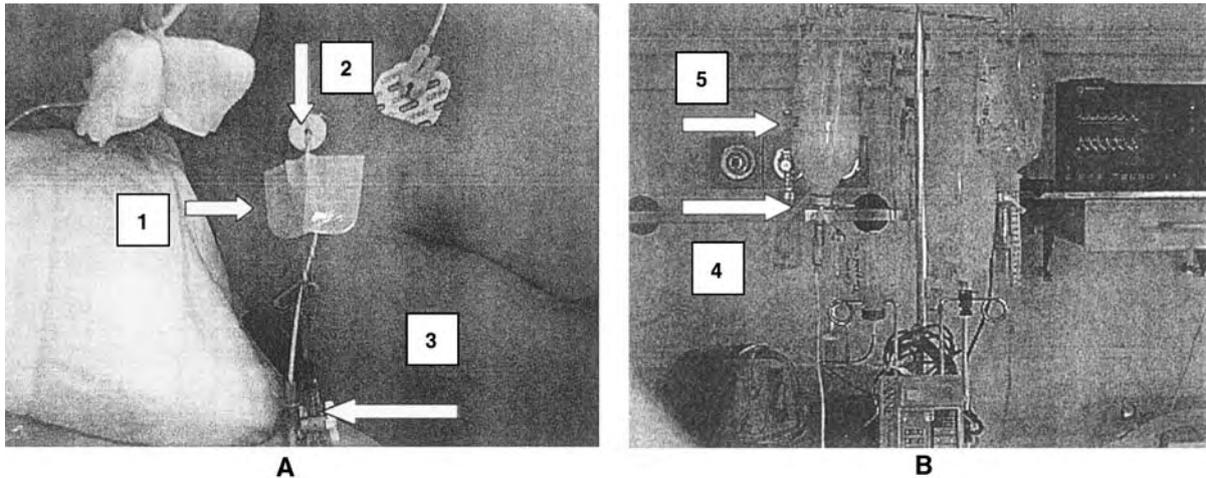
Κατά το χρονικό διάστημα 1980-1990 αναφέρθηκε πενταπλασιασμός των νοσοκομειακών μικροβιαμιών από μύκητες (από 1,0 σε 4,9/10.000 νοσηλευόμενους)²². Από την ίδια μελέτη προέκυψε ότι, η *Candida albicans* ευθύνεται για το 75% όλων των νοσοκομειακών λοιμώξεων από μύκητες. Τα αίτια της αύξησης αυτής οφείλονται στη μεταβολή της χλωρίδας του αρρώστου, αλλά και σε εξωγενείς μολύνσεις, προερχόμενες από το προσωπικό και από το νοσοκομειακό περιβάλλον.

Οι μικροβιακές-σηψαιμίες, οι οφειλόμενες σε gram-αρνητικά μικρόβια, προκαλούνται από δύο κυρίως πηγές: από μολυσμένους καθετήρες παρακολούθησης των πιέσεων και από μολυσμένα διαλύματα ενδοφλέβιας χορήγησης. Τα συνήθη gram-αρνητικά μικρόβια, τα οποία απομονώνονται στις περιπτώσεις αυτές είναι στελέχη *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia marcescens*, όπως επίσης στελέχη μη αεριογόνου *Pseudomonas*²³.

5. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια των λοιμώξεων από ενδαγγειακούς καθετήρες είναι σύνθετη και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Τα μικρόβια εισέρχονται και αποικούν στους καθετήρες από πολλά σημεία (Εικ. 1):

1. Από το σημείο εισόδου του καθετήρα
2. Από τις γραμμές σύνδεσης
3. Από τα χορηγούμενα διαλύματα και φάρμακα
4. Από τα χέρια του προσωπικού



Εικ. 1Α,Β. Τα σημεία εισόδου των μικροβίων 1. Το δέρμα 2. Το σημείο εισόδου του καθετήρα 3,4. Το σύστημα έγχυσης 5. Τα διαλύματα.

5. Από τα διάφορα υλικά
6. Αιματογενώς

Η μόλυνση από το σημείο εισόδου αποτελεί τη συνηθέστερη οδό λοίμωξης των ενδαγγειακών καθετήρων²⁴. Το γεγονός αυτό ερμηνεύει γιατί τα μικρόβια της χλωρίδας του δέρματος, κυρίως gram-θετικά μικρόβια (επιδερμικός σταφυλόκοκκος) είναι ο κύριος λοιμογόνος παράγων στις λοιμώξεις αυτές. Μελέτες έχουν δείξει ότι, η οδός αυτή της λοίμωξης, είναι η κύρια οδός για τις λοιμώξεις, που συμβαίνουν σε καθετήρες που έχουν τοποθετηθεί μέσα στο τελευταίο 10ήμερο²⁵. Αντίθετα, η λοίμωξη, που γίνεται από τις γραμμές σύνδεσης και ειδικότερα από τα σημεία έγχυσης, εμφανίζεται συχνότερα σε καθετήρες, που έχουν τοποθετηθεί για περισσότερες από 30 ημέρες²⁴.

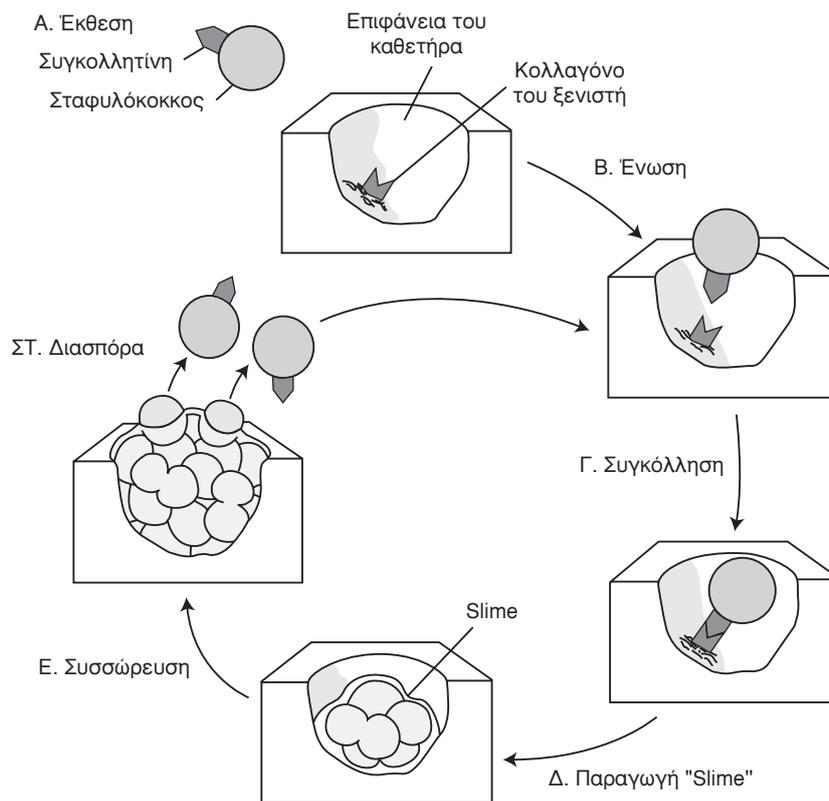
Υπάρχουν μελέτες, οι οποίες έχουν δείξει ότι, ακόμη και οι θεωρούμενοι στείροι μικροβίων καθετήρες, είναι αποικισμένοι από μικρόβια και ο αποικισμός είναι δυνατόν να γίνει μέσα στο πρώτο 24ωρο από την τοποθέτησή των καθετήρων²⁵.

Τα χέρια του προσωπικού και τα διάφορα μολυσμένα υλικά είναι μία άλλη πηγή μικροβίων, ενώ λιγότερο συνηθισμένη είναι η αιματογενής διασπορά μικροβίων, από άλλη λοιμογόνο εστία, μακράν της θέσης τοποθέτησης του καθετήρα, τα οποία μολύνουν το εσωτερικό του καθετήρα. Ενδαυρικά επίσης μολύνεται ο καθετήρας στις περιπτώσεις που τα μικρόβια εισέρχονται μετά από έγχυση μολυσμένων διαλυμάτων^{26,27}.

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες, που συμμετέχουν στην παθογένεια των λοιμώξεων αυτών, είναι το υλικό και ο τρόπος κατασκευής των καθετήρων

και οι ενδογενείς ιδιότητες του λοιμογόνου μικροοργανισμού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι, τα μικρόβια προσκολλώνται ευκολότερα σε καθετήρες κατασκευασμένους από χλωριούχο πολυβινύλιο και πολυουρεθάνη, σε σύγκριση με καθετήρες κατασκευασμένους από Teflon ή σιλικόνη²⁸. Τέλος, ορισμένα υλικά κατασκευής των καθετήρων δημιουργούν ανώμαλες εσωτερικές επιφάνειες, οι οποίες ευνοούν την προσκόλληση σ' αυτές ορισμένων μικροβίων και ιδιαίτερα εκείνων που κυρίως ευθύνονται για τις λοιμώξεις από καθετήρες, όπως είναι οι coagulase-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, τα στελέχη *Acinetobacter calcoaceticus* και *Pseudomonas aeruginosa*²⁹. Η προσκόλληση των μικροβίων εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι τα επιφανειακά χαρακτηριστικά των μικροβίων, η παρουσία ορισμένων πρωτεϊνών, παραγόμενων από τον ξενιστή και από τις φαινοτυπικές μεταβολές των μικροβίων, οι οποίες επιτρέπουν την έκφραση ορισμένων ενζύμων, τα οποία καταλύουν την παραγωγή πολυσακχαριτών. Οι παραγόμενοι πολυσακχαρίτες σχηματίζουν τις βιολογικές μεμβράνες (biofilms)³⁰.

Οι μικροοργανισμοί εμφανίζονται στις επιφάνειες του καθετήρα με δύο μορφές: τη χωρίς προεμβολές μορφή, με την οποία αυτοί εντοιχίζονται στις βιολογικές μεμβράνες και με την πλανκτονική μορφή, η οποία αποτελεί την ελεύθερα κινούμενη μορφή μικροβίων. Η ελεύθερα κινούμενη μορφή επιτρέπει τη μετανάστευσή τους κατά μήκος όλου του καθετήρα και για το λόγο αυτό η ανάπτυξη ή μη μικροβιαϊμίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από τον αριθμό των μικροβίων, τα οποία βρίσκο-



Εικ. 2. Αναπαράσταση του μηχανισμού προσκόλλησης, σχηματισμού slime, βιολογικών μεμβρανών και διασποράς των μικροβίων.

νται υπό τη μορφή αυτή²⁵.

Η δυνατότητα προσκόλλησης των μικροοργανισμών στην επιφάνεια των καθετήρων, αποτελεί έναν άλλο σημαντικό παράγοντα στον αποικισμό των καθετήρων και στην πρόκληση λοίμωξης. Ο *Staph. Aureus* έχει τη δυνατότητα προσκόλλησης σε ορισμένες πρωτεΐνες του ξενιστή, όπως είναι π.χ. η φμπρονεκτίνη, το ινωδογόνο και σε μικρότερο βαθμό η λαμινίνη. Οι πρωτεΐνες αυτές συνήθως υπάρχουν στην επιφάνεια των ενδαγγειακών καθετήρων. Τα στελέχη των coagulase-αρνητικών σταφυλόκοκκων (CoNS), προσκολλώνται στις πολυμερείς επιφάνειες περισσότερο από όλα τα άλλα νοσοκομειακά στελέχη μικροβίων. Επιπλέον, ορισμένα στελέχη CoNS έχουν την ιδιότητα να παράγουν μία πολυσακχαρίδη, η οποία καλύπτει σαν στρώμα λάσπης (slime) την αποικία των σταφυλόκοκκων (biofilm), παρεμποδίζοντας την προσέγγιση τόσο στα αμυντικά κύτταρα του οργανισμού (πολυμορφοπύρηνα, μακροφάγα), όσο και στα διάφορα αντιβιοτικά^{31,32}. Την ιδιότητα σχηματισμού biofilms κατέχουν και άλλα, εκτός του σταφυλόκοκκου, παθογόνα³³. Οι εντοχισμένοι στις

βιολογικές μεμβράνες μικροοργανισμοί είναι μεταβολικά ενεργείς και επομένως δυνάμει, υπό προϋποθέσεις, να προκαλέσουν αιματική διασπορά και λοίμωξη³⁴ (Εικ. 2).

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης μιας λοίμωξης από ενδαγγειακούς καθετήρες είναι συχνά πολύ δύσκολη. Συνήθως αυτή βασίζεται στα κλινικά και στα εργαστηριακά κριτήρια, καθένα από τα οποία όμως έχει σημαντικούς διαγνωστικούς περιορισμούς.

Το κύριο κλινικό διαγνωστικό κλινικό κριτήριο είναι η εμφάνιση ανεξήγητου πυρετού. Αυτό προϋποθέτει ένα συστηματικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τον αποκλεισμό της ύπαρξης κάποιας άλλης λοιμογόνου εστίας, οπουδήποτε εντοπισμένης. Επειδή η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα και επικίνδυνη για την υγεία των αρρώστων, καλό είναι να θεωρείται ότι, ο ανεξήγητος πυρετός οφείλεται στην παρουσία του ενδαγγειακού καθετήρα, αυτός να αφαιρείται αμέσως και να αποστέλλεται για καλλιέργεια στο εργαστήριο.

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση γίνεται με την ανεύρεση μικροβίων στον καθετήρα, με την χρησιμοποίηση ημιποσοτικών και ποσοτικών μεθόδων. Η αξία αυτών των μεθόδων εξαρτάται από τη θέση του καθετήρα, από τον τύπο του, από τη μικροβιολογική μέθοδο που εφαρμόζεται και από την πηγή μόλυνσης του καθετήρα. Όταν η πηγή λοίμωξης είναι το δέρμα, τότε η καλλιέργεια της εξωτερικής επιφάνεια του καθετήρα είναι προτιμότερη, ενώ όταν η πηγή είναι τα σημεία σύνδεσης και έγχυσης φαρμάκων, τότε απαιτούνται καλλιέργειες και από την εξωτερική και από την εσωτερική επιφάνεια του καθετήρα²⁶. Η καλλιέργεια του καθετήρα φαίνεται ότι πλεονεκτεί των καλλιεργειών αίματος, οι οποίες συχνά παρέχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

7. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Τα κλασικά μέτρα προφύλαξης, όπως είναι το καλό πλύσιμο των χεριών και η άσηπτη τεχνική τοποθέτησης των καθετήρων, παραμένουν τα κύρια προφυλακτικά μέτρα. Εκτός από αυτά όμως, φαίνεται ότι απαιτείται η λήψη και άλλων πρόσθετων μέτρων προφύλαξης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αποικισμού και μόλυνσης του καθετήρα. Τα πρόσθετα μέτρα προφύλαξης, τα οποία έχουν προταθεί συνοψίζονται στα παρακάτω:

7.1. Ενδοφλέβια αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία

Τα αποτελέσματα από τη χορήγηση ενδοφλέβιας προφυλακτικής θεραπείας με τείκοπλανίνη είναι μάλλον αποθαρρυντικά^{35,36}, αν και ο αριθμός των αρρώστων που περιλήφθηκαν στις μελέτες ήταν αρκετά μικρός. Αντίθετα, ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα από την προληπτική έγχυση ηπαρίνης και βανκομυκίνης³⁷. Αντίθετα, οι Rackoff και συν.³⁸ σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη βρήκαν ότι, η συνδυασμένη χορήγηση ηπαρίνης και βανκομυκίνης δεν επηρέασε σημαντικά τη συχνότητα της μικροβιαμίας. Επιπλέον, από την ίδια μελέτη φάνηκε ότι η χορήγηση αυτή είναι δυνατόν να οδηγήσει στη δημιουργία ανθεκτικών στη βανκομυκίνη gram-θετικών στελεχών μικροβίων. Τέλος, σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη³⁹, στην οποία χορηγήθηκαν προληπτικά μινοκυκλίνη και εθυλενο-διαμινοτετραοξικό οξύ, η συχνότητα των μικροβιαμιών ελαττώθηκε σημαντικά. Τα αποτελέσματα σχετικά με τη δραστηριότητα της προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Η δραστηριότητα της προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών*

Αντιβιοτικό	Λοιμώξεις/ καθετήρα n/n (%)	Σχετικός κίνδυνος	Μικροβιαμίες/ 1.000 ημέρες καθετηριασμού n
Βανκομυκίνη	6/24 (25)		0,15
Μάρτυρες	7/29 (24)	1,0 (0,4-2,7)	0,14
Τείκοπλανίνη	50/194 (26)		1,5
Μάρτυρες	46/221 (21)	1,2 (0,9-1,8)	1,2

* Τα δεδομένα είναι από διάφορες επιλεγμένες μελέτες.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, η προληπτική έγχυση αντιβιοτικών για την προφύλαξη από τις CR-BSI, παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Πάντως, οι οδηγίες από τα Centers for Disease Control and Prevention αποτρέπουν από την προφυλακτική χορήγηση χημειοθεραπείας, γιατί υπάρχει ο κίνδυνος της ανάπτυξης ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών εντερόκοκκου και άλλων gram-θετικών μικροβίων⁴⁰.

7.2. Δημιουργία ομάδας ενδοφλεβίων θεραπειών

Η δημιουργία μιας ομάδας νοσηλευτών, εξειδικευμένων στην ενδοφλέβια θεραπεία, αποτελεί ένα σημαντικό μέτρο προφύλαξης από τις CR-BSI, παρά την οικονομική επιβάρυνση με την οποία συνεπάγεται. Όπου η ομάδα αυτή οργανώθηκε και λειτουργήσε, μείωσε τη συχνότητα των CR-BSI περισσότερο από οκτώ φορές⁴¹.

7.3. Μεγιστοποίηση των φραγμών ασηψίας

Ο σχολαστικός καθαρισμός των χεριών, η χρησιμοποίηση γαντιών, μάσκας, ποδιάς και καλύμματος κεφαλής σε όλες τις περιπτώσεις εφαρμογής ενδαγγειακών καθετήρων αποτελούν, σε συνδυασμό και με το προηγούμενο μέτρο, την καλύτερη προφύλαξη από τις CR-BSI. Η συστηματική εφαρμογή αυτού του μέτρου είναι δυνατόν να μειώσει τις CR-BSI μέχρι και 5-6 φορές⁴².

7.4. Τοπική εφαρμογή αντιμικροβιακών και αντσηπτικών αλοιφών – Καθαρισμός του δέρματος

Το μικροβιακό φορτίο του δέρματος αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα στον αποικισμό των ενδαγγειακών καθετήρων από μικρόβια και στην πρόκληση CR-BSI. Η τοπική εφαρμογή αντιμικροβια-

κών και αντισηπτικών αλοιφών στο σημείο εισόδου του καθετήρα σκοπεύει στη μείωση του μικροβιακού φορτίου του δέρματος και κατά συνέπεια στη μείωση των CR-BSI.

Η τοπική εφαρμογή polyvidone iodine στο σημείο εισόδου του καθετήρα δεν ελαττώνει σημαντικά ούτε τον αποικισμό του καθετήρα, ούτε και τις CR-BSI. Αντίθετα, η τοπική εφαρμογή μιας αλοιφής που περιέχει αρκετά αντιβιοτικά (polymyxine, neomycin, bacitracin), φαίνεται να περιορίζει σημαντικά τη συχνότητα των CR-BSI⁴³.

Όσον αφορά τον καθαρισμό του δέρματος, πριν από την τοποθέτηση του ενδαγγειακού καθετήρα, αυτός πρέπει να γίνεται σχολαστικά και με κατάλληλα διαλύματα. Με σκοπό την αξιολόγηση των διαφόρων διαλυμάτων καθαρισμού του δέρματος, οι Maki και συν⁴⁴ συγκρίναν τα αποτελέσματα του δερματικού καθαρισμού με τρία διαφορετικά διαλύματα: διάλυμα αλκοόλης 70%, polyvidone iodine 10% και chlorhexidine gluconate 2%. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η chlorhexidine πλεονεκτεί σημαντικά έναντι των δύο άλλων διαλυμάτων και συγκεκριμένα, ο καθαρισμός του δέρματος με chlorhexidine, μείωσε τη συχνότητα των CR-BSI κατά τέσσερις φορές, συγκριτικά με τα δύο άλλα διαλύματα.

7.5. Διάνοιξη υποδερματικής σήραγγας (Tunneling)

Η διάνοιξη υποδερματικής σήραγγας, μέσα από την οποία διέρχεται σημαντικό τμήμα του καθετήρα, έχει σκοπό την απομάκρυνση του τελικού άκρου του καθετήρα από το σημείο εισόδου του στο δέρμα. Με τον τρόπο αυτό επιδιώκεται η προφύλαξη του καθετήρα από τη μόλυνσή του από μικρόβια της χλωρίδας του δέρματος, αλλά και του νοσοκομειακού περιβάλλοντος.

Τα αποτελέσματα των προγραμματισμένων μελετών που έγιναν είναι αντικρουόμενα. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των CR-BSI⁴⁵, ενώ αντίθετα από μια άλλη προέκυψε ότι υπήρχε σημαντική μείωση των CR-BSI⁴⁶. Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα πιθανόν οφείλονται στο γεγονός ότι μελετήθηκαν δύο διαφορετικές ομάδες αρρώστων. Στην πρώτη μελέτη οι άρρωστοι ήταν ανοσοκατασταλμένοι, ενώ στη δεύτερη ήταν βαρέως πάσχοντες, μη ανοσοκατασταλμένοι άρρωστοι.

Η αξία της διάνοιξης υποδερματικής σήραγγας στην προφύλαξη από CR-BSI παραμένει αμ-

φίβολη και χρειάζονται περισσότερες προγραμματισμένες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

7.6. Χρησιμοποίηση υποδόριων «καψών» (cuffs) εμπλουτισμένων με άργυρο

Ο άργυρος είναι γνωστό ότι έχει αντιμικροβιακή δράση. Οι υποδόριες «κάψες» αποτελούν φυσικό φραγμό στη μετανάστευση των μικροβίων. Επομένως, όταν αυτές εμπλουτιστούν με άργυρο, αποτελούν διπλό μέτρο προφύλαξης έναντι του αποικισμού και της μετανάστευσης των μικροβίων.

Οι εμπλουτισμένες με άργυρο «παγίδες» μειώνουν σημαντικά τη συχνότητα των λοιμώξεων από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, δυστυχώς όμως το καλό αυτό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μόνο σε καθετήρες που τοποθετήθηκαν για περιορισμένο χρονικό διάστημα⁴⁷.

7.7. Χρησιμοποίηση αντισηπτικών σωλήνων έγχυσης

Οι μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την ωφέλεια της χρησιμοποίησης αντισηπτικών σωλήνων έγχυσης ενδοφλεβίων διαλυμάτων είναι λίγες και όχι καλά τεκμηριωμένες. Από τις μελέτες αυτές φαίνεται ότι το μέτρο αυτό προφύλαξης περιορίζει μόνο την ενδαυλική οδό μόλυνσης, η οποία είναι και η μικρότερη σε συχνότητα.

7.8. Αντιμικροβιακή επένδυση των ενδαγγειακών καθετήρων

Ο εμπλουτισμός των ενδαγγειακών καθετήρων με διάφορες αντιμικροβιακές και αντισηπτικές ουσίες έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι Dos Santos και συν.⁴⁸ (Πίν. 2) συγκέντρωσαν τα αποτελέσματα των τριών μεγαλύτερων προγραμματισμένων μελετών και φάνηκε ότι η χρησιμοποίηση τέτοιων ενδαγγειακών καθετήρων μείωσε από 50-70% τον αποικισμό των καθετήρων και κατά τέσσερις τουλάχιστον φορές την πιθανότητα ανάπτυξης CR-BSI. Από τις μελέτες αυτές φάνηκε ότι τα επιθυμητά χαρακτηριστικά μιας αντιμικροβιακής ουσίας, που εμπλουτίζει τους ενδαγγειακούς καθετήρες είναι τα παρακάτω:

- Η αντιμικροβιακή της δράση να διατηρείται για μερικές εβδομάδες.
- Να μην εξουδετερώνεται από τα βιολογικά υγρά και από τις πρωτεΐνες του οργανισμού.
- Να είναι δυνατόν να τοποθετηθεί και στις δύο

Πίνακας 2. Τα αποτελέσματα από τη χρησιμοποίηση ενδαγγειακών καθετήρων εμπλουτισμένων με αντιμικροβιακές ουσίες

Μελέτη	Μινοκυκλίνη + Ριφαμπικίνη	Chlorhexidine + Silver sulfadiazine	Μη εμποτισμένοι καθετήρες
Αποικισμός			
Darouiche et al	7,9%	22,8%	—
Raad et al	8,0%	—	26%
Maki et al	—	13,5%	24,1%
Μικροβιαμιά			
Darouiche et al	0,3%	3,4%	—
Raad et al	0%	—	5%
Maki et al	—	1,0%	4,7%

(Dos Santos et al. Intensive Care Med 2.000, 26: 246-9)⁴⁸

επιφάνειες του καθετήρα

- Να μην είναι τοξική και να μη διεγείρει ανοσολογική απάντηση.
- Να μη διεγείρει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.
- Να μην αλλοιώνει τις φυσικοχημικές ιδιότητες του καθετήρα.

Με βάση όλα τα αναφερθέντα, αλλά και πολλές άλλες μελέτες, το Centers for Disease Control and Prevention, το 1997⁴, έκανε αξιολόγηση των μέτρων προφύλαξης και με βάση αυτή την αξιολόγηση τα κατέταξε σε τρεις κατηγορίες:

Κατηγορία I. Τα προφυλακτικά μέτρα αυτής της κατηγορίας είναι απολύτως απαραίτητα για όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα και βασίζονται σε καλά τεκμηριωμένες πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες.

Κατηγορία II. Τα μέτρα αυτής της κατηγορίας συνιστώνται για όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα, θεωρούνται σημαντικά από ειδικούς στον τομέα των λοιμώξεων, αλλά βασίζονται σε μη καλά τεκμηριωμένες ενδείξεις.

Κατηγορία III. Τα μέτρα αυτά συνιστώνται για ορισμένα μόνο νοσηλευτικά ιδρύματα και μονάδες και βασίζονται σε επιδημιολογικές μελέτες, με ισχυρή θεωρητική βάση.

Τα κυριότερα από τα μέτρα αυτά είναι:

Κατηγορία I

1. Ενημέρωση και εκπαίδευση του ιατρικού και του νοσηλευτικού προσωπικού.
2. Σχολαστικός καθαρισμός των χεριών, πριν από την τοποθέτηση και από κάθε χειρισμό στον καθετήρα ή και στο σύστημα έγχυσης.
3. Επιμελής καθαρισμός του δέρματος της περιοχής που θα τοποθετηθεί ο καθετήρας.
4. Αποφυγή χρησιμοποίησης των σημείων δια-

κοπής του συστήματος έγχυσης για μη απαραίτητες ενέργειες.

5. Αποφυγή ψηλάφησης του δέρματος στο σημείο εισόδου, μετά από τον καθαρισμό του.
6. Κάλυψη του σημείου εισόδου του καθετήρα με γάζες ή με διαφανές άσηπτο υλικό.
7. Επιλογή του κατάλληλου για κάθε περίπτωση ενδαγγειακού καθετήρα.
8. Άμεση αφαίρεση του καθετήρα, μόλις αυτός δεν είναι απαραίτητος.
9. Άσηπτος καθαρισμός των σημείων εγχύσεως στο σύστημα, πριν από κάθε χρησιμοποίησή του.
10. Αυστηρός έλεγχος της ποιότητας των παρεντερικώς χορηγούμενων διαλυμάτων.
11. Ψύξη των διαλυμάτων πολλαπλών χρήσεων, όταν οι φιάλες ανοιχτούν, εφόσον βέβαια αυτό επιτρέπεται από τον κατασκευαστή.
12. Σχολαστικός καθαρισμός των πωμάτων των φιαλών απλής ή πολλαπλής χρήσης, πριν από το τρύπημά τους.
13. Τοποθέτηση του καθετήρα στις λιγότερο μολυσματικές περιοχές
14. Αντικατάσταση των περιφερικών φλεβικών καθετήρων, όταν εμφανιστούν σημεία φλεβίτιδας.
15. Απαγορεύεται η επάλειψη και ο καθαρισμός του δέρματος με οργανικούς διαλύτες (ακετόνη, αιθέρας), πριν από την τοποθέτηση του καθετήρα.

Κατηγορία II

1. Καταγραφή όλων των περιπτώσεων CR-BSI.
2. Καθημερινός έλεγχος του σημείου εισόδου του καθετήρα.
3. Καταγραφή της ημερομηνίας εισόδου του καθετήρα.
4. Χρησιμοποίηση γαντιών κατά την τοποθέτηση και τη φροντίδα του καθετήρα.

5. Αλλαγή των γαζών στα σημεία εισόδου, όταν αυτές ματώσουν ή διαβραχούν.
6. Αντικατάσταση των συστημάτων έγχυσης εντός 24 ωρών, εφόσον αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση αίματος, παραγώγων αίματος ή διαλυμάτων λιπών.
7. Η έγχυση των φιαλών παρεντερικής θρέψης πρέπει να γίνεται μέσα σε 12-24 ώρες.
8. Η ανάμειξη των διαλυμάτων ενδοφλέβιας χορήγησης, όπου και να γίνεται, πρέπει να γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες.
9. Δεν επιτρέπεται η χορήγηση αντιμικροβιακών ουσιών προληπτικά τόσο αμέσως μετά την τοποθέτηση, όσο και κατά τη διάρκεια της παραμονής του καθετήρα.
10. Δεν επιτρέπεται εφαρμογή τοπικών αντιμικροβιακών αλοιφών, προκειμένου για περιφερικούς καθετήρες.
11. Είναι προτιμότερη η χρησιμοποίηση καθετήρων με ένα αυλό, εκτός αν η θεραπεία του αργώστου απαιτεί τη χρησιμοποίηση καθετήρων με περισσότερους του ενός αυλούς.
12. Τοποθέτηση του καθετήρα, κατά προτίμηση, στην υποκλείδια φλέβα.
13. Αντικατάσταση των πνευμονικών αρτηριακών καθετήρων, τουλάχιστον κάθε 5 ημέρες.
14. Αλλαγή της θέσης του καθετήρα, όταν υπάρχει εμπύρετη συνδρομή, έστω και αν απουσιάζουν σοβαρές ενδείξεις μόλυνσης του καθετήρα.
15. Αποφυγή της χρησιμοποίησης των καθετήρων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση διαλυμάτων παρεντερικής θρέψης, για την έγχυση άλλων διαλυμάτων.

Κατηγορία III

1. Όταν το σημείο εισόδου καλύπτεται από στρώμα γαζών, το οποίο δεν επιτρέπει την καθημερινή εξέτασή του, τότε αφαιρούνται καθημερινά οι γάζες, ελέγχεται το σημείο εισόδου και τοποθετούνται εκ νέου καθαρές γάζες.
2. Όταν χρησιμοποιείται βάμμα ιωδίου για την αποστείρωση του δέρματος, τότε αυτό πρέπει να αφαιρείται με αλκοόλη, πριν από την τοποθέτηση του καθετήρα.
3. Οι προεκτάσεις του συστήματος παροχής πρέπει να αφαιρούνται κάθε φορά που αντικαθίσταται ο καθετήρας.
4. Επιβάλλεται η χρησιμοποίηση φιαλιδίων φαρμάκων μιας χρήσης, όπου αυτό είναι εφικτό.
5. Η χρησιμοποίηση «καψών» εμπλουτισμένων με

άργυρο και καθετήρων εμπλουτισμένων με αντιμικροβιακές ουσίες είναι επιβεβλημένη σε μία νοσηλευτική μονάδα όταν, παρά τη μεγιστοποίηση των μέτρων προφύλαξης, παρατηρείται αυξανόμενη συχνότητα λοιμώξεων.

6. Όταν εφαρμόζεται ένας καθετήρας με περισσότερους του ενός αυλούς, τότε πρέπει ένας από τους αυλούς να χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τη χορήγηση διαλυμάτων παρεντερικής θρέψης.

Η ανάλυση και η αξιολόγηση των αναφερθέντων μέτρων προφύλαξης κάνει φανερό ότι τα μέτρα της κατηγορίας I και αρκετά από τα μέτρα της κατηγορίας II, αποτελούν τα αποτελεσματικότερα μέτρα για την πρόληψη των CR-BSI. Αυτό αποδεικνύεται στην καθημερινή πρακτική στις μονάδες νοσηλείας πασχόντων από AIDS, όπου οι νοσοκομειακές λοιμώξεις εμφανίζονται με τη μικρότερη συχνότητα, επειδή το προσωπικό, και για τη δική του ασφάλεια, εφαρμόζει σχολαστικά τα μέτρα προφύλαξης.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ CR-BSI

Η αφαίρεση του μολυσμένου ή του ύποπτου για μόλυνση καθετήρα είναι το πρώτο και απαραίτητο βήμα για τη θεραπεία των CR-BSI. Η αφαίρεση του καθετήρα δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική συχνότητα εμφάνισης οξέων επεισοδίων CR-BSI, αλλά μειώνει τις υποτροπές από 20% σε 3%⁵⁰.

Η πιθανή διάγνωση της μικροβιαμίας σε αργώστους με ενδαγγειακούς καθετήρες τίθεται από την εμφάνιση υψηλού ανεξήγητου πυρετού, από την παρουσία δερματικής φλεγμονής στο σημείο εισόδου του καθετήρα και από την επιβράδυνση ή και τη διακοπή της ροής των υγρών διαμέσου του αυλού του και επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του παθογόνου αιτίου με τις καλλιέργειες του αίματος.

Σε κάθε περίπτωση που υπάρχει υποψία ή και επιβεβαίωση μικροβιαμίας, η πρώτη άμεση ενέργεια είναι η αφαίρεση του ενδαγγειακού καθετήρα και η εκ νέου τοποθέτησή του, εφόσον βέβαια αυτό κρίνεται απαραίτητο, σε μία νέα θέση, μακράν της προηγούμενης.

Αμέσως μετά, και τουλάχιστον μέχρι την απόληξη των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών αίματος από το μικροβιολογικό εργαστήριο, αλλά και στη συνέχεια, εφόσον αυτές είναι αρνητικές, αλλά η πιθανότητα της μικροβιαμίας είναι μεγάλη, αρχίζει εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών. Η εμπειρι-

κή χημειοθεραπεία πρέπει να είναι συνδυασμένη και να καλύπτει ένα ευρύ φάσμα λοιμογόνων παθογόνων. Τα αντιβιοτικά του συνδυασμού καθορίζονται από τα επιδημιολογικά δεδομένα της μονάδας και του νοσοκομείου, από τη βαρύτητα της λοίμωξης και από την πιθανή πηγή προέλευσης των μικροβίων. Συνήθως ο συνδυασμός περιλαμβάνει ένα αντισταφυλοκοκκικό αντιβιοτικό (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη), μία αμινογλυκοσίδη ή κινολόνη και όταν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της χορήγησης αυτού του συνδυασμού δεν κριθεί ικανοποιητικό, τότε προστίθεται και μία κεφαλοσπορίνη τρίτης ή τέταρτης γενιάς. Όταν οι καλλιέργειες αποβούν θετικές, ακολουθούνται οι ενδείξεις των δοκιμασιών ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.

Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα, ένας μεγάλος αριθμός αρρώστων οφείλει τη μικροβιαμία στα διάφορα στελέχη σταφυλόκοκκων, κυρίως *Staph. epidermitis* και *Staph. aureus*, αλλά και σε άλλους gram-θετικούς μικροοργανισμούς. Για το λόγο αυτό, τα γλυκοπετιδικά αντιβιοτικά (Βανκομυκίνη ή Τεϊκοπλανίνη), είναι τα φάρμακα εκλογής, είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως ένα από τα αντιβιοτικά εκλογής στη συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Τα αντιβιοτικά αυτά θεωρούνται αντιβιοτικά εκλογής, γιατί είναι δραστικά εναντίον των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών των σταφυλόκοκκων.

Η ανάγκη της άμεσης χορήγησης των αντισταφυλοκοκκικών αντιβιοτικών προκύπτει από το γεγονός ότι, αρκετά συχνά, η μικροβιαμία από σταφυλόκοκκους προκαλεί σοβαρές επιπλοκές, όπως είναι η σηπτική θρόμβωση, η θανατηφόρα σηψαιμία, τα σηπτικά έμβολα στα διάφορα όργανα, η ενδοκαρδίτιδα, η οστεομυελίτιδα και τα διάφορα αποστήματα.

Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει. Εφόσον ο μολυσμένος καθετήρας έχει αφαιρεθεί, δεν υπάρχουν επιπλοκές και ο άρρωστος έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία μέσα στις τρεις πρώτες ημέρες από την έναρξή της, τότε είναι αρκετή η χορήγηση των αντισταφυλοκοκκικών αντιβιοτικών για δύο εβδομάδες⁵¹. Στις αντίθετες περιπτώσεις η θεραπεία πρέπει να διατηρηθεί τουλάχιστον για τέσσερις εβδομάδες για την αποφυγή υποτροπών.

Ένα επίσης μεγάλο ποσοστό μικροβιαμιών από ενδαγγειακούς καθετήρες προκαλείται από gram-αρνητικά μικρόβια και κυρίως από στελέχη *Pseudomonas* και *Acinetobacter*. Στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητη η χορήγηση μιας κεφαλοσπορίνης τρίτης ή τέταρτης γενιάς (κεφαζιμίμη ή

κεφεπίμη), μόνης ή σε συνδυασμό με μία αμινογλυκοσίδη ή μία κινολόνη, προκειμένου για εμπειρική θεραπεία.

Η διάρκεια της θεραπείας στις gram-αρνητικές μικροβιαμίες είναι 7-10 ημέρες.

Στις λίγες περιπτώσεις, που η λοίμωξη οφείλεται σε στελέχη *Candida*, απαιτείται η χορήγηση φλουκοναζόλης, 400 mg ημερησίως και για χρονικό διάστημα 14 τουλάχιστον ημερών ή αμφοτερικίνης Β, 0,5 mg/Kg ημερησίως, για 14 ημέρες⁵². Η φλουκοναζόλη πλεονεκτεί της αμφοτερικίνης Β στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά μειονεκτεί στην ανάπτυξη αντοχής της *Candida* και ιδιαίτερα των στελεχών *C. glabrata* και *C. Krusei*.

ABSTRACT

Sion ML, Armenaka M. Intravascular catheter-related infections. *Hell Iatr*, 2001, 67: 231-242.

Intravascular catheters are essential features of modern medical care. Infections, such as phlebitis, endocarditis, septicemia, osteomyelitis and arthritis, are the most common complications associated with intravascular catheter use. Epidemiological data suggests that more than 500,000 cases of catheter-related bloodstream infections occur annually in the USA and Western Europe. The mortality due to these infections is higher than in any other nosocomial infection. The main source of microorganism is the patient's skin. Gram-positive microorganisms and especially *Staph. epidermitis* and *Staph. aureus* are the commonest pathogens. They can gain access to a catheter at the time of insertion and migrate along the external or internal surface of the catheter. Preventive strategies to reduce the incidence of infections, range from the type of skin preparation selected, to improvement in catheter design. An effective control program can prevent 20-40% of these infections. The treatment of catheter-related bloodstream infections needs to be prompt and aggressive, in order to prevent fatal complications.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pittet, D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra cost, and attributable mortality. *JAMA* 1994, 271: 1598-601.
2. Maki DG. Infections due to infusion therapy. In: Bennet JV, Brachman PS, Eds. *Hospital Infections*. 3rd ed. Boston, Little, Brown and Co; 1992.
3. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infection rate in adult and pediatric intensive care u-

- nits in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991, 91(suppl 3B): 185S-91S.
4. *Pearson ML*. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Centers for Disease Control and Prevention, 1997.
 5. *Ena J, Cercenado E, Martinez D, Bouza E*. Cross-sectional epidemiology of phlebitis and catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992, 13: 15-20.
 6. *Maki DG, Ringer M*. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991, 114: 845-54.
 7. *Hoffmann KK, Western SA, Kaiser DL et al*. Bacterial colonization and phlebitis-associated risk and transparent polyurethane film for peripheral intravenous site dressings. *Am J Infect Control* 1988, 16: 101-6.
 8. *Gardner RM, Schwartz R, Wong HC, Burke JP*. Percutaneous indwelling radial-artery catheters for monitoring cardiovascular function. Prospective study of the risk of thrombosis and infection. *N Engl J Med* 1974, 290: 1227-31.
 9. *Samsoondar W, Freeman JB, Coultish I, Oxley C*. Colonization of intravascular catheters in an intensive care unit. *Am J Surg* 1985, 149: 730-2.
 10. *Ryder MA*. Peripheral access options. *Surg Oncol Clin North Am* 1995, 4: 395-427.
 11. *Raad I, Davis S, Becker M et al*. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe cost-effective alternative for long-term venous access. *Arch Intern Med* 1993, 153: 1791-6.
 12. *Andrivet P, Bacquer A, Ngoc CV et al*. Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1994, 18: 199-206.
 13. *Banerjee SN, Emori TG, Culver DH et al*. Secular trends in nosocomial bloodstream infection in the United States, 1980-89. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991, 91(suppl 3B): 86S-9S.
 14. *Dougherty SH*. Pathobiology of infection in prosthetic devices. *Rev Infect Dis* 1988, 10: 1102-17.
 15. *Freeman J, Goldmann DA, Smith NE et al*. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990, 323: 301-8.
 16. *Dugdal DC, Ramsey PG*. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990, 89: 137-41.
 17. *Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP*. Major trends in the microbial etiology of Nosocomial infection. *Am J Med* 1991, 91(suppl3B): 72S-75S.
 18. *Centers for Disease Control and Prevention*. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin in the United States, 1989-1993. *MMWR* 1993, 42: 597-9.
 19. *Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M et al*. Epidemiology and mortality risk of vancomycin resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995, 172: 993-1000.
 20. *Edmont MB, Ober JF, Weinbaum DL et al*. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995, 20: 1226-33.
 21. *Boyce JM, Opal SM, Chow JW et al*. Outbreak of multi-drug-resistant Enterococcus faecium with transferable vanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 1148-53.
 22. *Beck-Sagu CM, Jarvis WR*. Secular trends in the epidemiology of Nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993, 167: 1247-51.
 23. *Maki DG, Hassemer CA*. Endemic rate of fluid contamination and related septicemia in arterial pressure monitoring. *Am J Med* 1981, 70: 733-8.
 24. *Bjornson HS, Colley R, Bower RH et al*. association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery* 1982, 92: 720-7.
 25. *Raad I, Costerton W, Sabharwal U et al*. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993, 168: 400-7.
 26. *Linares J, Sitges-Serra A, Garau J et al*. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985, 9: 322-5.
 27. *Ashkenazi S, Weiss E, Drucker MM*. Bacterial adherence to intravenous catheters and needles and its influence by cannula type and bacterial surface hydrophobicity. *J Lab Clin Med* 1986, 107: 136-40.
 28. *Locci R, Peters G, Pulverer G*. Microbial colonization of prosthetic devices, I: microtopographical characteristics of intravenous catheters as detected by scanning microscopy. *Zentralbl Bakteriol* 1981, 173: 285-95.
 29. *Gray ED, Peters G, Versteegen M, Regelman WE*. Effect of extracellular slime substance from Staphylococcus epidermidis on the human cellular immune response. *Lancet* 1984, 1: 365-7.
 30. *Deretic V, Schutt MJ, Boucher VC, Martin DW*. Conversion of Pseudomonas aeruginosa to mucoidy in cystic fibrosis: environmental stress and regulation of bacterial virulence by alternative sigma factors. *J Bacteriol* 1994, 176: 2773-80.
 31. *Farber BF, Kaplan MH, Clogston AG*. Staphylococcus epidermidis extracted slime inhibits the antimicrobial action of glycopeptide antibiotics. *J Infect Dis* 1990, 161: 37-40.
 32. *Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, et al*. Genotyping variation in slime production among blood and catheter isolates of Candida parapsilosis. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 452-6.
 33. *Pellinzer, G, Nicolini R, D' Emilio A et al*. Teicoplanin prophylaxis in tunneled central venous catheter (TCVC) {Abstract}. In Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 September 1995, San Francisco, California. American Soc for Microbiology; 1995: 26.

34. Calwell DE, Korber DR, Lawrence JR. Imaging of bacteria cells by fluorescence exclusion using scanning confocal laser microscopy. *J Microbiol Med* 1992, 15: 249-61.
35. Ljungman P, Hagglund H, Bjorkstrand B et al. Perioperative teicoplanin for prevention of gram-positive infections in neutropenic patients with indwelling central venous catheter: a randomized controlled study. *Support Care Cancer* 1997, 5: 485-8.
36. Spafford PS, Sinkin RA, Cox C et al. Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatr* 1994, 125: 259-63.
37. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K. Prevention of bacteraemia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol* 1990, 80: 591-7.
38. Rackoff WR, Weiman J, Jakobowski D et al. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. *J Pediatr* 1995, 127: 147-51.
39. Raad I, Buzaid A, Rhyne J et al. Minocycline and ethylenediaminetetraacetate for the prevention of recurrent vascular catheter infections. *Clin Infect Dis* 1997, 25: 149-51.
40. *Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance*. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994, 44: 1-13.
41. Maid DG, Yes, Virginia, aseptic technique is very important: maximal barrier precautions during insertion reduce the risk of central venous catheter-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994, 15: 227-30.
42. Raad I, Hohn DC, Gilbreath BJ et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile precaution during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994, 15: 231-8.
43. Maid DG, Band JD. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointment in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med* 1981, 70: 739-44.
44. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomized trial of povidone iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991, 33: 339-43.
45. Andrivet P, Bacquet A, Vu Ngoc C et al. Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1994, 15: 199-206.
46. Timsit J-F, Sebille V, Farkas J-C et al. Effect of subcutaneous tunnelling on internal jugular catheter related sepsis in critically ill patients: a prospective randomized multicenter study. *JAMA* 1996, 276: 1416-20.
47. Maid DG, Cobb L, Garman JK et al. An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: a prospective randomized multicenter trial. *Am J Med* 1988, 85: 307-14.
48. Dos Sandos CC, Stewart TE, McGeer A. Antimicrobial or antiseptic impregnated central venous catheters: update on a "central" debate. *Intensive Care Med* 2000, 26: 246-9.
49. Appelgren P, Ranjio U, Bindslev L et al. Surface heparinization of central venous catheter reduces microbial colonization in vitro and in vivo: results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1996, 24: 1482-9.
50. Raad I, Davis S, Khan A et al. Catheter removal affects recurrence of catheter related coagulase negative staphylococci bacteremia (cRCNSB). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992, 13: 215-21.
51. Rand II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for cad-related Staphylococcus aureus bacteremia: a study of 55 cases and review. *Rev Infect Dis* 1992, 14: 75-82.
52. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al. A randomized trial fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994, 331: 1325-35.

Αλληλογραφία:

Μ. Σιών

Γ' Παθολογική Κλινική

ΓΠΝ "Γ. Παπανικολάου"

Εξοχή Θεσσαλονίκης

Corresponding author

Μ. Sion

3rd Department of Internal Medicine

Aristotle University of Thessaloniki

"G. Papanicolaou" General Hospital

Exohi, Thessaloniki

Greece

Περιγραφή της μορφολογικής απεικόνισης της κυτταρικής απόπτωσης και ανάλυση της μικροσκοπικής και υπερμικροσκοπικής υφής των αποπτωτικών κυττάρων

Ελπίδα-Νίκη Εμμανουήλ-Νικολούση, Δημοσθένης Μηλιαράς

Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Στην εργασία αυτή μελετώνται και αναλύονται οι διάφορες διεργασίες οι οποίες επιτελούνται στην κυτταρική απόπτωση σε μορφολογικό επίπεδο, και οι δομικές παράμετροι, οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά την διάρκειά της και οι οποίες διερευνώνται εκτενώς τα τελευταία χρόνια. Η πρόσφατη ταυτοποίηση του κρίσιμου ρόλου της κυτταρικής απόπτωσης στους πολυκύτταρους οργανισμούς και η ανακάλυψη του γενετικού κώδικα ρύθμισης του φαινομένου οδήγησε στη δυνατότητα μελέτης των διαδικασιών, οι οποίες επισυμβαίνουν στο κύτταρο σε μορφολογικό επίπεδο. Η κυτταρική απόπτωση χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα μορ-

φολογικά χαρακτηριστικά, τόσο στο οπτικό όσο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι: 1) συρρίκνωση του κυτταροπλάσματος. 2) κενοτοπιώδεις προσεκβολές της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. 3) συμπύκνωση της χρωματίνης του πυρήνα. Στα τελικά στάδια της απόπτωσης ο πυρήνας απεικονίζεται ως μία ενιαία συμπυκνωμένη μάζα χρωματίνης. Τα φαινόμενα αυτά αναλύονται εκτενώς με περιγραφές τεχνικών οπτικού και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου βασισμένες σε ερευνητικά δεδομένα των συγγραφέων.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 243-249

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διάφορες διεργασίες οι οποίες επιτελούνται τόσο σε μορφολογικό όσο και σε βιοχημικό επίπεδο, στην κυτταρική απόπτωση και οι δομικές παράμετροι, οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά την διάρκειά της, διερευνώνται τα τελευταία χρόνια¹⁻⁹. Ωστόσο εκτός από τις περιοχές όπου φυσιολογικά επιτελείται η κυτταρική απόπτωση κατά τη διαφοροποίηση ιστών και οργάνων, παθολογική κυτταρική απόπτωση είναι δυνατόν να παρουσιασθεί, εάν επιδράσουν βλαπτικοί παράγοντες στο κύτταρο. Διαταραχή των συστατικών του κυτταρικού υποστρώματος, όπως η **φιμπρονεκτίνη**, στερεί τις κυτταρικές σειρές των επιθηλιακών κυττάρων από τη μεσοκυττάρια επικοινωνία τους, στερώντας έτσι τις θέσεις “στέγασης” τους, όπως χαρακτηρίζονται. Τα κύτταρα αυτά αποπίπτουν ακολουθώ-

ντας μία ιδιαίτερη οδό κυτταρικής απόπτωσης, η οποία ονομάζεται “*apoptosis*” δηλαδή “άστεγος”, σύμφωνα με την ελληνική ορολογία. Εξάλλου, έχει παρατηρηθεί ότι η πρωτεΐνη Bcl-2, που ανήκει στους αναστολείς της κυτταρικής απόπτωσης, εντοπίστηκε στη βασική στιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων, ενώ λείπει από τις ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου. Οι ιντεργκρίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταβίβαση της πληροφορίας διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, δεδομένου ότι παίζουν το ρόλο διαμέσων υποδοχέων, οι οποίοι βρίσκονται σε όλο το εύρος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης¹⁰⁻¹⁵. Εάν δεσμευθούν οι θέσεις των ιντεργκρινών, τότε διεγείρονται ενδοκυττάριοι μηχανισμοί και υφίστανται διαφορές στις ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις του Ca, στο ενδοκυττάριο Ph, στο μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων και στην ενεργ-

γοποίηση των κινασών. Οι **ιντεργκρίνες** σχηματίζουν δύο αλύσους, την **α** και την **β**, και αυτά τα πολυπεπτίδια περιέχουν 20 τουλάχιστον μόρια ενεργοποίησης ή αναστολές της κυτταρικής απόπτωσης. Θεωρείται ότι η δέσμευση από τις ιντεργκρίνες αναχαιτίζει την κυτταρική απόπτωση και η συσχέτιση μεταξύ της δέσμευσης από τις ιντεργκρίνες και της συχνότητας της απόπτωσης εξαρτάται από τον τύπο των εμβρυϊκών κυτταρικών πληθυσμών, όσον αφορά την κυτταρική απόπτωση κατά τη διαφοροποίηση, ενώ στην παθολογική κυτταρική απόπτωση, όπως τα νεοπλάσματα, οι ιντεργκρίνες είναι δυνατόν να ενεργοποιηθούν και να προάγουν, αντί να αναχαιτίζουν την κυτταρική απόπτωση^{6,15,16}.

Η ταυτοποίηση του κρίσιμου ρόλου της κυτταρικής απόπτωσης στους πολυκύτταρους οργανισμούς και η ανακάλυψη του γενετικού κώδικα ρύθμισης του φαινομένου οδήγησε στη δυνατότητα μελέτης όλων αυτών των διαδικασιών¹⁶⁻²⁰.

Τα κύτταρα των πολυκύτταρων οργανισμών είναι προορισμένα να ζήσουν μαζί σε ένα δεδομένο χρονικό πλαίσιο ζωής, διαφοροποιώντας και διατηρώντας το σώμα του πολυκύτταρου αυτού οργανισμού, τόσο στη διαφοροποίησή του στο έμβρυο, όσο και στη διατήρησή του μετά τη γέννηση, καθ' όλη τη χρονική διάρκεια της επιβίωσης του ατόμου^{15,19,20}. Η επιβίωση αυτή λοιπόν καθ' όλα αυτά τα χρονικά διαστήματα εξαρτάται και μόνον από την ισορροπία επιβίωσης αυτών των κυτταρικών πληθυσμών που σχηματίζουν τα όργανα και τα συστήματα. Ωστόσο ενώ κατά την εμβρυϊκή ζωή όλοι αυτοί οι κυτταρικοί πληθυσμοί πρέπει να προσαρμοσθούν ως προς τη μεταξύ τους επιβίωση, αλλά και ως προς την επιβίωσή τους στο περιβάλλον της μήτρας, μετά τη γέννηση, όλοι αυτοί οι κυτταρικοί πληθυσμοί πρέπει να προσαρμοσθούν και με το εκάστοτε περιβάλλον του ατόμου, διατηρώντας ισορροπία τόσο μεταξύ τους, όσο και με το περιβάλλον τους^{11,20-23}.

Στα κύτταρα των θηλαστικών η ενεργοποίηση ή όχι της απόπτωσής τους φαίνεται ότι επιτελείται στο κυτταρόπλασμα και είναι αποτέλεσμα **τριών (3)** κυρίως παραγόντων:

1. Πρωτεολυτική ενεργοποίηση των ανενεργών πρόδρομων μορφών των κασπασών στις ενεργείς κασπάσες.
2. Απελευθέρωση από τα μιτοχόνδρια των κυττάρων ενεργών μορίων, τα οποία χρειάζονται για την ενεργοποίηση των κασπασών, και
3. Δια-αντιδράσεις των γονιδίων Bcl-2 / Ced-9 με

την εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων.

Με τους παράγοντες αυτούς επιτρέπεται στον οργανισμό να καθορίζει και να ελέγχει με έναν εξαιρετικά εκλεπτυσμένο και ιδιαίτερα πολυσύνθετο τρόπο τόσο την επιβίωση όσο και την καταστροφή ορισμένων ειδών κυττάρων. Το γεγονός αυτό καθορίζει την επιβίωση και την εξέλιξη των πολυκύτταρων οργανισμών διαμέσου των αιώνων της εξέλιξης^{1,3,20-25}.

Όσον αφορά την κυτταρική απόπτωση στην εμβρυολογία, ήδη από το 1976 και πριν ακόμα μελετηθεί το φαινόμενο της κυτταρικής απόπτωσης, ο Saxen²⁵, προτείνει και ταυτοποιεί **τέσσερις (4)** ευρείες περιοχές, όπου ένας βλαπτικός (θεραπευτικός) εμβρυϊκός παράγοντας μπορεί να εκφράσει τις επιδράσεις του α) την επιφάνεια του κυττάρου, β) το εσωτερικό του κυττάρου, γ) την εξωκυττάρια ουσία και δ) το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται τα εμβρυϊκά κύτταρα. Ο ίδιος συγγραφέας υποδεικνύει **πέντε (5)** εξίσου αξιόλογα πεδία, όπου ο βλαπτικός αυτός παράγοντας θα είχε τις ίδιες πιθανότητες να αναπτύξει τη δραστηριότητά του, οι οποίες είναι οι ακόλουθες: α) Η “καθοριστικότητα” των εμβρυϊκών μοντέλων, β) η “εκφύλιση” των εμβρυϊκών συστημάτων, γ) η “οργάνωση” των εμβρυϊκών κυτταρικών πληθυσμών σε συστήματα, δ) η “μετανάστευση” των εμβρυϊκών κυτταρικών πληθυσμών, και ε) ο “μορφολογικός κυτταρικός θάνατος”, αποδίδοντας με αυτόν τον τρόπο την κυτταρική απόπτωση, η οποία ως όρος δεν υπήρχε τότε, αλλά αντίθετα υπήρχε μόνον ο όρος του κυτταρικού θανάτου²⁵. Τα δεδομένα αυτά συζητούνται ευρύτατα από τον Snow¹⁶.

2. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Η κυτταρική απόπτωση χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά, τόσο στο οπτικό όσο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι: συρρίκνωση του κυτταροπλάσματος, κενοτοπιώδεις προσεκβολές της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, συμπύκνωση της χρωματίνης του πυρήνα και εναπόθεσή της στα αρχικά στάδια της απόπτωσης προς την πυρηνική μεμβράνη, ενώ σε μεταγενέστερα στάδια της απόπτωσης η χρωματίνη βρίσκεται συγκεντρωμένη όχι μόνον προς την πυρηνική μεμβράνη, αλλά σε μεγάλες περιοχές διάσπαρτα στον πυρήνα.

Στα τελικά στάδια της απόπτωσης ο πυρήνας απεικονίζεται ως μία ενιαία συμπυκνωμένη μάζα

χρωματίνης^{6,15,19}.

Από τις κενοδοτιώδεις προσεκβολές της κυτταροπλασματικής μεμβράνης αποσπώνται τμήματα τα οποία περιέχουν οργανύλλια του κυτταροπλάσματος. Τα τμήματα αυτά ονομάζονται **“αποπτωτικά σωμάτια”** και είναι χαρακτηριστικά της κυτταρικής απόπτωσης. Στα τελικά στάδια όλο το κυτταρόπλασμα διασπάται σε αποπτωτικά σωμάτια⁶.

Τα αποπτωτικά αυτά σωμάτια δεν είναι εύκολο να ταυτοποιηθούν και να παρατηρηθούν, διότι άμεσα φαγοκυτταρώνονται, τόσο από τα μακροφάγα, όσο και από παρεγχυματικά κύτταρα, τα οποία όταν η απόπτωση αφορά εμβρυϊκούς ιστούς αποτελούνται από διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς, οι οποίοι διαφοροποιούνται διαρκώς, αλλά και από μεσεγχυματικά κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε όλα τα σημεία των υπό διαφοροποίηση ιστών και οργάνων του εμβρύου. Όλοι αυτοί οι κυτταρικοί πληθυσμοί φέρουν υποδοχείς στην κυτταροπλασματική τους μεμβράνη, όπου προσκολλώνται τα αποπτωτικά σωμάτια^{6,11,15,19}.

Η κυτταρική απόπτωση απεικονίζεται από μονήρη κύτταρα ή ομάδες κυττάρων, τα οποία παρουσιάζουν στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα με εωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, ενώ η χρωματίνη του πυρήνα τους παρουσιάζεται κατακερματισμένη και συγκεντρωμένη περιφερικά προσκολλημένη στην πυρηνική μεμβράνη, σε μάζες χρωματίνης, ακαθορίστου σχήματος, τις οποίες σε μεταγενέστερα στάδια συναντούμε σε όλο τον πυρήνα του εμβρυϊκού κυττάρου^{6,26,27}. Η πυρηνορρηξία η οποία παρατηρείται στα τελευταία στάδια της απόπτωσης, επιτελείται σε μοριακό επίπεδο και συμβαίνει με τμηματοποίηση του DNA⁶.

Η παρατήρηση και μορφολογική ανάλυση των αποπτωτικών εμβρυϊκών κυττάρων γίνεται είτε με “in toto” χρώση των εμβρύων σε πειραματικά μοντέλα πειραματοζώων με χρώση Nile Blue (NBS) είτε ακόμη με απλή χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης. Η ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση της κυτταρικής απόπτωσης και των αποπτωτικών σωμάτων, τόσο στους εμβρυϊκούς ιστούς, όσο και σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος, γίνεται είτε με την ταυτοποίηση των πρωτεϊνών του θερμικού shock (HSP), είτε με τη μέθοδο Tunnel σε ιστολογικά παρασκευάσματα. Τελευταία αναφέρεται η μέθοδος ταυτοποίησης με το αντίσωμα F4/80, το οποίο ταυτοποιεί τα μακροφάγα, παρεγχυματικά ή μεσεγχυματικά κύτταρα, τα οποία περιβάλλουν τα αποπτωτικά κύτταρα ή τα αποπτωτικά σωμάτια. Επίσης αναφέρονται πολλαπλές άλλες

ανοδοϊστοχημικές μέθοδοι, οι οποίες καθημερινά εμπλουτίζονται με επιπλέον ταυτοποιήσεις μορίων, τα οποία εμπλέκονται στους μηχανισμούς κυτταρικής απόπτωσης^{6,18,26-29}.

Πρόσφατες έρευνες συνηγορούν στο ότι η κυτταρική απόπτωση επικεντρώνεται στη σύνθεση ή την ενεργοποίηση ενός αριθμού πρωτεασών του κυτταροπλάσματος, οι οποίες ενεργοποιούνται από μία ποικίλη ομάδα ενεργοποιητών με πολλαπλή δράση, όπως η απόσυρση ή η αναστολή αυξητικών παραγόντων, ή ενεργοποίηση ειδικών υποδοχέων, όπως των υποδοχέων FAS και ο προγραμματισμός της κυτταρικής απόπτωσης μέσω γονιδιακού μηχανισμού^{3,5,6,17-20,23}.

3. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Όπως ήδη επιγραμματικά αναφέρθηκε, η μορφολογική ανάλυση της κυτταρικής απόπτωσης μπορεί να γίνει είτε με το οπτικό είτε με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (TEM).

3.1. Οπτικό μικροσκόπιο

Μία απλή μορφολογική μέθοδος απεικόνισης των αποπτωτικών κυττάρων είναι η μέθοδος του κυανού του Νείλου (Nile blue sulfate, NBS). Με τη μέθοδο αυτή αναγνωρίζονται τα αποπτωτικά κύτταρα ως μπλε κηλίδες μεταξύ των ζώντων κυττάρων, τα οποία απεικονίζονται ως διαυγάζοντα ή ελαφρώς κυανά. Η μέθοδος αυτή είναι ιστοχημική και χρωματίζει επιλεκτικά τα όξινα τμήματα των αποπτωτικών κυττάρων, όπως τα δευτερογενή λυσοσωμάτια. Το μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι με το ανάστροφο ή ακόμη και το κανονικό οπτικό μικροσκόπιο, μπορεί να αναγνωρίσει κανείς τις περιοχές όπου υπάρχουν αποπτωτικά κύτταρα σε ιστοτεμάχια και όχι σε τομές ιστών, όπως τα άκρα των εμβρύων. Έτσι είναι δυνατόν να έχουμε μία τριδιάστατη άποψη του ιστοτεμαχίου με τις περιοχές όπου επισημαίνεται η απόπτωση.

Διάφορες άλλες ιστοχημικές τεχνικές, όπως η κατά Heidehein Azan, μπορούν να ταυτοποιήσουν την κυτταρική απόπτωση^{26,27}.

Η πρόσφατη εφαρμογή διαφόρων ανοσοϊστοχημικών μεθόδων έχει προσφέρει σημαντική βοήθεια τόσο στην κατανόηση του φαινομένου της απόπτωσης, όσο και στο μηχανισμό πρόληψης της κυτταρικής απόπτωσης, ιδιαίτερα μετά από εφαρμογή κυτταροτοξικών ουσιών και παραγόντων οι

οποίοι προάγουν την απόπτωση. Έτσι είναι δυνατόν να ταυτοποιηθούν ανοσοϊστοχημικά και να διαγνωσθούν μορφολογικά η παρουσία των bcl/2, S-100, P-53 και άλλων μορίων που συμμετέχουν στις διαδικασίες της κυτταρικής απόπτωσης^{6, 11,18, 19,30-32}.

Η κατ' εξοχήν μέθοδος ταυτοποίησης της κυτταρικής απόπτωσης είναι η μέθοδος TUNEL. Με τη μέθοδο αυτή ταυτοποιούνται τα αποπτωτικά σωματίδια. Η μέθοδος TUNEL αποτελεί μία ομάδα τεχνικών "in situ", οι οποίες εφαρμόζονται στο οπτικό μικροσκόπιο. Στις μεθόδους TUNEL ανήκει και η μέθοδος ISEL, δηλ. "In Situ End Labeling", των αποπτωτικών νεοπλασματικών κυττάρων. Το σύνολο των τεχνικών αυτών παρουσιάζει έναν κοινό παρονομαστή, το ότι δηλαδή βασίζονται κυρίως στην ταυτοποίηση της κυτταρικής απόπτωσης στα τελικά στάδια του κατακερματισμού και της εκφύλισης του DNA κατά τη διάρκεια του φαινομένου της απόπτωσης, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ένα από τα τελικά στάδια της κυτταρικής απόπτωσης. Επιπρόσθετα, όλες αυτές οι τεχνικές "in situ" δύσκολα αποδίδουν τη ρεαλιστική εικόνα του ρυθμού ταχύτητας της κυτταρικής απόπτωσης, δεδομένου ότι το "παράθυρο του χρόνου" για την εφαρμογή της μεθόδου είναι κατά πολύ μεγαλύτερο από το "παράθυρο του χρόνου" που χρειάζεται για να πραγματοποιηθεί η κυτταρική απόπτωση, το οποίο είναι 3 ώρες. Έτσι ήδη η έρευνα κατευθύνεται στην ανεύρεση δεικτών (markers), οι οποίοι θα μπορέσουν να σημειώνουν μορφολογικά τα αποπτωτικά κύτταρα σε πρόωρα στάδια αποδιοργάνωσης του DNA τους, με σκοπό να μπορεί να προσδιορισθεί έτσι ευκολότερα ο ρυθμός της κυτταρικής απόπτωσης στους κακοήθεις όγκους.

Μεταξύ των διαφόρων ανοσοϊστοχημικών μεθόδων μορφολογικής απεικόνισης της κυτταρικής απόπτωσης, είναι και οι μέθοδοι ταυτοποίησης των πρωτεϊνών του θερμικού shock (Heat Shock Proteins, HSP), οι οποίες όπως ήδη αναφέρθηκε, αυξάνονται κατά τη διάρκεια της κυτταρικής απόπτωσης. Η μέθοδος αυτή ταυτοποιεί κλάσματα αυτών των πρωτεϊνών, όπως οι HSP 27, HSP 30, HSP 70, HSP 90, HSP 100 και HSP 120.

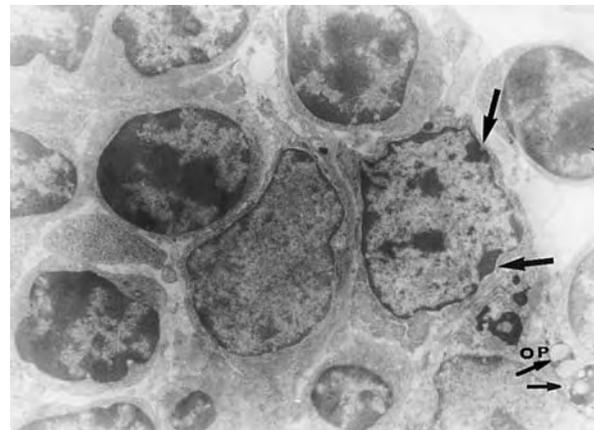
Η μέθοδος βασίζεται στην προσκόλληση των προστατευτικών πρωτεϊνών που είναι οι σαπερόνες, στις υδρόφοβες περιοχές των νεοσχηματιζόμενων πρωτεϊνών, εμποδίζοντας έτσι την πρόσληψη ή και το σχηματισμό ανενεργών πρωτεϊνικών ομάδων στα σημεία αυτά.

3.2. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (TEM)

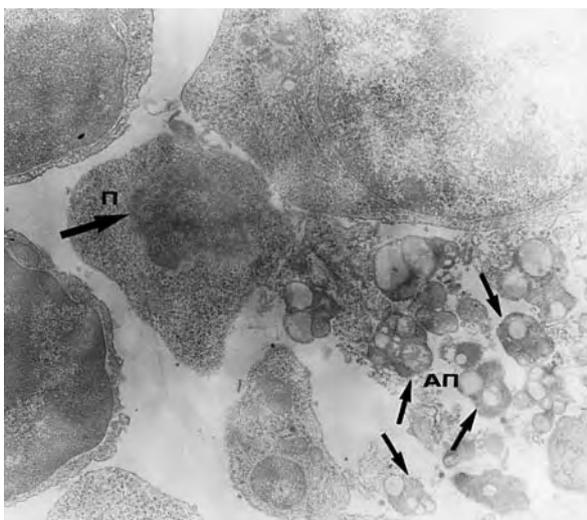
Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (TEM) είναι δυνατόν να παρατηρηθούν δύο τύποι κυτταρικής απόπτωσης (τύπου I, τύπου II)⁶.

Ο κλασικός τύπος της κυτταρικής απόπτωσης (τύπου I), χαρακτηρίζεται από μία ταχεία συμπίκνωση του κυτταροπλάσματος και της χρωματίνης του πυρήνα του κυττάρου. Τα συμβαίνοντα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα τον κατακερματισμό του DNA και την εμφάνιση πολλαπλών προσεκβολών με κενοτοπιώδεις σχηματισμούς σε πολλαπλές περιοχές της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (Εικ. 1). Σε ορισμένα συστήματα όπου τα κύτταρα παρουσιάζουν αποφρακτικού τύπου ή ρωγμώδους τύπου κυτταρικές συνδέσεις, παρατηρείται μία άμεση κατακρήμνιση μεγάλων τμημάτων κυτταρικού πληθυσμού, και συνεπώς κατάργηση των κυτταρικών επαφών σε μεγάλα τμήματα (Εικ. 2). Η κατάσταση αυτή ακολουθείται από κατακερματισμό των κυττάρων και φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών σωματιών από τα μακροφάγα της αιματικής κυκλοφορίας. Στην κλασική οδό απόπτωσης είναι δυνατόν να διατηρηθεί επί μακρό χρονικό διάστημα η ακεραιότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης.

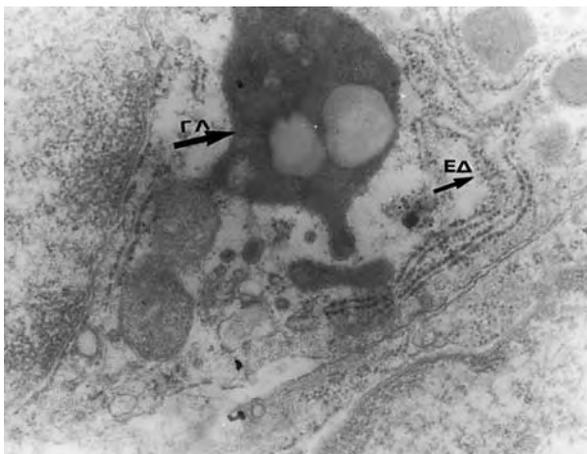
Η τύπου II κυτταρική απόπτωση χαρακτηρίζεται μορφολογικά, κατά πρώτο λόγο, από σχηματισμό και αύξηση των λυσοσωματιών του κυτταροπλάσματος (Εικ. 3), και κατά δεύτερο λόγο κατακερματισμό του πυρήνα και του κυτταροπλά-



Εικ. 1. Θύμος αδένας ενήλικου πειραματοζώου στο οποίο χορηγήθηκαν τερατογόνοι παράγοντες. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης. Απεικόνιση αρχικών σταδίων κυτταρικής απόπτωσης. Συγκέντρωση χρωματίνης (βέλη), προσεκβολές της κυτταροπλασματικής μεμβράνης με κενοτοπιώδεις προσεκβολές περιέχουσες οργάνωλλια (βέλη, OP) $M \times 10000$.

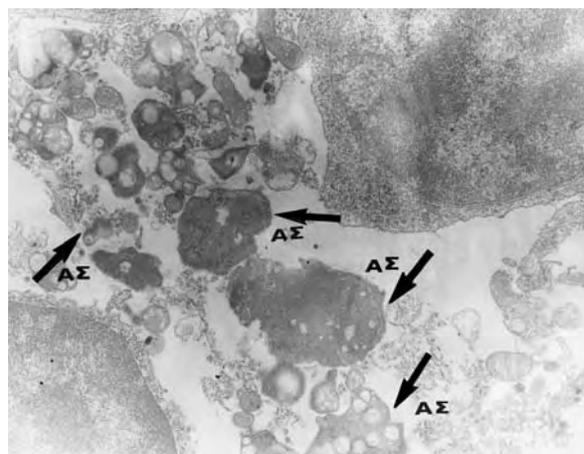


Εικ. 2. Θύμος αδένας ενήλικου πειραματοζώου στο οποίο χορηγήθηκαν τερατογόνοι παράγοντες. Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης. Απεικόνιση προχωρημένου σταδίου κυτταρικής απόπτωσης. Πυρήνας αποπτωτικού κυττάρου (Π, βέλος), αποπτωτικά σωμάτια (ΑΠ, βέλη) $M \times 15000$.



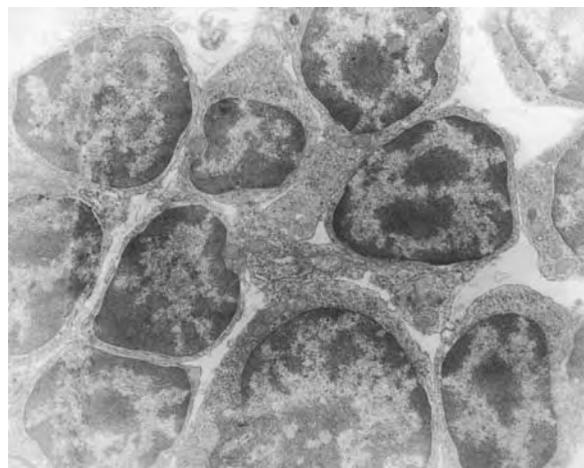
Εικ. 3. Θύμος αδένας ενήλικου πειραματοζώου στο οποίο χορηγήθηκαν τερατογόνοι παράγοντες. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης. Απεικόνιση γιγαντιαίου λυσοσωματίου (βέλος, ΓΛ) εντός κενοτοπιώδους προσεκβολής όπου παρατηρούνται άφθονες δεξαμενές αδρού ενδοπλασματικού δικτύου (βέλος, ΕΔ) $M \times 30000$.

σματος (Εικ. 4). Και σ' αυτόν τον τύπο της κυτταρικής απόπτωσης η κυτταροπλασματική μεμβράνη είναι δυνατόν να διατηρηθεί σε ακεραιότητα μέχρι και σε προχωρημένα αποπτωτικά στάδια. Σ' αυτού του τύπου την κυτταρική απόπτωση, η οποία ταυτοποιείται άμεσα θετικά με τη μέθοδο TUNEL στο οπτικό μικροσκόπιο, στο Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης είναι δυνατόν να παρατηρήσουμε



Εικ. 4. Θύμος αδένας ενήλικου πειραματοζώου στο οποίο χορηγήθηκαν τερατογόνοι παράγοντες. Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης. Απεικόνιση προχωρημένου σταδίου κυτταρικής απόπτωσης. Παρατηρούνται πολυάριθμα αποπτωτικά σωμάτια (βέλη, ΑΣ) $M \times 30000$.

κατακερματισμό της χρωματίνης του πυρήνα με τη μορφή «σκαλοπατιού». Το φαινόμενο αυτό συμβαίνει μετά τη διόγκωση και κατά τόπους διάβρωση του κυτταροπλάσματος. Οι μορφολογικές αυτές διαφορές οι οποίες προαναφέρθηκαν παρατηρούνται και απεικονίζονται με το μικροσκόπιο διέλευσης σε παρασκευάσματα θύμου αδένα πειραματοζώων στα οποία στα πλαίσια ενός εκτεταμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου μας^{26,27}, χορηγήθηκαν τερατογόνοι παράγοντες οι οποίοι προκαλούν κυτταρική απόπτωση (Εικ. 1-4). Στην εικόνα 5 απεικονίζεται θύμος αδένας πειραματοζώου ελευθέρου οιασδήποτε φαρμακευτικής χορήγησης. Σε



Εικ. 5. Θύμος αδένας ενήλικου πειραματοζώου στο οποίο δεν χορηγήθηκαν τερατογόνοι παράγοντες. Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης. Φυσιολογική απεικόνιση του παρεγχύματος. $M \times 10000$.

αντίθεση με αυτούς τους τύπους I και II της κυτταρικής απόπτωσης, όπου διατηρείται η ακεραιότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης μέχρι των τελικών σταδίων, η κυτταρική νέκρωση χαρακτηρίζεται από την άμεση λύση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Η λύση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης στη νέκρωση του κυττάρου έχει επίσης ως συνέπεια την έξοδο διαφόρων κυτταροπλασματικών ενζύμων, όπως η γαλακτική αφυδρογονάση.

Μορφολογικές διαφορές έχουμε επίσης και μεταξύ της παθολογικής κατάστασης που ονομάζεται «όγκωση» του κυττάρου και της απόπτωσης του κυττάρου. Ετσι, στην «όγκωση» παρατηρείται κυτταροπλασματικό οίδημα και κυτταροπλασματικές προσεκβολές, καθώς και αυξημένη διαπερατότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, ενώ στην «απόπτωση» παρατηρείται συρρίκνωση του κυτταροπλάσματος, με προσεκβολές της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, αλλά και κατακερματισμός της χρωματίνης του πυρήνα (Εικ. 1-4), ενώ ελάχιστες μορφολογικές μεταβολές παρατηρούνται στα οργανύλλια του κυτταροπλάσματος, τα οποία διατηρούνται ακόμη και μέσα στα αποπτωτικά σωμάτια (Εικ. 2 και 4) των αποπτωτικών κυττάρων.

Οι υπερμικροσκοπικές παρατηρήσεις οι οποίες προαναφέρθηκαν αποτελούν ένα ιδιαίτερα δύσκολο αντικείμενο ταυτοποίησης της κυτταρικής απόπτωσης, δεδομένου ότι το «παράθυρο» του χρονικού διαστήματος όπου μπορούν να παρατηρηθούν τα αποπτωτικά σωμάτια τα οποία απεικονίζονται στις προαναφερθείσες φωτογραφίες του Ηλεκτρονικού Μικροσκοπίου Διέλευσης (TEM), είναι ελάχιστο χρονικά, όπως εξ'άλλου αναφέρεται και επισημαίνεται και από τους Fulda et al.¹², Gorman et al.⁵ και Hasimoto et al.¹³. Το γεγονός αυτό καθιστά ιδιαίτερα δύσκολο γεγονός την Μικροσκοπική ανάλυση των σταδίων της απόπτωσης με το Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης.

Όλες οι προαναφερθείσες μορφολογικές απεικονίσεις, τόσο στο οπτικό μικροσκόπιο, όσο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης, ταυτοποιούν τα στάδια της κυτταρικής απόπτωσης σε διάφορα όργανα και ιστούς με τις μεθόδους οι οποίες αναλύθηκαν.

ABSTRACT

Emmanouil-Nikoloussi E-N, Miliaras D. Morphological description of cellular apoptosis and analytical presentation of light and ultrastructural appearance of the apoptotic cells. Hell Iatr 2001, 67: 243 - 249.

This paper is dealing with the study and analysis of the diverse and complicated procedures taking place at the morphological field during the apoptotic procedure. The paper deals also with the dominant parameters which have raised extended research attention during the recent years. The very recent identification of the crucial role of cell apoptosis in multicellular organisms and the discovery of apoptotic genetic code regulation has given the ability of studying the diverse procedures taking place during apoptosis. Cell apoptosis is characterised by very special morphological characteristics such as: cytoplasmic shrinkage, blebbing and swelling of the cytoplasm resulting to cytoplasm apoptotic bodies, chromatin condensation and chromatin margination of the nuclei.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Abbate A, Melfi R, Patti G, et al.* Apoptosis in recent myocardial infarction. *Clin Ter* 2000, 151(4): 247-51.
2. *Bruserud O, Gjertsen B.T, Huang Ts.* Induction of differentiation and apoptosis-A possible strategy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Oncologist* 2000, 5(6): 454-62.
3. *Forch P, Puig O, Kederha N, Martinez C, Granneman S, Seraphin B, Anderson P, Valcarcel J.* The apoptosis-promoting factor TIA-1 is a regulator of alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2000, 6(5): 1089-98.
4. *Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakonuk I, Leri A, Maseri A, Nadal-Ginard B, Anversa P.* Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000, 87(12): 1123-32.
5. *Gorman AM, Ceccatelli S, Orrenius S.* Role of mitochondria in neuronal apoptosis. *Dev Neurosci* 2000, 22(5-6): 348-58.
6. *Leng Y, Gu Z, Cao L.* Apoptosis induced by droloxifene and c-myc, bax and bcl-2 mRNA expression in cultured luteal cells of rats. *Eur J Pharmacol* 2000, 409(2): 123-31.
7. *Maranon C, Planelles L, Alonso C, Lopez MC.* HSP70 from *Trypanosoma cruzi* is endowed with specific cell proliferation potential leading to apoptosis. *Int Immunol* 2000, 12(12): 1685-93.
8. *Raff MC.* "Social controls on cell survival and cell death". *Nature* 1992, 356: 397-400.
9. *Raff MC, Bares BA, Burne JF, Coles HS, Ishizaki Y, Jacobson MD.* "Programmed cell death and the control of cell survival". *Lessons from the nervous system sciences.* 1993, 262: 695-700.
10. *Afagh A, Cummings BJ, Cribbs DH, Cotman CW, Tener AJ.* Localization and cell association of C1q in Alzheimer's disease brain. *Exp Neurol* 1996, 138: 22-32.
11. *Condo I, Testi R.* Intracellular mediators of programmed cell death initiated at the cell surface receptor Fas: *Transpl Int* 2000, 13 Suppl. 1: 83-6.

12. *Fulda S, Debatin KM.* Betulinic acid induces apoptosis through a direct effect on mitochondria in neuroectodermal tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000, 35(6): 616-8.
13. *Hasimoto T, Ashida H, Sano T, et al.* 3-Amino-1,4-dimethyl-5H-pyridol 4,3-bjindole (Trp-P-1) induces apoptosis in rat splenocytes and thymocytes by different mechanisms. *Mutat Res* 2000, 457(1-2): 57-67.
14. *Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.* "Basic Pathology". 6th edition, W.B. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders Co 1997: 6-20.
15. *Milaire J.* "A new interpretation of the necrotic changes occurring in the developing limb bud paddle of mouse embryos based upon recent observations in four different phenotypes". *Int J Dev Biol* 1992, 36: 167-78.
16. *Snow MHL.* "Uncoordinated development of embryonic tissue following cytologic damage". In Welsch F.: Approaches to elucidate mechanisms in teratogenesis. Hemisphere Publishing Co. Washington 1987: 83-98.
17. *Li J, Xia Y, Bertino AM, Coburn JP, Kuter DJ.* The mechanism of apoptosis in human platelets during storage. *Transfusion* 2000, 40(11): 1320-9.
18. *Tang H, Chen K, Wei Y, Sharp GC, McKee L, Braley-Mullen H.* Apoptosis of thyrocytes and effector cells during induction and resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *Int Immunol* 2000, 12(12): 1629-39.
19. *Yang E, Korsmeyer SJ.* "Molecular thanatosis: A discourse on the Bcl-2 family and cell death". *Blood* 1996, 88: 386-401.
20. *Vaux DL, Flavell RA.* Apoptosis genes and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2000, 12(6): 719-24.
21. *Gemini D, Sheeter D, Rought S, et al.* HIV induces apoptosis by a p53-initiated, mitochondrial-mediated mechanism *FASEB* 2000, 6(8): 333-70.
22. *Sano K, Morii K, Sato M, Mori H, Tanaka R.* Radiation-induced diffuse brain injury in the neonatal rat model-radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes. *Neurol Med Chir* 2000, 40(10): 495-500.
23. *Sun SY, Yue P, Hong WK, Lotan R.* Induction of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis by the synthetic retinoid CD437 in human lung cancer cells. *Cancer Res* 60 (22): 6537-43.
24. *Enari M, Hug H, Nagata S.* Involvement of an ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis. *Nature* 1995, 375: 78-81.
26. *Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Foroglou P, Kerameos-Foroglou Ch, Persaud TVN, Thliveris JA, Dhem A.* Histological observations of palatal malformations in rat embryos induced by retinoic acid treatment. *Exp Tox Pathol* 2000, 52: 437-44.
27. *Emmanouil-Nikoloussi E.-N, Katsarma E, Goret-Nicaise Foroglou Ch, Dhem A.* All-trans retinoic acid interfering with palatal development. Scanning electron microscopic and light microscopical observations on embryonic rat palate. *Morphologie* 2000, 84(264): 13-21.
28. *Moallem SA, Hales BF.* "Induction of apoptosis and cathepsin D in limbs exposed in vitro to an activated analog of cyclophosphamide". *Teratology* 1995, 52: 3-14.
29. *Pae HO, Seo WG, Oh GS, et al.* Potentiation of tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis by mistletoe lectin. *Immunopharmacol. Immunotoxicol* 2000, 22 (4): 697-709.
25. *Saxen L.* "Mechanisms of teratogenesis". *J. Embryol. Exp Morphol* 1976, 36: 1-12.
30. *Shinoura N, Muramatsu Y, Asai A, et al.* Degree of apoptosis induced by adenovirus-mediated transduction of p53 or p73 alpha depends on the p53 status of glioma cells. *Cancer Lett* 2000, 160(1): 67-73.
31. *Haendeler J, Zeiherhg AM, Dimmeler S.* "Nitric oxide and apoptosis". *Vitam Horm* 1999, 57: 49-77.
32. *Reed JC, Tomaselli KJ.* Drug discovery opportunities from apoptosis research. *Cur Opin Biotechnol* 2000, 11(6): 586-592.

Αλληλογραφία:

Ε.-Ν. Εμμανουήλ-Νικολούση
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας
Ιατρικό Τμήμα Α.Π.Θ.
540 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ε.-Ν. Emmanouil-Nikoloussi
Laboratory of Histology-Embryology
School of Medicine
Aristotle University of Thessaloniki
540 06 Thessaloniki
Greece

Εφαρμογές της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας

Αντώνιος - Απόστολος Κ. Τέντες

Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Διδυμοτείχου, Διδυμότειχο

Περίληψη. Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία χορηγείται όλο και πιο συχνά τα τελευταία χρόνια είτε ως συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας είτε ως μέθοδος βελτίωσης των ορίων εκτομής μετά από κυτταρομειωτική χειρουργική. Η λογική της χορήγησης της στηρίζεται στην ύπαρξη λειτουργικού φραγμού μεταξύ περιτοναίου και πλάσματος. Από τα αποτελέσματα των δύο τελευταίων δεκαετιών εφαρμογής της μεθόδου διαπιστώθηκε ότι α) η χορήγησή της πρέπει να γίνεται με μεγάλο όγκο διαλύτου, ώστε να γίνεται ομοιόμορφη κατανομή του κυτταροστατικού σε όλες τις περιτοναϊκές επιφάνειες, β) ο υπολειμματικός όγκος να είναι διαμέτρου μικρότερης των 1-2mm, διότι μόνο σε τέτοια

έκταση μπορεί να ασκηθεί η κυτταροτοξική δράση του και γ) η χορήγηση πρέπει να γίνεται είτε κατά τη διάρκεια της επέμβασης, με σύγχρονη χορήγηση θερμότητας, είτε πρώιμα μετεγχειρητικά, πριν από τη δημιουργία συμφύσεων. Τα νοσήματα, στα οποία έχει χορηγηθεί με αποτελεσματικότητα, είναι ο υποτροπιάζων καρκίνος των ωοθηκών, ο γαστρικός καρκίνος με περιτοναϊκή διασπορά, ο υποτροπιάζων ορθοκολικός καρκίνος, ο καρκίνος της σκοληκοειδούς και η περιτοναϊκή σαρκωμάτωση. Οι τρέχουσες ενδείξεις εφαρμογής της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας και η πρόληψή της.
Ελλην Ιατρ 2001, 67: 250-256

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια γίνεται όλο και πιο συχνά χρήση της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Μελέτες των δύο προηγούμενων δεκαετιών έδειξαν ότι τόσο ως συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας¹⁻³ όσο και ως μέθοδος βελτίωσης των ορίων εκτομής μετά από κυτταρομείωση^{4,5}, είναι αποτελεσματική στη θεραπεία κακοήθων όγκων, που εκδηλώνονται κυρίως με τοπικο-περιοχικό τρόπο⁶, δηλαδή στα νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα και των ωοθηκών^{7,8}. Τα συμπεράσματα, που προέκυψαν από την εφαρμογή της, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση της μεθόδου.

2. ΛΟΓΙΚΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

2.1. Φραγμός περιτοναίου-πλάσματος και ο ρόλος του

Η λογική της χρήσης της ενδοπεριτοναϊκής χη-

μειοθεραπείας στηρίζεται στην ύπαρξη φραγμού μεταξύ περιτοναίου και πλάσματος, που είναι παρόμοιος του αιματο-εγκεφαλικού.

Η συγκέντρωση του ενδοπεριτοναϊκά χορηγούμενου φαρμάκου είναι υψηλότερη στην περιτοναϊκή κοιλότητα από του υπόλοιπου σώματος, διότι ο ρυθμός μετακίνησης του φαρμάκου από το περιτόναιο στο πλάσμα (περιτοναϊκή κάθαρση) είναι βραδύς, σχετίζεται με την κάθαρση του φαρμάκου στο σώμα και είναι αποτέλεσμα ύπαρξης ενός λειτουργικού φραγμού μεταξύ περιτοναίου-πλάσματος, που συγκροτείται από το υγρό της περιτοναϊκής κοιλότητας, το μεσοθηλίο, το διάμεσο χώρο και το τοίχωμα του αγγείου^{4,5}. Στον άνθρωπο, η μικρότερη απόσταση αυτών των αγγείων από την επιφάνεια του περιτοναίου, είναι 5-20 μm⁹.

Υγρό διηθείται και απορροφάται από την περιτοναϊκή κοιλότητα δια του περιτοναίου. Η ανθρώπινη περιτοναϊκή κοιλότητα περιέχει ορώδες εξίδρωμα, περίπου 5-20 ml. Η μετακίνηση υγρού

από την περιτοναϊκή κοιλότητα στο πλάσμα γίνεται με μέγιστη ταχύτητα 30-35 ml/h και υπολογίζεται ότι το 80% της απορρόφησης γίνεται δια της πυλαίας κυκλοφορίας.

Ο φραγμός περιτοναίου-πλάσματος είναι διαπερατός με τους παρακάτω τρόπους: 1) διήθηση δια των επιφανειών του τοιχωματικού περιτοναίου, 2) διήθηση δια των επιφανειών του περισπλάχνιου περιτοναίου και 3) απορρόφηση δια των λεμφαγγείων. Το νερό και οι ουσίες με $MB < 2000$ απορροφούνται από το τοιχωματικό και το περισπλάχνιο περιτόναιο δια του αίματος. Από τα λεμφαγγεία, που βρίσκονται κυρίως στο διάφραγμα και λιγότερο στο επίπλουν και μεσεντέριο, απορροφούνται οι πρωτεΐνες, οι μεγαλο-μοριακές ουσίες, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα καρκινικά κύτταρα. Η ανατομική δομή του φραγμού διαφέρει από περιοχή σε περιοχή του περιτοναίου και αυτό αντανακλά τη διαφορά στη διαπίδυση. Η απορρόφηση φαρμάκων μεγάλου μοριακού βάρους από το περιτόναιο είναι βραδύτερη σε σύγκριση με την ενδοφλέβια. Η περιτοναϊκή μεμβράνη διαθέτει το χαρακτηριστικό της διπλής ροής, που εκδηλώνεται με τη σχετικά ταχεία είσοδο του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση¹⁰. Μετά από συστηματική χορήγηση, το φάρμακο κατανέμεται ταχύτατα στους ιστούς και ιδίως σε εκείνους που έχουν καλή αιμάτωση. Επομένως, η συγκέντρωση του φαρμάκου στην κυκλοφορία μειώνεται γρήγορα ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η διαφορά συγκέντρωσης μεταξύ αίματος και περιτοναϊκής κοιλότητας. Η, σχετικά, πτωχή αιμάτωση του περιτοναίου επιβραδύνει ακόμη περισσότερο την ταχύτητα ροής του φαρμάκου προς την περιτοναϊκή κοιλότητα. Αντίθετα, μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, ανιχνεύονται υψηλές συγκεντρώσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα και υψηλή διαφορά συγκέντρωσης μεταξύ αυτής και της κυκλοφορίας. Μετά τη δίοδο του φραγμού περιτοναίου-πλάσματος, τα μόρια του φαρμάκου μεταφέρονται, γρήγορα, σε θέσεις άλλες από το περιτόναιο. Αλλά η διαφορά υψηλής συγκέντρωσης διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα¹¹.

Η εκτομή των περιτοναϊκών επιφανειών δε μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική των ενδοπεριτοναϊκά χορηγούμενων φαρμάκων¹². Όταν χορηγούνται άμεσα μετεγχειρητικά, η ικανότητα του φραγμού περιτοναίου-πλάσματος παραμένει. Η αναγέννηση του περιτοναίου συμπληρώνεται σε 8 ημέρες μετά την εκτομή του. Από πειράματα σε σκύλους, έχει γίνει γνωστό, ότι η κάθαρση γλυκόζης,

ουρίας και ινουλίνης παραμένουν αναλλοίωτες μετά από μείζονες εκτομές του περιτοναίου¹³.

2.2. Μέθοδοι

Όταν ένα κυτταροστατικό έρχεται σε άμεση επαφή με τον υπολειμματικό όγκο, πλεονεκτεί φαρμακολογικά από το ενδοφλέβια χορηγούμενο, διότι έχει μεγαλύτερη ένταση τοπικής δράσης¹⁴. Είναι γνωστό ότι η δυνατότητα κυτταροτοξικής διείσδυσης της πλατίνης¹⁵, της μιτομυκίνης-C¹⁶ και της δοξορουμπικίνης¹⁷ είναι 1-2 mm από την επιφάνεια του όγκου.

Τα μαθηματικά μοντέλα^{12,18}, που χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή της φαρμακοκινητικής μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, αποδεικνύουν ότι οι καλύτερες προϋποθέσεις χορήγησης των φαρμάκων είναι, όταν 1) το φάρμακο έχει χαμηλή περιτοναϊκή διηθητικότητα, 2) δεν έχει ταχεία κάθαρση από το πλάσμα και 3) οι όγκοι έχουν μικρό πάχος.

Επιπρόσθετες βασικές προϋποθέσεις επιτυχούς θεραπείας είναι η πλήρης έκθεση όλων των επιφανειών του περιτοναίου στο φάρμακο και ο χρόνος χορήγησής του. Για να δράσει η χημειοθεραπεία σε όλες τις περιτοναϊκές επιφάνειες, πρέπει να μην έχουν δημιουργηθεί συμφύσεις, να μην έχουν παγιδευτεί καρκινικά έμβολα σε ινώδες εξίδρωμα ή σε οζώδη ιστό και ο όγκος των υπολειμματικών οζιδίων να είναι δυνατό να διηθηθεί πλήρως από το φαρμακευτικό διάλυμα.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

3.1. Καρκίνος ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών, η συχνότερη κακοήθεια με περιτοναϊκή διασπορά, μπορεί να αντιμετωπισθεί με ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία¹⁹. Προς το παρόν, η χορήγησή της ενδείκνυται σε υποτροπή της νόσου, μετά από συστηματική θεραπεία με πλατίνη^{20,21}. Οι κύριοι παράγοντες, από τους οποίους κρίνεται η επιτυχία παρέμβασης με ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, είναι το μέγεθος του υπολειμματικού όγκου και το αποτέλεσμα της συστηματικής χημειοθεραπείας που προηγήθηκε. Υποτροπή της νόσου αναμένεται να εκδηλωθεί στο 65% των γυναικών με πλήρη ύφεση, σε 3,5 χρόνια περίπου από την αρχική επεμβάση. Οι αποτυχίες αυτές αποδίδονται στην ετερογένεια των όγκων. Το 42% των ασθενών, που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με συστηματική χορήγηση πλατίνης, αντιμε-

τωπίσθηκαν επιτυχώς και με ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία²². Αλλά, στις μελέτες αυτές καμία ασθενής δεν είχε λάβει χημειοθεραπεία διεγχειρητικά ή άμεσα μετεγχειρητικά, μετά από συμφυσιόλυση. Παρόμοια μελέτη από το νοσοκομείο ΑΧΕ-ΠΑ δείχνει ότι η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών με σχετική ασφάλεια, χωρίς να έχει προσδιορισθεί η μακρά επιβίωση των ασθενών²³. Υπάρχουν αρκετές μελέτες φάσης ΙΙΙ με τη χρήση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας ως 1^{ης} γραμμής θεραπείας, από τις οποίες συμπεραίνεται ότι το αποτέλεσμα στην επιβίωση είναι ευεργετικό^{24, 25}, ενώ από άλλες, συμπεραίνεται ότι η επιβίωση είναι παρόμοια, όπως και μετά από συστηματική χημειοθεραπεία^{26, 27}. Σε όλες τις μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική μέθοδος (με 6 κύκλους θεραπείας κατά μέσο όρο) και ποτέ διεγχειρητικά ή πρώιμα μετεγχειρητικά.

3.2. Περιτοναϊκή καρκινώματωση από ορθοκολικό καρκίνο και καρκίνο της σκωληκοειδούς

Στον ορθοκολικό καρκίνο και στον καρκίνο της σκωληκοειδούς με περιτοναϊκή διασπορά μελετήθηκαν η σημασία του βαθμού κακοήθειας, οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες, ο προεγχειρητικός όγκος και η επάρκεια της κυτταρομείωσης^{4,28}. Οι ασθενείς αυτοί είχαν υποβληθεί σε τέλεια κυτταρομείωση ή ο υπολειμματικός όγκος ήταν πολύ μικρός και έλαβαν πρώιμη μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Διαπιστώθηκε ότι ο πιο ισχυρός και σταθερός παράγοντας πρόγνωσης ήταν ο βαθμός κακοήθειας του όγκου. Η επάρκεια της κυτταρομείωσης ήταν ισχυρός παράγοντας, αλλά σχετιζόταν με το βαθμό κακοήθειας. Η διασπορά του όγκου στους λεμφαδένες ήταν παράγοντας πρόγνωσης, αλλά όχι ανεξάρτητος. Το 11% των περιπτώσεων ψευδομυζώματος του περιτοναίου, που προέρχονται από όγκους της σκωληκοειδούς, υποτροπίασαν. Αυτό αποδόθηκε σε φαρμακευτική αποτυχία, αλλά ήταν γνωστό ότι στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε πρώιμη μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, χωρίς να αλλάζουν θέσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οπότε η κατανομή του φαρμάκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα δεν ήταν ομοιόμορφη.

Η εμπειρία με χορήγηση μιτοξαντρονής σε γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών είναι αποκαλυπτική για τη δυνατότητα κατανομής του φαρμάκου²⁹.

Η μιτοξαντρονή καταλείπει γαλάζιο χρώμα στις επιφάνειες του περιτοναίου, που επιμένει 1-2 μήνες. Σε λαπαροτομίες δεύτερου ελέγχου δε βρέθηκε ορατός μακροσκοπικά όγκος στις επιφάνειες που καλύφθηκαν από φάρμακο, ο οποίος ήταν ορατός στις ακάλυπτες, από φάρμακο, επιφάνειες.

Από τις ίδιες μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι περιτοναϊκές επιφάνειες, που είναι αδύνατο να καταληφθούν από φάρμακο, είναι η κάτω επιφάνεια του δεξιού ημιαφράγματος και η άνω επιφάνεια του δεξιού λοβού του ήπατος, η πρόσθια επιφάνεια του στομάχου, που καλύπτεται από τον αριστερό λοβό του ήπατος, πτυχές του μεσεντερίου και παρακείμενες έλικες του λεπτού εντέρου, η ανδρική πύελος και το κοιλιακό τοίχωμα. Κατά συνέπεια, οι μηχανικοί λόγοι έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στην ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου.

3.3. Γαστρικός καρκίνος

Μελέτες φάσης Ι με εκτομή των γαστρικών όγκων, των περιτοναϊκών επιφανειών και χορήγηση υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας³⁰, το αποτέλεσμα των οποίων αναπαρήχθη σε μελέτες φάσης ΙΙ³¹, έδειξαν ότι η μέθοδος ήταν παράγοντας που είχε σχέση με την επιβίωση. Η επιβίωση αυξήθηκε σημαντικά, στις περιπτώσεις που υπήρχε περιτοναϊκή διασπορά. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με αμιγή υποτροπή της νόσου στο περιτόναιο, όπου βρέθηκε ότι η επιβίωσή τους βελτιώθηκε σημαντικά^{5,32}. Η πολυπαραγοντική ανάλυση άλλων παρόμοιων μελετών έδειξε ότι στους ασθενείς, με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, η υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία βοηθά στην επιβίωση, χωρίς, ωστόσο, αυτή να είναι ανεξάρτητος παράγοντας, αλλά υπάρχει σαφές πλεονέκτημα, όταν εκριζώνονται, πλήρως, οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις³³.

3.4. Σάρκωμα

Οι υποτροπές του σαρκώματος είναι συχνότερες στην οπισθοπεριτοναϊκή και λιγότερο στη σπλαγχνική του εντόπιση. Στο 80% των περιπτώσεων, οι υποτροπές είναι τοπικο-περιοχικές, κυρίως στις θέσεις εκτομής του όγκου³⁴, αλλά, εξίσου σημαντικός αριθμός ασθενών, εμφανίζει περιτοναϊκή σαρκώματωση, αποτέλεσμα της παγίδευσης καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια χειρουργικών χειρισμών³⁵. Όλοι οι ιστολογικοί τύποι σαρκώματος απαντούν στη δοξορουμπικίνη³⁶, που έχει, επί πλέον, την ικανότητα, μετά την ενδοπεριτοναϊκή χορή-

γηση, να προσλαμβάνεται στο ήπαρ δια μέσου του πυλαίου συστήματος και, μεταβολιζόμενη εκεί, να ασκεί την κυτταροτοξική της δράση, στη φάση της πρώτης δόσου του φαρμάκου από το όργανο αυτό, ακριβώς όπως και η 5-FU³⁷. Μέχρι στιγμής, από την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δοξορουμπικίνης στη σαρκωμάτωση, δεν υπάρχουν οριστικά αποτελέσματα, αλλά οι πρώτες ενδείξεις είναι θετικές³⁸.

4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Η επιφάνεια του περιτοναίου υπολογίζεται ότι είναι $177 \text{ cm}^2/\text{kgbw}^{12}$. Υπολογίστηκε ότι, για να καλυφθεί το περιτόναιο ενός ατόμου, βάρους 75 kg, ο ελάχιστος όγκος υγρού που απαιτείται, είναι 178 ml³⁹. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε μικρός όγκος διαλυμάτων⁴⁰. Αργότερα, όμως, διαπιστώθηκε και επιβεβαιώθηκε ραδιοϊσοτοπικά ότι απαιτείται μεγάλος όγκος υγρού, για να προκληθεί διάταση της περιτοναϊκής κοιλότητας^{41,42}, ώστε να γίνεται εύκολα η μετακίνηση του υγρού και του φαρμάκου κατά τις αλλαγές του σώματος. Υπολογίστηκε ότι χρειάζεται τουλάχιστον 1,5l διαλύτου για να επιτευχθεί αυτό⁴³. Έχει, επίσης, εφαρμοσθεί η δημιουργία τεχνητού ασκίτου, κατά τη διάρκεια της υπέρθερμης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, αλλά τα απώτερα αποτελέσματά της αναμένονται⁴⁴. Η μεταβολή της κατανομής του υγρού, που επιτυγχάνεται με τις αλλαγές του σώματος, επιβεβαιώθηκε, στη συνέχεια, με ακτινολογικές μεθόδους⁴⁵.

5. ΧΡΟΝΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία έχει ως σκοπό την επαύξηση του χειρουργικού αποτελέσματος, με την καταστροφή της υπολειμματικής νόσου ή των διεσπαρμένων καρκινικών κυττάρων. Επομένως, είναι κριτικής σημασίας η κάλυψη όλων, ανεξαιρέτως, των περιτοναϊκών επιφανειών.

Η τοπικο-περιοχική ιδιότητα της κατανομής ενός φαρμάκου μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της 5-FU στο φλεβικό αίμα, την 5^η μέρα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης, είναι υψηλότερα από τα επίπεδα του φαρμάκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα, μετά από περιτοναίο-εκτομή, από αυτά της 1^{ης} μέρας⁴⁶, που αποδίδεται στην αυξημένη ικανότητα διήθησης του φραγμού περιτοναίου-πλάσματος, λόγω της φλεγμονής που προκαλεί είτε η 5-FU είτε το ίδιο το υγρό.

Ο χρόνος χορήγησης του φαρμάκου έχει σχέση με το μηχανισμό δράσης του και με τον έλεγχο των παρενεργειών του. Η 5-φθοριο-ουρακίλη είναι αποτελεσματική μόνο κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής των κυττάρων, που είναι άγνωστο πότε ακριβώς συμβαίνει. Επομένως, απαιτείται παρατεταμένος χρόνος θεραπείας με το φάρμακο αυτό⁴⁷. Τα μη ειδικά του κύκλου φάρμακα, όπως η πλατίνη και η μιτομυκίνη-C, χρειάζονται μικρό χρόνο, για να εκδηλώσουν κυτταροτοξικά φαινόμενα. Η σύγχρονη εφαρμογή θερμοτότητας^{48,49} έχει συνέργεια με την κυτταροτοξικότητα, που στον άνθρωπο είναι ανεκτή μόνο υπό γενική αναισθησία. Η ταξόλη, εφόσον χορηγείται παρατεταμένα, έχει αυξημένη κυτταροτοξικότητα. Άρα, κατά προτίμηση, χορηγείται εφάπαξ, διεγχειρητικά. Η δοξορουμπικίνη και η μιτοξαντρονίνη, εφόσον χορηγούνται σε σύντομο χρόνο, προκαλούν σκληρυντικά φαινόμενα. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται σε μεγάλους όγκους τις 5-7 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, οπότε τα σκληρυντικά φαινόμενα είναι ηπιότερα.

Το χειρουργικό τραύμα έχει άμεσα αποτελέσματα στην κλινική πορεία του καρκίνου. Οι ενδοκοιλιακές επιφάνειες, σε σύντομο χρόνο, αποτελούν, κατά προτίμηση, θέσεις ανάπτυξης καρκίνου^{50,51}. Η κινητική των καρκινικών κυττάρων μεταβάλλεται σε 24 ώρες από την εξαίρεση του όγκου, οπότε είναι μετρήσιμη η αύξηση του μεγέθους του μέσα σε μία εβδομάδα⁵². Έχει, επίσης, παρατηρηθεί ότι η χημειοθεραπεία έχει αποτελεσματική κυτταροτοξική δράση, όταν χορηγείται πριν από την 3^η μετεγχειρητική μέρα⁵³. Υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι μετά από εξαίρεση ορθοκολικού καρκινώματος, ανευρίσκονται ζώντα καρκινικά κύτταρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα στο 30% των ασθενών⁵⁴ που, αν παραμείνουν χωρίς αντιμετώπιση, θα παγιδευτούν μέσα σε πύγματα αίματος και ινικής και με την έντονη επίδραση των παραγόντων ανάπτυξης⁵⁵, θα δώσουν γένεση σε καινούργιο όγκο, που, μέσα σε λίγες μέρες, τα κυτταροστατικά δεν θα έχουν την ικανότητα να τον διαπεράσουν.

Η επίδραση του χρόνου χορήγησης της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας έχει γίνει γνωστή από τις μελέτες στο γαστρικό καρκίνο. Τόσο η διεγχειρητική όσο και η πρώιμη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία μείωσαν τη συχνότητα της περιτοναϊκής διασποράς^{56,57}. Σε μία μελέτη υπήρχε τάση αύξησης της 5-ετούς επιβίωσης. Από μία άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η όψιμη μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία δεν επηρέασε την επιβίωση⁵⁸.

ABSTRACT

Tentes A-A. The use of intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal malignancy. *Hell Iatr*, 2001, 67: 250 - 256.

Intraperitoneal chemotherapy is more and more frequently used the last few years either as an adjuvant setting after resection for cure or as an attempt to improve the margins of resection following cytoreductive surgery. The rationale for the use of intraperitoneal chemotherapy is based upon the existence of peritoneal-plasma barrier. Over the last two decades it has been obvious that the uniform distribution of the peritoneal surfaces is possible only if large amount of fluid is used to dilute the cytostatic drug. The residual tumor must be less than 1-2mm because the cytotoxic penetration of the drug is limited. Intraperitoneal chemotherapy must be used either intra-operatively (combined with hyperthermia) or in the early postoperative period before adhesion's formation. Recurrent ovarian cancer, gastric cancer with peritoneal seeding, recurrent colo-rectal cancer, appendiceal cancer and peritoneal sarcomatosis constitute the spectrum of the malignant diseases for which intraperitoneal chemotherapy has already been effectively used. Currently intraperitoneal chemotherapy is indicated in the treatment and prevention of peritoneal malignancy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kokobun M, Fujimoto S, Shrestha R, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion treatment for patients with gastric cancer and peritoneal dissemination. *Reg Cancer Treat* 1991, 3: 316-9.
2. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992, 10: 1479-84.
3. Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, et al. Peritonectomy and hyperthermic antitubercular perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000, 26: 486-91.
4. Sugarbaker P, Zhu B, Banez Sese G, Shmookler B. Peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer: Results in 69 patients treated by cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 1993, 36: 323-9.
5. Yonemura Y, Fujimoto S, Fushida S, et al. Hyperthermochemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991, 15: 530-6.
6. Spratt J, Edwards M, Kubota T, Lindberg R, Tseng M. Peritoneal carcinomatosis: Anatomy, physiology diagnosis and management. *Curr Prol Cancer* 1986, 10: 553-84.
7. Sugarbaker P, Cunliffe W, Belliveau J, et al. Rationale for early postoperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy. *Reg Cancer Treat* 1989, 1: 66-79.
8. Markman M, Howell S, Lucas W, Pfeifle C, Green M. Combination intraperitoneal chemotherapy with cisplatin, cytarabine, doxorubicin for refractory ovarian carcinoma and other malignancies principally confined to the peritoneal cavity. *J Clin Oncol* 1984, 2: 1321-5.
9. Watters W, Buck R. Scanning electron microscopy of mesothelial regeneration in the rat. *Lab Invest* 1972, 26: 604-9.
10. Gross M, Somani P, Ribner B, Raeader R, et al. Ceftizoxime elimination kinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacokinet* 1990, 18: 104-17.
11. Keller E, Reetze P, Schollmeyer P. Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1983, 34: 673-80.
12. Dedrick R. Theoretical and experimental basis of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1985, 12: 1-6.
13. Rubin J, Jones Q, Planch A, Bower J. The minimal importance of the hollow viscera to peritoneal transport during peritoneal dialysis in the rat. *Am Soc Artif Intern Organs Transact* 1988, 34: 912-5.
14. Esperanda M, Collins D. Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. *J Pediatr Sur* 1966, 1: 162-9.
15. Pfeiffer C, Pfeiffer D, Misra H. Enteric serosal surface in the piglet. A scanning and transmission electron microscopic study of the mesothelium. *J Submicrosc Cytol* 1987, 19: 237-46.
16. Panteix G, Guillaumont M, Cherpain L, et al. Pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentrations in local tissues. *Oncol* 1993, 50: 366-70.
17. Ozols R, Locker G, Doroshow J, et al. Pharmacokinetics of Adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979, 39: 3209-14.
18. Flessner M, Dedrick R, Shultz J. A distributed model of peritoneal-plasma transport: Analysis of experimental data in the rat. *Am J Physiol* 1985, 248: F413-F424.
19. Markman M, Reichman M, Hakes T, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993, 71: 1565-70.
20. Markman M, Reichman M, Hakes T, et al. Response to second-line cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: Influence of prior response to systemic cisplatin. *J Clin Oncol* 1991, 9: 1801-5.
21. Ozols R, Gore M, Trope C, Grenman S. Intraperitoneal treatment and dose-intense therapy in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999, 10 (suppl. 1): S59-S-64.
22. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *J Infusion Chemother* 1993, 3: 47-9.
23. Fountzilas G, Dombros N, Balaskas E, et al. Intraperitoneal chemotherapy with high-dose cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced ovarian cancer. *Reg Cancer Treat* 1989, 2: 203-9.
24. Alberts D, Liu P, Hannigan E, et al. Intraperitoneal cis-

- platin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996, 335: 1950-5.
25. *Markman M, Bundy B, Benda J, et al.* Randomized phase III study of intravenous (IV) cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus moderately high dose IV carboplatinum followed by IV PAC and intraperitoneal (IP) CIS in optimal residual ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, 17: #300.
 26. *Kirmani S, Braly P, McClay E, et al.* A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994, 54: 338-44.
 27. *Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al.* A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999, 56: 291-6.
 28. *Sugarbaker P, Jablonski K.* Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995, 221: 124-32.
 29. *Markman M, Hakes T, Reichman M et al.* Salvage intraperitoneal mitoxantrone therapy of ovarian cancer: Influence of increasing the volume of treatment. *Gynecol Oncol* 1993, 49: 185-9.
 30. *Fujimoto S, Shrestha R, Kokobun M, et al.* Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988, 208: 36-41.
 31. *Fujimoto S, Shrestha R, Kokobun M, et al.* Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1989, 212: 592-6.
 32. *Yonemura Y, Ninimaya I, Kaji M, et al.* Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal surface recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer. *World J Surg* 1995, 19: 450-5.
 33. *Yoo C, Noh S, Shin D, Chung H, Kim H, Roh J, Min J.* Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer. *Third Int Gastric Cancer Congr, Seoul, April 27-30, 199, p. 103*
 34. *Glenn J, Sindelar W, Kinsella T, et al.* Results of multimodality therapy of resectable soft tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surg* 1985, 97: 316-25.
 35. *Sugarbaker T, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker P.* Patterns of spread of recurrent intraabdominal sarcoma. In: *Sugarbaker PH (ed). Peritoneal Carcinomatosis: Principles of management.* Boston Kluwer Academic Publishers, 1996: 65-77.
 36. *Chang D, Rosenberg S, Glatstein E, Antman K.* Sarcomas of tissues. IN: *De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, (eds). Principles and Practice of Oncology, 3d ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1989: 1385*
 37. *Speyer J, Sugarbaker P, Collins J, Dedrick R, Klecker R Jr, Meyers C.* Portal levels and hepatic clearance of 5-FU after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981, 41: 1916-22.
 38. *Sugarbaker P, Sweatman T, Graves T, Cunliffe W, Israel M.* Early postoperative intraperitoneal adriamycin: pharmacologic studies and a preliminary clinical report. *Reg Cancer Treat* 1991, 4: 127-31.
 39. *Cromack D, Cromack T, Pretorius G, De Meules J.* Development of a predictive value equation for the minimum fluid volume to completely coat the intraperitoneal surface in rodents. *Surg Forum* 1985, 36: 477-8.
 40. *Dedrick R, Zahorko D, Binder R.* Pharmacokinetic consideration on resistance to anti-cancer therapy. *Cancer Chemother Rep* 1975, 59: 795-8.
 41. *Vider M, De Land F, Maruyama Y.* Loculation as contraindication to 32P-chromic phosphate therapy. *J Nucl Med* 1976, 17: 150-1.
 42. *Rosenhein N, Blake D, Mc Intyre P, et al.* The effect of volume on the distribution of substances instilled into the peritoneal cavity. *Gynecol Oncol* 1978, 6: 106-10.
 43. *Wahl R, Gyves J, Gross B, et al.* SPECT of the peritoneal cavity: Method for delineating intraperitoneal fluid distribution. *AJR* 1989, 152: 1205-10.
 44. *Tsiftsis D, de Bree E, Romanos J, et al.* Peritoneal expansion by artificially produced ascites during perfusion chemotherapy. *Arch Surg* 1999, 134: 545-50.
 45. *Dunning N, Jones R, Doppman J, et al.* Intraperitoneal contrast infusion for assessment of intraperitoneal fluid dynamics. *AJR* 1979, 133: 221-3.
 46. *Sugarbaker P, Klecker R, Gianola F, Speyer J.* Prolonged treatment schedules with intraperitoneal 5-fluorouracil diminish the loco-regional nature of drug distribution. *Am J Clin Oncol* 1986, 9: 1-7.
 47. *Sugarbaker P.* Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Dis Colon Rectum* 1994, 37 (suppl): S115-122.
 48. *Barlogie B, Corry P, Dewinko B.* In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-platinum and mitomycin C. *Cancer Res* 1980, 40: 1165-8.
 49. *Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al.* Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res* 1984, 44: 1840-2.
 50. *Murthy S, Goldsmith R, Rao L, et al.* The influence of surgical trauma in experimental metastasis. *Cancer* 1989, 64: 2035-44.
 51. *Sweitzer K, Nathanson S, Nelson L, Zashary C.* Irrigation does not dislodge or destroy tumor cells adherent to the tumor bed. *J Surg Oncol* 1993, 53: 184-90.
 52. *Gunduz N, Fisher B, Saffer E.* Influence of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979, 39: 3861-5.
 53. *Fisher B, Gunduz N, Saffer E.* Influence on the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983, 43: 1488-92.
 54. *Skipper D, Cooper A, Marston J, Taylor I.* Exfoliated cells and in vitro growth in colorectal cancer. *Br J Surg* 1987, 74: 1049-52.

55. *Sugarbaker T, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker P.* Pathophysiology of peritoneal carcinomatosis from ovarian malignancy. In: Sugarbaker PH (ed), *Peritoneal Carcinomatosis: Drugs and Diseases*, Norwell MA, Kluwer Academic Publishers, 1996: 247-66.
56. *Yu W, Whang I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker P.* Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Am Surg* 1998, 64: 1104-8.
57. *Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker P.* Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998, 228: 347-54.
58. *Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Jakesz R.* Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12: 970-4.

Αλληλογραφία:

A-A. Κ. Τέντες
Χειρουργική Κλινική
Γεν. Νοσοκομείου Διδυμοτείχου
683 00 Διδυμότειχο

Corresponding author:

A-A. Κ. Tentes
Surgical Department
Didimotichon General Hospital
683 00 Didimotichon
Greece

Καρκίνος πνεύμονα

Σύγχρονες απόψεις για την πρόληψη ανάδειξή του

Παναγιώτης Ανδρικάκος¹, Σπύρος Φλαμπουριάρης²

¹ Ακτινολογικό Εργαστήριο,

² Α' Πνευμονολογική Κλινική, Ειδικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Δυτ. Ελλάδος

Περίληψη. Η ανασκόπηση αυτή αναφέρεται στο μαζικό προσυμπτωματικό έλεγχο ανθρώπων που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου, με σκοπό την ανάδειξη του καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο. Αναλύονται οι μέθοδοι ανάδειξης, όπως ακτινογραφία θώρακος και αξονική τομογραφία ελικοειδής και υψηλής ευκρίνειας. Σύντομη αναφορά γίνεται σε μεθόδους πυρηνικής Ιατρικής καθώς και σε μεθόδους ανεύρεσης μοριακών δεικτών και ογκοκατασταλτικών

γονιδίων στις βρογχικές εκκρίσεις ασθενών. Με δεδομένο το υψηλό ποσοστό θνητότητας που οφείλεται στον καρκίνο του πνεύμονα παγκόσμια, κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωσή του με μαζικούς προσυμπτωματικούς ελέγχους σε ομάδες ανθρώπων υψηλού κινδύνου (screening). Η επικρατέστερη μέθοδος που σήμερα χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό είναι η αξονική τομογραφία θώρακος.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 257-263

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα, είναι η συχνότερη αιτία θανάτου σε άνδρες και γυναίκες ανά τον κόσμο. Σύμφωνα με την American Lung Association, ο αριθμός αυτός ανέρχεται στις 160.000 ανά έτος, όσον αφορά τις Ηνωμένες Πολιτείες. Στις προσπάθειες αντιμετώπισης της σοβαρής αυτής νόσου περιλαμβάνεται και η έγκαιρη διάγνωσή της.

Τις τελευταίες δεκαετίες ερευνητές προτείνουν τις εκάστοτε σύγχρονες μεθόδους, οι οποίες χρησιμοποιούμενες με ορισμένη σειρά αυξάνουν το ποσοστό ανάδειξης του καρκίνου του πνεύμονα. Τέτοιες μελέτες πραγματοποιούνται σε ανθρώπους που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου, προ της εμφάνισης συμπτωμάτων της νόσου (screening).

Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται προσπάθεια να αναδειχθεί η σημασία του screening του καρκίνου του πνεύμονα και μελετούνται οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως απλή ακτινογραφία θώρακος, ελικοειδής και υψηλής ευκρίνειας αξονική

τομογραφία.

Αναφορά γίνεται και σε μεθόδους πυρηνικής ιατρικής, μοριακών δεικτών και ογκοκατασταλτικών γονιδίων.

ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Στη δεκαετία του 1960, άρχισε να μελετάται η εφαρμογή της ακτινογραφίας θώρακος σαν μεθόδου screening για τον καρκίνο του πνεύμονα, καθώς και η αποτελεσματικότητά της. Πολλές μελέτες έγιναν για το σκοπό αυτό. Μία εξ' αυτών, ελεγχόμενη προοπτική μελέτη, πραγματοποιήθηκε με συμμετοχή 55.000 ανθρώπων που είχαν χωριστεί σε δύο ομάδες. Οι εξεταζόμενοι της πρώτης ομάδας, υποβάλλονταν σε μια ακτινογραφία θώρακος στην αρχή της μελέτης και μία στο τέλος αυτής. Οι εξεταζόμενοι της δεύτερης ομάδας, υποβάλλονταν ανά εξάμηνο σε ακτινογραφία θώρακος, στους οποίους και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πιθανότητα ανεύρεσης του όγκου σε πρώιμο στάδιο και επομένως έγκαιρης εξαίρεσής του. Το πο-

σοστό θνητότητας του καρκίνου του πνεύμονα παρόμοιο το ίδιο και για τις δύο προαναφερθείσες ομάδες¹.

Σε πρόγραμμα για την πρόωμη ανάδειξη του καρκίνου του πνεύμονα που πραγματοποιήθηκε από το N.C.I. (National Cancer Institute), παρατηρήθηκε ότι από τις 31.360 ακτινογραφίες ασυμπτωματικών καπνιστών, σε 256 (0,82%) ετέθη η υποψία καρκίνου και μόνο σε 121 (0,39%) ετέθη η διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα².

Η Mayo Clinic στο πρόγραμμα (Mayo lung project), μελέτησε επί 20ετία ομάδα καπνιστών. Τα αποτελέσματα της μελέτης που δημοσιεύθηκαν στα μέσα της 10ετίας του 1980, κατέληγαν στο συμπέρασμα ότι το screening για τον καρκίνο του πνεύμονα με ακτινογραφία θώρακος και κυτταρολογική πτυέλων, δεν μείωνε το ποσοστό θνητότητας ήταν όμως προφανής η αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των συμμετεχόντων³.

Πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη αναφέρει ότι μικροί καρκινικοί όζοι πνεύμονα με διάμετρο ≤ 10 mm είχαν ποσοστό ανάδειξης μόνο 18%, ενώ οι διαμέτρου 11-20 mm, είχαν ποσοστό ανάδειξης 66%⁴. Σε μελέτες που προηγήθηκαν αυτής, γινόταν αναφορά για ποσοστό ανάδειξης 50%, σε βλάβες διαμέτρου 8-10 mm στην ακτινογραφία θώρακος. Η δυσαναλογία αυτή του ποσοστού ανάδειξης, θα μπορούσε να αναζητηθεί στα διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά των καρκίνων^{5,6}. Ειδικότερα, οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανεύρεση των βλαβών στην ακτινογραφία θώρακος, είναι: η τεχνική λήψης και οι διαφορετικές απόψεις στην ερμηνεία των βλαβών, το μέγεθος της βλάβης που θεωρείται και ο σημαντικότερος παράγοντας, τα σαφή ή μη όριά της, η πυκνότητά της, καθώς επίσης και η θέση αυτής, με πλέον δυσδιάκριτες τις βλάβες που εντοπίζονται στα ανώτερα πνευμονικά πεδία και περιπυλαία⁷.

Η ανακάλυψη – με ακτινογραφία θώρακος ως μεθόδου screening – κλινικά μη σημαντικών καρκίνων του πνεύμονα οδηγούσε τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη σε περαιτέρω διερεύνησή τους, υποβάλλοντάς τους έτσι σε μη αναγκαίους επεμβατικούς ή μη χειρισμούς. Δεν μπορεί κανείς όμως να αμφισβητήσει τη συμβολή της ακτινογραφίας θώρακος, στην πρόωμη ανάδειξη του καρκίνου του πνεύμονα, όταν κάθε χρόνο παγκόσμια 1.000.000 άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους εξ' αιτίας της ασθένειας αυτής⁸.

Πολλές είναι όμως οι αμφιβολίες που διατυπώθηκαν για την αποτελεσματικότητα της ακτινο-

γραφίας θώρακος ακόμα και σε συνδυασμό με την κυτταρολογική πτυέλων, σαν μεθόδους screening για την πρόωμη ανάδειξη του καρκίνου του πνεύμονα⁹.

Εθνικοί οργανισμοί των Ηνωμένων Πολιτειών όπως τα: National Cancer Institute και United States preventive services Task Force, δεν συνιστούν την ακτινογραφία θώρακος ή την κυτταρολογική πτυέλων, σαν μεθόδους screening για τον καρκίνο του πνεύμονα, ενώ πιστεύουν ότι πρέπει να δοθεί προτεραιότητα σε προγράμματα διακοπής του καπνίσματος^{2,10}.

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η συμβατική και πρόσφατα η ελικοειδής αξονική τομογραφία είναι σύγχρονες τεχνικές, που μπορούν να διαχωρίσουν τις ανατομικές δομές του θώρακα με μεγαλύτερη ευκρίνεια και να αναδείξουν βλάβες πνευμονικού παρεγχύματος, που είναι σημαντικά μικρότερες σε μέγεθος, από αυτές που αναδεικνύονται στην απλή ακτινογραφία θώρακος¹¹.

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία αποδίδει υψηλής ποιότητας τρισδιάστατες εικόνες των πνευμόνων, κατά τη διάρκεια μιας εισπνοής την οποία ο εξεταζόμενος καλείται να κρατήσει για περίπου 20 sec. Η σύγχρονη αυτή μέθοδος επιβαρύνει τον εξεταζόμενο με μόλις διπλάσια ακτινοβολία απ' ότι η ακτινογραφία θώρακος και 7 φορές λιγότερο απ' ότι η συμβατική αξονική τομογραφία¹². Αυτή η τεχνική απεικόνισης, προτείνεται σήμερα σαν μέθοδος πρόωμης ανάδειξης του καρκίνου του πνεύμονα, σε άτομα τα οποία καίτοι δεν έχουν κανένα σύμπτωμα ανήκουν όμως σε ομάδα υψηλού κινδύνου¹³⁻¹⁶. Ως τέτοιοι θεωρήθηκαν σύμφωνα με την Claudia Henschke καπνιστές ή πρώην καπνιστές, εξήντα χρόνων και άνω με ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 10 pack years¹⁷.

Στην αρχή της δεκαετίας του 1990, ήταν διαθέσιμη η υψηλής ποιότητας τεχνολογία που προσέφεραν τα μηχανήματα της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας. Όμως, μόλις το 1999 σε μελέτη που δημοσιεύθηκε στο Lancet, αναφέρεται ότι η ελικοειδής αξονική τομογραφία θα μπορούσε να αναδείξει λεπτούς καρκινικούς όζους στους πνεύμονες, σώζοντας έτσι χιλιάδες ζωές¹⁸.

Με σκοπό την επιβεβαίωση της μεθόδου δημιουργήθηκε το ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) από ερευνητές στα Cornell University Medical College [CUMC] και New York University Medical Center, που πραγματοποίησε μελέτη σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου, χωρίς ιστορικό κακο-

ήθειας, για την ανάδειξη με αξονική τομογραφία οξώδους βλάβης, την πιθανότητα να είναι κακοήθης, καθώς και ετήσιο screening επανεκτίμησης των συμμετέχοντων¹⁹. Από τα 1.000 άτομα που εξετάστηκαν, βρέθηκαν 233 με θετικό αποτέλεσμα (1-6 μη αποτιτανωμένοι όζοι) εκ των οποίων 27 με καρκίνο του πνεύμονα. Η ανεύρεση των μη αποτιτανωμένων όζων με αξονική τομογραφία σε σχέση με αυτούς που αναδείχθηκαν στην ακτινογραφία θώρακος ήταν σε 3πλάσια αναλογία (23% έναντι 7%). Οι κακοήθεις βλάβες, σε 4πλάσια αναλογία (2,7% έναντι 0,7%), ενώ οι σταδίου I σε 6πλάσια αναλογία (2,3% έναντι 0,4%). Επιπροσθέτως, το μέγεθος των βλαβών ακόμα και του σταδίου I που ανέδειξε η αξονική τομογραφία ήταν κατά πολύ μικρότερο αυτών της ακτινογραφίας θώρακος¹⁸. Από τις 27 κακοήθειες που αναδείχθηκαν με αξονική τομογραφία, οι 15 (56%) ήταν μεγέθους 10 mm ή λιγότερο και από τις 23 σταδίου I κακοήθειες οι 13 (57%) ήταν 10 mm ή λιγότερο. Με ακτινογραφία θώρακος αναδείχθηκαν μόνο 2 κακοήθειες βλάβες μεγέθους 10 mm. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, οι 26 (96%) από τους 27 αναδεικνυόμενους καρκίνους ήταν εξαιρεσιμοί, ποσοστό που βελτιώνει κατά πολύ εκείνο που βρέθηκε από το Mayo lung project, στο οποίο οι 30 (51%) από τους 59 αναδεικνυόμενους κακοήθεις όγκους με ακτινογραφία θώρακος ήταν εξαιρεσιμοί²⁰.

Θέλοντας να αναδείξουν την ευαισθησία της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας οι Diederick και συν., χρησιμοποιώντας νεκροτομικά ευρήματα και μελετώντας ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένα για κακοήθεια οζίδια, βρήκαν ποσοστά ευαισθησίας της τάξης του 67%, 89% και 100% για οζίδια με διάμετρο 5 mm, 6-10 mm και 10 mm αντίστοιχα²¹. Οι περισσότερες πρόσφατες μελέτες συμφωνούν, ότι η διάμετρος των 5 mm είναι το κατώτερο όριο ανάδειξης, σύμφωνα με τα περισσότερα πρωτόκολλα απεικόνισης^{11,22}.

Εκτός της διαγνωστικής αξίας που έχει ένα πρόγραμμα screening για την πρόωπη ανάδειξη του καρκίνου του πνεύμονα, περαιτέρω οφέλη μπορούν να εντοπισθούν. Ένα από αυτά αναφέρεται σε μελέτη των Buckshee και συν. που παρουσιάσαν στην 85th scientific assembly and annual meeting of the Radiology Society of North America (RSNA) – μελέτη που περιγράφουν την αντίδραση των εν ενεργεία και παλαιών καπνιστών, οι οποίοι είχαν ενταχθεί στο ELCAP. Οι συμμετέχοντες (άνδρες και γυναίκες) εξέφρασαν την ικανοποίησή τους με το πρόγραμμα screening και ζήτησαν τη

συνέχισή του, πολλοί δε από αυτούς ελάττωσαν ή διέκοψαν το κάπνισμα²³.

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία θεωρείται το πιο ενδεδειγμένο μέσο screening για την πρόωπη ανάδειξη του καρκίνου του πνεύμονα, όπως προκύπτει από τις επανειλημμένες ανακοινώσεις στα International Conference on Screening for Lung Cancer που πραγματοποιούνται στη Νέα Υόρκη²⁴. Εάν το ποσοστό ανάδειξης του καρκίνου του πνεύμονα σε στάδιο I είναι 87%, όπως αναφέρουν τρεις μη τυχαιοποιημένες μελέτες, τότε το screening με αξονική τομογραφία μπορεί να αυξήσει το ποσοστό ίασης σε 60%²⁵.

Σε επαναλαμβανόμενα screenings με ελικοειδή αξονική τομογραφία που πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία και τη Νέα Υόρκη, το ποσοστό ανάδειξης νέων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα ήταν 0,6% επί του συνόλου των συμμετεχόντων. Οι ανευρεθέντες όγκοι ήταν μικρού μεγέθους σχεδόν όλοι σε στάδιο I και το ποσοστό επιβίωσης ικανοποιητικό²⁶.

Μια επιπλέον σύγχρονη τεχνική που μπορεί να βοηθήσει στην παρατήρηση και αξιολόγηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των πνευμονικών όζων, είναι η υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία (High Resolution Computed Tomography).

Οι YANG, ZG και συν. σε μελέτη που δημοσιεύθηκε στο American Journal of Roentgenology (2001)²⁷, προσπάθησαν να καθορίσουν τη σχέση μεταξύ των μορφολογικών χαρακτηριστικών – που αναδείχθηκαν στην HRCT – των περιφερικών αδενοκαρκινωμάτων και του προτύπου της αύξησης του όγκου (Tumor growth). Εξετάστηκαν 59 χειρουργικά εξαιρεθέντα περιφερικά αδενοκαρκινώματα και ταξινομήθηκαν σε τύπου I, τύπου II, τύπου III και τύπου IV ως εξής:

(Τύπου I), 18 (31%) όζοι με απεικόνιση θολής υάλου (ground glass). Τα όρια του όγκου ήταν στρωγγυλά ή ελαφρώς λοβώδη, με προσεκβολές σε 3 από αυτούς, 4 που εφάπτοντο του υπεζωκότα και 5 με αεροβρογχόγραμμα. Το μέγεθος του όγκου ήταν μεταξύ 6-18 mm (μ.ο. 10,7 mm) διάμετρο και μονάδες πυκνότητας (-590 HU). Τα ιστολογικά δείγματα έδειξαν καρκινικά κύτταρα στο εσωτερικό των τοιχωμάτων των κυψελίδων που αντικαθιστούσαν το προϋπάρχον επιθήλιο τους (lepidic growth), ενώ τα μικρά αγγεία στον όζο περιβάλλονταν από αεριζόμενες κυψελίδες. Αυτός ο ιστολογικός τύπος ευρέθη και στα 18 καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα.

(Τύπου II), 15 (25%) απεικονίστηκαν σαν ανομοιογενείς χαμηλής πυκνότητας όζοι. Σε 13 από αυτούς υπήρχαν προσεκβολές, 5 εφάπτοντο του υπεζωκότα και 10 περιείχαν αεροβρογχόγραμμα. Το μέγεθος του όγκου κυμαινόταν από 6-18 mm (μ.ο. 11,3 mm) διάμετρο και μονάδες πυκνότητας (-360 HU). Τα ιστολογικά δείγματά του, έδειξαν καρκινικά κύτταρα που επένδυαν τα λεπτυσμένα κυψελιδικά τοιχώματα και συνοδεύονταν από διάσπαρτες εστίες, ατελεκτασικών κυψελίδων και από βρογχιολοεκτασίες.

(Τύπου III), 10 (17%) απεικονίστηκαν σαν όζοι με εικόνα θολής υάλου περιφερικά και με κεντρική υψηλής πυκνότητας ζώνη. Το 60% των 10 αυτών όζων, ευρίσκετο πλησίον βρογχειαγγειακών δομών. Τα χείλη του όγκου ήταν λοβωτά με προσεκβολές σε 7 περιπτώσεις, 4 εφάπτοντο του υπεζωκότα και 9 περιείχαν αεροβρογχόγραμμα. Τα ιστολογικά του δείγματα έδειξαν ατελεκτασικές ή κολλαγονομένες κυψελίδες, πολυπληθή πνευμονικά αγγεία και έναν αριθμό ανθρακωσικών εστιών στην κεντρική ζώνη του καρκίνου. Περιφερικά, παρατηρήθηκε ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων μέσα στο κυψελιδικό τοίχωμα.

(Τύπου IV), 16 (27%) των όγκων εμφανίστηκαν σαν ομοιογενείς όζοι πυκνότητας μαλακού ιστού. Τα χείλη τους ήταν λοβωτά, με προσεκβολές σε 15 από τις περιπτώσεις, 7 εφάπτονταν του υπεζωκότα και 7 περιείχαν αεροβρογχόγραμμα. Το μέγεθός τους κυμαινόταν από 8-20 mm (μ.ο. 14,5 mm) διάμετρο και μονάδες πυκνότητας (10 HU). Τα ιστολογικά δείγματα του τύπου IV, έδειξαν συμπαγή μάζα με σαφή όρια. Τα καρκινικά κύτταρα ήταν διασκορπισμένα μέσα στον όγκο με συνοδό προσβολή του στρώματος.

Όπου παρατηρήθηκε εικόνα θολής υάλου (τύπος I και τύπος III), οφειλόταν στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μέσα στο τοίχωμα των κυψελίδων. Η κεντρική ζώνη υψηλής πυκνότητας του τύπου III οφειλόταν στο συνδυασμό ατελεκτασικών κυψελίδων, πολλαπλασιασμό των ινοβλαστικών ελαστικών ινών και κεντρική νέκρωση. Η απεικόνιση του τύπου IV οφειλόταν στην ανάπτυξη του συμπαγούς καρκίνου. Η απεικόνιση του τύπου II οφειλόταν στην ιστολογική του εικόνα όπως περιεγράφη ανωτέρω.

Οι YANG Z. G. και συν. σε άλλη μελέτη στο *British Journal of Radiology* (2001)⁴, είχαν σαν σκοπό να καθορίσουν κατά πόσο η πυκνότητα του όγκου και ο ιστοπαθολογικός του τύπος, επηρεάζουν τη δυνατότητα εντόπισης των μικρών περιφε-

ρικών καρκίνων του πνεύμονα στις ακτινογραφίες θώρακος και να καθορίσουν τη σχέση ακτινολογικών δεδομένων, όπως είναι: η οπτική αντίθεση, η μορφολογία ορίων του όγκου, οι τιμές Hounsfield στην αξονική τομογραφία με τον ιστοπαθολογικό τύπο του καρκίνου. Επανεκτίμησαν 63 μικρές περιφερικές καρκινικές βλάβες εκ των οποίων 31 (49%) ήταν ορατές και 32 (51%) μη ορατές στην ακτινογραφία θώρακος. Εξ αυτών 48 (75%) αναδείχθησαν στην ελικοειδή αξονική τομογραφία και 15 (24%) αναδείχθησαν από την κλινική εξέταση. Η ιστολογική διάγνωση των προαναφερθέντων βλαβών ήταν: 50 καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα, 7 μετρίως διαφοροποιημένα, 2 μικρής διαφοροποίησης, 3 επιθηλιακά καρκινώματα και 1 μικροκυτταρικό. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι η οπτική αντίθεση των καρκινικών όζων συνδέεται με το πρότυπο της ανάπτυξης του καρκίνου. Η ανάπτυξη των περιφερικών καρκίνων του πνεύμονα κατατάσσεται σε 2 τύπους: τον “Lepidic” και τον “Hilic”. Ο “Lepidic” τύπος, χαρακτηρίζεται από νεοπλασματικά κυψελιδικά κύτταρα τα οποία διατηρούν κυψελιδικούς χώρους πληρούμενους με αέρα, ενώ ο “Hilic” χαρακτηρίζεται από συμπαγή τρόπο ανάπτυξης, ο οποίος συχνά με τη διόγκωσή του παρεκτοπίζει το περιβάλλον πνευμονικό παρέγχυμα. Ο πρώτος τύπος, συνήθως συναντάται στο αδενοκαρκίνωμα και συχνά συνδέεται μ’ ένα μεταβαλλόμενο βαθμό αερισμού της κυψελίδας εντός του όγκου, αναδεικνύει χαμηλής πυκνότητας βλάβη, έχοντας έτσι μικρό ποσοστό ανάδειξης. Ο δεύτερος τύπος, συνδέεται με ανάπτυξη συμπαγών όζων που εμπεριέχουν μικρό χώρο αερισμού, δημιουργώντας έτσι σαφή οπτική αντίθεση και κατά συνέπεια υψηλό ποσοστό ανάδειξης.

Ενώ η αξονική τομογραφία θεωρείται σύγχρονη μέθοδος και με καλά αποτελέσματα, θα πρέπει να αναφερθούν και τα ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα της μεθόδου αυτής, τα οποία μάλιστα είναι περισσότερα από αυτά της απλής ακτινογραφίας θώρακος¹¹.

Ψευδώς αρνητικές εξετάσεις πνευμόνων με την κλασική αξονική τομογραφία, οφείλονται σε τεχνικές δυσκολίες όπως “partial volume averaging” (μερική μέση τιμή όγκου), “artifacts” λόγω αναπνευστικών κινήσεων και διαφορετικό βάθος αναπνοής μεταξύ των τομών. Επίσης πρέπει να αναφερθούν τα “artifacts”, σε περιοχές πλησίον των καρδιαγγειακών δομών λόγω των κινήσεων της καρδιάς. Στην ελικοειδή αξονική τομογραφία το ποσοστό ύπαρξης “artifacts” είναι μειωμένο¹¹.

Το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, είναι σχετικά υψηλό. Γενικά ένα θετικό αποτέλεσμα στην αξονική τομογραφία, ακολουθείται από επιπρόσθετες ακτινοδιαγνωστικές προσεγγίσεις, πριν αποφασιστεί οποιαδήποτε επεμβατική διαδικασία, όπως η βιοψία. Στη μελέτη της Henschke και συν., χρησιμοποιήθηκε υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία (HRCT) σαν δεύτερη διαγνωστική δοκιμασία, εάν ευρίσκοντο ύποπτες βλάβες στην ελικοειδή αξονική τομογραφία¹⁸. Ο όζος που ανευρίσκετο εκτιμάτο ως καλοήθης εφ' όσον περιείχε αποπιτανώσεις συγκεκριμένης έκτασης και κατανομής (με μονάδες Hounsfield μεγαλύτερες του +175 θεωρείτο ασβεστοποιημένος)²⁸, όρια ομαλά και διάμετρο μικρότερη των 20 mm. Οι ασθενείς με όζους διαμέτρου 5 mm, που δεν είχαν τα προαναφερόμενα κριτήρια καλοήθειας, υποβάλλονταν σε επανειλημμένες (HRCT) στους 3-6-12 και 24 μήνες από την αρχική εξέταση. Ασθενείς με οζίδια διαμέτρου 6-10 mm, υποβάλλονταν σε (HRCT) ή σε βιοψία και αν η βλάβη ήταν μεγαλύτερη των 10 mm, απαραίτητα πραγματοποιείτο βιοψία¹⁸.

Ενώ η ελικοειδής αξονική τομογραφία είναι ικανή να αναδεικνύει πνευμονικούς όζους σε πρώιμο στάδιο, δεν έχει σαφώς αποδειχθεί από τυχαιοποιημένες μελέτες, ότι το screening ασυμπτωματικών ασθενών με ελικοειδή αξονική τομογραφία, αυξάνει την επιβίωση ή μειώνει τη θνητότητα.

Το γεγονός ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας δεν έχουν απόλυτα επιβεβαιωθεί, θα μπορούσε να οφείλεται στις διαφορετικές τεχνικές απεικόνισης, όπως είναι η επιλογή διαφορετικής έντασης ρεύματος για κάθε περιοχή των πνευμόνων που εξετάζεται (ανώτερα - μέσα ή κατώτερα), για την ανάδειξη πιθανής βλάβης²⁹. Επίσης στη διαφορετική ερμηνευτική προσέγγιση του εκάστοτε ακτινολόγου και στην έλλειψη σαφών κριτηρίων για αρνητικό αποτέλεσμα αξονικής τομογραφίας.

Συγκριτικά με την ακτινογραφία θώρακος, το screening με ελικοειδή αξονική τομογραφία είναι 4 φορές καλύτερο, ως προς τον αριθμό των εξεταζόμενων που σώζονται ανά έτος, αλλά μειονεκτεί κατά 1,4 φορές όσον αφορά τη σχέση κόστους/αποτελέσματος από τη συμβατική ακτινογραφία θώρακος³⁰. Το National Cancer Advisory Board (NCAB) αναφέρει την ανάγκη μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, που θα αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του screening με ελικοειδή αξονική τομογραφία, στην επιβίωση και θνητό-

τητα για τον καρκίνο του πνεύμονα. Παρατήρησαν, ότι παρ' όλο που τα αποτελέσματα της Henschke και συν., ήταν ενθαρρυντικά, θα ήταν σημαντικό να πιστοποιούνται και να αξιολογούνται σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών³¹.

Το screening του καρκίνου του πνεύμονα με αξονική τομογραφία αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο, εφ' όσον τα αποτελέσματα της αρχικής εξέτασης συμπληρώνονται με νέα στοιχεία, που προκύπτουν από τα επαναλαμβανόμενα ετήσια screenings για τους εξεταζόμενους εκείνους οι οποίοι δεν ανέδειξαν κακοήθεια. Η διαδικασία αυτή προσφέρει επί πλέον στοιχεία όπως: τη συχνότητα ανεύρεσης νέων όζων, τη συχνότητα με την οποία αυτοί (όζοι) είναι κακοήθεις και πιθανώς το ποσοστό ίασής τους. Επιδιώκονται δε τα ετήσια screenings όχι μόνο στα άτομα με αρνητικό αρχικό αποτέλεσμα αλλά και σε αυτούς με θετικό και διάγνωση «καλοήθεις όζοι»¹⁷.

ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ανάπτυξη της μεθόδου PET-camera, σε συνδυασμό με τη χρήση δεοξυ-γλυκόζης επισημασμένης με Φθόριο-18 (FDG), αποτελεί ευαίσθητη μέθοδο στη διαφορική διάγνωση των καλοήθων από τους κακοήθεις μονήρεις πνευμονικούς όζους. Η διακριτική ικανότητα της μεθόδου καθώς και οι αναπνευστικές κινήσεις κατά τη διάρκεια της εξέτασης επιτρέπουν την ανάδειξη όζων μεγαλύτερων των 7 mm. Σύμφωνα με δεδομένα που προκύπτουν από μετά - αναλυτικές μελέτες η τεχνική αυτή έχει ευαισθησία 93-98% και ειδικότητα 80-83%³².

Άλλη μέθοδος που πρόσφατα εφαρμόζει η πυρηνική ιατρική, για τη διαφορική διάγνωση καλοήθων και κακοήθων μονήρων πνευμονικών όζων είναι η χρησιμοποίηση της με Tc-99 m επισημασμένης οκτρεοτίδης. Πρόκειται για ένα συνθετικό νευροπεπτίδιο, επισημασμένο με ραδιενεργό τεχνήτιο-99, ανάλογο της σωματοστατίνης.

Έχει παρατηρηθεί υπερέκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης και ειδικά του υποδοχέα 3 στο μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, με τον οποίο και συνδέεται εκλεκτικά η Tc-99 m οκτρεοτίδη. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου αυτής είναι 96,6% και 73,1% αντίστοιχα³³.

Μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να καθορίσουν εάν η χρήση νέων μεθόδων όπως μοριακοί δείκτες στο περιφερικό αίμα ή στα επιθηλιακά κύτταρα των πτυέλων, συνδυαζόμενες με ελικοειδή αξονική τομογραφία, βελτιώνουν τα ποσοστά

θνητότητας³⁴.

Ενδεικτικά σε πρόσφατη εργασία τους οι Fliss και συν. παρατήρησαν, ότι τα κύτταρα των βρογχικών εκκρίσεων ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα περιείχαν μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού τους DNA, οι οποίες όμως δεν ανευρίσκοντο στα κύτταρα του περιφερικού αίματός τους. Αυτός ο τύπος γενετικού τεστ, θα μπορούσε να αυτοματοποιηθεί και να αποτελέσει μια πρώιμη μέθοδο ανάδειξης του καρκίνου του πνεύμονα³⁵.

Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν δραστηριοποίηση εξειδικευμένων ογκογονιδίων, απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων, γονοτυπική αστάθεια καθώς και ανώμαλη μεθυλίωση των κυττάρων, στα πτύελα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Προτείνουν έτσι, ότι η γενετική ανάλυση των κυττάρων στα πτύελα, μπορεί να αποτελέσει μια ευαίσθητη μέθοδο για την πρώιμη ανάδειξη του καρκίνου του πνεύμονα^{36,37}.

Δύο είναι οι κατευθυντήριες γραμμές που προτείνονται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα της συχνότερης αιτίας θανάτου σε άνδρες και γυναίκες παγκόσμια: προγράμματα διακοπής καπνίσματος και μαζικούς ελέγχους σε ομάδες ανθρώπων υψηλού κινδύνου κυρίως με αξονική τομογραφία (ελικοειδή και υψηλής ευκρίνειας) προς της εμφάνισης συμπτωμάτων.

ABSTRACT

Andrikakos P, Flabouriaris S. Lung cancer: modern aspects of its early detection. *Hell Iatr* 2001; 67: 257-263.

This review article aims to present the latest advances on screening for lung cancer that is performed on a population of high - risk individuals. All screening «tools», that are available today, such as chest radiography, low dose spiral computed tomography and high resolution computed tomography are going to be presented. A brief mention is going to be done for methods being used by nuclear medicine and also molecular and genetic testing of lung fluids are going to be mentioned. Lung cancer is a life threatening disease, which often takes years to develop and can spread to other parts of the body before it is discovered. Lung cancer presents high - mortality rates all over the world. Therefore screening for lung cancer is recommended on population of high - risk individuals. Helical computed tomography is proposed as the most useful screening test because it may detect lung cancers at an earlier stage than chest x-ray

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six - monthly chest radiographs. *Thorax* 1968, 23: 414-20.
2. *The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer. Detection Program. Summary and conclusions.* *Am Rev Respir Dis* 1984, 130: 565-7.
3. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1308-16.
4. Yang ZG, Sone S, Li F, et al. Visibility of small peripheral lung cancers on chest radiographs: influence of densitometric parameters, CT values and tumour type. *Br J Radiol* 2001, 74: 32-41.
5. White CS, Salis AI, Meyer CA. Missed lung cancer on chest radiography and computed tomography: imaging and medicolegal issues. *J Thorac Imaging* 1999, 14: 63-8.
6. Heitzman ER, Markarian B, Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, Berlow ME. Pathways of tumor spread through the lung: radiologic correlations with anatomy and pathology. *Radiology* 1982, 144: 3-14.
7. Austin J, Romey B, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma: Radiologic findings in 27 pts with resectable lesions seen in retrospect. *Radiology* 1992, 182: 115-22.
8. Strauss GM, Dominion L. Lung cancer screening and the surgical oncologist: the controversy. *Surg Oncol Clin N Am* 1999, 8: 371-87.
9. Epstein DM. The role of radiologic screening in lung cancer. *Radiol Clin North Am* 1990, 28: 489-95.
10. *U.S. Task Force on Preventive Services. U.S. Task Force on Preventive Services Guide to Clinical Preventive Services: screening for lung cancer. Second Edition, 1996.*
11. Jardin MR, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary Nodules: Detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology* 1993, 187: 513-20.
12. *Radiological Society of North America (RSNA). Radiology info. Available at: <http://www.radiologyinfo.org>.*
13. Kubik A, Parkin DM, Khat M. Lack of benefit from semi - annual screening for cancer of the lung: follow - up report of a randomized controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990, 45: 26-33.
14. Levin ML, Tockman MS, Frost JK, et al. Lung cancer mortality in males screened by chest x-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report. *Recent Results Cancer Res* 1982, 82: 138-46.
15. Melamed MR, Flehinger BJ, Zamen MB, et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan - Kettering Study in New York. *Chest* 1984, 86: 44-53.
16. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB. Lung Cancer Screening: The Mayo program. *J Occup Med* 1986, 28: 746-50.
17. Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000, 38: 487-95.
18. Henschke CI, Mc Cauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and fin-

- dings from baseline screening. *Lancet* 1999, 354: 99-105.
19. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project. Initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001, 92: 153-9.
 20. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130: 561.
 21. Diederick S, Lenzen H, Windmann R, et al. Pulmonary nodules: experimental and clinical studies at low dose CT. *Radiology*. 1999, 213: 289-98.
 22. Yankelevitz DR, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT - preliminary experience. *Radiology* 1999, 212: 561-6.
 23. Buckshee N, Mancuso C, Yankelevitz DF, Henschke CI. Lung Cancer Screening: expectations of health benefits and unanticipated impact on smoking behavior of the high risk women and men enrollees. Presented at the 85th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA), November 28, 1999 - December 3, 1999 Chicago, IL.
 24. Bremnes RM, Hirsch FR. Lung cancer screening - what now? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001, 121: 1600-4.
 25. Miettinen OS. Screening for lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000, 38: 479-86.
 26. Hillerdal G, Henschke S, Sone S. Screening for lung cancer - new possibilities with new methods. *Lakartidningen* 2001, 98: 2047-51.
 27. Yang ZG, Sone S, Takashima S, et al. High - resolution CT analysis, of small peripheral lung adenocarcinomas revealed on screening helical CT. *AJR* 2001, 176: 1399-407.
 28. Heitzman ER. The role of computed tomography in the diagnosis and management of lung cancer An overview. *Chest* 1986, 89 (Suppl 4): 237S-241S.
 29. Shigeki Itoh, Mituru Ikeda, Shoji Arahata, et al. Lung Cancer Screening: Minimum Tube Current Required for Helical CT. *Radiology* 2000, 215: 175-83.
 30. Iinuma T, Tateno Y, Matsumoto T. Comparison of two types of mass screening for lung cancer in terms of cost effectiveness: Indirect chest x-ray versus lung cancer screening CT. *Nippon acta radiologica* 1994, 54: 943-9.
 31. National Cancer Institute (NCI), National Cancer Advisory Board Meeting. September 1999.
 32. Coleman RE. PET in Lung Cancer *J. Nucl. Med* 1999, 40: 814-20.
 33. Blum, J, Handmaker-H, Lister-J, Rinne-N. A multicenter trial with a somatostatin analog (99m) Tc depreotide in the evaluation of Solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000, 117: 1219-20.
 34. American College of Radiology Imaging Network (ACRIN). Protocol # 6654: Contemporary Screening for the Detection of Lung Cancer Pre-Malignancy and Malignancy Available at <http://www.acrin.org/ptotols/main.html>.
 35. Fliss MS, Usadel H, Caballero OL, et al. Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids. *Science* 2000, 287: 2017-9.
 36. Tockman MS. Advances in sputum analysis for screening and early detection of lung cancer. *Journal of the Moffitt Cancer Center* 2000, 7: 19-24.
 37. Ahrendt SA, Chow JT, Xu LH, et al. Molecular detection of tumor cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with early stage lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 332-9.
- Αλληλογραφία:*
 Π. Ανδρικόκος
 Πατρέως 90
 262 21 Πάτρα
- Corresponding author:*
 P. Andrikakos
 90 Patreos
 262 21 Patra

Αλλεργικές εκδηλώσεις από φάρμακα

Γ. Ηλονίδης, Γ. Κούλας, Μ. Χωματίδης, Κ. Πουμπουλίδης,
Ι. Μιχάλης, Ε. Σινάκος

Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Πνευμονολογικό-Αλλεργιολογικό Εργαστήριο,
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Οι αλλεργικές εκδηλώσεις στα φάρμακα αποτελούν μέρος των ανεπιθύμητων εκδηλώσεων αυτών. Εκτιμήσαμε τις αλλεργικές εκδηλώσεις μετά από τη λήψη φαρμάκων. Η μελέτη αφορά 188 άτομα μέσης ηλικίας (44,62 έτη, 86 άνδρες και 102 γυναίκες) που παρουσίασαν αλλεργικές εκδηλώσεις μισή ώρα έως 7 ημέρες μετά από τη λήψη των φαρμάκων. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι τα συχνότερα αίτια των αλλεργικών εκδηλώσεων είναι το σύνολο των αντιβιοτικών (ποσοστό 46,80%), ακολουθούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (35,10%). Όσον αφορά τις δερματικές εκδηλώ-

σεις συχνότερες μορφές κατά σειρά είναι το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (ποσοστό 51,06%), η κνίδωση (42,55%) και το πολύμορφο ερύθημα (21,27%). Οι κλινικές εκδηλώσεις κατά σειρά συχνότητας είναι το βρογχικό άσθμα (σε ποσοστό 9,57%), η ρινίτιδα (8,51%) και η αναφυλαξία (7,74%). Συμπερασματικά διαπιστώσαμε ότι τα αντιβιοτικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι τα συχνότερα αίτια αλλεργικών εκδηλώσεων, ενώ οι συχνότερες μορφές αλλεργίας είναι το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, η κνίδωση και το πολύμορφο ερύθημα.
Ελλην Ιατρ 2001, 67: 264-268

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αλλεργικές αντιδράσεις στα φάρμακα αποτελούν ένα μέρος των ανεπιθύμητων εκδηλώσεων αυτών. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ποικίλες. Άλλοτε είναι ήπιες και άλλοτε σοβαρές με θανατηφόρα ενίοτε έκβαση. Η περισσότερη απλοποιημένη και γενικά αποδεκτή είναι η παρακάτω.

1. Αντιδράσεις που αποδίδονται στην τοξική δράση του φαρμάκου ή στην αλληλεπίδραση των διάφορων φαρμακευτικών παραγόντων.

2. Αντιδράσεις «ιδιοσυγκρασίας», άγνωστης αιτιολογίας, όπως και άγνωστοι είναι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

3. Αντιδράσεις που αποδίδονται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς. Οι μηχανισμοί ενεργοποιούνται με τη δράση του φαρμάκου σαν αντιγόνου, το σχηματισμό αντισωμάτων και την επακόλουθη έκλυση μεσολαβητών υπεύθυνων για την κλινική εκδήλωση. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα

φάρμακα καλύπτουν όλο το φάσμα των αντιδράσεων από την αντίδραση I έως την αντίδραση IV κατά την διαίρεση των Coombs και Gell.

4. Αντιδράσεις αφυλακτοειδείς ή ψευδοαλλεργικές όπου προκαλείται η απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών από τα σιτευτικά και βασεόφιλα κύτταρα χωρίς το σχηματισμό αντισωμάτων. Η κλινική εικόνα θα μπορούσαμε να πούμε ότι δεν διαφέρει από αυτήν όπου παρεμβαίνουν ανοσολογικοί μηχανισμοί.

Βασική προϋπόθεση για τις αλλεργικές εκδηλώσεις είναι η δράση του φαρμάκου ως πλήρες αντιγόνο^{1,2}. Το ευτύχημα είναι ότι ο συντριπτικός αριθμός των φαρμάκων έχει χαμηλό μοριακό βάρος και είναι μονοσθενείς οργανικές ουσίες, ενώ για να δράσουν ως πλήρη αντιγόνα, πρέπει να έχουν μεγάλο μοριακό βάρος και να είναι πολυσθενή. Βέβαια, η ανοσολογική αντίδραση επηρεάζεται από τη χημική σύνθεση του φαρμάκου, τον

τρόπο, το χρονικό διάστημα χορήγησης και την ιδιοσυγκρασία του ατόμου^{1,2}.

Μεγάλη προσοχή πρέπει να δίδεται στις περιπτώσεις, όπου χρησιμοποιούνται συνδυασμοί φαρμάκων ειδικά όταν ο συνδυασμός είναι έτοιμος από φαρμακευτική εταιρεία. Η διευκρίνιση του υπευθύνου για την αντίδραση φαρμάκου είναι δύσκολη. Τα πράγματα γίνονται δυσκολότερα, όταν ο ασθενής παίρνει αρκετά φάρμακα. Είναι σημαντικό να ανασκοπηθούν όλα τα φάρμακα ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανόν να προκαλέσουν. Ορισμένα φάρμακα προκαλούν συχνότερα αντιδράσεις σε σύγκριση με άλλα. Για παράδειγμα οι αλλεργικές αντιδράσεις στις γλυκοσίδες είναι εξαιρετικά σπάνιες σε σύγκριση με άλλη αντιβιοτικά^{1,3}. Ακόμη πρέπει να αναφερθεί ότι εκτός από το δραστικό φάρμακο μπορεί η αιτία της αλλεργικής αντίδρασης να είναι το έκδοχο³.

Στη χώρα μας δεν υπάρχουν στοιχεία όπου αποδεικνύεται η συχνότητα και η βαρύτητα των αλλεργικών εκδηλώσεων. Σκοπός της εργασίας μας ήταν να καταγράψουμε όλες τις κλινικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από φάρμακα σε ασθενείς που προσέρχονται στα εξωτερικά της κλινικής μας. Ταυτόχρονα θέλαμε να ανιχνεύσουμε τη συχνότητα των αλλεργικών εκδηλώσεων όπως επίσης τη συχνότητα των φαρμάκων για αυτές τις εκδηλώσεις.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε 188 άτομα μέσης ηλικίας 44,62 έτη, 86 άνδρες και 102 γυναίκες, που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία με αλλεργικές εκδηλώσεις μισή ώρα έως επτά ημέρες από τη λήψη των φαρμάκων στην πενταετία 1996-2000.

Κανένα από τα άτομα της μελέτης δεν παρουσίαζε «χρόνιο αλλεργικό σύνδρομο» και ελάμβαναν το συγκεκριμένο φάρμακο για πρώτη φορά. Επίσης κανένα από τα άτομα δεν ανέφερε συστηματική νόσο όπως τα νοσήματα του κολλαγόνου, ενδοκρινολογία κλπ, η δε λήψη φαρμάκου ήταν συμπτωματική για συγκεκριμένο σκοπό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συχνότητα των φαρμάκων που θεωρήθηκαν υπεύθυνα για τις δερματικές και κλινικές εκδηλώσεις στους 188 ασθενείς παρουσιάζονται στους πίνακες 1,2,3. 84 άτομα, ποσοστό 46,80%, παρουσίασαν αλλεργικές εκδηλώσεις στο σύνολο των αντιβιοτικών. 30 άτομα στις ημισυνθετικές πενικιλίνες, 29 στις κεφαλοσπορίνες, 12 στις σουλφοναμίδες, 8 στις κινολόνες και 5 στη μετρονιδαζόλη (Πίν. 1).

Δεύτερη κατά σειρά αιτία αλλεργικών εκδηλώσεων, ποσοστά 35,10% ήταν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ακολουθούν σε συχνό-

τητα οι αλλεργικές εκδηλώσεις από τα αντιυπερτασικά (ανταγωνιστές του ασβεστίου, β-αδρενεργικοί αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολείς της αγγειοτενσίνης), σε ποσοστό 6,35% (Πίν. 1), τα σκευάσματα σιδήρου σε ποσοστό 4,25% και τα ιωδιούχα σκευάσματα, σε ποσοστό 3,19% (Πίν. 1)

Όσον αφορά τη μορφή των δερματικών εκδηλώσεων, οι συχνότερες ήταν το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα σε 96 άτομα, ποσοστό 51,06%, η κνίδωση σε 80 άτομα, 42,35%, το πολύμορφο ερύθημα σε 40 άτομα, 21,27%, η κνίδωση με αγγειοίδημα σε 24 άτομα, 12,76%, το αγγειοίδημα σε 10 άτομα, 5,31% (Πίν. 2).

Τέλος, οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις ήταν το βρογχικό άσθμα σε 18 άτομα, ποσοστό 9,57%, η ρινίτιδα σε 16 άτομα, 8,51% και η αναφυλαξία σε 14 άτομα, 7,74% (Πίν. 2)

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται ο αριθμός των αλλεργικών αντιδράσεων και τα ποσοστά κάθε κατηγορίας φαρμάκων.

Πίνακας 1. Συχνότητα των φαρμάκων σε 188 άτομα με αλλεργικές εκδηλώσεις

	Αριθμός	Ποσοστό %
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	66	35,10
Ημισυνθετικές πενικιλίνες	30	16,66
Κεφαλοσπορίνες	29	15,90
Σουλφοναμίδες	12	6,80
Κινολόνες	8	4,25
Μετρονιδαζόλη	5	2,65
Παρακεταμόλη	4	2,12
Ανταγωνιστές ασβεστίου	5	2,65
Β-αδρενεργικοί αποκλειστές	3	1,59
Ανταγωνιστές α-MEA	2	1,06
Ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης	2	1,06
Σιδηρούχα σκευάσματα	8	4,25
Ιωδιούχα σκευάσματα	6	3,19
Άλλα	8	4,25

Πίνακας 2. Συχνότητα των αλλεργικών εκδηλώσεων στα φάρμακα

	Αριθμός	Ποσοστό %
Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	96	51,06
Κνίδωση	80	42,55
Πολύμορφο ερύθημα	40	21,27
Κνίδωση + Αγγειοίδημα	24	12,76
Αγγειοίδημα	10	5,31
Αναφυλαξία	14	7,74
Ρινίτιδα	16	8,51
Άσθμα	18	9,57

Πίνακας 3. Οι αλλεργικές εκδηλώσεις, τα υπεύθυνα φάρμακα και η ποσοστιαία συμμετοχή

	Αριθμός	Αίτια	Ποσοστό%
Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	96	41 Αντιβιοτικά	42,7
		35 Αντιφλεγμονώδη	36,4
		3 Παρακεταμόλες	3,1
		3 Ανταγωνιστές Ca	3,1
		1 Ανταγωνιστής Αγγειοτενσίνης I	1,04
		6 Σιδηρούχα σκευάσματα	6,25
		4 Ιωδιούχα σκευάσματα	4,1
		3 Άλλα	3,1
Κνίδωση	80	36 Αντιβιοτικά	45
		27 Αντιφλεγμονώδη	33,75
		1 Παρακεταμόλη	1,25
		3 Ανταγωνιστές Ca	3,75
		6 Σιδηρούχα σκευάσματα	7,5
		5 Ιωδιούχα σκευάσματα	6,25
		2 Άλλα	2,5
Πολύμορφο ερύθημα	40	20 Αντιβιοτικά	50
		12 Αντιφλεγμονώδη	30
		4 Σιδηρούχα σκευάσματα	10
		4 Ιωδιούχα σκευάσματα	10
Κνίδωση + Αγγειοοίδημα	24	10 Αντιβιοτικά	41,6
	7	12 Αντιφλεγμονώδη	50
Αγγειοοίδημα	10	1 Σιδηρούχο σκεύασμα	4,1
		1 Ιωδιούχο σκεύασμα	4,1
		4 Αντιβιοτικά	40
		4 Αντιφλεγμονώδη	40
Αναφυλαξία	14	1 Σιδηρούχο σκεύασμα	10
		1 Ιωδιούχο σκεύασμα	10
		5 Αντιβιοτικά	35,7
		4 Αντιφλεγμονώδη	28,5
Ρινίτιδα	16	3 Σιδηρούχα σκευάσματα	21,42
		2 Ιωδιούχα σκευάσματα	14,28
		4 Αντιβιοτικά	25
		11 Αντιφλεγμονώδη	68,75
Άσθμα	18	1 Ιωδιούχο σκεύασμα	6,25
		5 Αντιβιοτικά	27,71
		12 Αντιφλεγμονώδη	66,6
		1 Ιωδιούχο σκεύασμα	5,5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αλλεργική αντίδραση στα φάρμακα είναι πραγματι φόβος και τρόμος για τον κλινικό ιατρό που ενδεχομένως να ενοχοποιηθεί και συνήθως άδικα, αφού τα αλλεργικά φαινόμενα είναι απρόβλεπτα πλην των περιπτώσεων όπου είναι γνωστή η αλλεργία και παρά ταύτα γίνεται χρήση αυτών των φαρμάκων. Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορούν να εκδηλωθούν σε διαφόρους χρόνους από τα 30 λεπτά έως τις δύο εβδομάδες. Η άμεση αντίδραση τύπου I την οποία χαρακτηρίζει η παραγωγή IgE αντισωμάτων εκδηλώνεται κατά κανόνα στα 30'-60' από τη λήψη του φαρμάκου χωρίς να αποκλείεται η όψιμη αντίδραση σε 6-24 ώρες. Η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II με χαρακτηριστικό

την παραγωγή των IgG αντισωμάτων εκδηλώνεται σε 6-24 ώρες. Η αντίδραση τύπου III εκδηλώνεται σε 48-72 ώρες και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό των ανοσοσυμπλεγμάτων και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος⁴. Η επιβραδυνόμενου τύπου IV αντίδραση υπερευαισθησίας κατά κανόνα εκδηλώνεται την πρώτη έως και δύο εβδομάδες από τη λήψη του φαρμάκου, δίχως να αποκλείονται οι περιπτώσεις όπου οι αντιδράσεις είναι μακροχρόνιες όταν η απομάκρυνση των φαρμάκων από τον οργανισμό είναι βραδεία. Στην αντίδραση αυτή πρωτεύοντα ρόλο έχουν τα T-λεμφοκύτταρα και οι εξ'αυτών παραγόμενες κυτταροκίνες¹⁻⁶.

Τα τελευταία χρόνια τείνουν να διαιρέσουν τις φαρμακευτικές αντιδράσεις σε δύο κατηγορίες.

Πρώτη κατηγορία όπου το φάρμακο δρα σαν αντιγόνο και προκαλεί το σχηματισμό αντισωμάτων (αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I-III και δεύτερη κατηγορία με την απ'ευθείας δράση του φαρμάκου στα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV)^{7,8}. Ακόμη τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος για «σύνδρομο πολλαπλής φαρμακευτικής αλλεργίας» κατά το οποίο, εάν ένα άτομο εκδηλώσει αλλεργική αντίδραση σε ένα φάρμακο, έχει πολλαπλές πιθανότητες αλλεργικής αντίδρασης σε ένα δεύτερο, στο οποίο κατά το παρελθόν δεν παρουσίασε αντίδραση⁹.

Φαίνεται να υπάρχει μια γενετικά καθορισμένη πιθανότητα αλλεργίας στα φάρμακα¹⁰. Από την εργασία μας διαπιστώσαμε ότι οι συχνότερες αλλεργικές αντιδράσεις αφορούσαν την κατηγορία των αντιβιοτικών και συγκεκριμένα τις ημισυνθετικές πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες με ασημαντη διαφορά μεταξύ τους (Πιν. 1), αντιβιοτικά που περιέχουν δακτύλιο β-λακτάμης και ακολουθούσαν σε συχνότητα οι σουλφοναμίδες και οι κινολόνες.

Οι β-λακτάμες και ειδικά οι πενικιλίνες ενοχοποιήθηκαν περισσότερο των άλλων αντιβιοτικών για τις αλλεργικές αντιδράσεις.⁹ Το ποσοστό αλλεργικών αντιδράσεων στις πενικιλίνες διεθνώς ανέρχεται στο 4% περίπου. Η συχνότητα αλλεργικής αντίδρασης διαφέρει στα αντιβιοτικά της σειράς των β-λακταμών με μικρότερη την πιθανότητα στις κεφαλοσπορίνες^{1,9,10}. Η διασταυρούμενη αλλεργία είναι πιθανή, γι'αυτό η χρήση των αντιβιοτικών της σειράς αυτής είναι προβληματική σε άτομα που εκδήλωσαν την αλλεργία σε κάποιο από τα αντιβιοτικά αυτά^{11,12}.

Υψηλή συχνότητα διασταυρούμενης αλλεργίας εκδηλώνεται μεταξύ πενικιλινών και κεφαλοσπορινών πρώτης γενεάς, ενώ χαμηλότερη είναι η συχνότητα μεταξύ πενικιλινών και κεφαλοσπορινών δεύτερης και τρίτης γενεάς¹¹⁻¹³.

Όσον αφορά τις σουλφοναμίδες που ήταν το τρίτο κατά σειρά από τα αντιβιοτικά αίτιο αλλεργικής αντίδρασης, το ποσοστό των αλλεργικών αντιδράσεων κυμαίνεται στο 6,8%. Το ποσοστό είναι ιδιαίτερα αυξημένο σε ασθενείς με AIDS, προφανώς εξαιτίας της ειδικής ανοσολογικής διαταραχής¹⁴. Τα οξειδωμένα παράγωγα των σουλφοναμιδών μπορεί να δράσουν αφενός τοξικά για το ηπατικό κύτταρο, αφετέρου ως απτίνες συμβάλλοντας στην εμφάνιση της αλλεργίας^{14,15}.

Οι κινολόνες παρουσίασαν τις ολιγότερες αλλεργικές αντιδράσεις και θεωρούνται αρκετά ασφαλή αντιβιοτικά. Η αλλεργία στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ήταν η δεύτερη σε συ-

χνότητα μετά τα αντιβιοτικά.

Για την παθογένεια των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων η επικρατέστερη και τεκμηριωμένη θεωρία είναι η αναστολή της δράσης της κυκλοοξυγονάσης¹⁶. Αυτά εκτρέπουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος των βασεόφιλων και ηωσινόφιλων κυττάρων στη δράση της 5-λιποξυγονάσης μέσω της οποίας παράγονται από το αραχιδονικό οξύ τα λευκοτριένια LTC₄, LTD₄ και LTE₄ με βρογχοσπαστική και αγγειοδιασταλτική δράση^{16,17}. Η εμφάνιση δερματικών εκδηλώσεων, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα μπορεί να χαρακτηρισθούν σαν εκδηλώσεις «ευαισθησίας» στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να συμβεί αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων με μη ανοσολογικούς μηχανισμούς, παραγωγή αναφυλατοξίνης C_{2a} και C_{5a} και ενεργοποίηση των κινινών^{16,17}. Ενδεχομένως ενζυματικές διαταραχές να ευνοούν την ευαισθησία στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη^{16,17}. Τέλος, πρόκληση αλλεργικής αντίδρασης τύπου I από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι παραδεκτή, αλλά όχι συχνή¹⁶⁻¹⁸.

Οι μέχρι σήμερα μελέτες και έρευνες για την ερμηνεία των αλλεργικών αντιδράσεων αποκάλυψε σημαντικές πτυχές της αιτιοπαθολογίας τους. Η συνεχής γνώση, η έρευνα σε μοριακό επίπεδο και η προσεκτική κλινική εκτίμηση έχουν βελτιώσει σημαντικά τη διαγνωστική προσέγγιση και την επιτυχή αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων.

ABSTRACT

Ilonidis G, Koulas G, Chomatidis M, Poupoulidis K, Michalis I, Sinakos E. Allergic reactions to drugs. Hell Iatr 2001, 67: 264 - 268.

Drug allergy reaction is part of the adverse drug reaction. We studied 188 subjects mean aged 44.62 years old, 86 men and 102 women with immediate allergic reaction, 30 min to seven days from the drugs use. The most frequent reasons of allergy reaction were the antibiotic drugs (46.8%), consequently the non-steroid-inflammatory (35.10%). Concerning the skin reactions, more frequent was the papulo-erythematous exanthema (51.06%), the urticaria (42.55%) and the polymorphous erythema (21.27%). The clinical reactions were bronchial asthma (9.5%), rhinitis (8.51%) and anaphylactic shock (7.74%). In conclusion we found that antibiotic and non-steroid anti-inflammatory drugs are the most frequent reasons for allergic reactions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Sullivan TJ*. Drug allergy. In: Middleton E. Jr, Reed CE, Ellis FE, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy: Principles and Practise*, St Louis: Mosby Co, 1993: 1726-44.
2. *Coleman JW, Blanca MJ*. Mechanisms of drug allergy. *Immunol Today* 1998, 19:196-8.
3. *Van Arsded RR*. Classification and risk factors for drug allergy. *Imuunol Allergy Clin North Am* 1991, 11: 123-30.
4. *Roit J, Brostoff J, Male D*. *Immunology*, Fifth edition, London, Philadelphia, St Luis, Sydney, Tokyo: Mosby, 1998: 329-40.
5. *Sprent J*. Immunological of T-cells memory. *Current Opinion Immunol* 1997, 9: 371-79.
6. *Poccia F, Gougeon ML, Bonneville M et al*. Innate T-cell immunity by non-peptide antigens. *Immunol Today* 1998, 19: 253-56.
7. *Hertl M, Merck HF*. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. *J Invest Dermatol* 1995, 105: 955-85.
8. *Posadas S, Leyva L, Torres M, et al*. Subjects with allergic reaction to drugs show in vivo, polarized patterns of cytokine expression depending on the chronology of the clinical reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106: 769-76.
9. *Weiss M, Adkinson NF*. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1998, 18: 515-40.
10. *Blanca M*. Allergy reactions to penicillin. A changing world? *Allergy* 1995, 50: 777-82.
11. *Miranda A, Blanca M, Vega JM, et al*. Cross-reactivity, between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98: 671-77
12. *Romano A, Mayorga C, Torres M, Artesani M, Suau R, Sanchez F, Perez E, Venuti A, Blanca M*. Immediate allergy reaction to cephalosporines: Cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106: 1077-83.
13. *Baldo BA*. Penicillin and cephalosporins as allergens-structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999, 29: 744-49.
14. *Mauri-Helweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichlee WJ*. Activation of drug-specific CD4 and CD8 T-cells in individuals allergic to sulfonamides and carbamazepine. *J Immunol* 1995, 155: 462-72.
15. *Schynder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Dichler WJ*. Direct MHC - dependent presentation of the drug sulfamethaxazole to human a b tell clones. *J Clin Invest* 1997, 100: 136-41.
16. *Stevenson DD, Simon RA*. Sensitivity to aspirin and non-steroid anti-inflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy. Principles and Practice*. St Louis: Mosby, 1993: 1747-65.
17. *Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklika*. The atopy trait in hypersensitivity to non-steroid anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996, 51: 16-23.
18. *Wedner HJ*. Drug Allergy: Medical Immunology DPStites 1997: 433-43.

Αλληλογραφία:

Γ. Ηλονίδης
 Δημοκρατίας 53
 552 36 Πανόραμα
 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Ilionidis
 52 Demokratias str.
 552 36 Panorama
 Thessaloniki
 Greece

Αξιολόγηση της βιοψίας δια λεπτής βελόνης στη διάγνωση των ψηλαφητών αλλοιώσεων του μαστού

Ε. Κλειδαραδάκη², Α. Χατζηχρήστου¹, Α. Μανδραλή², Ι. Στρατής¹, Σ. Σίμης¹, Κ. Σιδέρη¹, Ο. Μπανάβα²

¹ Α' Χειρουργική Κλινική

² Κυτταρολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η μελέτη αποσκοπούσε: 1) στην εκτίμηση της ακρίβειας της μεθόδου ανίχνευσης του πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού με βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNAB) σε ψηλαφητές μάζες, μαστό που αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας και 2) να συγκριθούν τα αποτελέσματα με τις αντίστοιχες τιμές της διεθνούς βιβλιογραφίας. Μελετήθηκαν τα κυτταρολογικά ευρήματα από τα τελευταία 100 περιστατικά με ψηλαφητό μόρφωμα μαστού που υποβλήθηκαν σε FNAB και κατόπιν χειρουργήθηκαν, και συγκρίθηκαν με την ιστολογική διάγνωση κάθε μάζας. Μετρήθηκαν η ευαισθησία, η ειδικότητα, η προγνωστική αξία των θετικών αποτελεσμάτων (PPV) και η προγνωστική αξία των αρνητικών αποτελεσμάτων (NPV). Εξαιρέθηκαν τα ανεπαρκή και ακατάλληλα δείγματα, καθώς και οι κυστικές αλλοι-

ώσεις, ενώ τα ύποπτα μετρήθηκαν μαζί με τα θετικά. Βρέθηκαν 36 αληθώς αρνητικά δείγματα, 63 αληθώς θετικά, 0 ψευδώς θετικά και 1 ψευδώς αρνητικό. Ειδικότερα: (σε παρένθεση τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας): Ευαισθησία: 98,4% (87,7%), Ειδικότητα: 100% (94,7%), PPV: 100% (99,4%), PNV: 97,3 (90%). Συμπεραίνεται ότι: 1. Τα ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα τείνουν να εξαλειφθούν τα τελευταία χρόνια, 2. Παρατηρείται ελαφρά αύξηση της ειδικότητας και της ευαισθησίας. 3. Οι διαφορές των μετρήσεων σε τέτοιες εργασίες δείχνουν ότι η FNAB έχει αναπόφευκτους περιορισμούς. Παραμένει όμως μία σχετικά φθηνή και αξιόπιστη μέθοδος στη προεγχειρητική διάγνωση του καρκίνου του μαστού. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 269-273.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βιοψία με λεπτή βελόνη (FNAB) του μαστού είναι από τα σημαντικότερα διαγνωστικά εργαλεία για την εκτίμηση των αλλοιώσεών του. Τα πολλά πλεονεκτήματα της μεθόδου, όπως υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, εξαιρετικά καλή ανοχή από την ασθενή (είναι ανώδυνη), ελάχιστη ή καθόλου νοσηρότητα, θεραπευτική (π.χ. σε απλές κύστες του μαστού), χαμηλό κόστος, δυνατότητα εφαρμογής επικουρικών μεθόδων για διαγνωστικούς και προγνωστικούς λόγους στο αναρροφώμενο υλικό, άμεση διάγνωση και αποφυγή άσκοπων χειρισμών, είναι και γνωστά και καλά τεκμηριωμένα.

Τριπλή διάγνωση (triple test) είναι ο συνδυασμός της κλινικής εξέτασης, της μαστογραφίας και της FNAB. Η χρήση των τριών αυτών εξετάσεων και η συσχέτιση των ευρημάτων έχουν οδηγήσει σε βελτίωση της διάγνωσης. Εάν υπάρχει συμφωνία και με τις τρεις διαγνωστικές προσεγγίσεις ότι μία αλλοίωση είναι καλοήθης ή κακοήθης, η διαγνωστική ακρίβεια υπερβαίνει το 99%^{1,2}.

Η FNAB σε ψηλαφητές αλλοιώσεις ενδείκνυται όταν:

- Καλά αφοριζόμενες μάζες προκαλούν ανησυχία στον κλινικό γιατρό ή την ασθενή, ανεξάρτητα από τα μαστογραφικά ευρήματα.

- Μάζες που μπορεί κλινικά να ερμηνευτούν από την κανονική ανατομία και φυσιολογία του μαστικού αδένου (ιδιαίτερα σε νεαρές γυναίκες), παραμένουν για διάστημα μεγαλύτερο των δύο (2) καταμηνίων κύκλων.
- Η μάζα είναι εμμένουσα και ύποπτη (ασύμμετρη, όχι στρογγυλή, προσφυόμενη, σκληρή).
- Υπάρχουν αυξημένοι οικογενειακοί παράγοντες κινδύνου, ανεξάρτητα από τα απεικονιστικά ευρήματα³.

Η μελέτη αυτή έχει σκοπό: α) να εκτιμήσει την ακρίβεια της FNA στην ανίχνευση του πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού σε ψηλαφητές μάζες που αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας, β) να κάνει μέτρηση της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής προγνωστικής αξίας (PPV) και της αρνητικής προγνωστικής αξίας (NPV) στις προαναφερθείσες μάζες, γ) να συγκρίνει τα αποτελέσματα με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας που προέκυψαν από τις πληροφορίες που έδωσαν 26 άλλες μελέτες που χρησιμοποίησαν τα ίδια στατιστικά κριτήρια^{1,2,4-28}.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν τα 100 τελευταία περιστατικά με ψηλαφητό μόρφωμα μαστού που προσήλθαν στην Α' Χειρουργική κλινική του Γ.Π.Ν. "Γ. Παπανικολάου" Θεσ/νίκης και στα οποία αφού έγινε FNAB, ακολούθησε χειρουργική εξαίρεση της μάζας και ιστολογική εξέταση.

Η FNAB έγινε με βελόνη 22-gauge. Δεν χρησιμοποιήθηκε τοπικό αναισθητικό, επιστρώθηκε το υλικό σε slides, μονιμοποιήθηκε με cytospray και βάφτηκε με χρώση Παπανικολάου.

Τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης συγκρίθηκαν με την ιστολογική διάγνωση του κάθε μορφώματος.

Ως αληθώς αρνητικά χαρακτηρίστηκαν τα αρνητικά κυτταρολογικά αποτελέσματα όταν και η ιστολογική εξέταση ήταν αρνητική. Αντίστοιχα ψευδώς αρνητικά χαρακτηρίστηκαν τα κυτταρολογικά αποτελέσματα που ήταν αρνητικά, ενώ η ιστολογική εξέταση απέβη θετική.

Ως αληθώς θετικά χαρακτηρίστηκαν τα θετικά και τα

ύποπτα κυτταρολογικά αποτελέσματα όταν η ιστολογική εξέταση ήταν θετική και αντίστοιχα ψευδώς θετικά χαρακτηρίστηκαν τα κυτταρολογικά αποτελέσματα που ήταν θετικά ή ύποπτα όταν η ιστολογική εξέταση απέβη αρνητική.

Όπως έγινε φανερό τα θετικά μετρήθηκαν μαζί με τα ύποπτα, ενώ τα ανεπαρκή και ακατάλληλα δείγματα εξαιρέθηκαν από την μελέτη^{4,5,11,14,17,20,25,28}.

Αξιολογήθηκαν η ευαισθησία, δηλαδή η πιθανότητα να δοθεί θετική η FNAB όταν είναι δεδομένο ότι ο ασθενής έχει καρκίνωμα, η ειδικότητα, δηλαδή η πιθανότητα να δοθεί αρνητική η FNAB όταν είναι δεδομένο ότι η μάζα αφορά καλοήγητη εξεργασία, η θετική προγνωστική αξία (PPV), δηλαδή η πιθανότητα να έχει κακοήγη πάθηση ο ασθενής όταν η FNAB είναι θετική και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV), δηλαδή η πιθανότητα να έχει καλοήγη πάθηση ο ασθενής όταν η FNAB είναι αρνητική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 100 δείγματα που αξιολογήθηκαν, βρέθηκαν 36 αληθώς αρνητικά δείγματα, 63 αληθώς θετικά, 1 ψευδώς αρνητικό δείγμα.

Τα ανεπαρκή ή ακατάλληλα δείγματα ήταν έντεκα (11). Υπολογίστηκαν η ευαισθησία και βρέθηκε 98,4%, η ειδικότητα 100%, η θετική προγνωστική αξία 100%, η αρνητική προγνωστική αξία 97,3%.

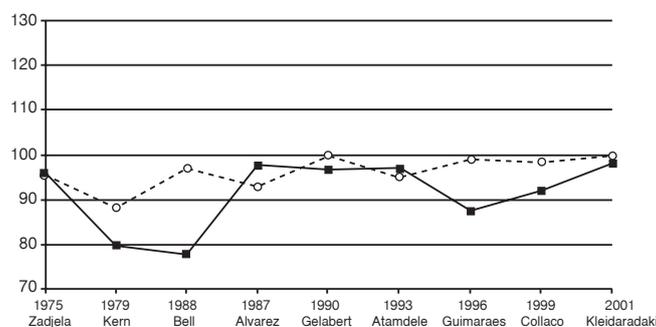
Στον πίνακα 1 που ακολουθεί, φαίνονται αναλυτικά τα αντίστοιχα στατιστικά στοιχεία από 26 μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η σύγκριση των τιμών μας έγινε με τον μέσο όρο που προκύπτει από τις 26 μελέτες για κάθε μέτρηση.

Στην εικόνα 1 φαίνεται η ανοδική πορεία που ακολουθούν οι τιμές της ειδικότητας και της ευαισθησίας τα τελευταία χρόνια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά που αξιολογήθηκαν, τα υλικά ταξινομήθηκαν σε:

α) Θετικά, όταν παρουσίαζαν αρκετά μεμονωμένα κύτταρα και χαλαρές ομάδες κυττάρων με



Εικ. 1. Τιμές ειδικότητας (---o---) και ευαισθησίας (-•-) για την βιοψία με λεπτή βελόνη.

Πίνακας 1. Αναλυτική σύγκριση της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής προγνωστικής αξίας και της αρνητικής προγνωστικής αξίας

Συγγραφέας	Αριθμός περιπτώσεων	Ευαισθησία	Ειδικότητα	ΘΠΑ	ΑΠΑ
Alvarez et al ⁴	280	97,7	93,1	87,1	98,8
Atamdele et al ⁵	100	97,0	95,4	94,2	97,6
Barrows et al ⁶	1.283	92,2	86,0	91,1	87,5
Bell et al ⁷	1.145	77,6	97,1	90,2	93,3
Beltrani et al ⁸	44	72,7	100,0	100,0	70,0
Butler et al ¹	113	98,0	93,4	92,7	98,2
Ciatto et al ⁹	534	97,4	99,3	98,6	98,7
Collaco et al ¹⁰	276	92,1	98,6	99,4	82,1
Gelabert et al ¹¹	107	96,7	100,0	100,0	80,0
Griffith et al ¹²	335	87,3	86,3	88,0	85,5
Guimaraes et al ¹³	496	87,6	99,3	98,8	92,5
Horgan et al ¹⁴	2.000	85,3	99,2	95,2	97,4
Kern et al ¹⁵	161	79,5	88,2	90,2	75,9
Kline et al ¹⁶	3.545	90,3	98,1	84,5	98,8
Lannin et al ¹⁷	100	92,8	100,0	100,0	96,9
Martelli et al ²	1.708	83,0	96,1	95,5	84,8
Norton et al ¹⁸	49	82,3	78,5	82,3	78,5
Palombini et al ¹⁹	674	96,9	89,8	96,5	90,9
Pisa et al ²⁰	129	85,2	85,2	67,4	94,1
Rangwala et al ²¹	78	77,7	100,0	100,0	95,9
Scheikih et al ²²	2.623	100,0	98,2	87,9	100,0
Vetrani et al ²³	265	96,5	93,9	95,1	95,5
Watson et al ²⁵	350	77,9	99,5	97,8	93,8
Wollenberg et al ²⁶	321	61,1	100,0	100,0	89,3
Zajdela et al ²⁷	2.772	96,1	95,3	97,2	93,5
Zuk et al ²⁸	87	80,7	93,3	84,0	89,3
Μέσος όρος		87,7	94,7	92,8	90,7

υπερχρωματικό πυρήνα, αδρό δίκτυο χρωματίνης, πεπαχυμένη πυρηνική μεμβράνη, ευκρινές πυρήνιο και αυξημένη πυρηνοπλασματική αναλογία.

β) Ύποπτα, όταν παρουσίαζαν μορφολογικούς χαρακτήρες κακοήθειας, αλλά ο αριθμός των κυττάρων ήταν ανεπαρκής ώστε να αξιολογηθούν ή όταν παρουσίαζαν κύτταρα με ατυπίες αλλά ανεπαρκείς κυτταρικές ανωμαλίες ώστε να οδηγήσουν σε οριστική διάγνωση.

γ) Αρνητικά, όταν εμφάνιζαν μόνο φυσιολογικά κύτταρα, και

δ) Ανεπαρκή ή ακατάλληλα, αυτά που δεν ήταν αντιπροσωπευτικά όσον αφορά την κυτταροβριθεία ή την ποιότητα του επιχρίσματος αντίστοιχα.

Το ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα που βρέθηκε στη μελέτη μας αντιστοιχούσε σε ένα καλά διαφοροποιημένο ενδοκυστικό θηλώδες καρκίνωμα. Το εργαστήριό μας διέγινε “θήλωμα σε κυστικό έδαφος”.

Τα ενδοκυστικά θηλώδη καρκινώματα έχουν συχνότητα μικρότερη του 1% των καρκινωμάτων του μαστού. Συνήθως βρίσκονται στην υποθηλαία

περιοχή. Δεν είναι πάντα ψηλαφητά και εκδηλώνονται με αιμορραγική ρύση από τη θηλή. Οι FNAs δίνουν κυτταροβριθή επιχρίσματα, με τρισδιάστατους θηλώδεις σχηματισμούς που έχουν ομαλό περίγραμμα, χαλαρές ομάδες και μεμονωμένα κύτταρα με έκκεντρο πυρήνα και ακέραιο κυτταρόπλασμα. Πυρήνιο συχνά δεν είναι ευδιάκριτο. Πολλές φορές τα μεμονωμένα κύτταρα έχουν κωνικό σχήμα με τον πυρήνα στη βάση¹⁰. Πολλά αφρώδη κύτταρα υπάρχουν στο υπόστρωμα δηλώνοντας την κυστική φύση της αλλοίωσης. Αν και αυτά τα χαρακτηριστικά είναι διαγνωστικά θηλώδους νεοπλασματος, δεν το διαφοροποιούν όμως από ένα ενδοπορικό θήλωμα. Και τα δύο έχουν μεγάλη κυτταροβριθεία, χαλαρή συνοχή, μεμονωμένα επιθηλιακά κύτταρα με ακέραιο κυτταρόπλασμα, κυλινδρικό σχήμα κυττάρων, απουσία ανισοπυρήνωσης, παρουσία αφρωδών μακροφάγων και κοκκιάδες υπόστρωμα. Χαρακτηριστικά υπέρ του θηλώδους καρκινώματος είναι ο μονόμορφος κυτταρικός πληθυσμός, ήπια προς μέτρια πλειομορφία, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, ιδιαίτερα χαλαρή συνοχή

του τύπου των μεμονωμένων κυττάρων με ακέραιο κυτταρόπλασμα. Η εύρεση επιπέδων ομάδων υπερπλαστικών κυττάρων των πόρων ανάμιχτα με αποκρινή μεταπλαστικά κύτταρα και ο πλειόμορφος κυτταρικός πληθυσμός δηλώνουν ένα θήλωμα. Γι' αυτό κρίνεται απαραίτητη ιστολογική βιοψία για την διαφοροδιάγνωση αυτών των δύο αλλοιώσεων¹.

Άλλα αίτια που μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις είναι:

1. Καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα
2. Γεινίαση της κακοήθους αλλοίωσης με καλοήγη, ή δεσμοπλασία ή οίδημα
3. Μικρό μέγεθος του όγκου (όπου όμως ο συνδυασμός της χρήσεως απεικονιστικών μεθόδων και FNA π.χ. stereotaxic FNA αυξάνουν την ακρίβεια σε μικρές και μη ψηλαφητές αλλοιώσεις)
4. Έλλειψη εμπειρίας^{7,15,16,21,22}.

Η αρνητική FNA σύμφωνα με οσα αναφέραμε απαιτεί ταχεία βιοψία ώστε να αποκλειστεί η κακοήθεια. Ταχεία βιοψία συνιστάται επίσης όταν η κυτταρολογική διάγνωση είναι "ύποπτο για κακοήθεια" γιατί ενίοτε αφορά καλοήγη αλλοίωση.

Αίτια, που μπορεί καλοήγη αλλοιώσεις να χαρακτηριστούν από τον κυτταρολόγο ως ύποπτες είναι:

1. Το ινοαδένωμα, που βιβλιογραφικά είναι από τις πιο συχνές αιτίες για λάθη^{5,7,16,29}
2. Η ινοκυστική νόσος
3. Αλλοιώσεις στις οποίες γίνεται FNAB κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
4. Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις
5. FNAB μετά από ακτινοβολία, και
6. Artifacts που οφείλονται στις αλλοιώσεις που υφίστανται τα κύτταρα όταν μονιμοποιούνται στον αέρα^{4,7,16,29}

Η θετική FNA, αντίθετα, έχει υψηλή ακρίβεια, και όταν συμφωνεί με τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και της μαστογραφίας (triple test) ελαχιστοποιεί την ανάγκη ταχείας βιοψίας και επιτρέπει στον χειρουργό να προχωρήσει στην μαστεκτομή με αυτοπεποίθηση²⁴.

Στη μελέτη μας βρέθηκαν 11 ανεπαρκή αποτελέσματα που αντιστοιχούν στο 9,9% των δειγμάτων. Κύρια αιτία που οδηγεί σε ανεπαρκή αποτελέσματα είναι η μικρή κυτταροβρίθεια των επιχρισμάτων, που μπορεί να οφείλεται σε όγκους με ινώδες στρώμα, σε φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, σε κακή ποιότητα υλικού (φτωχό δείγμα, κακή συντήρηση κυττάρων), έλλειψη πείρας του γιατρού που κάνει τη λήψη^{3,11,24}.

Γενικά, η ευαισθησία της FNAB στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε ψηλαφητές μάζες, κυμαίνεται από 87-97% στις περισσότερες δημοσιεύσεις.

Οι διαφορές στα ποσοστά των διαφόρων εργασιών μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες, όπως: η διαφορετική τεχνική λήψης υλικού, π.χ. στερεοσκοπική FNAB (SFNAB), η χρήση διαφόρων τεχνικών στην επεξεργασία του υλικού π.χ. ανοσοκυτταροχημεία και, τα περιστατικά που επιλέγονται κάθε φορά για FNAB.

Στόχος μας είναι η αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου με μείωση των ψευδώς αρνητικών διαγνώσεων.

Από τα αποτελέσματά μας, καθώς και από αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας συμπεραίνεται ότι τα ψευδώς θετικά και τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα τείνουν να εξαλειφθούν. Παρατηρείται ελαφρά αύξηση της ειδικότητας και της ευαισθησίας.

Η FNAB είναι μία μέθοδος αξιόπιστη με διαγνωστική ακρίβεια που μπορεί να φθάσει το 100%. Είναι απλή μέθοδος χωρίς επιπλοκές, γρήγορη, οικονομική, μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση υποκλινικών όγκων ή και άλλων μη νεοπλασματικής φύσης παθολογικών αλλοιώσεων του μαστού και επιτρέπει την οριστική συζήτηση για το πρόγραμμα θεραπείας προεγχειρητικά.

ABSTRACT

Klidaradaki E, Hadjichristou A, Mandrali A, Stratis I, Siminas S, Sideri K, Banava O. Value of fine needle aspiration in the diagnosis of palpable breast lesions. Hell Jatr 2001, 67: 269- 273.

100 palpable breast lesions underwent fine needle aspiration, surgery and histological examination. Cytologic findings were compared with the histological diagnosis of each mass. From the correlation of results the following values concerning diagnostic accuracy were calculated in the present study and in 26 other reports: sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value. Comparing our results with the means in the literature (numbers in parenthesis), FNA detected cancer with a sensitivity of 98.4% (87.7%), specificity of 100% (94.7%), positive predictive value of 100% (99.4%), negative predictive value of 97.3 (90.7). It seems that false negative and the false positive results tend to diminish while specificity and sensitivity tend to increase.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Butler JA, Vargas HI, Worthen N, Wilson SE.* Accuracy of combined clinical-mammographic-cytologic diagnosis of dominant breast masses: A prospective study. *Arch Surg* 1990, 125: 893-6.
2. *Martelli G, Pilotti S, Yoldi GC, et al.* Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle aspiration cytology (triple-test) in solid breast lumps: An analysis of 1708 consecutive cases. *Tumori* 1990, 76: 476-9.
3. *National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of breast Workshop Subcommittees:* The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1997, 16: 295-311.
4. *Alvarez PLF, Velasco JRR, Heros CA, Zapatero H.* La puncion-aspiracion con aguja fina de la mama como tecnica diagnostica preoperatoria: Evaluacion del metodo revison de la literatura. *Rev Clin Esp* 1987, 181: 480-5.
5. *Atamedede FI, Isaacs JH.* The role of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. *Gynecol Oncol* 1993, 50: 159-63.
6. *Barrows GH, Anderson TJ, Lamb JL, Dixon JM.* Fine-needle aspiration of breast cancer: Relationship of malignancies. *Cancer* 1986, 58: 1493-8.
7. *Bell DA, Hajdu SI, Urban JA, Gaston JP.* Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesions in office practice. *Cancer* 1983, 51: 1182-9.
8. *Beltrani B, Tacchino RM, Gui D.* Validita diagnostica della citologia per agoaspirazione nel noduli della mammella. *Minerva Chir* 1985, 40: 617-20.
9. *Ciatto S, Catania S, Bravetti P, Bonardi R, Cariaggi P, Pacifico E.* Fine-needle cytology of the breast. A controlled study of aspiration versus nonaspiration. *Diagn Cytopathol* 1990, 7: 125-127.
10. *Collaco LM, De Lima RS, Weener B, Torres LFB.* Value of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. *Acta Cytol* 1999, 43: 587-92.
11. *Gelabert HA, Hsiu JG, Mullen JT, Jaffe AH, D' Amato NA.* Prospective evaluation of the role of fine-needle of patients with palpable solid breast lesions. *Am Surg* 1990, 56: 263-7.
12. *Griffith CN, Kern WH, Mikkelsen WP.* Needle aspiration cytologic examination in the management of suspicious lesions of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1986, 162: 142-4.
13. *Guimaraes EM, Fernandes PC, Cervilha N, Oliveira DF, Alcantara TM, Menezes FC.* Puncao com agulha fina da mamma: resultados e dificuldades. *J Bras Patol* 1996, 32: 153-60.
14. *Horgan PG, Waldron D, Mooney E, O'Brien D, McGuire M, Given HF.* The role of aspiration cytologic examination in the diagnosis of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991, 172: 290-2.
15. *Kern WH.* The diagnosis of breast cancer by fine-needle aspiration smears. *JAMA* 1979, 241: 1125-7.
16. *Kline TS.* Survey of aspiration cytology of the breast: Diagnosis and Pitfalls: A review of 3545 cases. *Cancer* 1979, 44: 1458-64.
17. *Lannin DR, Silverman JF, Walker C, Pories WJ.* Cost effectiveness of fine needle biopsy of the breast. *Ann Surg* 1986, 203: 474-80.
18. *Norton LW, Davis JR, Wiens JL, Trego DC, Dunnington GL.* Accuracy of aspiration cytology in detecting breast cancer. *Surgery* 1984, 96: 806-14.
19. *Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, et al.* Fine needle aspiration biopsy of breast masses: A critical analysis of 1956 cases in 8 years (1976-1984). *Cancer* 1988, 61: 2273-7.
20. *Pisa R, Piubello Q, Bonetti F, Novelli P, Zamboni G, Pisa G.* La citodiagnostica in patologia mammaria: Correlazioni citoistologiche in 129 casis. *Pathologica* 1985, 77: 401-5.
21. *Rangwala AF, Blanco M, Reilly J.* Cytological diagnosis of breast cancer. *N J Med* 1989, 86: 859-65.
22. *Scheikih FA, Tinkoff GH, Kline TS, Neal HS.* Final diagnosis by fine needle aspiration biopsy for definitive operation in breast cancer. *Am J Surg* 1987, 154: 470-3.
23. *Vetrani A, Fulciniti F, Benedetto G.* Fine-needle aspiration biopsy of breast masses: An additional experience in 1153 case (1985-1988) and a meta-analysis. *Cancer* 1992, 69: 736-40.
24. *Wanebo HJ, Feldman PS, Wilhelm MC, Covell JL, Binns RL.* Fine needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer. *Ann Surg* 1984, 199(5): 569-79.
25. *Watson DPH, McGuire M, Nicholson F, Given HF.* Aspiration cytology and its relevance to the diagnosis of solid tumors of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1987, 165: 435-41.
26. *Wollenberg NJ, Caya JG, Clowry LJ.* Fine needle aspiration cytology of the breast: A review of 321 cases with statistical evaluation. *Acta Cytol* 1985, 29: 425-9.
27. *Zajdela A, Ghossein NA, Pilleron JP, Enmuyer A.* The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer. Experience at the foundation curie. *Cancer* 1975, 35: 499-506.
28. *Zuk JA, Maudsley G, Zakhour HD.* Rapid reporting on fine needle aspirations of breast lumps in outpatients. *J Clin Pathol* 1989, 42: 906-11.
29. *Al-Kaisi N.* The spectrum of "gray-zone" in breast cytology: A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol* 1994, 38: 898-908.

Αλληλογραφία:

Ε. Κλειδαραδάκη
Κυτταρολογικό Εργαστήριο
Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου"
Εξοχή Θεσσαλονίκης
Corresponding author:
Ε. Klidaradaki
Laboratory of Cytology
"G. Papanikolaou" Hospital
Exohi, Thessaloniki
Greece

Ο επιπολασμός του αλλεργικού άσθματος και ρινίτιδας στα παιδιά της Πολίχνης Θεσσαλονίκης

Λ. Σικλετίδης, Σ. Μάρκου, Δ. Χλωρός, Ε. Δασκαλοπούλου,
Θ. Κωνσταντινίδης, Ι. Τσιότσιος

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον

Περίληψη. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός του επιπολασμού του άσθματος και της ρινίτιδας σε μαθητές της στοιχειώδους εκπαίδευσης σε σχολεία του Δήμου Πολίχνης της Θεσσαλονίκης. Οι γονείς 1042 μαθητών που διέμεναν στην περιοχή της Πολίχνης συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο ειδικό για την ανίχνευση αναπνευστικών παθήσεων κατά την παιδική ηλικία. Από τα 291 παιδιά που απάντησαν θετικά στις σχετικές με τις αλλεργίες, το άσθμα και τη ρινίτιδα ερωτήσεις, 121 αποκλείστηκαν μετά από συνέντευξη με τους γονείς, επειδή έπασχαν είτε μόνο από ατοπική δερματίτιδα ή φαρμακευτική αλλεργία ή επειδή είχαν φυσιολογικά επίπεδα IgE. Από τα υπόλοιπα 170 παιδιά που μελετήθηκαν περαιτέρω, 57 είχαν θετική δοκιμασία μεταχολίνης, 35 θετική δοκιμασία κόπωσης, 149 θετική δοκιμασία ρινικής πρόκλησης με

ισταμίνη και 107 θετική δοκιμασία “ρινοδιαστολής” με τραμαζολίνη, ενώ οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού ήσαν θετικές σε 83 παιδιά (53 σε γύρεις δημητριακών-αγροστωδών, 40 σε ακάρεα και 36 στο περδικάκι). Βρέθηκε ότι 109 παιδιά υπέφεραν από ρινίτιδα, 41 από άσθμα και ρινίτιδα ταυτόχρονα και 20 μόνον από άσθμα. Μόνον 31% των γονέων γνώριζαν ότι τα παιδιά τους είχαν άσθμα, ενώ ακόμη λιγότεροι (27%) ήσαν ενήμεροι για τη ρινίτιδα των παιδιών τους. Βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του άσθματος είναι 5,8%, ενώ της ρινίτιδας 14,4% μεταξύ παιδιών ηλικίας 9-12 ετών στην περιοχή της Πολίχνης Θεσσαλονίκης. Φαίνεται ότι η ρινίτιδα και το άσθμα της παιδικής ηλικίας συχνά υποδιαγιγνώσκονται και υποθεραπεύονται.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 274-279

Η αλλεργική ρινίτιδα, το άσθμα και το ατοπικό έκζεμα περιλαμβάνονται στις συνηθέστερες χρόνιες παθήσεις. Η συχνότητά τους μάλιστα φαίνεται ότι αυξάνεται τα τελευταία χρόνια¹. Στη Σουηδία, για παράδειγμα, ο αριθμός των παιδιών που πάσχουν από ρινίτιδα, άσθμα ή έκζεμα διπλασιάστηκε σχεδόν την περασμένη 12ετία². Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός του άσθματος ποικίλλει από 5,8% έως 7,2% στις ΗΠΑ³. Τα πρώτα αποτελέσματα της εν εξελίξει μακρόπνοης διεθνούς μελέτης του άσθματος και των αλλεργικών παθήσεων σε παιδιά (ISAAC) που διενεργείται σε παιδιά σχολικής ηλικίας σε 155 ερευνητικά κέντρα σε 56 χώρες δείχνουν μεγάλες διαφορές στον

επιπολασμό του άσθματος στις διάφορες χώρες⁴, που πιθανόν οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στη μελέτη αυτή ο επιπολασμός του άσθματος σε παιδιά από την Αθήνα ηλικίας 6-7 ετών ανέρχεται σε 7,6%, ενώ σύμφωνα με σχετικά πρόσφατες έρευνες από τη Θεσσαλονίκη κυμαίνεται από 6,2%⁵ έως 10,2%⁶. Η συλλογή των στοιχείων και η συναγωγή των συμπερασμάτων των παραπάνω μελετών σε παιδιά βασίστηκε μόνον σε γραπτές απαντήσεις των γονέων σε ερωτηματολόγια. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αλλοιώσει τα αποτελέσματα καθώς οι γονείς, συνήθως, δε χαρακτηρίζουν τα παιδιά τους “ασθματικά”, αν δε λαμβάνουν αντιασθματική αγωγή⁷.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός του επιπολασμού του άσθματος και της αλβεργικής ρινίτιδας σε παιδιά ηλικίας 9 έως 12 χρόνων από την περιοχή της Θεσσαλονίκης, με την εφαρμογή και φυσιολογικών μετρήσεων μετά τη συλλογή και ανάλυση των απαντήσεων στα ερωτηματολόγια.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Άτομα

Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του σχολικού έτους 1998-99 πήραν μέρος 1042 παιδιά των τριών τελευταίων τάξεων όλων των δημοσίων σχολείων της Στοιχειώδους Εκπαίδευσης του Δήμου Πολίχνης, που βρίσκεται 7 χιλιόμετρα ΒΔ του κέντρου της Θεσσαλονίκης.

2. Ερωτηματολόγιο

Οι γονείς των παιδιών συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο ειδικό για την ανίχνευση αναπνευστικών παθήσεων κατά την παιδική ηλικία, που βασίστηκε σε ανάλογο του Ferris⁸, με μικρές προσθήκες σχετικά με τη συμπτωματολογία από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η επάρκεια του ερωτηματολογίου έχει αποδειχτεί σε παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν σε παιδιά⁹. Περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν τα δημογραφικά στοιχεία των παιδιών, το μορφωτικό επίπεδο των γονιών, τις συνθήκες διαβίωσης στο σπίτι, τους παράγοντες της οικιακής ατμοσφαιρικής ρύπανσης (καπνισματικές συνήθειες, είδος ενέργειας που χρησιμοποιείται για τη θέρμανση και το μαγείρεμα), τις τυχόν αναπνευστικές παθήσεις των μελών της οικογένειας και την ύπαρξη κατοικίδιων ζώων. Με κατάλληλες ερωτήσεις διερευνάται το ιστορικό, η συμπτωματολογία του παιδιού από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, οι πιθανές αλλεργικές εκδηλώσεις καθώς και το ιστορικό λοιμωδών νοσημάτων της παιδικής ηλικίας. Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν στα παιδιά, αφού δόθηκαν οι απαραίτητες εξηγήσεις, συμπληρώθηκαν από τους γονείς και συλλέχθηκαν μια εβδομάδα αργότερα.

Από τα 291 παιδιά που απάντησαν θετικά στις σχετικές με αλλεργίες, άσθμα και ρινίτιδα ερωτήσεις αποκλείστηκαν 54 μετά από λεπτομερή λήψη του ιστορικού (προσωπική συνέντευξη με τους γονείς). Επιπλέον αποκλείστηκαν 21 παιδιά, επειδή δε διαπιστώθηκε σ' αυτά αποπικικό υπόβαθρο (ολική IgE < 50 UI). Από τα εναπομείναντα 216 αποπικά παιδιά τα 38 παρουσίαζαν μόνον αποπική δερματίτιδα, ενώ 8 έπασχαν από φαρμακευτική αλλεργία. Τα υπόλοιπα 170 αποπικά παιδιά παρουσίαζαν χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα, δηλ. συριγμό, δύσπνοια, επίμονο υποτροπιάζοντα βήχα ή ρινικά συμπτώματα (πταρμούς, κνησμό, καταρροή και ρινική απόφραξη) μη λοιμωδούς ή αγγειοκινητικής προέλευσης και κρίθηκαν κατάλληλα για περαιτέρω μελέτη.

3. Δερματικές δοκιμασίες νυγμού (skin prick tests)

Οι δερματικές δοκιμασίες έγιναν με την καθιερωμένη τεχνική με 11 τυποποιημένα εμπορικά διαλύματα συνήθων αλλεργιογόνων (γύρεις ανθέων, δένδρων, θάμνων, δημητριακών-αγρωστωδών, γύρη ελιάς, *parietaria officinalis*, ακάρεα-d. *pteronysinus* και *farinae*, αντιγόνα μυκήτων, τρίχωμα γάτας

και σκύλου και αντιγόνα πούπουλων) και η "ανάγνωση" του αποτελέσματος έγινε με σύγκριση της διαμέτρου του πομφού που σχηματιζόταν με τους ανάλογους διαλυμάτων φυσιολογικού ορού και ισταμίνης. Θετικές χαρακτηρίζονταν, όταν η διάμετρος του πομφού του αλλεργιογόνου ήταν μεγαλύτερη εκείνης του πομφού της ισταμίνης¹⁰.

4. Δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη και δοκιμασία κόπωσης

Η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη για τον προσδιορισμό της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας έγινε με τη διαδοχική χορήγηση διαλυμάτων αυξανόμενης πυκνότητας της ουσίας, τα οποία αερολύονταν με νεφελοποιητή DeVilbiss συνδεδεμένο με δοσίμετρο, με τη μέθοδο των πέντε πλήρων ειπνοών κάθε διαλύματος, όπως έχει περιγραφεί από τους Chai και συν¹¹. Οι σπιρομετρήσεις έγιναν με ξηρό σπιρόμετρο τύπου Vitalograph Ltd (Buckingham, England). Η δοκιμασία κρίνονταν θετική, όταν προκαλούνταν πτώση κατά 20% του FEV1 με συγκέντρωση μεταχολίνης < 8 mg/ml.

Η δοκιμασία κόπωσης έγινε σε κυλιόμενο τάπητα επί 6 λεπτά σε συνθήκες εκτέλεσης έργου που εξασφάλιζαν την επίτευξη μέγιστης κόπωσης σε περιβάλλον σταθερής θερμοκρασίας και υγρασίας, με τη μέθοδο που περιέγραψαν οι Godfrey και συν¹². Είναι γνωστό ότι η δοκιμασία κόπωσης αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο πρόκλησης για τη μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στα παιδιά¹³. Η δοκιμασία κόπωσης έγινε σε περίοδο σταθερής κλινικής κατάστασης και σε διαφορετική ημέρα από τη δοκιμασία μεταχολίνης. Θετική κρίνονταν, όταν μετά 6 λεπτά από το τέλος της κόπωσης καταγραφόταν πτώση της μέγιστης εκπνευστικής ροής πάνω από 20%.

5. Δοκιμασία ρινικής πρόκλησης με ισταμίνη και "ρινοδιαστολής" με τραμαζολίνη

Για τη διερεύνηση της ρινίτιδας μελετήθηκε η ρινική αντίδραση κατά τη ρινική πρόκληση με διάλυμα ισταμίνης καθώς και εκείνη μετά τη χορήγηση ενός τοπικού αποσυμφορητικού φαρμάκου (τραμαζολίνης). Η αντίδραση στη ρινική πρόκληση μετρήθηκε με την τεχνική της πρόσθιας ρινομανομέτρησης¹⁴ ως ελάττωση (μετά την εισπνοή ισταμίνης) ή ως αύξηση (μετά τη χορήγηση τραμαζολίνης) των ρινικών ροών. Χρησιμοποιήθηκε το ρινομανόμετρο Rhinotest mP500 (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Germany). Οι ρινικές αντιστάσεις υπολογίστηκαν από τη μέτρηση των ροών με διαφορική πίεση 150 Pa ξεχωριστά σε κάθε ρώθωνα και οι οποίες εκφράστηκαν σε cm³/sec. Οι προκλήσεις εφαρμόστηκαν στο ρώθωνα με την υψηλότερη ροή. Πριν από τη διενέργεια των προκλήσεων γινόταν εισπνοή φυσιολογικού ορού και μετά 10' γινόταν η δοκιμασία. Στη δοκιμασία ρινικής πρόκλησης χρησιμοποιήθηκαν δύο διαλύματα ισταμίνης 15 μg και 75 μg, ενώ στη δοκιμασία "ρινοδιαστολής" χορηγήθηκε μία εισπνοή τραμαζολίνης. Μεταβολή κατά 40% από την αρχική τιμή θεωρήθηκε ως θετική απάντηση στη ρινική πρόκληση¹⁵. Οι δοκιμασίες έγιναν σε δύο διαδοχικές ημέρες.

6. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ².

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών νυγμού φαίνονται στον πίνακα 1. Σε 83 παιδιά (57 αγόρια και 26 κορίτσια) βρέθηκαν θετικές δερματικές δοκιμασίες, ενώ στα υπόλοιπα 87 ήσαν αρνητικές (32 αγόρια και 55 κορίτσια). Η διαφορά στη συχνότητα θετικών δοκιμασιών μεταξύ των αγοριών και των κοριτσιών ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$), όπως επίσης και η διαφορά στη συχνότητα των αρνητικών δοκιμασιών.

Η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη ήταν θετική σε 57, ενώ η δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα σε 35 παιδιά. Οι δοκιμασίες ρινικής πρόκλησης με ισταμίνη και “ρινοδιαστολής” με τραμαζολίνη ήταν θετικές σε 149 και 107 παιδιά αντίστοιχα. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών βρογχικής και ρινικής πρόκλησης σε σχέση με τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών.

Η συχνότητα της ρινίτιδας, του άσθματος καθώς και του συνδυασμού άσθματος με ρινίτιδα ανάλογα με το φύλο και το αποτέλεσμα των δερματικών δοκιμασιών φαίνεται στον πίνακα 3.

Εκατόν εννιά παιδιά έπασχαν από ρινίτιδα, 20 από άσθμα και 41 από το συνδυασμό τους (Πίν. 4).

Ο επιπολασμός του άσθματος στο συνολικό πληθυσμό ήταν 5,8% και εκείνος της ρινίτιδας 14,4%. Μόνον το 31% των γονέων των ασθματικών παιδιών γνώριζαν ότι τα παιδιά τους είχαν

Πίνακας 1. Θετικές δερματικές δοκιμασίες (σε 170 εξετασθέντα παιδιά)

Αλλεργιογόνο	Αριθμός θετικών ατόμων
Γύρεις δημητριακών-αγροστωδών	53
Ακάρεα (<i>D. pteronyssinus</i> και <i>farinae</i>)	40
Περδικάκι (<i>parietaria officinalis</i>)	36
Γύρη ελιάς	24
Μύκητες	21
Γύρεις δένδρων	10
Επιθήλια γάτας	8
Γύρεις θάμνων	4
Γύρεις ανθέων	4
Αντιγόνα πούπουλων	2
Επιθήλια σκύλου	1

Πίνακας 2. Δοκιμασίες πρόκλησης και δερματικές δοκιμασίες αλλεργίας

	Δερματική Δοκιμασία		Σύνολο
	Θετική	Αρνητική	
Δοκιμασίες πρόκλησης (θετικές)			
<i>Βρογχικές</i>			
Μεταχολίνη	32	25	57
Κόπωση	21	14	35
<i>Ρινικές</i>			
Ισταμίνη	71	78	149
Τραμαζολίνη	52	55	107

Πίνακας 3. Σχέσεις ρινίτιδας, άσθματος και αλλεργικών δερματικών δοκιμασιών

Φύλο	Δερματική δοκιμασία					
	Θετική (N=83)			Αρνητική (N=87)		
	Άρρεν	Θήλυ	Σύνολο	Άρρεν	Θήλυ	Σύνολο
Κατάσταση						
Ρινίτιδα	34 *	16*	50	20*	39*	59
Άσθμα	8	3	11	4	5	9
Συνδυασμός	15	7	22	8	11	19

* $p < 0,002$

Πίνακας 4. Επιπολασμός ρινίτιδας και άσθματος στον μελετηθέντα πληθυσμό.

Φύλο	Αριθμός (N=170)	%	Άρρεν %	Θήλυ %	Επιπολασμός (N=1042)
Κατάσταση					
Ρινίτιδα	109	64,1	49	51	10,5
Άσθμα	20	11,8	60	40	1,9
Συνδυασμός	41	24,1	56	44	3,9
Σύνολο					
Ρινίτιδα	150				14,4
Άσθμα	61				5,8

άσθμα, ενώ ακόμη λιγότεροι (27%) ήταν ενήμεροι για τη ρινίτιδα των παιδιών τους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ο επιπολασμός του άσθματος στο συνολικό παιδικό πληθυσμό ήταν 5,8%. Η σύγκριση με δεδομένα άλλων χωρών είναι μάλλον χωρίς νόημα, καθώς είναι γνωστή η ευρεία διακύμανση του επιπολασμού του άσθματος στα παιδιά από χώρα σε χώρα, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και κατά την πρόσφατη διεθνή πολυκεντρική μελέτη ISAAC⁴. Στην τελευταία ο επιπολασμός του άσθματος στην Ελλάδα είναι 7,6% στην ηλικία των 6-7 χρόνων και 3,7% στην ηλικία των 13-14 χρόνων. Δυστυχώς η χώρα μας συμμετέχει στην τελευταία αυτή μελέτη με ένα μόνον κέντρο, από την Αθήνα, σε αντίθεση με άλλες δυτικοευρωπαϊκές χώρες που συμμετέχουν με 2 έως 15 ερευνητικά κέντρα. Ο περιορισμός αυτός καθιστά τη σύγκριση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επισφαλής. Σε κάθε περίπτωση φαίνεται ότι τα ευρήματά μας δε διαφέρουν από τα αντίστοιχα ανεπτυγμένων χωρών, όπως οι ΗΠΑ³, όπου τα σχετικά ποσοστά κυμαίνονται μεταξύ 5,8 και 7,2%. Διαφορές από άλλες μελέτες που αφορούν το βορειοελλαδικό χώρο⁶ πιθανότατα οφείλονται σε διαφορετική ερευνητική μεθοδολογία. Σε μελέτη του παιδικού άσθματος στο ν. Κοζάνης που αφορούσε 2.244 παιδιά, η συχνότητά του, ανάλογα με την περιοχή διαμονής των παιδιών, βρέθηκε ότι κυμαινόταν από 5,9 στην Κοζάνη έως 18,2% στην Πτολεμαΐδα¹⁶. Για τη διερεύνηση της συχνότητας του άσθματος χρησιμοποιήθηκαν μόνον ερωτηματολόγια. Αντίθετα, σε μελέτη 10.781 παιδιών από τη Θεσσαλονίκη, το Βόλο, την Πτολεμαΐδα, το Κιλκίς και την Έδεσσα η συχνότητα του άσθματος ήταν 5,7% συνολικά και κυμάνθηκε από 4,2% (στην Έδεσσα) μέχρι 6,2% (στη Θεσσαλονίκη)¹⁷.

Πολλοί ασθενείς που έχουν, κατά τη γνώμη του γιατρού τους, άσθμα αρνούνται ότι πάσχουν. Σε μελέτη που έγινε σε 4 διαφορετικές χώρες μόνον το 50% των ατόμων που κατά τη γνώμη του γιατρού τους έπασχαν από άσθμα το ανέφεραν στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν¹⁸. Από την άλλη πλευρά, όταν χρησιμοποιούνται μόνον ερωτηματολόγια, μπορεί να θεωρηθούν ως ασθματικά άτομα με ασήμαντα κλινικώς συμπτώματα¹⁹. Πόσο αληθινά αντικατοπτρίζεται η πραγματική συχνότητα του άσθματος στα αποτελέσματα οποιασδήποτε μελέτης είναι ένα ενδιαφέρον ερώτημα, ιδίως όταν το ζητούμενο είναι αν αυτή αυξάνεται ή όχι²⁰.

Γεγονός είναι ότι, σύμφωνα με πολλές καλώς σχεδιασμένες μελέτες, ο επιπολασμός του άσθματος αυξάνεται παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες στα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες κατά 5-6% κατ' έτος²¹. Την τάση αυτή δεν επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όταν συγκριθούν με τα αντίστοιχα προηγούμενης έρευνας του Εργαστηρίου μας σε ανάλογο πληθυσμό από την ίδια περιοχή⁵, με τη συχνότητα του άσθματος να ανέρχεται σε 6,2% συνολικά στη Θεσσαλονίκη και 5,6% στη Δυτική Θεσ/νίκη ειδικότερα. Παρομοίως, σε φινλανδική μελέτη σε 11.500 ενήλικες²² δε διαπιστώθηκε αύξηση της συχνότητας του άσθματος από το 1982 έως το 1990. Η παρατηρούμενη παγκόσμια αύξηση του επιπολασμού του άσθματος δεν έχει ακόμη πλήρως εξηγηθεί. Οι κύριοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί είναι οι αλλαγές στις περιβαλλοντικές συνθήκες ζωής (ατμοσφαιρική ρύπανση-περιβαλλοντική και οικιακή) και οι ιογενείς λοιμώξεις λόγω του συχνότερου συγχρωτισμού στους παιδικούς σταθμούς²³. Φαίνεται ότι οι συνθήκες αυτές δεν έχουν μεταβληθεί σημαντικά στις μελετηθείσες περιοχές, γεγονός που πιθανώς εξηγεί τη σταθερότητα του επιπολασμού του άσθματος κατά τα τελευταία έτη.

Ο επιπολασμός της ρινίτιδας δεν έχει μελετηθεί τόσο πλατιά, όσο αυτός του άσθματος. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε να ανέρχεται σε 14,4%. Έχει αναφερθεί ότι η συχνότητα της ρινίτιδας στο γενικό πληθυσμό της χώρας μας κυμαίνεται από 10,1 έως 18,4% στην περιοχή της πρωτεύουσας^{24,25}. Σε παλαιότερη μελέτη του εργαστηρίου μας σε 10.781 παιδιά σε πέντε πόλεις της Βόρειας Ελλάδας η συχνότητα της ρινίτιδας βρέθηκε να κυμαίνεται από 20,8 (στην Έδεσσα) έως 33,4% (στην Πτολεμαΐδα)¹⁷. Σε μελέτη άλλων ερευνητών στην περιοχή της Κοζάνης η συχνότητα της ρινίτιδας ήταν 20% περίπου¹⁶. Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης ISAAC ο επιπολασμός της ρινίτιδας σε παιδιά των σκανδιναβικών και βορειοανατολικών ευρωπαϊκών χωρών ηλικίας 6-7 χρόνων κυμαίνεται από 6,1 έως 25,7%, ενώ στην ηλικία των 13-14 χρόνων από 8,8-45,5% ανάλογα με τη χώρα διαμονής τους²⁶. Φαίνεται ότι η συχνότητα των αλλεργικών διαταραχών αυξάνεται παράλληλα με το επίπεδο ανάπτυξης κάθε χώρας.

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι τα αποτελέσματα των μη ειδικών δοκιμασιών πρόκλησης δε συμβαδίζουν με εκείνα των αλλεργικών δερματικών δοκιμασιών. Είναι γνωστό ότι η αποικική κατάσταση και η βρογχική υπεραντι-

δραστικότητα έχουν διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό. Η ανεύρεση θετικών δερματικών δοκιμασιών δε σημαίνει οπωσδήποτε και παρουσία κλινικής αλλεργικής νόσου ούτε η ύπαρξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας μπορεί να διαχωρίσει με ασφάλεια τα ασθματικά από τα μη ασθματικά παιδιά²⁷. Το υψηλό ποσοστό παιδιών με ρινίτιδα ή άσθμα και αρνητικές δερματικές δοκιμασίες θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε αλλεργία σε αντιγόνα που δεν περιλήφθηκαν στις εφαρμοσθείσες δερματικές δοκιμασίες είτε στην παρουσία ενδογενούς άσθματος ή μη αλλεργικής ρινίτιδας.

Ενδιαφέρον ακόμη είναι το γεγονός ότι μικρό μόνο ποσοστό των γονέων των ασθματικών παιδιών και ακόμη μικρότερο εκείνων με ρινίτιδα ήταν ενήμερο των προβλημάτων υγείας των παιδιών τους. Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές σημαντικές παθήσεις της παιδικής ηλικίας υποδιαγιγνώσκονται και φυσικά υποθεραπεύονται με όλες τις επακόλουθες συνέπειες για την υγεία των παιδιών.

Εν κατακλείδι, ο επιπολασμός του άσθματος και της ρινίτιδας ήταν 5,8 και 14,4% αντιστοίχως μεταξύ των παιδιών που μελετήθηκαν. Τόσο το άσθμα όσο και ο συνδυασμός ρινίτιδας και άσθματος ήταν συχνότερα στα αγόρια απ' ό,τι στα κορίτσια. Η ατοπία (θετικές δερματικές δοκιμασίες) ήταν επίσης συχνότερη στα αγόρια. Σημαντικό ποσοστό παιδιών με θετικές μη ειδικές δοκιμασίες πρόκλησης είχαν αρνητικές δερματικές δοκιμασίες. Θεωρούμε ότι η χρησιμοποίηση, πέραν των ερωτηματολογίων, τόσο της κλινικής εκτίμησης όσο και φυσιολογικών μεθόδων (βρογχικών και ρινικών δοκιμασιών πρόκλησης) για τη διάγνωση του άσθματος και της ρινίτιδας αντικατοπτρίζει πιστότερα τον πραγματικό επιπολασμό τους στον παιδικό πληθυσμό.

ABSTRACT

Sichletidis L, Markou S, Chloros D, Daskalopoulou E, Constantinidis Th, Tsiotsios J. The prevalence of asthma and allergic rhinitis among children of Polichni, Thessaloniki. *Hell Iatr* 2001, 67: 274-279.

The aim of this study was to determine the prevalence of asthma and allergic rhinitis among children of the elementary schools in municipality of Polichni, Thessaloniki. A questionnaire comprising common respiratory symptoms was administered to 1042 school children living in Polichni, an area located 7 kilometers NW of the center of Thessaloniki. From the 291 children who had positive answers

connected with asthma and rhinitis, 121 were excluded after an interview either because they suffered only from atopic dermatitis and drug allergy or because they had normal IgE level. The remaining 170 children were further studied, because they met the criteria for chronic respiratory symptoms. The provocation test with methacholine was positive in 57, the exercise test in 35, the rhinoconstriction test with histamine was positive in 149 and the rhinodilation test in 107, while the skin prick tests were positive in 83 children (53 to grass pollen and cereals, 40 to d. Farinae and d. Pteronyssinus and 36 to Parietaria). One hundred and nine children suffered from rhinitis, 41 from rhinitis plus bronchial asthma, while 20 only from asthma. Only 19 parents (31%) were aware that their children had asthma and 41 (27%) that their children suffered from rhinitis. In conclusion, the prevalence of asthma is 5.8%, while that of rhinitis is 14.4% among children aged 9-12 years in Polichni. Children's rhinitis and asthma are underdiagnosed and undertreated diseases.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001, 344, 30-7.
2. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995, 25: 815-9.
3. MMWR: Forecasted state-specific estimates of self-reported asthma prevalence-United States, 1998. *Morb Mortal Wkly Rep MMWR* 1998, 47: 1022-5.
4. The ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998, 12: 315-35.
5. Σιχλαετίδης Α, Δασκαλοπούλου Ε, Ζιώμας Ι, και συν. Η επίδραση της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών της περιοχής Θεσσαλονίκης. *Πνεύμων* 1993, 6: 280-91.
6. Tsanakas I. Bronchial asthma in children. *Documenta Ci-ba-Geigy* 1996, 3: 2-3.
7. Speight ANP, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Br Med J* 1983, 286: 1253-6.
8. Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978, 118: 1-120.
9. Goren AI, Hellmann S. Prevalence of respiratory symptoms and diseases in schoolchildren living in a polluted and in a low polluted area in Israel. *Environ Res* 1988, 45: 28-37.
10. The Committee on Skin Test Standardization of the Netherlands Society of Allergology. Report on skin test standardization. *Clin Allergy* 1988, 18: 305-10.

11. *Chai H, Farr RS, Froehlich LA et al.* Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975, 56: 323-7.
12. *Godfrey S, Silverman M, Anderson SD.* Problems in interpreting exercise induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1973, 52: 199-209.
13. *Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ.* An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994, 7: 43-9.
14. *Clement PAR.* Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984, 22: 151-5.
15. *Tonnesen P, Mygind N.* Nasal challenge with serotonin and histamine in normal persons. *Allergy* 1985, 40: 350-3.
16. *Ζαρκινός Φ, Τσανάκας Ι, Καρπούζας Ι.* Ρύπανση περιβάλλοντος και παιδικό βρογχικό άσθμα. *Ελλην Ιατρ* 1993, 59 (Suppl): 129.
17. *Σιγλετίδης Α, Δασκαλοπούλου Ε, Τσιότσιος Ι και συν.* Η επίδραση της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών. *Ελλην Ιατρ* 1994, 60: 210-8.
18. *Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, et al.* Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989, 2: 940-5.
19. *Gray EJ, Peat JK, Mellis CM, Harrington J, Woolcock AJ.* Asthma severity and morbidity in a population sample of Sydney schoolchildren: Part I. Prevalence and effect of air pollutants in coastal regions. *Aust N Z J Med* 1994, 24: 168-75.
20. *Samet JM.* Epidemiologic approaches for the identification of asthma. *Chest* 1987, 91: 745S-85S.
21. *Hartert TV, Peebles RS.* Epidemiology of asthma: the year in review. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6: 4-9.
22. *Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M.* Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish twin cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999, 115: 928-36.
23. *Gergen PJ, Wiess KB.* The increasing problem of asthma in the United States *Am Rev Resp Dis* 1992, 146: 862-6.
24. *Γαλατάς ΙΔ.* Εποχική αναπνευστική αλλεργία. Στο Συμπόσιο “Νέες θεραπευτικές κατευθύνσεις στα αλλεργικά νοσήματα”. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών. Αθήνα 1998: 30-50.
25. *Γκάγκα Μ, Ρέππας Χ, Κυριάκου Μ, και συν.* Αυξάνεται η συχνότητα της ρινίτιδας σε ενήλικες ασθματικούς ασθενείς; Στοιχεία από επιδημιολογική μελέτη σε 3330 άτομα. *Ελλην Ιατρ* 1993, 59(Suppl): 91.
26. *Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T et al.* Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998, 12: 432-7.
27. *Boner AL, Martinati LC.* Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997, 7: 40, 3-7.

Αλληλογραφία:

Α. Σιγλετίδης
Κ. Ντηλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sihletidis
3, C. Diehl
546 23 Thessaloniki
Greece

Σύγκριση των επιπέδων της β-ενδορφίνης και του ειδικού ενζύμου ουδέτερης πεπτιδάσης μεταξύ αθλουμένων και μη αθλουμένων

H. Καλλίστρατος

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Μονάδα Εργοφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Ιωάννινα.

Περίληψη. Οι ενδορφίνες εμπλέκονται στον έλεγχο του πόνου και της διάθεσης. Ο οργανισμός των αθλητών για να αντεπεξέλθει στην ένταση (στρες) που προκαλείται από την συστηματική χρόνια αεροβική δραστηριότητα, διεγείρει προσαρμοστικούς μηχανισμούς και μεταβάλλει διάφορες λειτουργικές ή βιοχημικές παραμέτρους. Μέρος αυτού του συστήματος προσαρμογής είναι το ενδογενές οπιοειδές πεπτιδίο, β-ενδορφίνη (β-endorphin) και το ειδικό ένζυμο καταβολισμού της, η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (neutral endopeptidase, NEP, enkephalinase, E.C 3.4.24.11). Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να ελεγχθεί η αλληλεξάρτηση των ουσιών αυτών σε σχέση με την άσκηση, στα πλαίσια των μηχανισμών προσαρμογής στο στρες, που προκαλείται από αυτή. Για το σκοπό αυτό, μετρήσαμε τα επίπεδα των δύο αυτών ουσιών σε δύο ομάδες ατόμων. Η πρώτη ομάδα (N=30, ηλικία: 21,7±3,5 έτη) απαρτιζόταν από αθλητές μεσαίων-μεγάλων αποστάσεων με αυξημένη αερόβια ικανότητα και η δεύτερη (N=30, ηλι-

κία: 22,5±5,4 έτη) από μη αθλητές. Τα επίπεδα της β-ενδορφίνης των αθλητών (52,39±15,9 pg/ml) βρέθηκαν σημαντικά ($p < 0,0001$) υψηλότερα από αυτά των μη αθλητών (34,04±5,9 pg/ml) και στο σύνολο και ανά φύλο. Τα επίπεδα της NEP, δεν είχαν ιδιαίτερη διαφορά μεταξύ αθλούμενων (22,10±4,2 pmol/ml/min) και μη αθλούμενων (21,81±3,7 pmol/ml/min) και στο σύνολο και ανά φύλο. Οι γυναίκες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές NEP και στους αθλητές ($p < 0,008$) και στους μη αθλητές ($p < 0,002$). Τα ευρήματά μας έδειξαν ότι η προσαρμοστική στην αερόβια άσκηση, αύξηση των ενδορφινών οφείλεται προφανώς σε κεντρική διέγερση του συστήματος έκκρισης και ρύθμισης οπιοειδών και όχι σε περιφερικές μεταβολές της δραστηριότητας του ειδικού καταβολικού ενζύμου της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης. Είναι έτσι ενδεικτικό, ότι πιθανώς η NEP δεν εμπλέκεται σε κυκλώματα παλίνδρομης ρύθμισης των επιπέδων των οπιοειδών.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 280-285

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι πολλές φυσικοθεραπευτικές τεχνικές και συσκευές εκμεταλλεύονται την αναλγητική ιδιότητα των ενδορφινών για να ανακουφίσουν τον πάσχοντα. Η κινησιοθεραπεία όταν εφαρμοσθεί με συγκεκριμένο τρόπο πέρα από το καθαρό κινητικό της αποτέλεσμα, πιθανόν να διεγείρει την έκκριση ενδογενών οπιοειδών με επακόλουθο έτσι αναλγητικό αποτέλεσμα. Με σκοπό

να δούμε τρόπους με τους οποίους διεγείρεται η έκκριση ενδορφινών και μάλιστα μακροπρόθεσμα επιλέξαμε αθλητές δρομείς μεγάλων αποστάσεων, όπου η μακρόχρονη αγωνιστική τους προετοιμασία και ενασχόληση στα πλαίσια της προσαρμογής τους στο ασκούμενο στρες πιθανόν θα οδηγούσε τον οργανισμό τους σε μεταβολή των επιπέδων των ενδορφινών. Επόμενο βήμα μας ήταν να δούμε την συμπεριφορά των ενδορφινών και τους

τρόπους με τους οποίους θα μπορούσαμε να αυξάνουμε τα αναληθτικά επίπεδά τους. Ως μοντέλο επιλέχθηκαν δρομείς μεσαίων και μεγάλων αποστάσεων που εφαρμόζουν ένα μακροχρόνιο πρόγραμμα αεροβικής κινητικής δραστηριότητας το οποίο θα μπορούσε με μικρές κατάλληλες τροποποιήσεις να εκτελεσθεί προληπτικά από αγύμναστα άτομα ή θεραπευτικά από πάσχοντα. Η αθλητική σωματική δραστηριότητα, δημιουργεί στον οργανισμό ένα έντονο ερέθισμα (stress), ανάλογο κυρίως με την έντασή και την διάρκειά της. Η αντίδραση και η προσαρμογή του οργανισμού σ' αυτό το στρες επιτυγχάνεται πέραν των λειτουργικών και με βιοχημικές αλλαγές, μέσω ουσιών, οι οποίες μπορούν να επιταχύνουν, να επιβραδύνουν ή και να αναστείλουν μεταβολικές αντιδράσεις ή οργανικές λειτουργίες, ή να αλληλεπιδράσουν με πολλούς και ποικίλους τρόπους μέσα από το πλήθος και την ποικιλία των ειδών τους. Πολλοί συγγραφείς έδωσαν πληροφορίες όσον αφορά την μεταβολή σημαντικών ουσιών ή λειτουργικών παραμέτρων μετά από συστηματική άσκηση¹⁻⁴. Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την μεταβολή και αλληλεπίδραση δύο ουσιών. Της β-ενδορφίνης, ενός ενδογενούς οπιοειδούς πεπτιδίου και του ειδικού καταβολικού της ενζύμου, της ουδέτερης ενδοπεπτιδάση (NEP), μιας Zn^{2+} μεταλλοπρωτεάσης της κυτταρικής επιφάνειας, που ρυθμίζει τις παρακινούμενες από πεπτίδια απαντήσεις σε διάφορους ιστούς και συστήματα, όπως το νευρικό και το ανοσοποιητικό⁵. Η NEP εμπλέκεται στον καταβολισμό των οπιοειδών⁶, αδρανοποιώντας τα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας πάνω στην χρήση των αναστολέων της στον χειρισμό των ενδογενών μηχανισμών ελέγχου του πόνου^{7,8}. Όσον αφορά τις ενδορφίνες, είναι γνωστό ότι αυξάνονται με το οξύ στρες⁹ και με την άσκηση^{10,11}. Για την ανταπόκριση της NEP στην άσκηση, δεν υπάρχουν ιδιαίτερες εργασίες. Δεν έχει επιπλέον ελεγχθεί η συστηματική αλληλεπίδραση NEP-ενδορφινών. Με την παρούσα έρευνα έγινε προσπάθεια να απαντηθεί κατά πόσον οι αθλητές μεσαίων και μεγάλων αποστάσεων προσαρμόζονται στο χρόνιο αερόβιο ασκησιογενές στρες μέσω της αύξησης των ενδορφινών και κατά πόσον η προσαρμοστική αυτή μεταβολή οφείλεται σε κεντρική διέγερση της έκκρισης των ενδορφινών ή/και σε μείωση του καταβολισμού τους στην κυκλοφορία, μέσω μεταβολών της δραστηριότητας του ειδικού καταβολικού τους ενζύμου, της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Άτομα

Για την παρούσα μελέτη, επιλέχθηκαν τριάντα αθλητές (δέκα πέντε άρρενες, δέκα πέντε θήλειες), ηλικίας 17-27ετών ($21,7 \pm 3,5$ έτη) και τριάντα μη αθλητές (15 άρρενες και 15 θήλειες) παρόμοιας ηλικίας ($22,5 \pm 6,4$ έτη). Οι αθλητές ήσαν υγιείς και αθλητικά ενεργοί από διαίτας τουλάχιστον στο στίβο, στις μεσαίες και μεγάλες αποστάσεις. Οι μη αθλητές ήταν υγιείς και αθλητικά ανενεργοί.

2. Συνθήκες πειραματισμού

Τα άτομα της μελέτης ήταν σε στέρηση φαγητού και νερού το πρωινό των εξετάσεων και σε διακοπή συμπληρωμάτων διατροφής ή φαρμάκων τουλάχιστον από τριήμερο. Τα θήλεα άτομα ήταν στην ωοθυλακική φάση του έμμηνου κύκλου τους, δεδομένου ότι οι τιμές της β-ενδορφίνης μεταβάλλονται στις διάφορες φάσεις του κύκλου¹² (Tang, LC et al., 1987). Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν, σε σωματομετρικές μετρήσεις (ύψος, βάρος, δείκτης σωματικού βάρους), σε κλινική εξέταση για τον έλεγχο της γενικής κατάστασης της υγείας τους (συμπληρώθηκε σχετικό έντυπο δελτίο υγείας), και σε εργομετρικό έλεγχο για να αποκλεισθούν όσοι αθλητές δεν είχαν το ζητούμενο καλό επίπεδο φυσικής κατάστασης, καθώς και οι μη ασκούμενοι που είχαν υψηλή φυσική κατάσταση ενδεικτική σωματικής δραστηριότητας.

Πριν τον εργομετρικό έλεγχο δόθηκαν οι κατάλληλες επεξηγήσεις, συμπληρώθηκε ειδικό έντυπο υγείας, και έγινε γραπτή και προφορική ενημέρωση των λόγων διακοπής της εργομετρικής μέτρησης

3. Προκαταρκτικές μετρήσεις της μελέτης

- Σωματομετρικές μετρήσεις: Το βάρος των αθλητών μετρήθηκε σε ζυγό ακριβείας (Electronil, Soehle, West Germany), το πρωί μετά από κένωση και ούρηση. Το ύψος των αθλητών μετρήθηκε σε τυπική συσκευή μέτρησης ύψους. Ο δείκτης σωματικής μάζας (BMI-body mass index) προσδιορίστηκε με τον σχετικό τύπο.
- Εργομετρικός έλεγχος: Με τον εργομετρικό έλεγχο εξετάστηκαν το όριο καρδιακής συχνότητας, η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, η μέγιστη προσφερόμενη ισχύς και βαθμολογήθηκε το επίπεδο φυσικής κατάστασης. Η εργομετρική εξέταση έγινε με κυκλοεργόμετρο (Cat Eye Model EC-1000, Japan).

4. Λήψη των δειγμάτων – διανομή – συλλογή δειγμάτων

Σε όλα τα άτομα της μελέτης έγινε σε συνθήκες νηστείας, πρωινή αιμοληψία και αφαιρέθηκαν άσηπτα 10 ml αίματος με ενδοφλέβια παρακέντηση από την έσω πλευρά του βραχίονα (βασιλική φλέβα), με προσοχή προς αποφυγή αιμόλυσης.

Αυτή η ποσότητα αίματος διαμοιράστηκε όπως φαίνεται παρακάτω και ακολούθως υπέστη αντίστοιχα τις απαραίτητες διεργασίες, ώστε να έχουμε το κατάλληλο παράγωγο αίματος για τις εξετάσεις μας. Για την φυγοκέντρηση χρησιμοποιήθηκε ψυκτική φυγόκεντρος (Biofuge 17RS, Heraeus

SEPARATECH).

1. β-ενδορφίνη (β-endorphin) ορού.

Μετά την θρόμβωση του αίματος τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε ψυκτική φυγόκεντρο και διαχωρίστηκε ο ορός από τα κύτταρα αμέσως.

2. Ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (neutral endopeptidase, 3.4.24.11, enkephalinase) πλάσματος

Τα δείγματα μεταφέρθηκαν σε σωλήνες περιέχοντες αντιπηκτικό ηπαρίνη. Οι σωλήνες φυγοκεντρήθηκαν σε ψυκτική φυγόκεντρο στους 4°C και στα 2100 g για 15 λεπτά. Το υπερκείμενο πλάσμα συλλέχθηκε σε πλαστικά σωληνάκια και αραιώθηκε σε αναλογία 1/30 σε 0,05 HEPES, pH 7,4 ρυθμιστικό διάλυμα (buffer) αμέσως πριν την εκτέλεση της μεθόδου.

5. Μέθοδοι προσδιορισμού των ουσιών

Για τον προσδιορισμό της β-ενδορφίνης, χρησιμοποιήθηκε ανοσοραδιομετρική (IRMA) μέθοδος (Nichols Institute, Diagnostics B.V, San Juan Capistrano, 1995). Η ακρίβεια της ανοσοανάλυσης όσον αφορά τη μεταβλητότητα στον ίδιο προσδιορισμό (intra-assay), υπολογίστηκε από προσδιορισμούς σε κάθε ένα από δύο ορούς ποιοτικού ελέγχου, σε μια ενιαία δοκιμή (n=20). Η μέση τιμή και ο συντελεστής διακύμανσης ήταν αντίστοιχα, 213 pg/ml με 4,1% και 957pg/ml με 4,4%. Η μέθοδος είχε ευαισθησία (sensitivity) της τάξεως των 14 pg/ml. Η ειδικότητα της μεθόδου προσδιορίστηκε μέσω της μέτρησης της σταυρωτής (χιαστί) αντίδρασης (cross-reactivity) πολλών ενώσεων. Έτσι η σταυρωτή αντίδραση όλων των αναλυτών (διαχωρισμένων ουσιών) που εμφανίζονται στη παρακάτω λίστα, αξιολογήθηκε στη μέθοδο της β-ενδορφίνης με τη προσθήκη κάθε ένωσης σε πρότυπα β-ενδορφίνης γνωστής αξίας. Η επί τοις εκατό προκύπτουσα σταυρωτή αντίδραση είναι η ακόλουθη:

Αναλυμένη ουσία (analyte)	Επί τοις εκατό cross reactivity
[Des-Tyr ¹] Ανθρώπινη β-ενδορφίνη	100
[2-Methyl-Ala ²] Ανθρώπινη β-ενδορφίνη	100
[D-Ala ²] Ανθρώπινη β-ενδορφίνη	100
Ανθρώπινη β-λιποτροπίνη	16
Ανθρώπινη γ-λιποτροπίνη	0,007
Ανθρώπινη β-ενδορφίνη 1-27	0,007

Οι υπόλοιπες ουσίες είχαν επί τοις εκατό σταυρωτή αντίδραση μικρότερη του 0,001. Για το προσδιορισμό της ενκεφαλίνας (enkephalinase, Neutral endopeptidase, E.C 3.4.24.11), χρησιμοποιήθηκε φθορισμομετρική μέθοδος (Chem. Pharmacol., 39 N:8, 1353-1356 (1990).

6. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με την χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 8,4. Χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές τεχνικές μετά από έλεγχο και βεβαίωση τη κανονικότητας της κατανομής των τιμών. Για την στατιστική ανάλυση (σύγκριση μέσων τιμών) χρησιμοποιήθηκε το Student's test (T-test, paired και unpaired), για την συσχέτιση (correlation) η τεχνική κατά Pearson και για την ειδικότερη συσχέτιση η γραμμική παλινδρόμηση (regression).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα επίπεδα των β-ενδορφινών των αθλητών (Πίν. 1), βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα από αυτά των μη αθλητών (πληθυσμού) και στα δύο φύλα (Πίν. 2). Τα επίπεδα της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (Πίν. 1) δεν είχαν αξιολογη στατιστική διαφορά (Πίν. 2), μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης. Ο στατιστικός έλεγχος των δύο ομάδων, για τη σύγκριση των μέσων τιμών της β-ενδορφίνης μεταξύ των δύο φύλων, έδειξε σημαντική διαφορά ($P < 0,0001$) υπέρ των ανδρών μόνο στην ομάδα των μη αθλητών. Στα επίπεδα της NEP ο στατιστικός έλεγχος έδειξε σημαντική διαφορά και στις δύο ομάδες υπέρ των θηλέων ατόμων (μη αθλητές: $p < 0,002$, αθλητές: $p < 0,008$). Στην κατά ζεύγη ανάλυση και συσχέτιση (correlation) των μέσων τιμών, τα επίπεδα της β-ενδορφίνης δεν έδειξαν να συσχετίζονται μεταξύ αθλητών και μη αθλητών, ενώ αντίθετα η δραστηριότητα της NEP είχε ισχυρή συσχέτιση ($r = 0,935$, $p < 0,0001$) μεταξύ αθλητών και μη αθλητών.

Ο κατά Pearson στατιστικός έλεγχος συσχέτισης της β-ενδορφίνης και της NEP μεταξύ των δύο

Πίνακας 1. Αποτελέσματα μετρήσεων (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) της β-ενδορφίνης (pg/ml) και της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (pmol/ml/min) σε αθλητές και μη αθλητές

	Σύνολο N = 30	Άρρενες N = 15	Θήλειες N = 15
ENDN	34,04±5,9	38,16±2,4	29,93±5,4
ENDA	52,39±15,9	56,56±16,2	48,23±15,0
NEPN	21,81±3,7	19,87±2,7	23,75±3,9
NEPA	22,10±4,2	20,4±2,7	24,7±4,6

ENDN: ενδορφίνη μη αθλητών, ENDA: ενδορφίνη αθλητών, NEPN: ουδέτερη ενδοπεπτιδάση μη αθλητών, NEPA: ουδέτερη ενδοπεπτιδάση αθλητών

Πίνακας 2. Διαφορά (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) και σημαντικότητα (p) της διαφοράς των επιπέδων της β-ενδορφίνης (pg/ml) και της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (pmol/ml/min) μεταξύ των αθλητών και μη αθλητών

	Σύνολο N = 30	Άρρενες N = 15	Θήλειες N = 15
ENDN	34,04±5,9	38,16±2,4	29,93±5,4
ENDA	52,39±15,9	56,56±16,2	48,23±15,0
NEPN	21,81±3,7	19,87±2,7	23,75±3,9
NEPA	22,10±4,2	20,4±2,7	24,7±4,6

MT: μέση τιμή, TA: τυπική απόκλιση, ENDN: ενδορφίνη μη αθλητών, ENDA: ενδορφίνη αθλητών, NEPN: ουδέτερη ενδοπεπτιδάση μη αθλητών, NEPA: ουδέτερη ενδοπεπτιδάση αθλητών

ομάδων, έδειξε μη σημαντική, ασθενή αρνητική συσχέτιση της β-ενδορφίνης με την NEP και στις δύο ομάδες, αθλητών και μη.

Η ενδορφίνη των μη αθλούμενων συσχετίστηκε ισχυρά με το φύλο ($r = -0,712$, $P < 0,0001$), το βάρος ($r = 0,756$, $p < 0,0001$), το ύψος ($r = 0,799$, $p < 0,0001$), και μέτρια με το δείκτη σωματικής μάζας ($r = 0,588$, $p < 0,006$) και με το μέγιστο όριο παλμών ($r = 0,599$, $p < 0,018$). Η ενδορφίνη των αθλούμενων έδειξε μεσαίου βαθμού συσχέτιση με το βάρος ($r = 0,486$, $p < 0,030$) και τον δείκτη σωματικής μάζας ($r = 0,453$, $p < 0,045$). Η NEP των μη αθλούμενων συσχετίστηκε ισχυρά με τη NEP των αθλούμενων ($r = 0,935$, $p < 0,0001$), μέτρια με το φύλο ($r = 0,540$, $p < 0,002$), μέτρια αρνητικά με το βάρος ($r = -0,448$, $p < 0,048$) και το ύψος ($r = -0,440$, $p < 0,052$). Η NEP των αθλούμενων έδειξε μέτριο βαθμό συσχέτισης με το φύλο ($r = 0,477$, $P < 0,008$). Το βάρος συσχετίστηκε ισχυρά με την ενδορφίνη των μη αθλούμενων ($r = 0,756$, $p < 0,0001$), μέτρια με την ενδορφίνη των αθλούμενων ($r = 0,486$, $p < 0,030$) και μέτρια αρνητικά με τη NEP των μη αθλούμενων.

Δευτερευόντως και αναμενόμενα συσχετίστηκαν αρνητικά το βάρος, το ύψος και ο δείκτης σωματικής μάζας με το φύλο, όπως αρνητικά και το μέγιστο όριο παλμών με την ηλικία. Το βάρος και το φύλο σχετίστηκαν με την μέγιστη ικανότητα παραγωγής έργου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την έρευνα αυτή προέκυψαν ενδείξεις ότι η χρόνια αεροβική σωματοκινητική δραστηριότητα που εκτελείται για την προετοιμασία των αθλητών μέσω και μεγάλων αποστάσεων προκαλεί, όπως και σε άλλες κατηγορίες αθλητών^{13,15} αυξημένα επίπεδα ενδορφινών σε σύγκριση με μη ασκούμενους συγκρίσιμης ηλικίας και φύλου. Οι μεγαλύτερες τιμές ενδορφινών στους άνδρες συμφωνούν και με άλλες εργασίες¹⁶.

Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η προσαρμοστική στην αερόβια άσκηση αύξηση των ενδορφινών μπορεί να σχολιασθεί ποικιλόμορφα, καθώς αυτές εμπλέκονται σε μια σειρά ερεθισμάτων με κυριότερο το στρες. Τα αυξημένα επίπεδα ενδορφινών στους αθλητές πιθανώς να εξυπηρετούν λειτουργίες προσαρμογής του κυκλοφορικού συστήματός τους, στο στρες της άσκησης. Ερευνητικές εργασίες συνδέουν τις ενδορφίνες με την συστατικότητα του μυοκαρδίου, όπου σε μικρές συγκεντρώσεις ασκούν θετική ινότροπη δράση, ενώ σε

μεγάλες περιορίζουν την καρδιακή απόδοση (αρνητική ινότροπη δράση)¹⁷⁻¹⁹, ενώ άλλες δείχνουν ότι οι ενδορφίνες επηρεάζουν την καρδιακή συχνότητα με κεντρικούς μηχανισμούς, μέσω διέγερσης του συμπαθητικού και αναστολής του παρασυμπαθητικού²⁰⁻²². Ταυτόχρονα εμπλέκονται ως γνωστόν στη βελτίωση των επιπέδων αναλγησίας και πιθανώς της ανοσίας μέσω της σχέσης τους με το ανοσολογικό σύστημα²³ και της θετικής δράσης τους στη προφύλαξη των φυσικών φονικών κυττάρων (NK)²⁴. Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου στην έρευνά μας δεν έδειξε να συσχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων ενδορφινών, συμφωνώντας με εργασία των CoIfarb et al²⁵. Το παραπάνω είναι ενδεικτικό ότι το αποτέλεσμα της χρόνιας αεροβικής κινητικής δραστηριότητας δεν εξαρτάται άμεσα από το επίπεδο φυσικής κατάστασης του ασκούμενου και συνεπώς μπορεί να επιτευχθεί και σε άτομα χαμηλής φυσικής κατάστασης όπως είναι αυτά που καταφεύγουν στην φυσικοθεραπεία ή στην ιατρική άσκηση. Είναι ακόμη γνωστό ότι τα επίπεδα ενδορφινών αυξάνονται ανάλογα με την ασκησιογενή οξεία επιβάρυνση τόσο σε αθλούμενους όσο και μη αθλούμενους που υποβάλλονται στην εκτέλεση ανάλογων πρωτοκόλλων και ότι συνήθως οι αθλούμενοι απαντούν σε οξείες επιβαρύνσεις με υψηλότερα επίπεδα ενδορφινών από τους μη αθλούμενους²⁶⁻²⁷. Οι αθλητές της μελέτης μας είχαν μακροχρόνια (πάνω από δύο έτη) αερόβια δραστηριότητα (άσκηση). Είναι επίσης γνωστό ότι τα περιφερικά επίπεδα των ενδορφινών ρυθμίζονται κυρίως μέσω του άξονα υποθάλαμος (προ-οπιομελανινοκορτίνη) – υπόφυσης (μελανινοκορτίνη, ACTH)²⁸⁻²⁹. Στην βιβλιογραφία όμως δεν υπάρχουν μελέτες κατά πόσον στην ρύθμιση των επιπέδων των ενδορφινών στην περιφέρεια, μετέχει και σε ποιο βαθμό η δραστηριότητα του ειδικού καταβολικού τους ενζύμου, ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP). Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι η δραστηριότητα της NEP δεν διαφέρει μεταξύ αερόβια ασκούμενων με αυξημένα επίπεδα β-ενδορφινών και μη ασκούμενων με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα. Ακόμη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ενδορφινών και της δραστηριότητας της NEP, σε καμία από τις ομάδες της μελέτης ($p < 0,28$ και $p < 0,43$). Τα παραπάνω είναι ενδεικτικά του ότι η αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφινών σε χρόνια αεροβική άσκηση (αθλητές μεσαίων και μεγάλων αποστάσεων) γίνεται χωρίς την συμμετοχή της NEP,

και επομένως πιθανώς η NEP δεν μετέχει σε κυκλώματα αρνητικής ανατροφοδότησης που ελέγχουν τα αιματικά επίπεδα των ενδορφινών. Έτσι τα αυξημένα επίπεδα β-ενδορφινών που διαπιστώθηκαν στην ομάδα αυτή των αθλητών φαίνεται ότι οφείλονται κυρίως στους προαναφερθέντες κεντρικούς μηχανισμούς διέγερσης του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης και όχι σε μείωση του καταβολισμού των ενδορφινών στη συστηματική κυκλοφορία από την αύξηση της δραστηριότητας της NEP.

Συμπερασματικά διαπιστώνεται ότι η χρόνια αεροβική δραστηριότητα που αφορά αθλητικές, ιατρικές και φυσιοθεραπευτικές πρακτικές, συντελεί σε σημαντική αύξηση των επιπέδων των περιφερικών ενδορφινών, μέσω κυρίως κεντρικών μηχανισμών διέγερσης της παραγωγής τους και όχι μέσω ρυθμίσεων της δραστηριότητας του ειδικού καταβολικού τους ενζύμου. Τα αποτελέσματα εφαρμογής ενός κατάλληλα τροποποιημένου πρωτοκόλλου χρόνιας αεροβικής άσκησης, που θα χρησιμοποιείται από φυσιοθεραπευτές καθηγητές Φυσικής Αγωγής και ιατρούς, στα επίπεδα των ενδορφινών μελετώνται από το εργαστήριό μας.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ ιδιαίτερα το Διευθυντή του Τμήματος Αναπληρωτή Καθηγητή Κο Ευαγγέλου Άγγελου, για την αμέριστη βοήθειά του στη πραγματοποίηση και συνέχιση αυτής της έρευνας.

ABSTRACT

Kallistratos E. Comparison between the levels of β-endorphin and its specific enzyme neutral endopeptidase in trained and untrained subjects. *Hell Iatr* 2001, 67: 280-285.

In the present study, we have investigated whether long lasting aerobic exercise increases the peripheral levels of β-endorphins, as well as whether their specific enzyme neutral endopeptidase (NEP) is implicated in the control of β-endorphin's levels. Blood levels of β-endorphin and NEP activity were thus estimated in thirty long distance runners (15 males and 15 females; Mean ± Standard Deviation: 21.7 ± 3.5 years) as well as in thirty (Mean ± Standard Deviation: 22.5 ± 5.4 years) not trained athletes (control group). Results revealed that athletes had significantly higher plasma endorphin levels than healthy untrained volunteers (β-endorphin in athletes: 52.39 ± 15.9 pg/ml, β-endorphin in volunteers: 34.04 ± 5.9

pg/ml, $p < 0.0001$), whereas no differences were observed in the serum activity of NEP between the two groups (NEP in athletes: 22.10 ± 4.2 pmol/ml/min, NEP in volunteers: 21.81 ± 3.7 pmol/ml/min, $p < 0.294$). The above results indicate that: a) long lasting aerobic training increases the peripheral endorphins' levels, b) this increase is probably correlated with the CNS function, c) NEP activity did not participate in the control of β-endorphins' levels.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hong CZ, Lien IN. Metabolic effects of exhaustive training of athletes. *Arch Phys Med Rehabil* 1984, 65(7): 362-5.
2. Appenzeller O. The autonomic nervous system and fatigue. *Funct Neurol* 1987, 2(4): 473-85.
3. Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23(12): 1338-48.
4. Brenner IK, Thomas S, Shephard RJ. Autonomic regulation of the circulation during exercise and heat exposure. Inferences from heart rate variability. *Sports Med* 1998, 26(2): 85-99.
5. Kioussi C, Mamlaki A, Jessen K, Mirsky R, Hersh LB, Matsas R. Expression of endopeptidase-24.11 (common acute lymphoblastic leukaemia antigen CD10) in the sciatic nerve of the adult rat after lesion and during regeneration. Department of Biochemistry, Hellenic Pasteur Institute, Athens, Greece. *Eur-J-Neurosci*. 1995, 7(5): 951-61.
6. Vadalouka A, Kalfakakou V, Galani A. Zn metallopeptidase levels during anaesthesia procedures and pain management. In: Van Zundert A, ed. Highlights in regional Anaesthesia and pain Therapy IV. Permyer Publ. Edit A. Van Zundert, 1995: 67-9.
7. Roques BP, Beaumont A. Neutral endopeptidase-24.11 inhibitors: from analgesics to antihypertensives? *Trends Pharmacol-Sci*. 1990, 11(6): 245-9.
8. Li ZW, Bijl WA, van Nispen JW, Brendel K, Davis TP. Neuropeptide processing in regional brain slices: effect of conformation and sequence. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 253(2): 851-7.
9. Zimmerman RS, Frohlich ED. Stress and hypertension *J Hypertens Suppl (ENGLAND)* 1990, 8(4): S103-7.
10. Mahler DA, Cunningham LN, Skrinar GS, Kraemer WJ, Colice GL. Beta-endorphin activity and hypercapnic ventilatory responsiveness after marathon running. *J Appl Physiol* 1989, 66(5): 2431-6.
11. Kraemer RR, Blair S, Kraemer GR, Castracane VD. Effects of treadmill running on plasma beta-endorphin, corticotropin, and cortisol levels in male and female 10K runners. *Eur-J-Appl-Physiol*. 1989, 58(8): 845-51.
12. Tang LC, Chan SY, Tang GW, Ma HK. Serum immunoreactive beta-endorphin in the human ovulatory cycle. *Int J Fertil* 1987; 32(2): 149-51.
13. McCubbin JA, Cheung R, Montgomery TB, Bulbulian R,

- Wilson JF.* Aerobic fitness and opioidergic inhibition of cardiovascular stress reactivity. *Psychophysiology*. 1992, 29(6): 687-97.
14. *Schwarz L, Kindermann W.* Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. *Eur-J-Appl-Physiol*. 1990, 61(3-4): 165-71
15. *Kraemer WJ, Fry AC, Warren BJ, et al.* Acute hormonal responses in elite junior weightlifters. *Int-J-Sports-Med*. 1992, 13(2): 103-9.
16. *Gambert SR, Garthwaite TL, Pontzer CH, et al.* Running elevates plasma beta-endorphin immunoreactivity and ACTH in untrained human subjects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981, 168(1): 1-4
17. *Mentz P, Neubert K, Hoffmann S, Liebmann C, Barth A.* Effects of beta-casomorphin in isolated heart preparations. *Pharmazie* 1988, 43(4): 271-3.
18. *Tuggle DW, Horton JW.* Cardiocirculatory effects of physiological doses of beta-endorphin. *Circ Shock* 1986, 18(3): 215-25.
19. *McIntosh TK, Palter M, Grasberger R, et al.* Endorphins in primate hemorrhagic shock: beneficial action of opiate antagonists. *J Surg (US)* 1986, 40(3): 265-75.
20. *Fontana F, Bernardi P, Merlo Pich E, et al.* Opioid peptides in response to mental stress in asymptomatic dilated cardiomyopathy. *Peptides* 1998, 19(7): 1147-53.
21. *Moss IR, Scarpelli EM.* beta-Endorphin central depression of respiration and circulation. *J Appl Physiol* 1981, 50(5): 1011-6.
22. *Sander GE, Giles TD, Kastin AJ, Quiroz AC, Kaneish A, Coy DH.* Cardiopulmonary pharmacology of enkephalins in the conscious dog. *Peptides* 1981, 2(4): 403-7.
23. *Mozzanica N, Finzi AF, Foppa S, Vignati G, Villa ML.* Association between circadian rhythms of endogenous hypothalamic opioid peptides and of natural killer cell activity. *Int J Immunopharmacol* 1991, 13(2-3): 317-21.
24. *Gatti G, Masera RG, Pallavicini L, et al.* Interplay in vitro between ACTH, beta-endorphin, and glucocorticoids in the modulation of spontaneous and lymphokine-inducible human natural killer (NK) cell activity. *Brain Behav Immun (UNITED STATES)* 1993, 7(1): 16-28.
25. *Goldfarb AH, Hatfield BD, Sforzo GA, Flynn MG.* Serum B-endorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. *Med. Sci. Sports Exerc* 1987: 78-82.
26. *Perna GP, Stanislaio M, De-Rito V, Salvatori MP., Ficola U, Dicembrino F, Petti PP, Fanelli R, Loperfido F.* Increase of plasma levels of beta-endorphin during maximum bicycle ergometry effort in sedentary and trained subjects. *G-Ital-Cardiol*. 1990, 20(1): 24-8.
27. *Farrell PA, Kjaer M, Bach FW, Galbo H.* Beta endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiol. Scand* 1987, 130: 619-25.
28. *De, Koning HP, Jenks BG, Scheenen WJ, Balm PH, Roubos EW.* Analysis of autofeedback mechanisms in the secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides by melanotrope cells of *Xenopus laevis*. *Gen Comp Endocrinol* 1992, 87(3): 394-401.
29. *Boscaro M, Paoletta A, Giacomazzi P, Fallo F, Sonino N.* Inhibition of pituitary beta-endorphin by ACTH and glucocorticoids. *Neuroendocrinology* 1990, 51(5): 561-4.

Αλληλογραφία:

Η. Καλλίστρατος
Ρήγα Φεραίου 154
Συκιές 566 26
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Η. Kallistratos
154 R. Feraiou
Sikies 566 26
Thessaloniki
Greece

Τραυματική ρήξη διαφράγματος

I. Ευαγγέλου, I. Γκουλιμάρης, E. Χριστοφορίδης, Σ. Καλφάδης, Σ. Αγγελόπουλος, I. Κανέλλος, Δ. Μπότσιος, I. Δαδούκης

Δ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου» Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η τραυματική ρήξη του διαφράγματος είναι σχετικά σπάνια κάκωση, η συχνότητα της οποίας όμως αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της αύξησης του αριθμού των τροχαίων ατυχημάτων. Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει. Η διάγνωση, ιδιαίτερα σε πολυτραυματίες ασθενείς, είναι δύσκολη. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση της εμπειρίας μας από την αντιμετώπιση 10 ασθενών με τραυματική ρήξη του διαφράγματος, που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας κατά την περίοδο 1991-1999. Επρόκειτο για 7 άνδρες και 3 γυναίκες ηλικίας 26 έως 68 ετών. Σε 8 ασθενείς με κλειστή κάκωση της κοιλίας η ρήξη αφορούσε το αριστερό ημιδιάφραγμα και σε 2 ασθενείς με ανοικτή κάκωση της κοιλίας το δεξιό ημιδιάφραγμα. Σε 7 ασθενείς η κάκωση ήταν πρόσφατη (μέχρι 48 ώ-

ρες) και στους υπόλοιπους 3 παραμελημένη. Προεγχειρητικά η διάγνωση τέθηκε μόνο στους 4 από τους 7 ασθενείς με πρόσφατη ρήξη και σε όλους τους ασθενείς με παραμελημένη ρήξη. Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με συρραφή του διαφράγματος με μη απορροφήσιμα ράμματα σε δύο στρώματα. Η μετεγχειρητική πορεία των ασθενών ήταν ομαλή χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές. Συμπεραίνουμε ότι ο χειρουργός πρέπει να έχει πάντα κατά νου την πιθανότητα κάκωσης του διαφράγματος ιδιαίτερα σε πολυτραυματίες. Η σωστή αξιολόγηση της κλινικής εικόνας και η ορθή διάγνωση θα βοηθήσουν στην έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 286-290

Η τραυματική ρήξη του διαφράγματος αποτελεί μία πολύ σοβαρή κάκωση, καλά γνωστή στους χειρουργούς, η οποία φαίνεται ότι συμβαίνει ολοένα και συχνότερα λόγω κυρίως της αύξησης των τροχαίων ατυχημάτων και της βίας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για κλειστή κάκωση από αμβλύ τραύμα της θωρακοκοιλιακής περιοχής και σπανιότερα για ανοικτή κάκωση από νήσσον όργανο ή πυροβόλο όπλο.

Η συχνότητα της τραυματικής ρήξης του διαφράγματος σε πολυτραυματίες ασθενείς κυμαίνεται από 0,8-5% και συχνά διαφεύγει της προσοχής κατά την αρχική φάση εκτίμησης του ασθενή, επειδή οι συνυπάρχουσες βλάβες απορροφούν και προσηλώνουν εκεί την διαγνωστική σκέψη του ιατρού. Ασφαλώς όμως το γεγονός αυτό θέτει αφ' ενός μεν

σε άμεσο κίνδυνο την ζωή των ασθενών αφ' ετέρου δε δοκιμάζει σε μεγάλο βαθμό τις δυνατότητες και ικανότητες των θεραπόντων ιατρών¹.

Πολλοί συγγραφείς έχουν κατά καιρούς ασχοληθεί συστηματικά με την παθογένεια, ταξινόμηση, διάγνωση και θεραπεία της προαναφερόμενης κάκωσης²⁻⁵. Τα τελευταία χρόνια λόγω κυρίως της προόδου της λαπαροσκοπικής χειρουργικής αναζωπυρώθηκε και πάλι το ενδιαφέρον των χειρουργών γιατί όπως προκύπτει από την πληθώρα των σχετικών επιστημονικών ανακοινώσεων, στο άμεσο μέλλον, τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπεία της τραυματικής ρήξης του διαφράγματος θα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υλικοτεχνική υποδομή και την εμπειρία των ιατρών στην ενδοσκοπική χειρουργική^{6,7}.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά την χρονική περίοδο 1991-1999 νοσηλεύτηκαν στην Δ' χειρουργική κλινική του Α.Π.Θ. 10 ασθενείς με τραυματική ρήξη διαφράγματος. Επρόκειτο για 7 άνδρες και 3 γυναίκες ηλικίας 29-68 ετών. Σε 8 περιπτώσεις η ρήξη του διαφράγματος ήταν αποτέλεσμα κλειστής κάκωσης της κοιλίας και αφορούσε το αριστερό ημιδιάφραγμα. Στις υπόλοιπες 2 περιπτώσεις η κάκωση ήταν ανοικτή και αφορούσε το δεξιό ημιδιάφραγμα.

Η αιτία της κλειστής κάκωσης σε 7 ασθενείς ήταν τροχαιού ατύχημα και σε 1 ασθενή η πτώση από ύψος. Στον πρώτο ασθενή με ανοικτή κάκωση η ρήξη προκλήθηκε από μαχαίρι και στον δεύτερο ιατρογενώς κατά την τοποθέτηση θωρακικής παροχέτευσης.

Η διάγνωση σε 4 ασθενείς έγινε αμέσως μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και στηρίχτηκε κυρίως στην κλινική εικόνα και στις παρακλινικές εξετάσεις, ιδίως στην αξονική τομογραφία. Σε 3 ασθενείς η κάκωση διαγνώθηκε διεγχειρητικά κατά την διενέργεια ερευνητικής λαπαροτομίας λόγω κάκωσης άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων. Στους υπόλοιπους 3 ασθενείς η διάγνωση τέθηκε καθυστερημένα μετά 3 μήνες, 7 έτη και 13 έτη αντίστοιχα, επρόκειτο δηλαδή για παραμελημένα περιστατικά που προσήλθαν στην κλινική μας για χειρουργική αντιμετώπιση. Επτά ασθενείς ήταν πολυτραυματίες και διακομίστηκαν στο νοσοκομείο σε βαριά γενική κατάσταση. Οι συνοδές βλάβες των ασθενών αυτών αναφέρονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνοδές βλάβες

Βλάβη	Ασθενείς
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση	7
Κατάγματα πλευρών	5
Κατάγματα κορμού - άκρων	4
Ρήξη ήπατος	3
Ρήξη σπληνός	2
Οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα	3
Ρήξη μεσεντερίου	1

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αντιμετώπιση των 7 ασθενών με την πρόσφατη ρήξη έγινε με διακοιλιακή προσπέλαση για καλύτερη αντιμετώπιση και των συνοδών κακώσεων. Οι δύο ανοικτές κακώσεις που αφορούσαν το δεξιό ημιδιάφραγμα ήταν μικρές και αντιμετωπίστηκαν με απλή συρραφή με μη απορροφήσιμα ράμματα. Οι 5 κακώσεις του αριστερού ημιδιαφράγματος ήταν μεγάλες και αφορούσαν κυρίως το τενόντιο κέντρο. Προσπίπτοντα όργανα κατά σειράν συχνότητας ήταν ο στόμαχος σε 6 περιπτώσεις, το παχύ έντερο σε 3 περιπτώσεις, το λεπτό έντερο σε 2 περιπτώσεις και τέλος ο σπλήνας σε 2 περιπτώσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις έγινε ανάταξη των προσιπτόντων οργάνων από την θωρακική στην περιτοναϊκή κοιλότητα και ακολούθησε συρραφή του διαφράγματος σε δύο στρώματα (απλή και συνεχή ραφή) με μη απορροφήσιμα ράμματα.

Οι 3 ασθενείς με παραμελημένη ρήξη αντιμετωπίστηκαν με διαθωρακική προσπέλαση. Η ανάταξη των προσιπτόντων οργάνων στις δύο περιπτώσεις ήταν εργώδης λόγω πολλαπλών συμφύσεων. Η συρραφή του χάσματος έγινε και πάλι σε δύο στρώματα με μη απορροφήσιμα ράμματα.

Η μετεγχειρητική πορεία των ασθενών μας ήταν ομαλή χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές και βγήκαν όλοι από την κλινική σε πολύ καλή κατάσταση. Συνοπτικά τα αποτελέσματά μας αναφέρονται στον πίνακα 2.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρώτη περιγραφή ρήξης του διαφράγματος έγινε το 1541 από τον Sennertus, ο οποίος κατά την διάρκεια νεκροτομής σε άνδρα που είχε υποστεί

Πίνακας 2. Αποτελέσματα αντιμετώπισης τραυματικής ρήξης διαφράγματος

Φύλο	Ηλικία	Εντόπιση	Προσπέλαση	Θεραπεία	Έκβαση
Άρρεν	50	Αριστερά	Διακοιλιακή	Συρραφή	Καλή
Θήλυ	57	Αριστερά	Διακοιλιακή	Συρραφή	Καλή
Άρρεν	38	Αριστερά	Διακοιλιακή	Συρραφή	Καλή
Άρρεν	43	Αριστερά	Διακοιλιακή	Συρραφή	Καλή
Θήλυ	62	Αριστερά	Διακοιλιακή	Συρραφή	Καλή
Άρρεν	34	Δεξιά	Διακοιλιακή	Συρραφή	Καλή
Άρρεν	68	Δεξιά	Διακοιλιακή	Συρραφή	Καλή
Άρρεν	67	Αριστερά	Διαθωρακική	Συρραφή	Καλή
Θήλυ	65	Αριστερά	Διαθωρακική	Συρραφή	Καλή
Άρρεν	26	Αριστερά	Διαθωρακική	Συρραφή	Καλή

τραυματισμό με νύσσον όργανο βρήκε τον στόμαχο μέσα στο αριστερό ημιθώρακιο⁸. Όμως η πρώτη διάγνωση σε ζώντα ασθενή έγινε το 1853 από τον Bowditch⁹. Η πρώτη επιτυχής χειρουργική αντιμετώπιση ανοικτής ρήξης διαφράγματος έγινε το 1886 από τον Ricoffi και κλειστής το 1899 από τον Walker^{10,11}.

Παλαιότερα η τραυματική ρήξη του διαφράγματος θεωρείτο σπάνια, σήμερα όμως η συχνότητά της αυξήθηκε κυρίως λόγω της αύξησης των τροχαίων ατυχημάτων αλλά ίσως και λόγω της ευκολότερης διάγνωσής της.

Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της ρήξης του διαφράγματος είναι τα τροχαία ατυχήματα (93%). Το αριστερό ημιδιάφραγμα ρήγνυται πολύ συχνότερα (85-90%) ενώ το δεξιό σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (5-10%) λόγω της προστατευτικής δράσης του ήπατος¹². Η ρήξη αφορά συνήθως την τενοντώδη μοίρα, μπορεί να είναι τέλεια ή ατελής, απλή ή διπλή και ακόμη σπανιότερα να αφορά και τα δύο ημιδιαφράγματα. Οι συνοδές κακώσεις είναι πολύ συχνές και αφορούν κυρίως ενδοκοιλιακά όργανα (51%), κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (35%) και κατάγματα μακρών οστών (45%).

Στον παθογενετικό μηχανισμό της κλειστής ρήξης του διαφράγματος πολύ μεγάλο ρόλο διαδραματίζει η δύναμη που θα ασκηθεί στο θωρακικό και κοιλιακό τοίχωμα που πρέπει να είναι μεγάλη και να δράσει ταχέως και σε ευρεία επιφάνεια. Έχει υπολογιστεί ότι η δύναμη αυτή πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mmHg³. Οι παράγοντες που ευνοούν την κλειστή ρήξη διαφράγματος είναι:

1. η στιγμιαία μεταβολή του σχήματος του θώρακος
2. η απότομη μεταβολή της διαφοράς των πιέσεων μεταξύ θωρακικής και περιτοναϊκής κοιλότητας
3. η εισπνευστική θέση του διαφράγματος και
4. η πληρότητα σε περιεχόμενο του πεπτικού σωλήνα.

Η τραυματική ρήξη του διαφράγματος ακολουθείται συχνά από άμεση είσοδο ενδοκοιλιακών σπλάχνων στη θωρακική κοιλότητα, άλλοτε όμως πολύ αργότερα ακόμη και μετά παρέλευση ετών. Η πρόπτωση των σπλάχνων στη θωρακική κοιλότητα εμποδίζει την έκπτυξη του πνεύμονα με αποτέλεσμα την μείωση της ανταλλαγής των αερίων, πιέζει και απωθεί το μεσοθώρακιο προς την αντίθετη πλευρά και μειώνεται έτσι η φλεβική επαναφορά αίματος από κάμψη των κοίλων φλεβών ενώ παράλληλα παρατηρείται ένα είδος παράδοξης κι-

νητικότητας του διαφράγματος. Οι παθοφυσιολογικοί αυτοί μηχανισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια θέτοντας σε άμεσο κίνδυνο την ζωή του ασθενή.

Η κλινική εικόνα της ρήξης του διαφράγματος χαρακτηρίζεται από έντονο άλγος στο πάσχον ημιθώρακιο, δύσπνοια, ταχυκαρδία και σε σοβαρότερες περιπτώσεις κνάνωση και καταπληξία. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι επί πολυτραυματιών ασθενών, η κλινική εικόνα δεν είναι πάντοτε σαφής λόγω συνύπαρξης και άλλων σοβαρών κακώσεων. Έτσι τα κλινικά συμπτώματα της ρήξης είναι δυνατόν να λείπουν τελείως ή να επικαλύπτονται, με άμεση συνέπεια η διάγνωση της ρήξης συχνά να διαφεύγει. Ο Arnonoff αναφέρει ότι κατά την κλινική εξέταση 161 περιπτώσεων η ρήξη του διαφράγματος δεν έγινε αντιληπτή σε ποσοστό 55% των κλειστών κακώσεων και 44% των ανοικτών κακώσεων¹³. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι γενικώς το 10-20% των περιπτώσεων τραυματικής ρήξης του διαφράγματος διαφεύγει της προσοχής των θεραπόντων ιατρών κατά την εισαγωγή του ασθενή¹⁴. Στην κλινική μας σε 7 ασθενείς (70%) η διάγνωση τέθηκε προεγχειρητικά και σε 3 (30%) διεγχειρητικά κατά τη διάρκεια ερευνητικής λαπαροτομίας.

Η έγκαιρη διάγνωση της τραυματικής ρήξης του διαφράγματος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσεκτική αξιολόγηση των κλινικών ευρημάτων και παρακλινικών εξετάσεων. Το πρώτο σημαντικό βήμα όπως άλλωστε σε κάθε πάθηση είναι η λήψη λεπτομερούς ιστορικού. Το επόμενο βήμα πρέπει να είναι η προσεκτική κλινική εξέταση ενώ πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος των παρακλινικών εξετάσεων. Η απλή ακτινογραφία θώρακος μπορεί σε ποσοστό περίπου 70% να θέσει από μόνη της τη διάγνωση. Το υπερηχογράφημα θώρακος – κοιλίας μπορεί να θέσει τη διάγνωση σε ποσοστό περίπου 80%¹⁵. Η αξονική τομογραφία θώρακος – κοιλίας θεωρείται σήμερα σαν η μέθοδος εκλογής της οποίας η ειδικότητα και ευαισθησία πλησιάζει το 100%. Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος της λαπαροσκοπικής χειρουργικής προσφέρει νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες οι οποίες όμως δυστυχώς ακόμη εφαρμόζονται μόνο σε οργανωμένα κέντρα γιατί απαιτούν κατάλληλη υλικοτεχνική υποδομή και εξειδικευμένο προσωπικό¹⁶.

Η διαφορική διάγνωση της τραυματικής ρήξης του διαφράγματος πρέπει να γίνει κυρίως από:

1. υψηλή θέση του διαφράγματος

2. κάκωση φρενικού νεύρου
3. πνευμονική ατελεκτασία
4. εντοπισμένο πνευμοθώρακα
5. γαστρική διάταση
6. όγκους μεσοθωρακίου

Οι κυριότερες επιπλοκές της τραυματικής ρήξης του διαφράγματος είναι η οξεία καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια και η περιόφιξη των προσιπτόντων σπλάχνων. Η μεν πρώτη είναι συχνότερη σε μεγάλες ρήξεις λόγω των πιεστικών φαινομένων που προκαλεί ο μεγάλος όγκος των προσιπτόντων σπλάχνων, η δε δεύτερη συμβαίνει συχνότερα όταν η ρήξη είναι μικρή. Άλλη σοβαρή επιπλοκή είναι η αιμορραγία η οποία όταν είναι αθρόα μπορεί να οδηγήσει σε υποογκαιμική καταπληξία. Σπάνια τέλος επιπλοκή θεωρείται η ρήξη του περικαρδίου.

Η θεραπεία της τραυματικής διαφραγματοκήλης είναι χειρουργική. Η εγχείρηση ενδείκνυται αμέσως μετά την σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενή και αφού πρώτα αντιμετωπισθούν τυχόν άλλες συνυπάρχουσες κακώσεις που θέτουν σε άμεσο κίνδυνο την ζωή του. Οι περισσότεροι χειρουργοί προτιμούν σήμερα στην οξεία φάση την διακοιλιακή προσπέλαση η οποία προσφέρει μεγαλύτερη ευχέρεια ελέγχου και αποκατάστασης συνοδών βλαβών ενδοκοιλιακών οργάνων¹⁷. Στις παραμελημένες περιπτώσεις προέχει αναμφισβήτητητα η επιλογή της διαθωρακικής προσπέλασης, λόγω των συμφύσεων που έχουν δημιουργηθεί μεταξύ των προσιπτόντων οργάνων και των ανατομικών στοιχείων του θώρακος, καθώς επίσης και της δυνατότητας για ευχερέστερη έκπτυξη του πνεύμονα που παρέμενε για μεγάλο χρονικό διάστημα ατελεκτασικός. Θωρακοκοιλιακή προσπέλαση μπορεί τέλος να απαιτείται σε ταυτόχρονη κάκωση ενδοκοιλιακών και ενδοθωρακικών οργάνων.

Η χειρουργική τακτική συνίσταται στην επανοποθέτηση των σπλάχνων, που πιθανώς προπίπτουν, στην περιτονιακή κοιλότητα και στην συρραφή των χειλέων της ρήξης με ράμματα μη απορροφήσιμα ή συνθετικά βραδείας απορρόφησης. Σε μεγάλες ρήξεις, όταν το χάσμα καθιστά αδύνατη τη σύγκλιση, γίνεται πλαστική με χρήση συνθετικού μοσχεύματος. Σε περίπτωση που το διάφραγμα είναι τελείως απομακρυσμένο από το θωρακικό τοίχωμα πρέπει να συρράπτεται με περιπλευρικές ραφές.

Πρέπει πάντως να τονισθεί ότι τα τελευταία χρόνια αυξάνονται συνεχώς οι επιστημονικές δημοσιεύσεις που αναφέρονται σε επιτυχή αντιμετώ-

πιση τραυματικών ρήξεων του διαφράγματος θωρακοσκοπικά ή λαπαροσκοπικά. Η τελειοποίηση των προαναφερόμενων μεθόδων και η αύξηση της εμπειρίας των χειρουργών ασφαλώς θα ανοίξουν νέους διαγνωστικούς και θεραπευτικούς ορίζοντες στην αντιμετώπιση της νόσου^{6,7,18,19}.

Συμπερασματικά, η τραυματική ρήξη του διαφράγματος είναι σχετικά σπάνια κάκωση, η συχνότητα της οποίας όμως αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια κυρίως λόγω της αύξησης των τροχαίων ατυχημάτων. Η κλινική εικόνα είναι συνήθως βαριά με πόνο, ταχυκαρδία, δύσπνοια και καταπληξία. Σε μερικές όμως περιπτώσεις συνύπαρξης και άλλων σοβαρών κακώσεων, τα κλινικά συμπτώματα της ρήξης του διαφράγματος είναι δυνατόν να επικαλύπτονται, με συνέπεια καθυστερημένη διάγνωση. Ο χειρουργός έχει υποχρέωση, ιδιαίτερα σε πολυτραυματίες ασθενείς, να σκέπτεται και να διερευνάει πάντοτε και την πιθανότητα συνύπαρξης κάκωσης του διαφράγματος για την έγκαιρη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της ασθένειας.

ABSTRACT

Evangelou J, Goulimaris J, Christoforidis E, Kalfadis S, Angelopoulos S, Kanellos J, Botsios D, Dadoukis J. Traumatic rupture of the diaphragm. Hell Iatr 2001, 67: 286-290.

The traumatic rupture of the diaphragm is a rare injury that has become more frequent during the last years due to the increase of car accidents. The clinical presentation of the injury varies and sometimes is difficult to be diagnosed especially in patients having multiple injuries. The aim of our study is to present our experience from the treatment of 10 patients having traumatic rupture of the diaphragm, between 1991-1999. There were 7 men and 3 women ranging in age from 26 and 68 years. In 8 patients with blunt abdominal trauma the rupture was at the left side of the diaphragm and in 2 patients with open abdominal trauma the rupture was at the right side. In 7 patients the diagnosis of the rupture was made within 48 hours and in 3 patients the rupture was not diagnosed at the time of the injury. Before surgery correct diagnosis of the rupture was done in 4 of the 7 patients with a recent injury and in the 3 patients with delayed diagnosis of the rupture. All patients were surgically treated. The diaphragm was sutured with nonabsorbable suture in two layers. There were no postoperative complications. We conclude that the surgeon should always be aware of the possibility of rupture

of the diaphragm, especially in patients with multiple injuries. The evaluation of the clinical situation and correct diagnosis will result in early diagnosis and treatment of the patient with traumatic rupture of the diaphragm.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Steinau G, Bosman D, Drew B, Schumpelick V.* Zwerchfellverletzungen-Klassifikation, Diagnostic und Therapie. *Der Chirurg* 1997, 68: 509-12.
2. *Strug B, Noin GP, Beall AC.* Traumatic diaphragmatic hernia. *Ann Thorac Surg* 1974, 17: 444-9.
3. *Saur K, Lutz W.* Die traumatische Zwerchfellruptur: Diagnostik, Behandlung, Spätergebnisse. *Unfallheilkunde* 1976, 79: 344-53.
4. *Lauterjung KL, Utl F, Heberer G.* Traumatische Zwerchfellrupturen. *Der Chirurg* 1985, 56: 140-6.
5. *Vieweg U, Schenk E.* Die traumatische Zwerchfellruptur. *Chir Praxis* 1995, 49: 211-6.
6. *Thomas P, Moutardier V, Ragni J, Giudicelli R, Fuentes P.* Video-assisted repair of a ruptured right diaphragm. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994, 8: 157-63.
7. *Kocher TM, Gurke L, Kuhrmeier A, Martindi S.* Thoracoscopic treatment of diaphragmatic rupture. *Surg Endosc* 1998, 12: 879-81.
8. *Hill LD.* Injuries of the diaphragm following blunt trauma. *Surg Clin North Am* 1972, 52: 611-3.
9. *Bowditch HJ.* Diaphragmatic hernia. *Buffalo Med J* 1853, 9: 65-94.
10. *Ricoffi R.* Verletzung des Thorax und Diaphragma. *Zentralblatt Chir* 1891, 18: 246-8.
11. *Rosseti M, Weiser HP.* Klassifikation, intraoperative diagnostik und chirurgische Therapie der Zwerchfellruptur. In *Lehrbuch: Das traumatisierte Abdomen*, Stuttgart: Springer Verlag 1986: 61-6.
12. *Husemann B, Knoch M.* Aetiologie, Diagnostic und Therapie der traumatischen Zwerchfellruptur. *Chir Praxis* 1987, 37: 233-6.
13. *Arnonoff R, Reynolds J, Thal E.* Evaluation of diaphragmatic injuries. *Am J Surg* 1982, 144: 671-3.
14. *Payne J, Yellim A.* Traumatic diaphragmatic hernia. *Arch Surg* 1982, 117: 18-20.
15. *Truong S, Geller H, Starke J, Schumpelick V.* Stellenwert der Sonographie in der Diagnostik traumatischer Zwerchfellrupturen. *Aktuel Chir* 1991, 26: 72-5.
16. *Rosati C.* Acute traumatic injury of the diaphragm. *Chest Surg Clin North Am* 1998, 8: 371-9.
17. *Kearney PA, Roahana SW, Burney RF.* Blunt rupture of diaphragm. Mechanism, diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med* 1989, 18: 1326-31.
18. *Martin I, O' Rourke N, Gotley D, Smithers M.* Laparoscopy in the management of diaphragmatic rupture due to blunt trauma. *Aust N Z J Surg* 1998, 68: 584-6.
19. *Montresor E, Mangiante G, Vassia S, et al.* Rupture of the diaphragm caused by closed trauma. Case contributions and review of literature. *Ann Ital Chir* 1997, 68: 297-303.

Αλληλογραφία:

I. Ευαγγέλου
 Κ. Μαλέτσκου 18
 552 36 Πανόραμα
 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

J. Evangelou
 18, K. Maletskou Str.
 552 36 Panorama
 Thessaloniki,
 Greece

Ο μελιταίος πυρετός στο διάστημα 1990-1999 στη περιοχή Θεσσαλίας

Θ. Τσικρίκας, Μ. Μωραΐτου, Χρ. Σταυροθεόδωρος, Ειρ. Μακρή, Κ. Καρακούσης, Κ. Καραμήτσος

Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

Περίληψη. Περιγράφουμε 119 περιπτώσεις μελιταίου πυρετού που νοσηλεύθηκαν στην Κλινική μας μεταξύ των 1900-99, 71 άνδρες και 48 γυναίκες. Η ηλικία των ασθενών κυμάνθηκε μεταξύ 15-85 χρόνων. Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου παρατηρήθηκε στις επαρχίες Ελασσόνας και Τυρνάβου, όπου οι κάτοικοι ασχολούνται με την οργανωμένη κτηνοτροφία και τρέφουν οικόσιτα ζώα. Τα αιγοπρόβατα και τα βοοειδή (85%) ήταν η κύρια πηγή μόλυνσης. Οι περισσότεροι άρρωστοι ήταν γεωργοκτηνοτρόφοι και οικοκυρές. Η διατροφή οικόσιτων ζώων εξηγεί την οικογενειακή επίπτωση (15,5%). Η βουκελλωση με τις

πολυποίκιλες εκδηλώσεις (πυρετός, ιδρώτες, αρθραλγίες, μυαλγίες, οσφυαλγία, κεφαλαλγία, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, ορχεοεπιδιδυμίτιδα, εντόπιση στα οστά, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, οξεία ψυχωσική συνδρομή) αποτελεί στην καθημερινή κλινική πράξη δύσκολο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Στη δική μας μελέτη το θεραπευτικό σχήμα Doxycycline+Rifampicine (υποτροπές 0%) φαίνεται να υπερέχει της χορήγησης Streptomycine+Doxycycline (υποτροπές 2,6%) ύστερα από ένα χρόνο παρακολούθησης. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 291-295*

Η βρουκέλλωση, εξακολουθεί να αποτελεί και σήμερα πρόβλημα επίκαιρο, τόσο για τη Δημόσια Υγεία, όσο και για τον κλινικό γιατρό^{1,2}. Το πρόβλημα είναι μεγαλύτερο σε ορισμένες περιοχές της Ελλάδας και απαντάται κυρίως σε ανθρώπους που ασχολούνται με την κτηνοτροφία. Η νόσος παρατηρείται με μεγαλύτερη συχνότητα, εκεί που δεν υπάρχει οργανωμένος κτηνιατρικός έλεγχος, ώστε να θανατώνονται τα πάσχοντα ζώα προκειμένου να εκριζωθεί η νόσος^{3,4}.

Σκοπός της μελέτης είναι να περιγράψει τα επιδημιολογικά δεδομένα των περιπτώσεών μας, τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και να συγκρίνει τα δύο θεραπευτικά σχήματα Doxycycline+Streptomycine από τη μία πλευρά και Doxycycline+Rifampicine από την άλλη σε σχέση με τις υποτροπές⁵⁻⁷.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη, το υλικό μας αποτελούν 119 περιπτώσεις βρουκέλλωσης που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας με-

ταξύ των ετών 1900-1999.

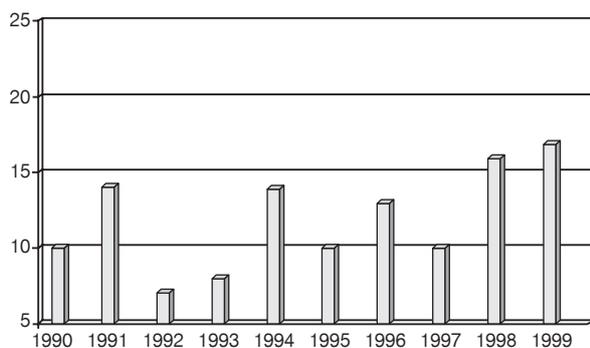
Σε αυτή εξετάζονται:

1. Η επιδημιολογία της νόσου (η κατ' έτος επίπτωση και η εποχιακή κατανομή, η πηγή νόσησης, ο τρόπος μετάδοσης, η πύλη εισόδου, το φύλο, η ηλικία, το επάγγελμα, ο τόπος διαμονής, η οικογενειακή επίπτωση).
2. Η διάγνωση της νόσου.
3. Η κλινική εικόνα και ενδιαφέρουσες εκδηλώσεις της νόσου.
4. Η εφαρμοσθείσα θεραπεία και η σύγκριση των υποτροπών στα δύο χορηγούμενα σχήματα.

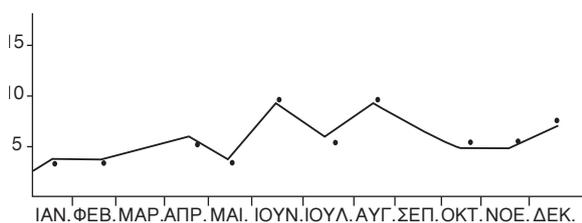
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην κλινική μας νοσηλεύτηκαν 119 περιπτώσεις μελιταίου πυρετού, 71 άνδρες και 48 γυναίκες.

Η κατ' έτος και η εποχιακή κατανομή φαίνονται αντίστοιχα στις εικόνες 1 και 2. Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου παρατηρήθηκε στους μήνες Απρίλιο, Ιούνιο, Ιούλιο, Αύγουστο και Σεπτέμβριο (Εικ. 2), ενώ ιδιαίτερα αυξημένος ήταν ο αριθμός των περιπτώσεων στα έτη 1998, 1999.



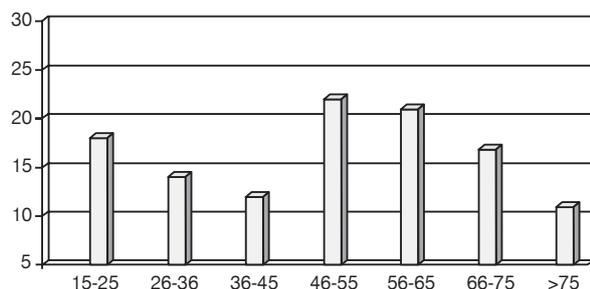
Εικ. 1. Η επίπτωση των περιπτώσεων μελιταίου πυρετού μεταξύ των ετών 1990-99.



Εικ. 2. Η μηνιαία κατανομή των βουκελλώσεων.

Η ηλικία των ασθενών κυμάνθηκε μεταξύ 15 και 85 χρόνων, ενώ η μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρήθηκε μεταξύ 15-25, 46-55 και 56-65 ετών (Εικ. 3).

Ο τόπος διαμονής των ασθενών φαίνεται στον πίνακα 1. Στις επαρχίες Ελασσόνας και Τυρνάβου



Εικ. 3. Η κατανομή των ασθενών ανάλογα με την ηλικία.

Πίνακας 1. Ο τόπος διαμονής των ασθενών

Επαρχία	Αριθμός περιπτώσεων
Τύρναβος	32
Ελασσών	24
Λάρισα	17
Αγιά	9
Συκούριο	8
Φάρσαλα	4
Τρίκαλα	5
Γρεβενά	1
Αλβανοί	3

παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη επίπτωση. Οι κάτοικοι των παραπάνω περιοχών διατηρούν τόσο οργανωμένη κτηνοτροφία όσο και οικόσιτα ζώα.

Η κύρια πύλη εισόδου ήταν η πεπτική οδός (βρώση γαλακτοκομικών προϊόντων και το δέρμα (κτηνοτρόφοι, εκδορείς, κτηνίατρος) σε 107 ασθενείς (90%).

Η κύρια πηγή νόσησης ήταν τα αιγοπρόβατα και τα βοοειδή σε 101 περιπτώσεις (85%).

Στον πίνακα 2, φαίνεται η επαγγελματική ενασχόληση των αρρώστων. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν γεωργοκτηνοτρόφοι και οικοκυρές γεγονός που καταδεικνύει την ενεργό συμμετοχή των γυναικών σε εξωοικιακές εργασίες.

Η οικογενειακή επίπτωση (ταυτόχρονη νόσηση δύο μελών από την ίδια οικογένεια) παρατηρήθηκε σε 14 περιπτώσεις (15,5%), γεγονός που εξηγεί τη μόλυνση από την εκτροφή οικόσιτων ζώων.

Στον πίνακα 3 φαίνονται τα διάφορα συμπτώματα και οι ενδιαφέρουσες εκδηλώσεις της νόσου όπως η κεφαλαλγία, η ορχεοεπιδιδυμίτιδα, η οστε-

Πίνακας 2. Επαγγέλματα των ασθενών

Επάγγελμα	Αριθμός αρρώστων
Κτηνοτρόφοι	60
Οικοκυρές	41
Κτηνίατρος	1
Μαθητές+Μαθήτριες	14
Αλβανοί	3
Οικογενειακή επίπτωση	14 περιπτώσεις

Πίνακας 3. Συμπτώματα από 119 περιπτώσεις μελιταίου πυρετού

Συμπτώματα	Αριθμός περιπτώσεων	%
Πυρετός	92	78
Ρίγος	59	50
Ιδρώτες (δύσοσμος)	40	34
Αρθραλγίες+μυαλγίες	80	67
Οσφυαλγία±ισχιαλγία	38	32
Κεφαλαλγία (ως μοναδικό σύμπτωμα μαζί με πυρετό)	3	2,5
Σπληνομεγαλία	14	12
Λεμφαδενοπάθεια (μικροί μασχαλαίοι)	9	8
Αρθρίτιδα (R. Wright του υγρού θετικής)	1	1
Ορχεοεπιδιδυμίτιδα	4	3
Οστεομυελική εντόπιση (1 ΟΜΣΣ, 1 ΑΜΣΣ)	2	2
Οξεία ψυχωσική συνδρομή (Μανιοκαταθλιπτική ψύχωση σε ύφεση με θεραπεία)	1	1

ομυελική εντόπιση, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και η έξαρση προϋπάρχουσας ψυχωσικής συνδρομής. Ενδιαφέρον εύρημα ήταν η θετική Wright του υγρού που πάρθηκε ύστερα από παρακέντηση της αρθρώσεως του γόνατος και πριν από την απάντηση της R. Wright του ορού.

Ενδιαφέρουσα ήταν η εμφάνιση πυρετού, αρθραλγιών, ρίγους σε αρρώστους που έπασχαν από νόσο του Hodgkin σε ύφεση, πολ. μυελώματος (υπό χημειοθεραπεία με Melphalan+Predinsone) και μεσογειακής αναιμίας με ηπατίτιδα C που βρισκόνταν σε θεραπεία με Interferon. Η εμφάνιση της όλης συμπτωματολογίας δημιούργησε δύσκολο πρόβλημα διαφορικής διαγνωστικής όπως υποτροπής της υποκείμενης νόσου, παρενέργειες από φάρμακα κλπ.

Η διάγνωση της νόσου στηρίχθηκε κυρίως στη συγκολλητικοαντίδραση Wright >1:320 και την έμμεση Coombs. Στο κτηνιατρείο της περιοχής μας αποστέλλονται δείγματα για τη διενέργεια συμπληρωματικών εξετάσεων όπως η αντίδραση Rose Bengal και η αντίδραση σύνδεση συμπληρώματος για τον αποκλεισμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ή προς επικύρωση γενικώς του αποτελέσματος. Οι αιμοκαλλιέργειες σε όλες τις περιπτώσεις μας ήταν αρνητικές. Για τη διερεύνηση της εντόπισης της νόσου στους σπονδύλους λόγω της επίμονης οσφυαλγίας και αυχενάλγίας βοήθησε εκτός της απλής ακτινογραφίας (διάβρωση στο πρόσθιο άνω χείλος του σώματος και στένωση του δίσκου) και η αξονική τομογραφία.

Η οσφυονωτιαία παρακέντηση στην περίπτωση που παρουσίαζε πυρετό, κεφαλαλγία και αυχενική δυσκαμψία έδειξε 44 κύτταρα, λεμφοκύτταρα 70%, σάκχαρο 65 mgr% και λεύκωμα 50 mgr%.

Οι ασθενείς για τη διερεύνηση και σύγκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος ως προς την εμφάνιση ή μη υποτροπών έλαβαν δύο διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα. Σε 75 περιπτώσεις χορηγήθηκε Streptomycine 1 g για 15 ημέρες και Doxycycline 100 mg x 2 tabl για 30 ημέρες. Στις υπόλοιπες 44 περιπτώσεις χορηγήθηκε Doxycycline 100 mg 1x 2 tabl και Rifampicine 900 mg για 30 ημέρες. Οι ασθενείς και των δύο θεραπευτικών σχημάτων έλαμβαναν TMP/SMX forte 1x2 tabl για 30 ημέρες. Στο πρώτο θεραπευτικό σχήμα παρατηρήθηκαν δύο υποτροπές, οι οποίες εκδηλώθηκαν με δεκαπική πυρετική κίνηση, εύκολη κόπωση, αρθραλγίες και αύξηση του τίτλου της Wright Coombs. Στους αρρώστους με εντόπιση στα οστά, η θεραπεία δόθηκε για 6 μήνες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βρουκέλλωση εξακολουθεί ν' αποτελεί ακόμη και σήμερα για την περιοχή μας πρόβλημα τόσο για τη Δημόσια Υγεία όσο και για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό από άποψη διάγνωσης και θεραπείας. Επίσης παρουσιάζεται ως κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα με επιπτώσεις σε πολλές οικογένειες γιατί αποστερεί από την εργασία νέα κυρίως άτομα^{2,4}.

Από επιδημιολογικής πλευράς, οι περιπτώσεις προέρχονται κυρίως από τις επαρχίες Ελασσόνας και Τυρνάβου, όπου οι κάτοικοι ασχολούνται με την κτηνοτροφία ως κύριο επάγγελμα ή εκτρέφουν οικόσιτα ζώα, στην οποία συμμετέχει τις περισσότερες φορές ολόκληρη η οικογένεια γεγονός που ερμηνεύει την οικογενειακή επίπτωση².

Παρά την αποτυχία του προγράμματος εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού παρατηρήθηκε μείωση των εισαγωγών στην κλινική μας από 1,5-2% σε 0,3-0,6% 1990-99. Η συμμετοχή των γυναικών στις κτηνοτροφικές δουλειές έξω από το νοικοκυριό υποδηλώνεται και από την αυξημένη επίπτωση της νόσου στο γυναικείο φύλο.

Από τις κλινικές εκδηλώσεις που αναγράφονται στον πίνακα 3, καταφαίνεται ότι ο μελιταίος πυρετός είναι μια νόσος που εμφανίζεται με ποικίλες μορφές⁷ γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωση και υποχρεώνει τον κλινικό γιατρό να συμπεριλάβει τη διαφορική του διαγνωστική διάφορα νοσήματα όπως νοσήματα κολλαγόνου, διάφορες λοιμώξεις, νοσήματα του λεμφικού συστήματος κλπ⁸.

Από τις κλινικές εκδηλώσεις ενδιαφέρον παρουσιάζει η κεφαλαλγία που μαζί με τον πυρετό και την αυχενική δυσκαμψία επιβάλλει την οσφυονωτιαία παρακέντηση για τον αποκλεισμό ή επιβεβαίωση άλλης αιτιολογίας μηνιγγίτιδας^{2,9}. Η χορήγηση της Rifampicine έχει αλλάξει την πρόγνωση.

Επίσης η εμφάνιση της ορχεοεπιδημιτίτιδας¹⁰ συνοδεύεται συνήθως με μεγάλη ανύψωση του πυρετού, ρίγος, διόγκωση και ερυθρότητα του οσχέου. Η εξέλιξη γίνεται μέσα σε 3-15 ημέρες χωρίς διαπύηση και η πρόγνωση είναι καλοήθης.

Τα ακτινολογικά ευρήματα των προσβληθέντων σπονδύλων ήταν η διάβρωση στο πρόσθιο άνω χείλος του σώματος με στένωση του δίσκου που θεωρούνται χαρακτηριστικά. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να αποκλειστούν η TB σπονδυλίτιδα, η οστεομυελίτιδα από κοινούς κόκκους και η νεοπλασματική νόσος¹¹ και χρειάζεται πολλές φορές η βιοψία του οστού. Ως πιο συχνή εντόπιση αναφέρεται στη βιβλιογραφία η ΟΜΣΣ⁵.

Οι ορολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η συγκολλητινοαντίδραση Wright, η δοκιμασία Rose Bengal, η συγκολλητινοαντίδραση με 2-μερκαπτοαιθανόλη, η σύνδεση συμπληρώματος, η έμμεση Coombs η δοκιμασία ELISA, ο έμμεσος ανοσοφθορισμός και αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR). Τελευταία θεωρείται ευαίσθητος δείκτης για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι των κυτταροπλασματικών προτεϊνικών αντιγόνων της βρουκέλλας με ELISA¹³.

Η συγκολλητινοαντίδραση Wright παραμένει θετική για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα μετά το τέλος της θεραπείας, γι' αυτό συνιστάται η παρακολούθηση του τίτλου.

Τα αντισώματα που ανιχνεύονται με τις διάφορες ορολογικές μεθόδους δεν είναι έναντι διαφόρων αντιγόνων, αλλά είναι έναντι του ίδιου αντιγόνου (λιποπολυσακχαρίτης της εξωτερικής μεμβράνης του μικροβίου) διαφορετικών όμως τάξεων και με διαφορετική συμπεριφορά.

Ο διαχωρισμός της οξείας από την χρόνια νόσο είναι πολλές φορές δύσκολος. Η νέα αύξηση των αντισωμάτων IgG και IgA χωρίς παράλληλη αύξηση των IgM, είναι ενδεικτικό στοιχείο υποτροπής της νόσου (έμμεσος Coombs σύνδεση συμπληρώματος).

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε την αντίδραση Wright, τη Rose Bengal (IgM, IgG₁, IgG₂), τη σύνδεση του συμπληρώματος (IgG₁) που χαρακτηρίζει την ενεργό λοίμωξη, ενώ η έμμεσος Coombs ανιχνεύει μη ειδικές ατελείς συγκολλητίνες (IgG₁, IgG₂, IgGA) κατάλληλη για τη χρόνια βρουκέλλωση.

Οι τέσσερις αυτές αντιδράσεις μας βοήθησαν να προσεγγίσουμε τη διάγνωση^{12,14}.

Ενδιαφέρουσα ήταν και η εμφάνιση οξείας ψυχωσικής συνδρομής σε άρρωστη που έπασχε από μανιοκαταθλιπτική συνδρομή ενώ βρισκόταν υπό έλεγχο με ψυχοφάρμακα².

Στην πρώτη ομάδα είχαμε 2 υποτροπές ύστερα από παρακολούθηση ενός χρόνου, ενώ στη δεύτερη ομάδα ουδεμία υποτροπή διαπιστώσαμε^{2,15}. Παρότι σε ορισμένες μελέτες η συχνότητα των υποτροπών κυμαίνεται από 5,7% μέχρι 15% με τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα, η χαμηλή συχνότητα (2,6% στην πρώτη ομάδα, 0% στη δεύτερη) στις δικές μας περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται στη συμπληρωματική χορήγηση για ένα μήνα TMP/SMX forte, ύστερα από προηγούμενη εμπειρία μας σε μία σειρά ασθενών².

Από τα παραπάνω καταφαίνεται ότι η βρουκέλλωση εξακολουθεί να αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας για την περιοχή μας και οι προσπάθειες για την εκρίζωση της νόσου θα πρέπει να ενταθούν. Επίσης με τις πολυποίκιλες εκδηλώσεις αποτελεί ένα δύσκολο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη.

ABSTRACT

Tsikrikas Th, Moraitou M, Stavrotheodoros Ch, Makri E, Karakoussis K, Karamitsos K. Brucellosis in Thessaly between 1990-1999. Hell Jatr 2001, 67: 291-295.

In this study, we describe 119 cases of brucellosis, hospitalized in our clinic during the period 1990-1999. The age of the patients (71 male and 48 female) was between 15 and 85 years. The majority of the cases appeared in the provinces of Ellassona and Tirnavos, where the local inhabitants work mostly as farmers and raise domestic animals. The major causes of the infection were the goats, sheep and beef cattle (85%). Most of the patients were farmers and housewives. The raising of the domestic animals led to the infection of more people within the same family. Brucellosis with multiple manifestations (fever, sweat, arthralgia, myalgia, low-back pain, headache, lymphadenopathy, splenomegaly, epididymo-orchitis, localization on the bones, meningoencephalitis, acute psychotic syndrome) constitutes a difficult problem of differential diagnosis in everyday clinical practice. The treatment with Doxycycline+Rifampicine leads to zero relapses and seems to be better than the one with Streptomycin+Doxycycline, which leads to 2.6% relapses after 1 year of follow up.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαναγιώτου Π. Μελιταίος Πυρετός. Κοινωνικοί και Οικονομικοί επιπτώσεις εν τω Νομώ Λαρίσης. Ενδημικά Νόσοι 1974.
2. Τσικρίκας Θ, Καράνης Θ, Κατσιαφλάκας Δ, Αλεξανδροπούλου Β, Χαλκιάς Χρ., Καλυμόπουλος Η. Επιδημιολογικές, κλινικές, εργαστηριακές και άλλες ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις σε 157 περιπτώσεις μελιταίου πυρετού. Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων 1981, 15: 39-49.
3. Mad Kour MM. Brucellosis. In Harrison's Principles of Internal Medicine 14th ed. New York: McGraw-Hill 1998: 969-71.
4. Hadjichristodoulou C, Papatheodorou C, Soferiades E, et al. Epidemiological study of brucellosis in eight greek villages using a computerized mapping programme. Eur J Epidemiol 1999, 15(7): 671-80.

5. Τσικρίκας Θ, Τρυφωνίδης Π, Φιλοκόστας Γ, Καρνώτης Α, Σαρηγιάννης Ε, Τσάκωνας Α. Μελιτοκοκκική οστεομυελική βλάβη. *Mat Med Gr* 1985, 13: 201-4.
6. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HS. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1999, 18(3): 214-9.
7. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995, 21: 283-90.
8. Corbel MJ. Brucellosis an overview. *Emerg Infect Dis* 1997, 3(2): 213-21.
9. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demitoy AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998, 36(3): 297-301.
10. Memish ZA, Venkatesh S. Brucellar epididymo-orchitis in Saudi Arabia: a retrospective study of 26 cases and a review of the literature. *BJU Int* 2001, 88(1): 72-6.
11. Colmenero JD, Jimenez-Mejas ME, Sanchez-Lora FJ, et al. Progenic, tuberculous and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheumatol Dis* 1997, 56, 12: 709-15.
12. Κανσουζίδου-Κανακούδη Α. Εργαστηριακή διάγνωση βρουκέλλωσης. *Επιδημιολογικό Δελτίο Λοιμωδών Νοσημάτων Ελλάδος (ΕΚΕΠΑΠ)*. Υπουργείο Υγείας-Πρόνοιας 1998, 3: 2.
13. Baldi PC, Miguel SE, Fossati CA, Wallach JC. Serological follow-up of human brucellosis by measuring Ig antibodies to lipopolysaccharide and cytoplasmic proteins of *Brucella* species. *J infect* 1996, 22: 446-55.
14. Pellicez T, Ariza J, Foz A, Pallares R, Gudiol F. Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis* 1988, 157: 918-28.
15. Ariza J, Cudial F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycyclin plus rifampicin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double blind study. *Ann Intern Med* 1992, 117: 25-30.

Αλληλογραφία:

Θ. Τσικρίκας
Α' Παθολογική Κλινική
Π.Γ. Νοσοκομείο Λάρισας
Λάρισα

Corresponding author:

Th. Tsikrikas
A' Medical Department
General Hospital of Larissa
Larissa

Χειρουργική αποκατάσταση του υποσπαδία με χορδή Εμπειρία 15 χρόνων*

Δ. Ραδόπουλος, Ι. Ιωσηφίδης¹, Ε. Παπανικολάου, Θ. Γκοράνης,
Ν. Κονδελίδης, Α. Τράντος

Κλινική Ουροποιητικών Οργάνων ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»
¹Ουρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Παναγία», Θεσσαλονίκη.

Περίληψη. Η αντιμετώπιση πρωτοπαθών και δευτεροπαθών περιπτώσεων μέσου και οπίσθιου υποσπαδία, με την ουρήθρα να εκβάλλει στην κάτω επιφάνεια του πέους, που παρουσιάζει κοιλιακή κάμψη άλλοτε άλλου βαθμού, ιδιαίτερα εμφανή στη στύση και ταλαιπωρεί τον ασθενή, αποτελεί ευχάριστη χειρουργική πρόκληση. Η διόρθωση αποσκοπεί στον ευθιασμό του πέους και στη δημιουργία νέας ουρήθρας, που εκβάλλει στην κορυφή της βάλανου. Η ουρηθροπλαστική με τη χρήση ακροποσθιακών μόσχευμάτων ή κρημών ή επί ελλείψεως αυτών με βλεννογονικό μόσχευμα της ουροδόχου κύστης, όπως και το είδος της εκτροπής των ούρων, ο τρόπος επικάλυψης του πέους καθώς και οι άμεσες και απώτερες επιπλοκές, αποτελούν τον σκοπό της παρούσας μελέτης. Στη διάρκεια των τελευταίων 16 χρόνων (Μάρτιος 1984-Ιούνιος 2000), 118 περιπτώσεις (51 πρωτοπαθείς και 67 δευτεροπαθείς) μέσου και οπίσθιου υποσπαδία με χορδή και κάμψη του πέους, αντιμετωπίστηκαν με πλαστική σε ένα χειρουργικό χρόνο. Μετά την αφαίρεση της χορδής και τον έλεγχο, με τεχνητή στύση, του ευθιασμού του πέους, ακολούθησε η ουρηθροπλαστική (δημιουργία νεο-ουρήθρας) που έγινε με ακροποσθιακό μόσχευμα (μέθοδος Horton-Devine) σε 63 περιπτώσεις (32 πρωτοπαθείς και 31 δευτεροπαθείς) και με σω-

ληνωτό άκρο προσθιακό κρημό (μέθοδος Duckett) σε 31 ασθενείς (19 πρωτοπαθείς και 12 δευτεροπαθείς). Δευτεροπαθείς μορφές παρουσιάζαν και οι άλλοι 24 ασθενείς, όπου το δέρμα δεν επαρκούσε για τη συνολική διόρθωση της βλάβης και η νεο-ουρήθρα δημιουργήθηκε από βλεννογονικό μόσχευμα της ουροδόχου κύστης. Η εκτροπή των ούρων έγινε με περινεϊκή ουρηθροστομία και η επικάλυψη της ακινητοποίησης του πέους, με τη μέθοδο του ποτηριού (coffe cup dressing). Οι επιπλοκές που είχαμε ήταν ήπιες και ανάλογες της λεπτότητας της χειρουργικής, με συχνότερη την εμφάνιση ουρηθροδερματικών συριγγίων, με βαθμιαία υποχώρηση και σαφή πτώση στους πύο πρόσφατους ασθενείς. Έτσι η αντιμετώπιση του μέσου και οπίσθιου υποσπαδία, όπου το πέος παρουσιάζει κάμψη (η διόρθωση της οποίας ελέγχεται άμεσα με τεχνητή στύση) και η ουρήθρα άλλοτε άλλου μήκους έλλειμμα, μπορεί εύκολα να αντιμετωπιστεί σε ένα χειρουργικό χρόνο. Το δέρμα της ακροποσθίας, που είναι άριστο υλικό για την ουρηθροπλαστική, μπορεί το ίδιο εύκολα να εφαρμόζεται ως μόσχευμα ή κρημός και όταν δεν επαρκεί για τη συνολική διόρθωση, μπορεί να αντικαθίσταται από το βλεννογόνο της κύστης.
Ελλην Ιατρ 2001, 67: 296-309

* Ανακοινώθηκε με τη μορφή Επιστημονικού Εκθέματος (Poster), στο 15ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κέρκυρα, Οκτώβριος 2000.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όλες σχεδόν οι μορφές του υποσπαδία, εκτός ίσως από τις σοβαρές εκείνες με εντόπιση της εκβολής της ουρήθρας στο περίνεο, μπορεί να διορθώνονται χειρουργικά επιτυχώς σε ένα χρόνο, με μικρά ποσοστά εύκολα αντιμετωπιζόμενων επιπλοκών¹. Οι πρόοδοι που σημειώθηκαν στις χειρουργικές τεχνικές, η εμπειρία από την εφαρμογή τους, η βελτίωση της ποιότητας των χρησιμοποιούμενων ραμμάτων και καθετήρων, όπως και η σωστή επικάλυψη και ακινητοποίηση του πέους, συνέβαλαν στην κατεύθυνση αυτή^{2,3}. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η εξαιρετική μορφολογική και λειτουργική αποκατάσταση του πέους, που επιτυγχάνεται με τις λίγες εκείνες μεθόδους που έχουν επικρατήσει και εφαρμόζονται σε μεγάλη κλίμακα και που έχουν ξεχωρίσει μεταξύ των 200 και πλέον μεθόδων, που έχουν μέχρι σήμερα περιγραφεί⁴⁻⁷.

Η έγκαιρη και σωστή αντιμετώπιση στη μικρή ηλικία, βρεφική ή πρώτη παιδική, οδηγεί βέβαια στην αποφυγή των ψυχολογικών προβλημάτων που αργότερα προκαλούνται από τη δυσμορφία του πέους, που κάμπτεται προς τα κάτω, ιδιαίτερα στη φάση της στύσης^{8,9}. Όμως πολλές περιπτώσεις, πρωτοπαθείς ή κυρίως δευτεροπαθείς, σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς εξακολουθούν να παρουσιάζονται στα εξωτερικά ιατρεία των Ουρολογικών Κλινικών και να προκαλούν ενδιαφέρον, αλλά και ευχάριστη πρόκληση για τη χειρουργική τους αντιμετώπιση. Σκοπός της μελέτης αυτής, είναι η παρουσίαση της εμπειρίας μας από την αντιμετώπιση 118 περιπτώσεων μέσου και οπίσθιου υποσπαδία, όπου το 56% αυτών (67 ασθενείς) αφορά δευτεροπαθείς περιπτώσεις και το 44% (44 ασθενείς) αναφέρονται σε νεαρούς ενήλικες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της εργασίας μας αυτής αποτελούν 118 περιπτώσεις (51 πρωτοπαθείς και 67 δευτεροπαθείς) μέσου και οπίσθιου πείκτου υποσπαδία με χορδή και κάμψη του πέους, σε 74 αγόρια ηλικίας 3-11 χρόνων και σε 44 νεαρούς ενήλικες, 17-38 χρόνων, που αντιμετωπίσαμε στη διάρκεια των τελευταίων 16 χρόνων (Μάρτιος 1984-Ιούνιος 2000). Ως δευτεροπαθείς, χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις με ιστορικό αποτυχημένων εγχειρήσεων, που στους ασθενείς που αντιμετωπίσαμε, ξεπερνούσαν τη μία (συνήθεστερα 2-3) στην πλειοψηφία τους (Πίν. 1). Μόνο ένα από τα αγόρια παρουσίαζε και κρυπορχία αμφοτερόπλευρη, ενώ δύο από τους νεαρούς ενήλικες είχαν υποστεί ορχεοπηξία, για ετερόπλευρη κρυπορχία στο παρελθόν.

Η μέθοδος που εφαρμόσαμε, είναι η σε ένα χειρουργικό χρόνο διόρθωση της βλάβης. Αυτή περιλαμβάνει τόσο τον ευθιασμό του πέους, που επιτυγχάνεται με την αφαίρεση της

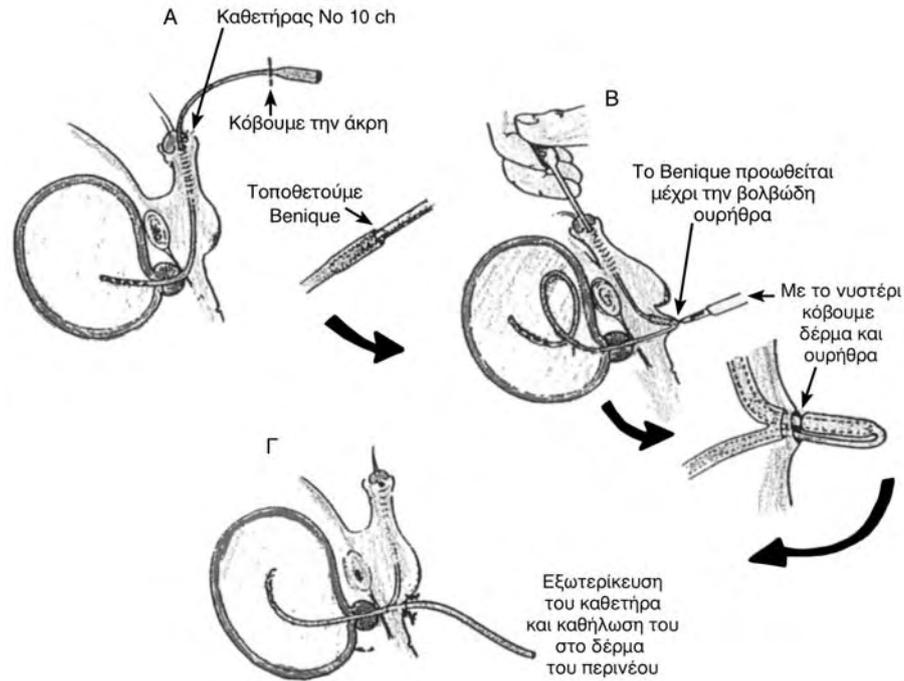
Πίνακας 1. Το υλικό μας

118 περιπτώσεις (μέσου και οπίσθιου πείκτου υποσπαδία με χορδή)
74 αγόρια (3-11 χρόνων) και
44 νεαροί ενήλικες (17-38 χρόνων)
51 πρωτοπαθείς υποσπαδίες και
67 δευτεροπαθείς υποσπαδίες

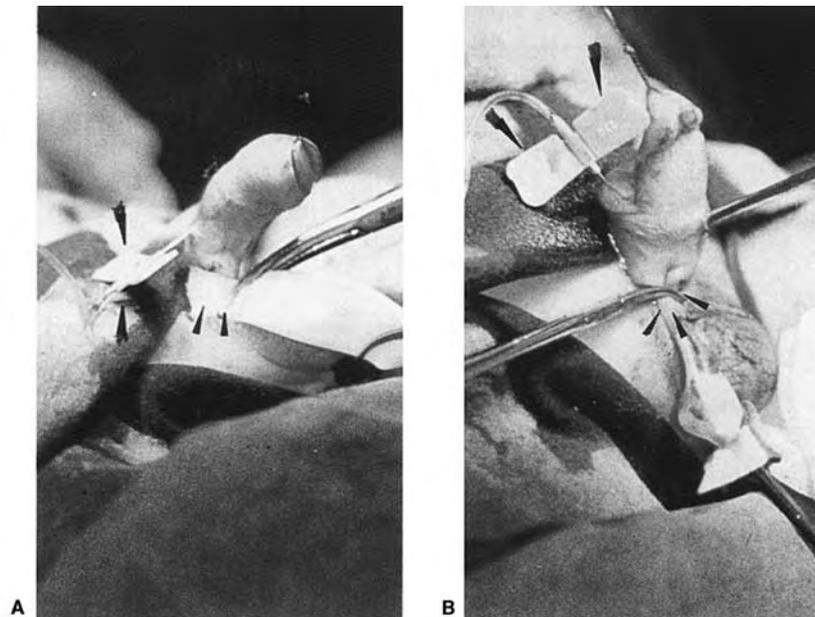
ινώδους χορδής, όσο και την ταυτόχρονη δημιουργία της ουρήθρας, νεο-ουρήθρας (ουρηθροπλαστική). Το οπίσθιο άκρο της τελευταίας αναστομώνεται τελικοτελικά με την υπάρχουσα, που μετά τον ευθιασμό απομακρύνεται προς τη βάση του πέους. Το πρόσθιο άκρο της νεο-ουρήθρας, που διέρχεται τη βάλανο, φέρεται μέχρι την κορυφή της, όπου και καθλώνεται. Η εγχείρηση αρχίζει με τις διαστολές της ουρήθρας και την τοποθέτηση περινεϊκής ουρηθροστομίας, κατά τη μέθοδο Williams (Εικ. 1), για τη εκτροπή των ούρων. Τον πολύ εύκολα εφαρμοζόμενο αυτόν τρόπο εκτροπής των ούρων, διδαχθήκαμε από τον Hendre¹⁰, που όπως έλεγε και όπως περιγράφει και σε μια εργασία του⁶, είχε εκείνος διδαχθεί, πολλά χρόνια πριν, από τον πρωτοπόρο στην ειδικότητα Άγγλο Ουρολόγο, D.I. Williams. Μετά την τοποθέτηση ίσχαμιου επιδέσμου στη βάση του πέους, ακολουθεί η αφαίρεση της χορδής και ο έλεγχος του ευθιασμού του πέους, με την εφαρμογή τεχνητής στύσης κατά τη μέθοδο Gittes-Mc Laughling¹¹ (Εικ. 2). Για να γίνει αυτό προηγείται η διενέργεια κυκλικής τομής κατά μήκος και παράλληλα προς τη στεφανιαία αύλακα, σε απόσταση 3-5 χιλιοστών από αυτήν και η κατάσπαση της πόσθης μέχρι τη βάση του πέους, που απογυμνώνεται στο επίπεδο της υποδορίου περιτονίας του Colles. Παραμένει προσκολλημένη στο πέος μόνο η περιτονία του Buck, που προστατεύει τα υπεύθυνα για τη στύση αγγειοενεργώδη δερμάτια¹², τα οποία πορεύονται στη ραχιαία επιφάνεια του πέους και των οποίων ο τραυματισμός αποφεύγεται.

Στη συνέχεια προχωρούμε την ουρηθροπλαστική, που γίνεται κατά προτίμηση με το δέρμα της ακροποσθίας. Στη διάρκεια των πρώτων χρόνων (Μάρτιος 1984-Δεκέμβριος 1990, 1η περίοδος), το δέρμα εφαρμόστηκε με τη μορφή του σωληνωτού μοσχεύματος, σύμφωνα με τη μέθοδο Horton-Devine¹³, όπως παρουσιάζεται σχηματικά στις εικόνες 3 και 4 και με διεγχειρητικές φωτογραφίες από δευτεροπαθή δική μας περίπτωση, στη εικόνα 5. Αργότερα, από τον Ιανουάριο του 1991 και εντεύθεν (2η περίοδος) άρχισε η εφαρμογή του δέρματος της ακροποσθίας και με τη μορφή του σωληνωτού κρηνού, σύμφωνα δηλαδή με τη μέθοδο του Duckett¹⁴, που παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 6 και με διεγχειρητικές φωτογραφίες δικών μας περιπτώσεων, στις εικόνες 7, 8 και 9. Έτσι με την πρώτη μέθοδο αντιμετωπίσαμε 63 περιπτώσεις (32 πρωτοπαθείς και 31 δευτεροπαθείς) και με τη δεύτερη μέθοδο 31 ασθενείς, εκ των οποίων οι 19 παρουσίαζαν πρωτοπαθή και οι υπόλοιποι 12 δευτεροπαθή πείκτο υποσπαδία (Πίν. 2).

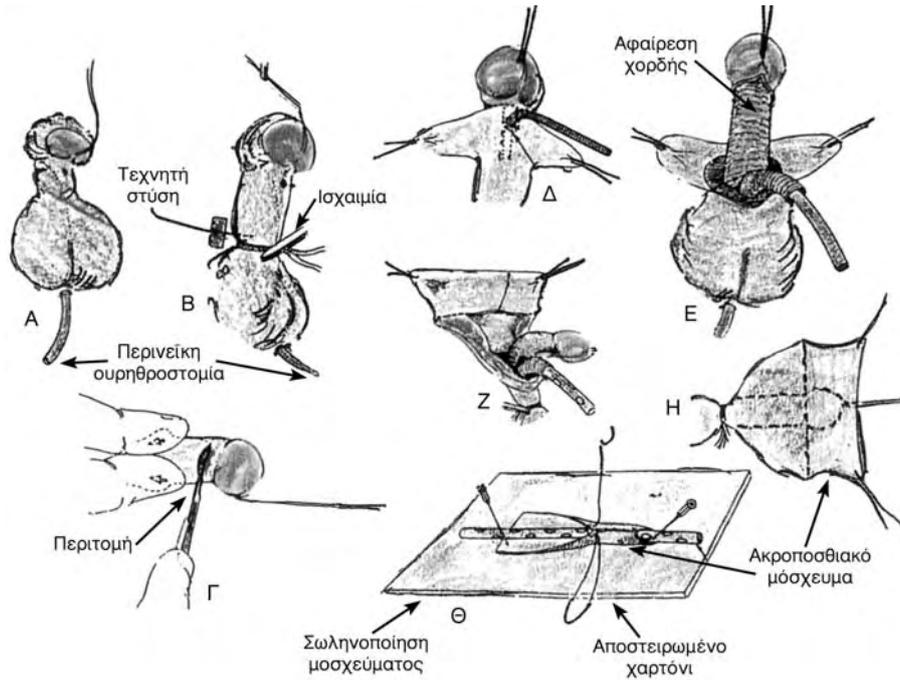
Και στις δύο εγχειρήσεις η νεο-ουρήθρα φθάνει, όπως ήδη αναφέρθηκε στην κορυφή της βάλανου, όπου και καθλώνεται. Για να γίνει αυτό δημιουργείται ευρεία σήραγγα, που διελαύνει τη βάλανο ή όταν δεν το επιτρέπει η μορφολογία της, σε περιπτώσεις που αυτή δεν είναι συμπαγής και κωνοειδής, αλλά αυλακωτή στην κάτω της επιφάνεια, η βάλανος



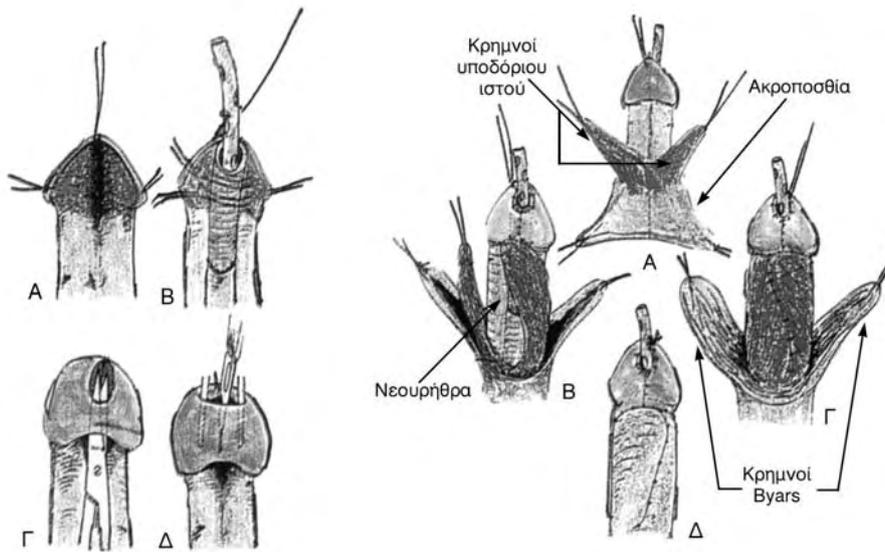
Εικ. 1. Η εφαρμογή περινεϊκής ουρηθροστομίας με τη μέθοδο Williams. Δια της ουρήθρας εισάγεται στην κύστη καθετήρας, τον οποίον η φαρδειά άκρη αποκόπτεται και εντός αυτού εφαρμόζεται μεταλλικός διαστολέας (Α), που προωθείται μέχρι τη βολβώδη ουρήθρα, όπου στρέφεται προς το περινέο. Με νυστέρι τέμνουμε το δέρμα μέχρι την ουρήθρα, ώστε να εξέλθει το άκρο του καθετήρα με τον διαστολέα (Β). Με την απομάκρυνση του μεταλλικού διαστολέα, εξωτερικεύεται και καθιλώνεται στο περινέο το άκρο του καθετήρα (Γ).



Εικ. 2. Τεχνητή στύση κατά τη μέθοδο Gittes-Mc Laughlin. Με την έγχυση φυσιολογικού ορού, με λεπτή βελόνη (μεγάλα βέλη) στα σηραγγώδη σώματα, μετά από την τοποθέτηση ισχαιμίου επιδέσμου στη βάση του πέους (μικρά βέλη), προκαλείται στύση, που ελέγχει τη μορφολογία του πέους, όπως την κάμψη του στην εικόνα Α και τον ευθυσισμό του στην εικόνα Β, μετά την αφαίρεση της ουλώδους χορδής, σε μια περίπτωση πείκτου υποσπαδία.



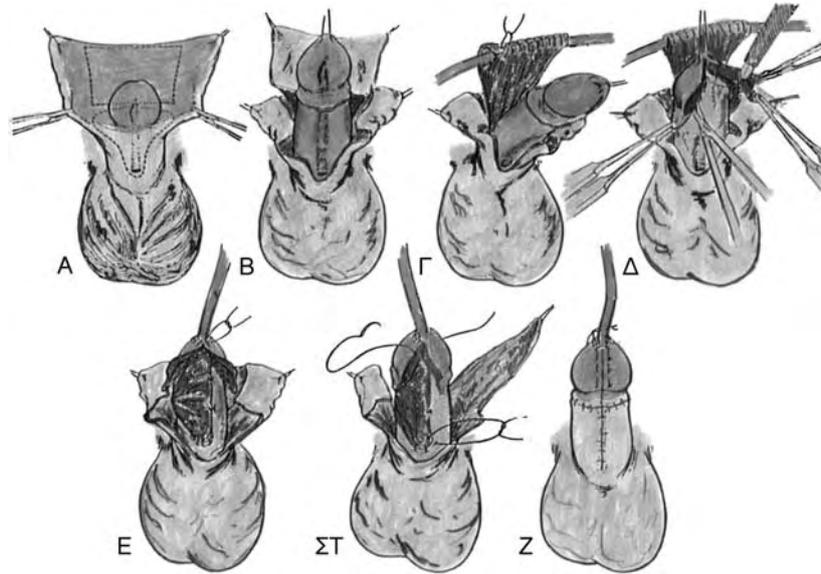
Εικ. 3. Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου του ακροποσθιακού μοσχεύματος (Horton-Devine). Μετά την τοποθέτηση της περινεϊκής ουρηθροστομίας (Α), ελέγχουμε με τεχνητή στύση την κάμψη του πέους (Β). Ακολουθεί η περιτομή και η κατάσπαση της πόσθης (Γ και Δ), αφαιρείται η χορδή και ελέγχεται ο ευθυσμός του πέους (Ε) και από το έσω πέταλο της ακροποσθίας, παρασκευάζεται το ακροποσθιακό μόσχευμα (Ζ και Η). Το μόσχευμα αυτό σωληνοποιείται (Θ), αφού απογυμνωθεί τελείως από τον υποδόριο ιστό του.



Εικ. 4. Η συνέχεια της εικόνας 3. Στο αριστερό μέρος της εικόνας, βλέπουμε την αναστόμωση του μοσχεύματος με την ουρήθρα (Β) και την καθήλωσή του στην κορυφή της βάλανου, με την συρραφή πάνω από αυτό, των δύο ημιμορίων στα οποία χωρίστηκε η βάλανος (Α). Όταν η τελευταία είναι συμπαγής, δημιουργείται σ' αυτήν με το ψαλίδι σήραγγα (Γ και Δ), μέσα από την οποία διέρχεται το μόσχευμα. Στο δεξιό μέρος της εικόνας βλέπουμε σχηματικά την παρασκευή του υποδορίου ιστού στη ραχιαία επιφάνεια της πόσθης (Α), που μεταφέρεται με τη μορφή κρημνών στην κοιλιακή επιφάνεια για να καλύψει το μόσχευμα (Β), όπως και τη μεταφορά του δέρματος με τη μορφή των κρημνών Byars, για την πλήρη επικάλυψη του πέους (Γ και Δ).



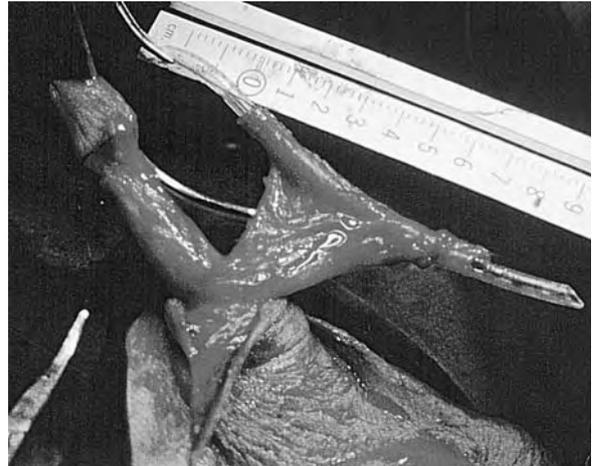
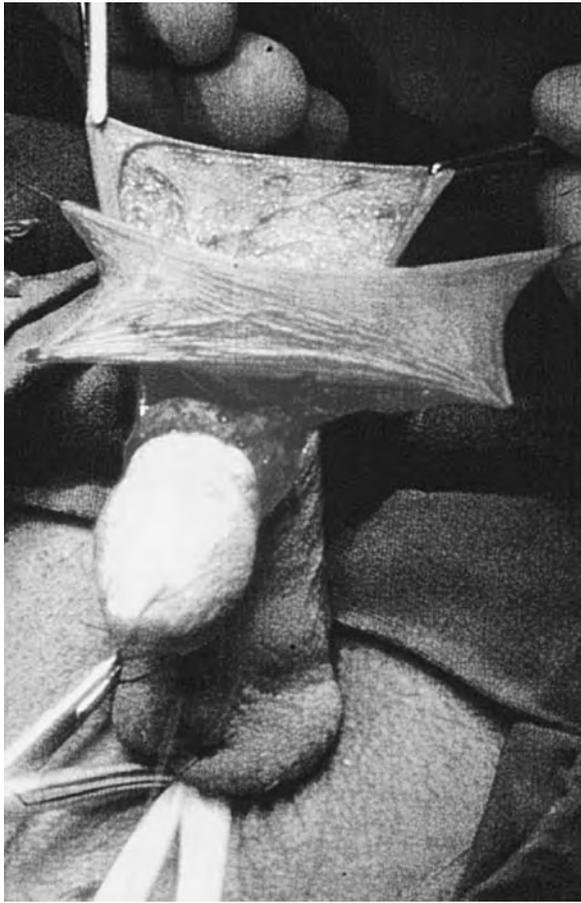
Εικ. 5. Αντιμετώπιση δευτεροπαθούς μορφής υποσπαδία, σε νεαρό ενήλικα με τη μέθοδο Horton-Devine. Η εφαρμογή της τεχνητής στύσης αποκαλύπτει την έντονη κοιλιακή κάμψη του πέους (Α), που μετά την αφαίρεση της ινώδους χορδής ευθειάζεται (Β). Στην ίδια εικόνα φαίνεται η προς τη βάση του πέους, μετακίνηση του έξω στομίου της ουρήθρας και η δημιουργία σήραγγας, που διαλαύνει τη βάλανο. Στην εικόνα Γ, φαίνεται ότι το σωληνοποιηθέν ακροποσθιακό μόσχευμα έχει αναστομωθεί προς τα οπίσω, τελικοτελικά με την υπάρχουσα ουρήθρα και έχει καθηλωθεί στην κορυφή της βάλανου, ενώ στην εικόνα Δ, φαίνεται το τελικό αποτέλεσμα, με τη δημιουργία ενός φυσιολογικά μορφολογικά πέους.



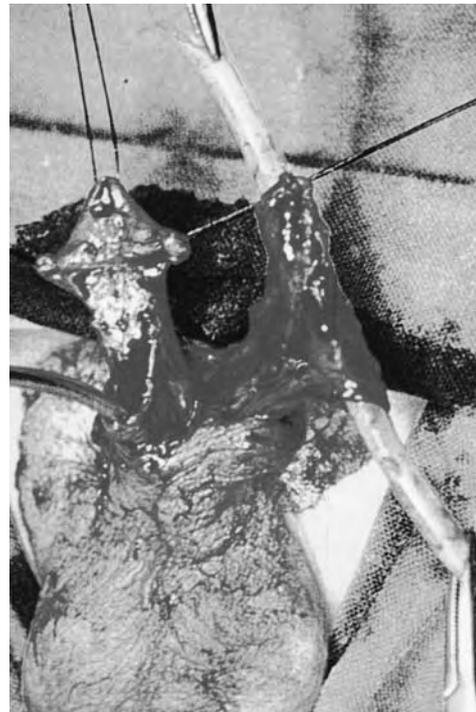
Εικ. 6. Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου Duckett (ακροποσθιακού κρημνού), όπου φαίνεται η δημιουργία από το έσω πέταλο της ακροποσθίας, ενός μισχωτού κρημνού, που σωληνοποιείται για τη δημιουργία της νεο-ουρήθρας και μεταφέρεται στην κοιλιακή επιφάνεια, μετά την αφαίρεση της χορδής και τον ευθαισμό του πέους.



Εικ. 7. Δευτεροπαθής μορφή υποσπαδία σε νεαρό ενήλικα, από την κοιλιακή επιφάνεια του πέους (Α) και από την ραχιαία (Β), όπου φαίνεται η ουλή από την προηγηθείσα εγχείρηση και η χειρουργική διόρθωση του οποίου παρουσιάζεται στην εικόνα 8.



Εικ. 8. Η χειρουργική διόρθωση του υποσπαδία της εικόνας 7. Μετά την αφαίρεση της χορδής, αναπτύσσεται στη ραχιαία επιφάνεια της ακροποσθίας μισχωτός κρημνός (Α), που σωληνοποιείται γύρω από ανάλογο διαμετρήματος σιλικονούχο σωλήνα (splint), στην εικόνα Β. Στην εικόνα Γ φαίνεται η μετακίνηση του κρημνού αυτού, που έχει αρκετά ικανό μήκος, στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους, για την αντικατάσταση της ελλείπουσας ουρήθρας και στην εικόνα Δ το τελικό αποτέλεσμα της πλαστικής.



Εικ. 9. Πρωτοπαθής υποσπαδίας σε αγόρι 3 χρόνων (Α). Μετά την αφαίρεση της χορδής και τον ευθυσισμό του πέους, συνεπεία του οποίου το έξω στόμιο της ουρήθρας μετακινείται προς τη βάση του πέους (Β), δημιουργείται στη βάλανο σήραγγα (Γ), για τη διέλευση του μισχωτού και σωληνωτού ακροποσθιακού κρημνού (Δ), που θα μεταφερθεί στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους.

διαχωρίζεται σε δύο πτέρυγες, που συρράπτονται πάνω από τη νεο-ουρήθρα (Εικ. 4). Η τελευταία ανατομώνεται προς τα οπίσω τελικοτελικά με την υπάρχουσα ουρήθρα και για την αποφυγή της επιπλοκής της στένωσης της αναστόμωσης, λαμβάνεται πρόνοια ώστε τα άκρα τους να είναι λοξά κομμένα και διευρυσμένα (spratulation). Στην πρώτη από τις περιόδους που αναφέρονται, η εγχείρηση Horton-Devine αποτέλουσε αποκλειστικά τη μέθοδο της επιλογής μας, ενώ στη δεύτερη χρονική περίοδο, όταν αρχίσαμε να εφαρμόζουμε και τη μέθοδο Duckett, η πρώτη εφαρμόζεται και ακολουθούμε έκτοτε την ίδια τακτική, μόνο στις δευτεροπαθείς περιπτώσεις. Και πιο συγκεκριμένα σε εκείνες, όπου η προηγηθείσα ή οι προηγηθείσες ανεπιτυχείς εγχειρήσεις, έχουν εγκαταλείψει επαρκές δέρμα για τη συνολική διόρθωση. Όμως λόγω των ουλών που υπάρχουν ή της τροποποίησης των συνθηκών που προκύπτουν, δεν είναι ευχερής η ανάπτυξη του δέρματος με τη μορφή του μισχωτού κρημνού. Αντίθετα το δέρμα αυτό μπορεί συχνά να ελευθερωθεί και να αναπτυχθεί με τη μορφή του σωληνωτού μοσχεύματος στην ουρηθροπλαστική μας.

Στη διάρκεια των δύο αυτών περιόδων, αντιμετώπισαμε και 23 ακόμη ασθενείς, στους οποίους οι προηγηθείσες περισσότερες της μιας και στην πιο πρόσφατη περίπτωση αγοριού ηλικίας 9 χρόνων, οκτώ εγχειρήσεις, δεν επέτρεπαν τη συνολική διόρθωση με το εναπομείναν δέρμα. Το ίδιο συνέβαινε με έναν Μωαμεθανό, νεαρό ενήλικα, που για θρησκευτικούς λόγους, πολύ ενωρίς είχε υποστεί περιτομή. Έτσι το τελευταίο αυτόν ασθενή, όπως και στους άλλους 23 (συνολικά σε 24 ασθενείς), η ουρηθροπλαστική έγινε με μόσχευμα, που λήφθηκε από τον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης (Πίν. 2). Σε παρόμοιες περιπτώσεις, η λήψη του μοσχεύματος διευκολύνεται από την πλήρωση της κύστης με φυσιολογικό ορό, που εισάγεται από τον καθετήρα της περινεϊκής ουρηθροστομίας. Η διαδικασία αυτή ακολουθεί τους χειρισμούς για τη διόρθωση της κάμψης του πέους και την προετοιμασία για την υποδοχή και την εξασφάλιση της επιβίωσης του μοσχεύματος, όπως στη συνέχεια περιγράφεται (Εικ. 10). Αφού ολοκληρωθεί συνολικά η πλαστική του πέους, προχωρούμε στη συρραφή της κύστης, αφού προηγουμένως τοποθετήσουμε σ' αυτήν και υπερθηκική κυστεοστομία, για τον έλεγχο της αιμορραγίας, που συχνά προέρχεται από το απογυμνούμενο του βλεννογόνου τμήμα της ουροδόχου κύστης¹⁵. Το μήκος του βλεννογονικού μοσχεύματος κυμαίνονταν μεταξύ 3 και

5εκ. σε 13 ασθενείς, ενώ στους υπόλοιπους 11 ξεπερνούσε τα 8 εκατοστά. Για την αποφυγή των προβλημάτων που προκύπτουν από την άμεση συρραφή της βλεννογονικής ουρήθρας στην κορυφή της βάλανου (πρόπτωση βλεννογόνου, ερεθισμός από την τριβή και μικροαιμορραγίες), συνιστάται η παρεμβολή μεταξύ αυτής και της βάλανου, μικρού μήκους σωληνωτού μοσχεύματος από την πόσθη, σύμφωνα με την πρόταση του Ransley¹⁶, που εφαρμόσαμε και εμείς στους τελευταίους 14 ασθενείς μας.

Στις περιπτώσεις αυτές, που στην ουρηθροπλαστική χρησιμοποιείται ο βλεννογόνος της κύστης, όπως και σε εκείνες που το δέρμα της ακροποσθίας εφαρμόζεται με την μορφή του μοσχεύματος, γίνεται προσεκτική και επιμελημένη επικάλυψη της νεο-ουρήθρας, με κρημνούς αγγειοφόρου συνδετικού ιστού, που αναπτύσσονται στη ραχιαία επιφάνεια της ακροποσθίας ή της πόσθης και μεταφέρονται στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους. Η ενέργεια αυτή είναι απαραίτητη και αποσκοπεί στην επαναγγείωση του μοσχεύματος, που αρχικά τρέφεται δια διαποτίσεως και στη συνέχεια, μετά την 4η ημέρα, με την ανάπτυξη νέων τριχοειδών αγγείων¹⁷. Η επικάλυψη του πέους και η ακινητοποίησή του έγινε με τη μέθοδο του ποτηριού¹⁸ (coffee cup dressing), που διατηρείται επί 8 περιόδων ημέρες και επιτρέπει την ομαλή επώλωση της πλαστικής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με τη μέθοδο που περιγράφουμε, η αντιμετώπιση του υποσπαδία είναι δυνατή σε ένα χειρουργικό χρόνο και οδηγεί στη δημιουργία ενός φυσιολογικού στην εμφάνιση και τη λειτουργία πέους. Οι επιπλοκές που είχαμε ήταν ήπιες και ανάλογες της λεπτότητας και της βαρύτητας της εγχείρησης, με συνηθέστερη την εμφάνιση ουρηθροδερματικών συριγγίων, που επιβάλλουν τη διόρθωση με δεύτερη εγχείρηση. Η συχνότητα των συριγγίων παρουσίασε βαθμιαία υποχώρηση και σαφή πτώση, στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στα πιο πρόσφατα χρόνια. Από την άποψη αυτή διακρίνουμε δύο επίσης περιόδους στις περιπτώσεις που αντιμετωπίσαμε. Την πρώτη, όπου το ποσοστό των συριγγίων κυμαίνεται στο 32% (33 συρίγγια σε 102 ασθενείς) και τη δεύτερη, στη διάρκεια της οποίας, το ποσοστό αυτό περιορίστηκε στο 13% (2 συρίγγια μεταξύ 16 ασθενών). Καθοριστικό σημείο προσδιορισμού των δύο αυτών περιόδων είναι, η από τριών χρόνων (Μάιος 1997 και εντεύθεν) χρήση και εφαρμογή κρημνού, που αναπτύσσεται στον ελυτροειδή χιτώνα του ενός ή του άλλου όρχεος (tunica vaginalis flap), για την επικάλυψη της ουρηθροπλαστικής^{19,20}, που προσφέρει ένα επιπλέον προστατευτικό στοιχείο, για την αποφυγή δημιουργίας συριγγίων. Ο διαχωρισμός των βαλανικών πτερυγίων σε 3 δευτεροπαθείς περιπτώσεις, που κατέληξε στη δημιουργία μιας μορφής βαλανικού

Πίνακας 2. Η μέθοδος

Διόρθωση της βλάβης σε ένα χειρουργικό χρόνο Ουρηθροπλαστική
Σωληνωτό ακροποσθιακό μόσχευμα (Μέθοδος Horton-Devine) 63 περιπτώσεις (32 πρωτοπαθείς και 31 δευτεροπαθείς)
Σωληνωτός ακροποσθιακός κρημνός (Μέθοδος Duckett) 31 περιπτώσεις (19 πρωτοπαθείς και 12 δευτεροπαθείς)
Σωληνωτό μόσχευμα βλεννογόνου ουροδόχου κύστης 24 περιπτώσεις (23 δευτεροπαθείς και 1 πρωτοπαθής)



Εικ. 10. Αντιμετώπιση δευτεροπαθούς μορφής υποσπαδία σε νεαρό ενήλικα. Μετά την αφαίρεση της χορδής και τον ευθυσιασμό του πέους (Α και Β), το έξω στόμιο της ουρήθρας βρίσκεται στη βάση του πέους. Επειδή το υπάρχον δέρμα δεν επαρκούσε για τη συνολική διόρθωση, αποφασίστηκε η χρήση του βλεννογόνου της κύστης. Στην εικόνα Γ, φαίνεται η τομή προσπέλασης της ουροδόχου κύστης, από την οποία ελήφθη το βλεννογονικό μόσχευμα, που σωληνοποιήθηκε (Δ) και σχημάτισε ολόκληρη την πείκη ουρήθρα. Στην εικόνα Γ φαίνεται χαρακτηριστικά ο κρημνός του υποδορίου ιστού, που θα επικαλύψει την ουρήθρα, για να της προσφέρει τη νέα αγγείωση. Τέλος στην εικόνα Ε το φυσιολογικό πλέον, μορφολογικά πέος και η υπερηβική τομή προσπέλασης της κύστης.

υποσπαδία, εύκολα αντιμετωπίστηκε με δεύτερη εγχείρηση με τη γνωστή μέθοδο του αναστρεφόμενου κρημνού²¹.

Ο κατάλογος των σοβαρότερων επιπλοκών συμπληρώνεται με τη διαπύση της πλαστικής σε 4 ασθενείς μας, που κατέληξε στη δημιουργία ουρηθροδερματικού συριγγίου. Στις επιπλοκές θα μπορούσαμε να προσθέσουμε και τη στένωση στη θέση της αναστόμωσης, που παρουσιάστηκε σε τρεις ασθενείς και αντιμετωπίστηκε με νάρκωση και διαστολές, σε 2-3 συνεδρίες. Διαστολές στο έξω στόμιο εφαρμόζουμε σε όλους τους ασθενείς μας περιοδικά, που επεκτείνονται στο χρόνο σε εκείνους, που παρουσιάζουν κατά την ούρηση, διάταση (φούσκωμα) της νεο-ουρήθρας (ballooning). Μικροεπέμβαση με τοπική νάρκωση χρειάστηκε να γίνει σε 7 από τους 10 πρώτους ασθενείς, στους οποίους η ουρηθροπλαστική έγινε με βλεννογόνο της κύστης, για να αντιμετωπιστεί η πρόπτωση του βλεννογόνου, που έφθανε σ' αυτούς μέχρι το έξω στόμιο της ουρήθρας (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Οι επιπλοκές της εγχείρησης

Ουρηθροδερματικά συρίγγια	35 (ποσοστό 29,6%)
Πρώτη περίοδος (Μάρτιος 1984-Απρίλιος 1997) (μεταξύ 102 ασθενών, ποσοστό 33%)	33
Δεύτερη περίοδος (Μάιος 1997 και εντεύθεν (μεταξύ 16 ασθενών, ποσοστό 13%)	2
Μάιος 1997: έναρξη εφαρμογής κρημνού ελυτροειδούς χιτώνα του όρχι	3
Διαχωρισμός βαλανικών πτερύγων	4
Διαπύση της πλαστικής	3
Στένωση αναστόμωσης (οπίσθιας) νεο-ουρήθρας (διαστολές της ουρήθρας με νάρκωση)	7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χειρουργική αποκατάσταση του υποσπαδία είναι καλύτερα να γίνεται στην πρώτη παιδική ηλικία, σε ένα χειρουργικό χρόνο και με λίγες, αν όχι καθόλου επιπλοκές. Τα περισσότερα άρθρα στη βιβλιογραφία, που αναφέρονται σε περιπτώσεις ενηλίκων, τονίζουν την ψυχολογική επιβάρυνση και τα εξ αυτής προβλήματα των ατόμων αυτών^{22,23}. Η ηλικία των 2,5 έως 3 χρόνων πιστεύουμε είναι η πιο ιδανική, μιας και το πέος του παιδιού έχει ικανοποιητικό μέγεθος, που επιτρέπει την ευχέρεια των χειρισμών της αποκατάστασης, ενώ ακόμη δεν γίνεται αντιληπτή η διαφορετικότητα από τα άλλα παιδιά, που το επιβαρύνουν ψυχολογικά. Βέβαια τελευταία συνιστάται η αντιμετώπισή του στη βρεφική ηλικία,

όπως αυτό απαιτεί τη χρήση μικροσκοπίων ή ειδικών μεγεθυντικών φακών και φυσικά εξειδικευμένα κέντρα, που διαθέτουν τον ανάλογο τεχνικό εξοπλισμό και τους ειδικούς γιατρούς των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων^{24,25}. Όμως παρά τις βελτιώσεις αυτές, εξακολουθούν να υπάρχουν επιπλοκές ή αποτυχημένες εγχειρήσεις, που οδηγούν στις δευτεροπαθείς μορφές του υποσπαδία. Περιπτώσεις σαν τις τελευταίες, σε συνδυασμό με ικανοποιητικό αριθμό πρωτοπαθών, που από άγνοια ή προκατάληψη ή φόβο, αφέθηκαν για αντιμετώπιση σε μεγαλύτερη ηλικία, αποτελούν σημαντικό ποσοστό του υλικού της δικής μας μελέτης.

Η αντιμετώπιση του πεικίου υποσπαδία με χορδή, που προκαλεί την προς τα κάτω (κοιλιακή) κάμψη του πέους στη διάρκεια της στύσης, κατά κανόνα πλέον γίνεται σε ένα χρόνο³. Στην κατεύθυνση αυτή έχει βοηθήσει η συσσωρευμένη εμπειρία των διαφόρων τεχνικών και η επινόηση της τεχνητής στύσης, με την οποία ελέγχουμε την πλήρη αφαίρεση της χορδής και τον ευθραυσμό του πέους που μας επιτρέπει να προχωρήσουμε στην ουρηθροπλαστική⁶. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται το έσω πέταλο της ακροποσθίας, που βρίσκεται σε περίσσεια στη ραχιαία επιφάνεια του πέους ή οποιοδήποτε προσφερόμενο τμήμα της πόσθης, που αποτελούν το καλύτερο υλικό για τη δημιουργία της νεοουρήθρας. Το δέρμα αυτό μεταφέρεται στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους, είτε με τη μορφή μοσχεύματος (preputial graft), είτε με τη μορφή μοσχευμένου κρημνού (preputial island flap), όπου σωληνοποιείται (νεο-ουρήθρα) και αναστομώνεται με την υπάρχουσα, μεταφέροντας το έξω στόμιο της ουρήθρας στη φυσιολογική του θέση.

Η προτίμησή μας, ιδιαίτερα μετά το 1991, όπως έχει αναφερθεί στην περιγραφή των μεθόδων που εφαρμόζουμε, είναι πλέον η ουρηθροπλαστική με ακροποσθιακό κρημνό (μέθοδος Duckett) στις πρωτοπαθείς περιπτώσεις. Στις δευτεροπαθείς προτιμούμε τη μέθοδο των μοσχευμάτων (μέθοδος Horton-Devine), η ανάπτυξη των οποίων είναι ευκολότερη από εκείνη των κρημνών, που συχνά δυσχεραίνεται, είτε λόγω των υποχρυσών ουλών ή της τροποποίησης του εναπομείναντος δέρματος. Στις περιπτώσεις αυτές, όπως και σε εκείνες, που λόγω ελλείψεως του υπάρχοντος δέρματος για τη συνολική διόρθωση, χρησιμοποιείται στην ουρηθροπλαστική ο βλεννογόνος της ουροδόχου κύστης, λαμβάνεται η πρόνοια της σωστής τους επικάλυψης με κρημνούς υποδορίου, αγγειοφόρου ιστού, που είτε μεταφέρονται με τη μορφή

κρημνών από τη ραχιαία επιφάνεια του πέους, ή αναπτύσσονται στην κοιλιακή επιφάνεια από την πόσθη. Απαραίτητη ακόμη προϋπόθεση είναι η καλή και προσεκτική απογύμνωση των ακροποσθιακών μοσχευμάτων από τον υποδόριο ιστό τους και των μοσχευμάτων του βλεννογόνου της κύστης από τον συνδετικό ιστό του χορίου. Με τον τρόπο αυτό προσφέρουμε τη δυνατότητα επαναγγείωσης των μοσχευμάτων και την αποφυγή της συρρίκνωσης ή και της νέκρωσής τους ακόμη. Η επιπλοκή αυτή, που αναφέρεται σε εργασίες χειρουργών με μεγάλη εμπειρία^{3,26}, απουσιάζει χαρακτηριστικά από τις δικές μας περιπτώσεις, ακόμη και σε εκείνες με την επιμόλυνση και την φλεγμονή, που κατέληξαν στο σχηματισμό κάποιου ουρηθροδερματικού συριγγίου μόνο. Το ίδιο, η απουσία δηλαδή συρρίκνωσης ή νέκρωσης του μοσχεύματος, ισχύει και για τη μεγάλη σειρά ασθενών που οι Li οι συνεργάτες του²⁷ παρουσιάζουν, όπως και για τις μεγάλες σειρές ασθενών με υποσπαδία, που αντιμετωπίστηκαν από τον Hendren, τόσο με ακροποσθιακά μοσχεύματα⁶, όσο και με βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης¹⁵, από τον οποίο διδαχθήκαμε με τους δύο αυτούς τρόπους αντιμετώπισης των πρωτοπαθών ή των δευτεροπαθών μορφών του υποσπαδία.

Όσον αφορά τις δικές μας επιπλοκές, που έχουν περιγραφεί στα αποτελέσματά μας και παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 3, όλες πλην των ουρηθροδερματικών συριγγίων, βρίσκονται σε ποσοστά αποδεκτά και ανάλογα των ξένων σειρών. Είναι χαρακτηριστική η περιορισμένη εμφάνιση των συριγγίων, στην περίοδο που άρχισε η εφαρμογή της επικάλυψης της ουρηθροπλαστικής και με κρημνούς από τον ελυτροειδή χιτώνα του ενός ή του άλλου όρχεος, που υποδιπλασίασε το ποσοστό σχηματισμού τους. Όμως παραμένει ακόμη σε υψηλότερα επίπεδα από τα αναφερόμενα διεθνώς ποσοστά και στον τομέα αυτόν, του περιορισμού ακόμη περισσότερο της εμφάνισής τους, κατευθύνονται κυρίως οι προσπάθειές μας. Εδώ θα πρέπει να σχολιάσουμε και τον τρόπο επικάλυψης και ακινητοποίησης του πέους μετά την εγχείρηση, με τον τρόπο που παρουσιάζουμε, όπου και αποδίδουμε την περιορισμένη ενοχληση που προκαλεί ο πόνος στους ασθενείς μας, όπως και την χαρακτηριστική απουσία των επώδυνων στυσεων, που σε άλλες σειρές αναφέρονται^{1,3,26}. Για τις τελευταίες συνιστάται χορήγηση οιστρογόνων στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, που δεν χρειάστηκαν σε κανένα από τους ασθενείς μας, μικρούς ή

μεγάλους, ιδιαίτερα τους νεαρούς ενήλικες.

Η εμπειρία που έχουμε αποκτήσει από τον σημαντικό αριθμό των ασθενών που παρουσιάζουμε και από τη μακρά χρονική περίοδο της παρακολούθησής μας επιτρέπει να καταλήξουμε στα ακόλουθα συμπεράσματα. Η αντιμετώπιση του μέσου και οπίσθιου υποσπαδία, όπου το πέος παρουσιάζει κάμψη προς τα κάτω, ιδιαίτερα εμφανή στη στύση και όπου η ουρήθρα εκβάλλει στην κοιλιακή επιφάνεια και εμφανίζει άλλοτε άλλου μήκους έλλειμμα, μπορεί εύκολα να αντιμετωπιστεί σε ένα χειρουργικό χρόνο. Η εφαρμογή της τεχνητής στύσης, μας επιτρέπει τον άμεσο έλεγχο της αφαίρεσης της χορδής και του ευθειαςμού του πέους, ώστε αμέσως μετά να ακολουθήσει η ουρηθροπλαστική. Το δέρμα της ακροποσθίας, που είναι άριστο υλικό για την ουρηθροπλαστική και αποτελεί την πρώτη επιλογή μας, μπορεί το ίδιο εύκολα να εφαρμόζεται ως μόσχευμα ή μισχωτός κρημνός. Μεταξύ των δύο μεθόδων δεν βρίσκουμε διαφορές ως προς το μορφολογικό ή λειτουργικό αποτέλεσμα της διόρθωσης ή ακόμη και στις επιπλοκές, που παρουσιάζονται σ' αυτές με την ίδια αναλογία. Η μόνη διαφορά που θα μπορούσε να επισημανθεί είναι η ευκολότερη και γρηγορότερη εφαρμογή της μεθόδου του σωληνωτού κρημνού (μέθοδος Duckett) και όχι η νέκρωση του μοσχεύματος, όπως θα μπορούσε κανείς να περιμένει από την εγχείρηση Horton-Devine, όταν φυσικά εφαρμόζονται σωστά οι αρχές της επικάλυψης, για την επαναγγείωση των μοσχευμάτων. Ο ασχολούμενος με τη χειρουργική του υποσπαδία Ουρολόγος, πρέπει να γνωρίζει όλες τις εναλλακτικές λύσεις, που προσφέρονται στις περιπτώσεις εκείνες που η ακροποσθία δεν μπορεί να αναπτυχθεί με τη μορφή του κρημνού ή όταν στη διάρκεια της παρασκευής παραβλάπεται και καταστρέφεται ο μίσχος του ή ακόμη όταν το προσφερόμενο δέρμα δεν επαρκεί για τη συνολική διόρθωση της βλάβης. Στις περιπτώσεις αυτές ο βλεννογόνος της ουροδόχου κύστης, που βρίσκεται πολύ κοντά στο χειρουργικό μας πεδίο και υπάρχει σε αφθονία, σε ένα όργανο πολύ γνωστό μας και οικείο, αποτελεί την προσφορότερη εναλλακτική λύση. Η επικάλυψη της ουρηθροπλαστικής από παρασκευαζόμενο κρημνό του ελυτροειδή χιτώνα του ενός ή του άλλου όρχεως, συμβάλλει σημαντικά στον περιορισμό της εμφάνισης της επιπλοκής του ουρηθροδερματικού συριγγίου, της συνθήστερης επιπλοκής, η διόρθωση της οποίας απαιτεί τη διενέργεια δεύτερης εγχείρησης.

ABSTRACT

Radopoulos D, Iosefides J, Papanikolaou E, Gorannes T, Kondelides N, Trantos A. Surgical repair of hypospadias with chordee. 16 years experience. *Hell Iatr* 2001, 67: 296-309.

Surgical repair of primary or secondary cases of penile hypospadias, where the urethral meatus is located at the inferior surface of the bent downward penis, has been a pleasant challenge for the surgeons. The aim of the repair is the construction of a normal looking penis, which is straight with the meatus of the urethra on the top of the glans. Preputial graft or flap urethroplasty of the development of the neo-urethra using bladder mucosa graft, the way of urinary diversion, penile dressing and the early or late complications of the repair as well, are presented. In the past 16 years (March 1984-June 2000), 118 patients suffering from proximal penile hypospadias (51 primary and 67 secondary) with chordee and the shaft of penis bent downward, underwent one-stage reconstruction. An artificial erection was used for the penis to be checked straight after chordee release. The latter one was followed by the preputial graft urethroplasty (Horton-Devine procedure) in 63 cases (32 primary and 31 secondary) or the preputial tubed flap urethroplasty (Duckett's procedure) in 31 cases (19 primary and 12 secondary) as well. The preputial or the penile skin was not enough for total reconstruction in 24 additional patients, with a history of one or more failed repairs. In these cases mucosa graft was used for neo-urethra construction. A perineal urethrostomy for the diversion was performed in all cases and a coffee cup dressing of the penis was used. The complications we have had were minimal. Urethrocutaneous fistula formation, repaired by a second operation, deserves to be noticed. The one-stage repair of the middle or posterior hypospadias (primary or secondary) is surgically feasible. The preputial or penile skin can easily be applied as a graft or flap for the neo-urethra formation and it can be safely replaced by bladder mucosa graft, in cases where the skin is not enough for total penile reconstruction.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross F, Farmer AW, Lindsay WK. Hypospadias: a review of 230 cases. *Plast Reconstr Surg* 1989, 24: 257.
2. Kass EJ, Bolong D. Single stage hypospadias reconstruction without fistula. *J Urol* 1990, 144: 520.
3. Hensle TW, Temmenbaum SY, Reiley EA, Polland J. Hypo-

- spadias repair in adults: Adventures and misadventures. *J Urol*, 2001, 165: 77-9.
4. Hodgson NB. A one-stage hypospadias repair. *J Urol* 1970, 104: 281-4.
5. Devine CJ Jr. Chordee and hypospadias. In Glenn JF and Boyce WH, eds: *Urologic Surgery*, 3rd ed. Philadelphia: JP Lippincott, 1983: 775-97.
6. Hendren WH, Horton CE. Experience with one-stage repair of hypospadias and chordee using free graft of prepuce. *J Urol* 1988, 140: 1259-64.
7. Duckett JW. Hypospadias. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughn ED Jr, eds: *Campbell's urology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1893-1919.
8. Lepore AG, Kessler RW. Behavior of children undergoing hypospadias repair. *J Urol* 1979, 122: 68.
9. Berg B, Svennson J, Astrom G. Social and sexual adjustment of men operated for hypospadias during childhood: A controlled study. *J Urol*, 1981, 125: 133.
10. Williams
11. Gittes R, Mc Laughling AI. Injection technique to induce penile erection. *Urology*, 1974, 4: 473-9.
12. Hinman F. Anatomy of the External Genitalia. In: Ehrlich RM, Alter GJ, eds, *Reconstructive and Plastic Surgery of the External Genitalia*, Philadelphia: WB Saunders Co, 1999: 7-12.
13. Devine CJ, Horton CE. Hypospadias repair. *J Urol* 1977, 118: 188-95.
14. Duckett JW. The island flap technique for hypospadias repair. *Urol Clin North Am* 1981, 8: 503-11.
15. Hendren WH, Reda EF. Bladder mucosa graft for construction of male urethra. *J Ped Surg* 1986, 21: 189-95.
16. Duffy PG, Ransley PG, Malone PS, et al. Combined free autologous bladder mucosa/skin tube for urethral reconstruction: An update. *Brit J Urol* 1988, 61: 505-11.
17. Μαντινάος Κ. Εκτεθειμένα Δερματικά Μοσχεύματα. Θεσσαλονίκη 1968. Διατριβή επί Διδακτορία Α.Π.Θ., αριθ. 289.
18. Ραδόπουλος Δ. Το πρόβλημα του υποσπαδία και η αντιμετώπισή του. Μονογραφία, Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 1993: 52.
19. Show BW, Cartwright PC, Unger K. Tunica vaginlis blanket wrap to prevent urethrocutaneous fistulas: An eight-year experience. *J Urol* 1995, 153: 472-3.
20. Ραδόπουλος Δ, Γκολογίνης Π, Ρίζος Κ, Παντελίδης Π, Μαυσιδής Κ, Καλινδέρης Α. Η συμβολή του ελτροειδή χιτώνα των όρχεων στην αποφυγή συριγγίων στις εγχειρήσεις του υποσπαδία. *Ουρολογικά Νέα* 1998, 4: 112-6.
21. Wacksam J. Modification of the one-stage flip-flap procedure for repair of distal penile hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981, 8: 527-32.
22. Thomalla JV. Hypospadias repair in elderly patients. *Geriatrics* 1992, 47: 77.
23. Mureau MAM, Slijper FME, Nijman RJM, et al. Psychosexual adjustment of children and adolescents after different types of hypospadias surgery: a norm-related study. *J Urol* 1995, 154: 1092.

24. *Coplen DE, Manley CB.* Timing of Genital Surgery. In: Ehrlich RM, Alter GJ, eds. Reconstructive and plastic surgery of the external genitalia, Philadelphia: WB Saunders Co, 1999: 19-21.
25. *Keenan RL, Shapiro JH, Dawson K.* Frequency of anesthetic cardiac arrests in infants: Effect of pediatric anesthesiologists. *J Clin Anesth* 1991, 3: 433-7.
26. *Secrest CL, Jordan GH, Winslow BH, et al.* Repair of the complications of hypospadias surgery. *J Urol* 1993, 150: 1415.
27. *Li LC, Zhang X, Zhou SW, et al.* Experience with repair of hypospadias using bladder mucosa in adolescents and adults. *J Urol* 1995, 153: 1117.

Αλληλογραφία:

Δ.Κ. Ραδόπουλος
Κεσανλή 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D.K. Radopoulos
1, Kesanli
546 36 Thessaloniki
Greece

Τα όνειρα κατά την ελληνική αρχαιότητα

Αναζητώντας τη συμπληρωματική αντίθεση ανορθολογικού-ορθολογικού

Θ. Καράβατος

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Η ιστορία της ιατρικής είναι η ατελείωτη και πάντα ημιτελής σύγκρουση μεταξύ πίστης και ορθού λόγου, επιστήμης και ανορθολογικού, με ουσιαστικό πρόβλημα, στο επίκεντρο της, το ερώτημα τι είναι η αρρώστια.

Jean-Paul Levy. Le pouvoir de guerir. Une histoire de l' idée de maladie. Odile Jacob, Paris, 1991, 5

Κατά την επιγραμματική διατύπωση του Henri Ey ο άνθρωπος χαρακτηρίζεται (και) από το γεγονός ότι «έχει ένα ασυνείδητο, όντας συνειδητός, συνθέτοντας εν τέλει ένα όλον». Η εσωτερική σύγκρουση αυτής της διπολικότητας, από την οποία προκύπτει η απώθηση, αποτελεί τη δυναμική δομή του ανθρώπινου ψυχισμού. Η ψυχική ζωή του ανθρώπου εμπεριέχει, πράγματι, την αμφίδρομη σχέση του εσωτερικού κόσμου των αναγκών και της επιθυμίας με τον εξωτερικό κόσμο της αναγκαιότητας¹. Καθοριστική υπήρξε εδώ η συμβολική λειτουργία, η γλώσσα, που επέτρεψε τη δημιουργία μιας απόστασης από τα πράγματα. Αν ο άνθρωπος ξέφυγε από τη μονοκρατορία των εξαρτημένων αντανάκλαστικών του, αυτό έγινε επειδή μπόρεσε να αναπαραστήσει τα πράγματα με λέξεις. Με τη γλώσσα κάτι κερδίζεις, κάτι χάνεις. Η γλώσσα, βέβαια, κάνει αδύνατη την αμεσότητα αλλά οργανώνει τον ανθρώπινο ψυχισμό, καλύπτοντας την απουσία, συνειδητοποιώντας το χρόνο, καταλείποντας ένα ανορθολογικό και άχρονο ασυνείδητο προς το οποίο θα στραφεί ο Freud, χρησιμοποιώντας την κατ' αυτόν βασιλική οδό του ονείρου που παραπέμπει στο δίπολο εγρήγορση - ύπνος. Ένα ανάλογο δίπολο θα βρούμε στους αρχαίους μας: ύπαρ και όναρ. Διαβάζουμε στην Οδύσεια: *οικ όναρ, αλλ' ύπαρ εσθλόν*². ΈΥπαρ είναι η πραγματικότητα που αντιλαμβάνεται κανείς

σε κατάσταση εγρήγορσης (εξ ου και οι λέξεις ύπαρχω, ύπαρξη, υπαρκτός): όναρ είναι το όνειρο, ο όνειρος, το ενύπνιο· εσθλός είναι ο αγαθός, ο καλός, ο άξιος. «Δεν ήταν όνειρο» αυτό που είδε η Πηνελόπη «αλλά μια καλή πραγματικότητα».

Οι αρχαιότερες γραπτές μαρτυρίες για την ερμηνεία των ονείρων προέρχονται από την αρχαία Μεσοποταμία και την Αίγυπτο, όμως, κατά τον J.D. Hughes, είναι οι αρχαίοι Έλληνες που έχουν πει τα περισσότερα για το όνειρο³. Τέκνα της ερεβώδους Νύχτας είναι τα όνειρα στη *Θεογονία* του Ησίοδου. «Κι η Νύχτα γέννησε το φοβερό Μοιραίο και τον μαύρο δαίμονα τον Ψυχοβγάλη και τον Θάνατο· γέννησε και τον ΈΥπνο και των ονείρων τον λαό εγέννησε»⁴. Στην κλασική αρχαιότητα, ο Όνειρος ήταν γιος της Νύχτας και αδελφός του ΈΥπνου και του Θανάτου, αγγελιοφόρος του Δία και όργανο του Απόλλωνα και των θεραπευτών θεών. Διαπιστώνεται και μια προγενέστερη γενεαλογία του που τον έφερε απόγονο της θεάς της γης, της Χθονός: «Χθων ετεκνώσατο φάσματ' ονείρων», λέει ο Ευριπίδης στην *Ιφιγένεια εν Ταύροις*, («υπνοφαντασιές νυχτερινές γεννοβόλησε η Γη», μεταφράζει ποιητικά ο Θρασύβουλος Σταύρου)⁵. Το όνειρο, λοιπόν, ένα σύμβολο βγαλμένο από τα σπλάχνα της γης, απ' όπου, επίσης, αναδύεται η πρωτόγονη, προ-αρχαϊκή θρησκευτικότητα που εκδηλώνεται με ποικίλες χθόνιες λατρείες και μαντικές συμπεριφο-

ρές, γι αυτό και τα όνειρα «συγγένευαν με την εμπειρία του θανάτου και κατατάσσονταν σε ένα στάδιο μεταβατικό μεταξύ καθημερινής πραγματικότητας και επικοινωνίας με το υπερπέραν»⁶.

Κοινή, χθόνια, προέλευση έχουν το όνειρο και η εγκοίμιση, δηλαδή η «τελετουργική κατάκλιση κατά γης σε ένα καθορισμένο ιερό χώρο, εν αναμονή ονειρικής συνάντησης και επικοινωνίας με προγόνους, ηρωποιημένους νεκρούς και γενικά χθόνιες θεότητες». Από τη γη βλασταίνουν τα θεραπευτικά βότανα και βγαίνουν τα μέταλλα και τα πετρώματα που χρησιμοποιούνταν για θεραπευτικούς σκοπούς. Χθόνιος κι ο γιος του Απόλλωνα, ο Ασκληπιός. Ξεχωριστής αίγλης το Ασκληπιείο της Επιδαύρου κι αποκαλυπτική η αρχαϊκή, σε δωρική διάλεκτο, γραφή πάνω σε λίθινες πλάκες που αποκάλυψε η αρχαιολογική σκαπάνη: «Ο τάδε ήρθε με την τάδε πάθηση, κοιμήθηκε στο Άβατο, είδε το εξής όνειρο, κατέβαλε τα ίατρα και απήλθε υγιής»⁷. Η «ιατρική εγκοίμιση» θα αναπτυχθεί ιδιαίτερα στα τέλη του 5^{ου} αιώνα, με την έξαρση της λατρείας του Ασκληπιού πανελλαδικά⁸.

Στον Ηρόδοτο το όνειρο είναι το αντίθετο της εγρήγορσης, από τη μια ο ιδιωτικός και προσωπικός κόσμος των σκιών και του Άδη, από την άλλη ο κόσμος του φωτός και των χρωμάτων που μοιραζόμαστε με τους άλλους³. Κατά τον J.-P. Vernant «οι Έλληνες μπόρεσαν να παρουσιάσουν με ορατή μορφή ορισμένες δυνάμεις του Άλλου Κόσμου που ανήκουν στον χώρο του αόρατου». Παράδειγμα ο *κολοσσός*, που σήμαινε αρχικά την πέτρα η οποία στήνεται πάνω σε ένα τάφο για να υποκαταστήσει το σώμα του νεκρού. Ήταν ένα *είδωλο* όπως και η *ψυχή* με την οποία συγγένευε. Στα *είδωλα* ανήκαν επίσης ο *όνειρος*, η *σκιά* και το *φάσμα* (η υπερφυσική εμφάνιση). Τα φαινόμενα αυτά θα αποκτήσουν ενότητα και θα ορίσουν μια «πραγματική ψυχολογική κατηγορία, την κατηγορία του “διπλού”, που συνεπάγεται μια νοητική οργάνωση διαφορετική από τη δική μας»: διαφορετικό από την εικόνα, δεν είναι φυσικό αντικείμενο αλλά ούτε και γέννημα του νου, είναι μια πραγματικότητα που υπάρχει έξω από το υποκείμενο, όντας «κάτι ασυνήθιστο, κάτι από αλλού»⁹. Η αναφορά στην λίαν ενδιαφέρουσα ανάλυση του Vernant για τους συμβολισμούς που επέτρεψαν αυτή τη διαδικασία θα μας απομάκρυνε από το θέμα μας.

Στα Ομηρικά Έπη υπάρχει η «χώρα των ονείρων»: «[ο Ερμής μαζί με τις ψυχές των Μνηστήρων] πέρασαν τη Λευκόπετρα και του Ωκεανού το ρέμα / περνούν του Ήλιου την μπασιά, τη χώρα

των ονείρων (*δήμον ονείρων*), κι ευτύς σε λίγο φτάσανε στ' ασφόδελο λιβάδι, / που μένουν όλες οι ψυχές, των πεθαμένων ήσκιου»¹⁰. Ακόμα, το όνειρο θεωρείται ως ένα πραγματικό, αντικειμενικό και χωρικό φαινόμενο, ανεξάρτητο από αυτόν που ονειρεύεται. Το όνειρο επισκέπτεται τον ονειρευόμενο. Πρόκειται για ένα θεό ή έναν απεσταλμένο του που παίρνει την εικόνα αγαπητού φίλου ή συγγενούς, μπορεί, ακόμα, να είναι ένας αγγελιοφόρος ή μια εικόνα (ο Δίας έστειλε στον Αγαμέμνονα «ούλον [βλαβερό] όνειρο», κι αυτό «στάθηκε πάνω από το κεφάλι του μοιάζοντας το Νέστορα, το γιο του Νηλέα που ο Αγαμέμνονας τον τιμούσε πιο πολύ απ' όλους τους γέροντες» για να τον παρασύρει σε άκαιρη επίθεση¹¹). Στα κείμενα αυτά, η λέξη *όνειρος* σημαίνει σχεδόν πάντοτε ονειρική μορφή. Η ανάλογη εμπειρία ορίζεται με την έκφραση *εν ονείρω* που σπάνια, όμως, χρησιμοποιείται. Αυτός που ονειρεύεται παραμένει εντελώς παθητικός, γνωρίζει πως κοιμάται και βλέπει όνειρο, το βλέπει η ψυχή του, ή μια από τις ψυχές του, που βρίσκεται εκτός του σώματος. Αργότερα θα δοθούν ερμηνείες με πολύπλοκους συμβολισμούς^{12,8}. Στην Ιλιάδα ο Αχιλλέας ζητά να ρωτήσουν κανένα «μάντη ή ιερέα ή και κάποιον που να εξηγή τα όνειρα (*έναν ονειροπόλον*) - γιατί και το όνειρο από τον Δία έρχεται - που θα μπορούσε να (τους) πη γιατί θύμωσε τόσο ο Φοίβος Απόλλωνας»¹³. Και στα κατοπινότερα χρόνια, ο Αισχύλος βάζει τον Ορέστη να λέει: «δεν ήταν βέβαια χωρίς νόημα/ τ' όνειρο που της έστειλε [της Κλυταιμνήστρας] ο άντρας της»¹⁴ κι ο ίδιος πάλι μας μαθαίνει πως η αποκρυπτογράφηση του νοήματος των ονείρων ήταν προμηθεϊκό δώρο: «και πρώτος έκρινε τα όνειρα ποια ξεδιαλύνουν στον ξύπνο»¹⁵, λέει ο *Προμηθέας Δεσμώτης* του.

Τα όνειρα είναι σημαδιακά και μη σημαδιακά. Τούτο φαίνεται σε ένα χωρίο της Οδύσσειας όπου μιλάει η Πηνελόπη: «Αχ ξένε, υπάρχουν όνειρα τρελά, ξεθωριασμένα / κι όσα ονειρεύονται οι θνητοί δεν αληθεύουν όλα. / Γιατί είναι των απατηλών ονείρων δύο κι οι πόρτες. / Η μια είναι από κέρατο κι η άλλη φιλντισένια. / Κι όσα απ' το φιλντίσι περνούν το καλοτροχισμένο / όλα γελούν τον άνθρωπο, χαμένα φέρνουν λόγια. / Και πάλε όσα απ' το κέρατο το σκαλιστό περάσουν / βγαίνουν αλήθεια στους θνητούς εκείνους που τα βλέπουν»¹⁶. «Ξένος» είναι ο Οδυσσεύς, πριν τη φανέρωσή του, στον οποίο η Πηνελόπη είχε μόλις εξιστορήσει το μοναδικό, κατά τον Dodds⁸, όνειρο στον Όμηρο που ερμηνεύεται συμβολικά: ένας

«αητός περήφανος, αητός καμπουρομούτης χύμηξε από ψηλή κορφή κι έκοψε το λαϊμό» των είκοσι χηλών που βόσκαγαν ύστερα «γύρισε πάλε κι έκατσε στου παλατιού τη στέγη» και με ανθρώπινη φωνή της είπε πως αυτό που είδε «ήταν όραμα καλό που θ' αληθέψει» γιατί χήνες ήταν οι Μνηστήρες κι αετός ήταν ο άντρας της, που επέστρεψε για να σκοτώσει τους Μνηστήρες»¹⁷.

Μέσα στα σημαδιακά όνειρα διακρίνονται τρεις τύποι ονείρων: α) το συμβολικό όνειρο, σαν αίνιγμα που χοήζει ερμηνείας, β) το όραμα, σαν προ-εκπλήρωση ενός μελλοντικού γεγονότος, γ) ο χρηματισμός ή χρησμός που μπορεί να αναγνωρισθεί από κάποιον σεβάσμιο άνθρωπο (τον πατέρα, τον ιερέα ή τον ίδιο τον θεό που αποκαλύπτει χωρίς συμβολισμό αυτό που θα γίνει ή δεν θα γίνει). Ο Ηρόφιλος θα ξεχωρίσει τα θεόπεμπτα όνειρα από εκείνα που οφείλονται σε ενορατικότητα της ψυχής ή σε ευσεβείς πόθους⁸. Στο Φαίδωνα, ο Σωκράτης, θα αναφερθεί στη «θεία προτροπή» που του «εδόθη επανειλημμένως εις τα όνειρα» του¹⁸. κι *απολογούμενος* θα τονίσει ότι το έργο του - η εξέταση των ανθρώπων που νομίζουν ότι είναι σοφοί - ήταν προσταγή των θεών μέσα από «χρησμούς και όνειρα» αλλά και «με κάθε μέσο, με το οποίο η θεία θέλησις διέταξε ποτέ άνθρωπον να κάνει κάτι»¹⁹.

Η πορεία της σκέψης γύρω από το όνειρο δεν είναι ανοδικά γραμμική και συχνά διασταυρώνονται, ακόμα και στον ίδιο φιλόσοφο, ο ορθολογισμός και ο μυστικισμός. Ο Πλάτων πιστεύει ότι η ανορθολογική ψυχή μπορεί να ερμηνευτεί. Το *επιθυμητικό* μέρος της πλατωνικής ψυχής «είναι ιδιαίτερα επιρρεπές στη γοητεία των ειδώλων και των φαντασμάτων της νύχτας και της ημέρας», η συγκατοίκησή του όμως με το σικώτι το τιθασειύει, γίνεται ήπιο και ευτυχές, και τη νύχτα, καθώς είναι αποκομμένο από το λόγο και τη φρόνηση, επιδίδεται με σοβαρότητα στην ονειρομαντεία» είναι οι θεοί που προσέδωσαν «ακόμη και στο ανάξιο μέρος μας κάποια επαφή με την αλήθεια, εγκαθιστώντας εκεί το μαντείο του σώματος»²⁰. Όμως στην *Πολιτεία* ο άνθρωπος προτρέπεται να ρυθμίσει τη «δίατά του με τους κανόνες της υγιεινής και της σωφροσύνης» για να μπορέσει να απαλλαγεί από τις «μη αναγκαίες» και «παράνομες» ηδονές, «εκείνες που ξυπνούν κατά τον ύπνο, όταν κοιμάται το άλλο μέρος της ψυχής που είναι λογικό, ήμερο και άξιο να άρχει, το άλλο δε το κτηνώδες και άγριο, αφού χορτάσει από φαγητό και μέθη, αρχίζει και σικιτά και αφού αποδιώξει τον ύπνο,

ζητάει να διαφύγει και να ικανοποιήσει τις ορέξεις του». Πρέπει, λοιπόν, πριν παραδοθεί στον ύπνο, να ξυπνήσει «το λογιστικό μέρος της ψυχής του» και να το θρέψει με «καλούς λόγους και σκέψεις», κι ύστερα να φροντίσει το «επιθυμητικό», ούτε να το στερήσει ούτε να το παραφορτώσει αλλά να του παραχωρήσει «όσο ακριβώς του χρειάζεται για ν' αποκοιμηθεί και να μην έρχεται να διαταράσσει το καλύτερο μέρος της ψυχής με τη χαρά του ή τη λύπη του», να το αφήσει δηλαδή «μόνο του και ανεπηρέαστο να αναζητά και να λαχταράει να νιώσει ό,τι δεν γνωρίζει ή από τα περασμένα ή από τα παρόντα ή από τα μέλλοντα». Ακόμα, πρέπει να κατευνάσει «το θυμοειδές μέρος της ψυχής του». Όταν, τέλος, «καθησυχάσει αυτά τα δύο μέρη της ψυχής κρατώντας άγρυπνο μόνο το τρίτο, όπου εδράζει η φρόνηση», κι έτσι αποκοιμηθεί, τότε «το πνεύμα του εγγίζει όσο γίνεται περισσότερο την αλήθεια και άλλο παρά φαντασίες παράνομες του παρουσιάζονται στα όνειρά του»²¹.

Στο ιπποκρατικό *Περί διαίτης* κάποια όνειρα είναι χρήσιμα στο γιατρό καθώς συσχετίζονται με τη φυσιολογία: «Η ψυχή εκτελεί κατά τη διάρκεια του ύπνου όλες τις λειτουργίες του σώματος και της ψυχής. Όποιος λοιπόν ξέρει να ερμηνεύει τούτα σωστά, γνωρίζει μεγάλο μέρος της σοφίας», κυρίως για όσες «σωματικές παθήσεις προαναγγέλλει η ψυχή». Για παράδειγμα, «όσα όνειρα αποτυπώνουν (...) τις πράξεις και τις σκέψεις του ανθρώπου κατά τη διάρκεια της ημέρας και τις παρουσιάζουν με τον τρόπο που έγιναν (...) αυτά τα όνειρα είναι καλά για τον άνθρωπο. Υποδηλώνουν υγεία (...). Όταν όμως τα όνειρα είναι αντίθετα με τις ενέργειες της ημέρας και εμπεριέχουν μάχη ή νίκη, υποδηλώνουν διαταραχή στο σώμα». Επιπρόσθετα, όμως, «όταν κάποιος νομίζει ότι βλέπει κάτι από τα συνηθισμένα, υποδηλώνεται επιθυμία της ψυχής»²². Έτσι, η *ονειροκριτική* αρχίζει να τίθεται σε κάποιο ορθολογικό πλαίσιο.

Στη σημειολογική αξία των ονείρων θα επανέλθει ο Αριστοτέλης («λέγουν οι πιο έξοχοι γιατροί ότι πρέπει να προσέχουμε πάρα πολύ στα όνειρα»²³) ο οποίος αρνείται τα θεόπεμπτα όνειρα («το να στέλνει ο θεός τα όνειρα, εκτός από άλλο παραλογισμό είναι και άτοπο· πώς τα στέλνει όχι στους πιο καλούς και στους πιο σοφούς, αλλά σ' όποιον τύχει»²⁰). Η μέθοδός του είναι εμπειρική και η εξήγηση του νατουραλιστική. «Η ίδια αιτία που και ξυπνητούς στις αρρώστιες μας κάνει να απατώμεθα, αυτή ακριβώς και στον ύπνο προκαλεί

το φαινόμενο του ονείρου». Το «ενυπνιάζειν», δεν ανήκει στη γνώμη («δόξα») ούτε γενικά στο αισθητικό, αλλά πώς και με ποιο τρόπο γίνεται αυτό; «Το όνειρο είναι ένα πάθος του αισθητικού, αφού είναι αλήθεια τέτοιο είναι και ο ύπνος», όμως υπάρχει και η φαντασία, η κίνηση δηλαδή «που γίνεται από την ευρισκόμενη σε ενέργεια αίσθηση, το δε όνειρο φαίνεται ότι είναι κάποια παράσταση (...), είναι φανερό ότι το όνειρο ανήκει στο αισθητικό κατά το μέρος του που ταυτίζεται με το φανταστικό». Όλα αυτά συμβαίνουν καθώς «τα αισθητά μας προκαλούν αίσθηση σύμφωνα με κάθε αισθητήριο όργανο και η εντύπωση που παράγεται από αυτά υπάρχει μέσα στα αισθητήρια όχι μόνο όσο ενεργούν οι αισθήσεις αλλά και όταν πάψουν να ενεργούν». Εύκολα επομένως «απατώμεθα σχετικά με τις αισθήσεις, όταν κατεχόμεθα από ισχυρά συναισθήματα» ή πάλι, κάποτε, «οι κατεχόμενοι από πυρετό νομίζουν πως βλέπουν στους τοίχους ζώα, από κάποια ομοιότητα των γραμμικών συμπλεγμάτων (...). Είναι λοιπόν φανερό από αυτά ότι οι κινήσεις που προκαλούνται από τα αισθητήρια και οι προερχόμενες από εξωτερικούς ερεθισμούς και αυτές που υπάρχουν μέσα στο σώμα μας, γίνονται όχι μόνο όταν είμαστε ξυπνητοί αλλά και όταν διαρκεί το πάθος που λέγεται ύπνος»²⁴. Τα όνειρα μπορεί να είναι σημεία και αίτια μελλοντικών γεγονότων, («ούτω μεν ουν ενδέχεται των ενυπνίων ένια σημεία και αίτια είναι»²⁰) τα περισσότερα όμως είναι τυχαία και απλές συμπτώσεις με κάποια γεγονότα («ούτε σημείον ούτ' αίτιον, αλλά σύμπτωμα»²⁰). Ο Αριστοτέλης στο θέμα της καθ' ύπνον μαντικής φαίνεται να διατηρεί μια «θαυμαστή ισορροπία μεταξύ ευπιστίας και σκεπτικισμού»²⁵.

Η θρησκευτική αντιμετώπιση των ονείρων θα αναβιώσει με τους Στωϊκούς αλλά με τα *Ονειροκριτικά* του Αρτεμίδωρου θα κυριαρχήσει ένας ρηχός στωικισμός που έχει γίνει η «λαϊκή φιλοσοφία της ζωής» σ' αυτή την ευδαιμονική αρχή της *paix romana*, του 2^{ου} αιώνα μ.Χ. Τα *Ονειροκριτικά* - το μόνο πλήρες εγχειρίδιο ερμηνευτικής των ονείρων της ελληνικής αρχαιότητας που έχει διασωθεί - απευθύνονται «στον μέσο άνδρα μιας μάλλον ταπεινής, επαρχιακής πόλης, στον άνδρα που έχει οικογένεια, σπιτικό, περισσότερα ή λιγότερα πλούτη, πιθανόν δούλους, κάποιο επάγγελμα και σίγουρα δυσκολίες ή ανησυχίες: για την υγεία του, την πειριουσία του, τα ταξίδια του, τις δικανικές του υποθέσεις, τα παιδιά του, τη πίστη της γυναίκας του, την ερωμένη του. Γι αυτό άλλωστε κατα-

φεύγει στον ονειροκρίτη»²⁶.

Κλάδος της μαντικής κατά το παρελθόν, η ονειροκριτική στα χέρια του Αρτεμίδωρου θα στερεηθεί κάθε θεωρίας και θα γίνει μια τεχνική που «μαθαίνεται» με την εμπειρία. Αντιτίθεται «στους πυθαγοριστές, τους φυσιογνωμικούς, τους αστραγαλομάντιες...» και λοιπούς μάντιες και αναλύει μόνο τους *αλληγορικούς ονείρους*, εκείνους δηλαδή που προβλέπουν το μέλλον μέσω συμβόλων. Αποκλείει, δηλαδή, τα *ενύπνια* που προκαλούνται από κάποιο σωματικό πρόβλημα ή κάποια έντονη επιθυμία του παρόντος και τα *θεωρηματικά όνειρα*, δηλαδή τα οράματα και τους χρησμούς των ιατρικών συνταγών του Ασκληπιού κατά την εγκοίμιση. «Το όνειρο δεν αντιστρέφει την πραγματικότητα, δεν αποκαλύπτει μυστικά απρόσιτα στον ανθρώπινο νου ούτε εισάγει σε άλλους κόσμους, είναι απλώς η ίδια η πραγματικότητα κρυπτογραφημένη και στη μελλοντική της μορφή». Ο ονειροκρίτης συνδέει το όνειρο με την πραγματικότητα και αποφαινεται αν το όνειρο είναι καλό ή κακό. Εργαλείο του είναι οι αναλογίες: ανάμεσά τους οι *λεπτικές πολυσημίες* (ουσία = περιουσία και σπέρμα, κοινός τόπος = πορνείο και νεκροταφείο) αλλά και οι *ισόψηφες* λέξεις, αυτές που δίνουν το ίδιο άθροισμα αν αντικατασταθούν τα γράμματά τους με τους αριθμούς που αντιστοιχούν στη θέση την οποία κατέχουν στο αλφάβητο²⁶. Ο Αρτεμίδωρος θα διασώσει και τη φημιολογούμενη ερμηνεία του Αρίστανδρου όταν ο Μέγας Αλέξανδρος είδε στο όνειρό του έναν Σάτυρο, πολιορκώντας την Τύρο: *Σα-Τύρος*, του είπε, διχοτομώντας τη λέξη, δηλαδή δική σου η Τύρος και του έδωσε την τελευταία δύναμη να κερδίσει αυτό που επιθυμούσε³.

Ο Freud απομακρύνθηκε τόσο από την *συμβολική* όσο και την *κρυπτογραφική* ερμηνεία των ονείρων, μεταθέτοντας κατ' αρχάς το ενδιαφέρον στον ονειρευόμενο, στους συνειρμούς που πραγματοποιεί ξεκινώντας τη διήγηση του ονείρου του. Επιπρόσθετα, θεώρησε το όνειρο ως την εκπλήρωση μιας ασυνείδητης επιθυμίας. Η Roudinesco θα παρατηρήσει ότι, παρά τις συμβουλές του, ο Freud δεν απέφυγε παντελώς τον συμβολισμό, ανοίγοντας έτσι τον δρόμο για καταχρηστικές ερμηνείες αλλά και για τα αρχέτυπα του Jung.²⁷ Θα κρατήσει όμως το όνειρο και προς την πλευρά της *ψυχολογίας*. Στο *Παραλήρημα και τα όνειρα στη Γκραντίβα* (1907) ο Freud γράφει: «Γενικά οι άνθρωποι δεν πιστεύουν με κανέναν τρόπο ότι το όνειρο σημαίνει κάτι και μπορεί να ερμηνευτεί. Η επιστήμη και η πλειονότητα των μορφωμένων μειδιούν, όταν

κάποιος τους ζητήσει να ερμηνεύσουν ένα όνειρο. Ο λαός μόνο, προσκολλημένος ακόμα στη δεισιδαιμονία, διαιωνίζει μ' αυτόν τον τρόπο τις δοξασίες της Αρχαιότητας και δεν θέλει να παραιτηθεί από το ενδεχόμενο της ερμηνείας των ονείρων. Ο συγγραφέας της *Ερμηνείας των ονείρων* (είχε εκδώσει το βιβλίο αυτό το 1900) τόλμησε και πήρε το μέρος των Αρχαίων και της δεισιδαιμονίας, παρά τις αντιρρήσεις της αξιότιμης Επιστήμης»²⁸. Ο επιμελητής της ελληνικής έκδοσης θα προσθέσει, σε υποσημείωση, μια ενδιαφέρουσα αποστροφή από έναν λόγο που είχε εκφωνήσει ο Thomas Mann για τον Freud: «ο Φρόντ κάποτε αποκάλυψε τη θεωρία του για τα όνειρα “κομμάτι επιστημονικής παρθένας γης, που η επιστήμη εκπόρθησε από τις λαϊκές δοξασίες και το μυστικισμό”. Στο “εκπόρθησε” έγκειται το επεκτατικό πνεύμα και νόημα του ερευνητικού στόχου». Εντός αυτού και η αλλαγή «κατεύθυνσης», θα προσθέταμε. Διότι με τον Freud το όνειρο γίνεται εργαλείο για την «γνώση» του παρελθόντος κι όχι του μέλλοντος. Με την ακόλουθη, ωστόσο, ιδιαίτερη επισήμανσή του: «Βέβαια και η παλαιά δοξασία, ότι το όνειρο μας δείχνει το μέλλον, μπορεί να έχει μια δόση αλήθειας. Καθώς το όνειρο μας παρουσιάζει μια επιθυμία ως εκπληρωμένη, μας οδηγεί οπωσδήποτε στο μέλλον το μέλλον όμως αυτό, το οποίο ο ονειρευόμενος εκλαμβάνει ως παρόν, είναι διαμορφωμένο από την ακατάλυτη επιθυμία του ως ακριβές ομοίωμα του παρελθόντος»²⁹. Η διατύπωση αυτή, σημειώνει ο Μιχάλης Χρυσανθόπουλος, παίζει ένα ιδιότυπο παιχνίδι με τον χρόνο και την αιτιότητα, ένα παιχνίδι που βασίζεται στην αναλογία: το παρόν αποτελεί ομοίωμα του παρελθόντος (η πανίσχυρη αρχή της επανάληψης), το δε μέλλον ο ονειρευόμενος το εκλαμβάνει ως παρόν, επειδή το όνειρο παρουσιάζει μια επιθυμία ως εκπληρωμένη, εικονογραφώντας την ως πράξη. Παρατηρούμε λοιπόν, τον τρόπο με τον οποίο η ερμηνεία του παρελθόντος και η ανακατασκευή του στο παρόν συλλειτουργεί με την κατασκευή του μέλλοντος ως παρόντος, τον τρόπο δηλαδή με τον οποίο ο Φρόντ παντρεύει τον ορθολογικό με τον μη ορθολογικό τρόπο σκέψης»³⁰. Η ψυχανάλυση ήρθε, όντως, αντιμέτωπη με το *ανορθολογικό* αναζητώντας σ' αυτό αιτίες που ούτε ο κοινός νους ούτε η επιστήμη θα αποδέχονταν. Και τούτο επειδή, κατά τον Neugaut, η ψυχανάλυση διεύρυνε το πεδίο του *ορθολογικού* σε περιοχές που ξεπερνούν την πλευρά της συνείδησης, επειδή *ορθολογικό* και *ανορθολογικό* βρίσκονται σε «συμπληρωματική αντίθεση»³¹.

Θα κλείσω επιστρέφοντας στον Henri Ey. Ο τελευταίος των μεγάλων ψυχοπαθολόγων δεν πίστευε στον μονοδιάστατο άνθρωπο. Απορρίπτοντας τόσο την ιδεαλιστική όσο και τη ρεαλιστική «παραίσθηση» θεωρούσε ότι ο άνθρωπος είναι «εκ κατασκευής», ταυτόχρονα και αιωνίως, μυθολογών και ορθολογών. Γι' αυτό και υποστήριξε με ιδιαίτερη θέρμη ότι η ψυχιατρική, όντας τμήμα ειδικό της ιατρικής, είχε την αρχή της στις συνθήκες και τις διαδικασίες που γέννησαν την ορθολογική ιατρική — το έργο των Ιώνων φυσιοκρατών φιλοσόφων — δηλαδή σε ό,τι ο ίδιος αποκαλούσε *το θαύμα του ελληνικού νατουραλισμού*. Αυτό το θαύμα δεν ήταν μια ριζική μεταλλαγή αλλά μόνο μια ορισμένη ιστορική στιγμή της ανθρώπινης σκέψης, που επέτρεψε την αφύπνιση και την απόσπαση από τον μύθο-όνειρο, χωρίς όμως να μπορεί ή να πρέπει να διαχωριστεί από αυτό, αλλά με τρόπο που να συγκροτείται μια αντικειμενική, επιστημονική γνώση για τη φύση. Με τον ίδιο, δηλαδή, τρόπο που η λειτουργία της γλώσσας ξεπερνά το παιχνίδι της μεταφοράς (στο μικρό παιδί και κατά το όνειρο) — χωρίς να το εξαφανίζει — για να συνδεθεί με το σύστημα της πραγματικότητας. Σε ρήξη, επομένως, με τις μυθικές φαντασιακές αναπαραστάσεις, ρήξη που μετατρέπει τη θεογονία σε κοσμογονία, αγγέλλοντας την τάξη της Φύσης μέσω του Λόγου, ενός άλλου, δηλαδή, συμβολισμού³².

ABSTRACT

Karavatos Th. Dreams in greek anxiety. Hell Iatr 2001, 97: 310-315.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Καράβατος Αθ.* Κοινωνικο-πολιτισμική θεώρηση της ψυχικής ζωής. Στο Χ. Ιεροδιακόννου, Χ. Φωτιάδη, Ε. Δημητρίου (Εκδ) Ψυχιατρική. Μαστοροίδης 1988: 63-68.
2. *Ομήρου* Οδύσσεια, Τ 547, Μτφ Ζ. Σιδέρης, Ι. Ζαχαρόπουλος.
3. *Hughes JD.* Dream interpretation in ancient civilizations. *Dreaming* 2000, 10: 7-18.
4. *Ησιόδου* Θεογονία, 211-214. Μτφ Π. Λεκατσά, Ι. Ζαχαρόπουλος.
5. *Ευριπίδου*, Ιφιγένεια εν Ταύροις, Μτφ Θ. Σταύρου, Ι. Ζαχαρόπουλος.
6. *Οικονομίδης Στ.* Προαρχαϊκή Ελλάδα και όνειρα. Ονειρικός λήθαργος, ψυχική εγρήγορση, πολιτική αφύπνιση. *Αρχαιολογία* 2001, 78: 31-35.
7. *Κούκη Ε.* Τα θεραπευτικά όνειρα της Επιδαύρου. *Αρχαιολογία* 2001, 78, 36-40.
8. *Dodds ER.* Οι Έλληνες και το παράλογο, (το κεφάλαιο

- Ονειρικό πρότυπο και πολιτισμικό πρότυπο), Καρδαμίτσας 1978: 97-121.
9. *Vernant J.-P.* Μύθος και σκέψη στην Αρχαία Ελλάδα. Ολκός 1975: 307-310.
 10. *Ομήρου* Οδύσσεια, Ω, 11-14, ό. π.
 11. *Ομήρου* Ιλιάς Β, 1-35. Μτφ Ο. Κομνηνού-Κακριδής, Ι. Ζαχαρόπουλος.
 12. *Chazaud J.* Ideas en folies. Fragments pour une histoire critique et psychanalytique de la psychopathologie. L' Harmattan 1994 (το κεφάλαιο Aspects du reve grec, 21-34).
 13. *Ομήρου* Ιλιάς, Α, 62, ό. π.
 14. *Αισχύλου* Χοηφόροι, 527-535, Μτφ Ε. Χατζηανέστη, Ζαχαρόπουλος Ι.
 15. *Αισχύλου*, Προμηθέας Δεσμώτης 485-486, Μτφ Γ. Θεμελή, Ζαχαρόπουλος Ι.
 16. *Ομήρου* Οδύσσεια, Τ 560-567, ό.π.
 17. στο ίδιο, 535-559.
 18. *Πλάτωνος* Φαίδων 60, ε, Μτφ Ευ. Παπανούτσου, Ζαχαρόπουλος Ι.
 19. *Πλάτωνος* Απολογία Σωκράτους 33, ε, Μτφ Κ. Κουραβέλου, Ζαχαρόπουλος Ι.
 20. *Πλάτωνος* Τίμαιος, 72a-b. Μτφ Β. Κάλφας, Πόλις 1995.
 21. *Πλάτωνος* Πολιτεία, 9 (Θ), 571b-572a, Μτφ , Ι. Γρυπάρη, Ζαχαρόπουλος Ι.
 22. *Ιπποκράτους* Περί διαίτης Δ ή περί ενυπνίων, 86-88. Μτφ Β. Μανδηλαράς. Κάκτος.
 23. *Αριστοτέλους*, Μικρά Φυσικά, Περί της καθ' ύπνον μαντικής, 463a-464b. Μτφ Ν. Σωτηράκης, Α Ευσταθίου, Ζαχαρόπουλος Ι.
 24. *Αριστοτέλους*, Μικρά Φυσικά, Περί ενυπνίων, 458b-462b. Μτφ Ν. Σωτηράκης, Α Ευσταθίου, Ζαχαρόπουλος Ι.
 25. *Μάνος Α.* Η αριστοτελική διδασκαλία περί των ονείρων. Αρχαιολογία 2001, 78: 41-6.
 26. *Κάλφας Β.* Διάγνωση και πρόγνωση. Ο Αρτεμίδωρος και η αρχαία ερμηνευτική των ονείρων. Στο Κυρτάτας Δ. (Εκδ) Όψις ενυπνίου. Η χρήση των ονείρων στην ελληνική και ρωμαϊκή αρχαιότητα. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης 1993: 233-58.
 27. *Roudinesco E.* Plon M. «Reve», Dictionnaire de la psychanalyse. Paris, Fayard 1977: 900-3.
 28. *Freud S.* Το παραλήρημα και τα όνειρα της Γκραντίβα. (Μαζί με το Jensen W. Γκραντίβα. Μια Πομπηϊανή φαντασία) Άγρα 1994: 163-4.
 29. *Φρόντ Σ.* Η Ερμηνεία των Ονείρων. Επίκουρος 1993, 501 (σε τροποποιημένη μετάφραση του Μ. Χρυσανθόπουλου, Βλ επόμενη υποσημείωση).
 30. *Χρυσανθόπουλος Μ.* Η λειτουργία του χρόνου στα όνειρα της λογοτεχνίας: Βίζυηνός και Παπαδιαμάντης. Αρχαιολογία 2001, 80: 21-8.
 31. *Neyraud M.* Les raisons de l' irrationnel. PUF 1997: 1-6.
 32. *Henri Ey.* Naissance de la medecine, Masson 1981, Paris, 78-79: 92-3.
- Αλληλογραφία:*
 Θ. Καράβατος
 Α' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ
 Ψυχιατρικό Νοσοκομείο
 Κωνσταντινουπόλεως 36
 564 00 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Th. Karavatos
 Α' Psychiatric Department
 Psychiatric Hospital
 36, Konstantinoupoleos Str.
 564 00 Thessaloniki
 Greece