

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 71 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Μάρτιος 2005

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	5	Το σύνδρομο της ραβδομύωσης Παθοφυσιολογία και διαγνωστική προσέγγιση <i>Γ.Δ. Γιαννόγλου, Ι.Σ. Χατζηζήσης</i>
	17	Ο ρόλος των δύο μειζόνων οικογενειών μορίων προσκόλλησης ιντεγκρινών και καντερινών στον καρκίνο του λάρυγγα <i>Ε. Μήτταρη, Κ. Χαραλαμπόπουλος</i>
	27	Χρόνια κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία <i>Μ.Β. Κάκουρα</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	40	Συσχέτιση του σημειακού πολυμορφισμού T/G στη θέση ARM45 του γονιδίου της λιπονεκτίνης με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών <i>Δ. Πανίδης, Δ. Φαρμακιώτης, Α. Κούρτης, Α. Κουκουβίτης, Ν. Ξήτα, Ι. Γεωργίου, Α. Τσατσούλης</i>
	47	Η ποσοτική εκτίμηση της CRP στο πλάσμα και στο πλευριτικό υγρό και η διαγνωστική της αξία <i>Γ. Ηλονίδης, Ε. Μανδαλά, Γ. Ανωγειανάκης, Ε. Θεοφιλογιαννάκος, Ι. Γιαβάζης, Π. Γλούφτσιος, Α. Ανωγειανάκη, Κ. Κυδωνοπούλου, Κ. Αρβανιτάκης</i>
	52	Καπνιστιτές συνήθειες φοιτητών Ιατρικής <i>Θ. Δαρδαβέσης, Ι. Καναβάρον, Μ. Κασάπη, Α. Χαϊνογλου, Μ. Κυρίτση</i>
	59	Διαφορές στους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων μεταξύ των μωσχευμάτων σαφηνούς φλέβας και έσω θωρακικής αρτηρίας <i>Κ.Στ. Ράμμος, Γ.Ι. Κούλλιας, Χ.Κ. Ράμμος, Ι.Δ. Χατζημπούγιας</i>
	64	Η χρήση του διαλύματος τερακαΐνης - αδρεναλίνης, στην πλαστική ρινικού διαφράγματος <i>Ε. Δρίβας, Β. Λαχανάς, Α. Μπιζάκη, Δ.Ε. Κυρμιζάκης, Ι. Μπιζάκης</i>
	69	Θέσεις και απόψεις φοιτητών Ιατρικής για την ευθανασία <i>Θ. Δαρδαβέσης, Ν. Μοσχόπουλος, Β. Ζάκη, Α. Τσολάκη, Μ. Κυρίτση</i>
<i>Άρθρο σύνταξης</i>	77	Κάπνισμα και φοιτητές Ιατρικής <i>Π. Αργυροπούλου-Πατάκα</i>

Helliniki Iatriki

Volume 71 • No 1
January – March 2005

Contents

<i>Brief reviews</i>	5	The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis <i>Giannoglou GD, Hatzizisis IS.</i>
	17	The role of integrins and cadherins adhesion molecules in larynx cancer <i>Mittari E, Charalambopoulos K.</i>
	27	Domicilliary long-term oxygen therapy <i>Kakoura MV.</i>
<i>Investigative papers</i>	40	Association of the GT polymorphism of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome <i>Panidis D, Farmakiotis D, Kourtis A, Kukuvtis A, Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A.</i>
	47	Diagnostic importance of quantitative evaluation of C-reactive protein in patients with pleural effusions <i>Ilonidis G, Mandala E, Anogianakis G, Theofilogiannakos, Giavazis I, Glouftisios P, Anogianaki A, Kydonopoulou K, Arvanitakis K.</i>
	52	Smoking habits of medical students <i>Dardavessis Th, Kanavarou J, Kasapi M, Ghainoglou A, Kiritsi M.</i>
	59	Increased expression of Platelet-Derived Growth Factor Receptors (PDGF-Rs) in saphenous veins as compared to internal mammary arteries in humans <i>Rammos KS, Koullias GJ, Rammos ChK, Hatzibougias JD.</i>
	64	The use of tetracaine/adr'solution in the nasal septum surgery <i>Drivas E, Lachanas V, Bizani A, Kyrmizakis DE, Bizakis I.</i>
	69	Views and opinions of medical students concerning euthanasia <i>Dardavessis Th, Moshopoulos N, Zaki V, Tsolaki A, Kiritsi M.</i>
<i>Editorial</i>	77	Smoking and medical students <i>Argyropoulou-Pataka P.</i>

Το σύνδρομο της ραβδομύδλυσης Παθοφυσιολογία και διαγνωστική προσέγγιση

Γεώργιος Δ. Γιαννόγλου, Ιωάννης Σ. Χατζηζήσης

Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Το σύνδρομο της ραβδομύδλυσης είναι το αποτέλεσμα τραυματικής, ισχαιμικής, φαρμακευτικής, τοξικής, μεταβολικής, φλεγμονώδους ή λοιμώδους βλάβης του σκελετικού μυϊκού κυττάρου, η οποία επηρεάζει την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και οδηγεί στην απελευθέρωση τοξικού ενδοκυττάρου περιεχομένου στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά το γεγονός ότι τα αίτια της ραβδομύδλυσης είναι πάρα πολλά, η τελική παθογενετική οδός είναι κοινή και χαρακτηρίζεται από την αύξηση του ελεύθερου ιονισμένου κυτταροπλασματικού ασβεστίου. Η αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου οφείλεται είτε στην ελάττωση της παραγόμενης ενέργειας του μυϊκού κυττάρου, είτε στη ρήξη της κυτταρικής του μεμβράνης ή και στα δύο μαζί. Το αυξημένο ενδοκυτ-

τάριο ασβέστιο ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A_2 , αυξάνει τη συσταλτικότητα του κυττάρου και προκαλεί δυσλειτουργία του μιτοχονδρίου και οξειδωτικό stress με αποτέλεσμα τη λύση του μυϊκού κυττάρου. Η διάγνωση του συνδρόμου της ραβδομύδλυσης τίθεται από την κλινική εικόνα, που περιλαμβάνει έντονο μυϊκό πόνο, μυϊκή αδυναμία και αποβολή καστανέρυθρων ούρων λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Συνέπεια της νέκρωσης των μυϊκών κυττάρων είναι η απελευθέρωση διάφορων ουσιών στο πλάσμα, κυριότερες των οποίων είναι η μυοσφαιρίνη και η κρεατινική φωσφοκινάση (CPK). Η έγκαιρη ανίχνευση των ουσιών αυτών σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα οδηγεί τον κλινικό ιατρό στην έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου, πριν από την εμφάνιση μειζόνων επιπλοκών.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 5 - 16.

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ως ραβδομύδλυση ορίζεται η τραυματική, ισχαιμική, φαρμακευτική, τοξική, μεταβολική, φλεγμονώδης ή λοιμώδης βλάβη του σκελετικού μυϊκού κυττάρου, η οποία επηρεάζει την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και οδηγεί στην απελευθέρωση τοξικού ενδοκυττάρου περιεχομένου στη συστηματική κυκλοφορία¹⁻⁷. Η κλινική εκδήλωση της ραβδομύδλυσης κυμαίνεται από την ασυμπτωματική αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) μέχρι την βαριά οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ολιγαυμική καταπληξία.⁵ Η συνήθης κλινική εκδήλωση της ραβδομύδλυσης περιλαμβάνει την εμφάνιση μυϊκού πόνου και αδυναμίας και την αποβολή καστανέρυθρων ούρων. Σήμερα η ρα-

βδομύδλυση θεωρείται ως μια από τις κυριότερες αιτίες οξείας νεφρικής ανεπάρκειας³.

Η ραβδομύδλυση είναι γνωστή από αρχαιωτάτων χρόνων. Στην Παλαιά Διαθήκη γίνεται αναφορά σε ένα λοιμό που εξαπλώθηκε στους Ισραηλίτες μετά από βρώση ορτυκιών κατά την εξοδό τους από την Αίγυπτο (Βιβλίο Αριθμών ια:31-35). Στους νεότερους χρόνους η πρώτη αναφορά ραβδομύδλυσης λόγω συνδρόμου καταπληξίας (crush syndrome) έγινε κατά τη διάρκεια του σεισμού της Σικελίας το 1908⁵. Παρόμοιες αναφορές υπάρχουν στη γερμανική βιβλιογραφία κατά τη διάρκεια του Πρώτου Παγκοσμίου πολέμου.⁵ Η πρώτη συστηματική καταγραφή του συνδρόμου της ραβδομύδλυσης έγινε από τους Άγγλους Bywaters

και Beall, οι οποίοι παρακολούθησαν την εξέλιξη τεσσάρων θυμάτων του βομβαρδισμού του Λονδίνου, κατά τη διάρκεια της Μάχης της Αγγλίας το 1940 και διαπίστωσαν ότι εμφάνισαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια⁵. Οι συγγραφείς απέδωσαν την οξεία νεφρική ανεπάρκεια στην ραβδομύλωση λόγω καταχρώσεως, χωρίς ωστόσο να ανακαλύψουν την αιτία του φαινομένου. Λίγες δεκαετίες αργότερα βρέθηκε ότι η νεφρική βλάβη οφείλεται στη νεφροτοξική δράση της μυοσφαιρίνης, που εκλύεται από το μυϊκό κύτταρο κατά τη ραβδομύλωση. Τα μη-τραυματικά αίτια της ραβδομύλωσης αναγνωρίστηκαν μόλις στη δεκαετία του '70⁵.

2. ΑΙΤΙΑ ΡΑΒΔΟΜΥΟΛΥΣΗΣ

2.1. Ομοιότητα του ενδοκυττάριου ασβεστίου

Η συγκέντρωση του ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο είναι 10.000 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την ενδοκυττάρια. Λόγω αυτής της χημικής βαθμίδωσης ακόμη και οι ελάχιστες μεταβολές στη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για το Ca^{2+} θα ήταν δυνατό να προκαλέσουν σημαντικές διακυμάνσεις στην ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του με δυσμενείς συνέπειες για τη λειτουργία του κυττάρου. Επομένως το κύτταρο πρέπει να ελέγχει με μεγάλη ακρίβεια την ομοιότητα του ενδοκυττάριου ασβεστίου και αυτό επιτυγχάνεται με μια σειρά ειδικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών, οι οποίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις μη-μεμβρانيκές, οι οποίες είναι διαλυτές στο κυτταρόπλασμα και τις διαμεμβρανικές, που βρίσκονται στις βιολογικές μεμβράνες και αποτελούν του κύριους ρυθμιστές της συγκέντρωσης του ασβεστίου⁸.

Στις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες ανήκει μία σειρά πρωτεϊνών-μεταφορέων που βρίσκονται είτε στην κυτταρική μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου (σαρκεύλημμα), είτε στις μεμβράνες των ενδοκυττάρων οργανιδίων, κυρίως του σαρκοπλασματικού δικτύου (ΣΔ) και των μιτοχονδρίων.

Οι πρωτεΐνες-μεταφορείς της κυτταρικής μεμβράνης είναι τα κανάλια ιόντων Ca^{2+} (Ca^{2+} channels), ο αντιμεταφορέας $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ($2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger) και η αντλία Ca^{2+} ATPάση. Τα κανάλια ιόντων Ca^{2+} και ο αντιμεταφορέας $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ προκαλούν ενεργητική είσοδο του Ca^{2+} στο εσωτερικό του κυττάρου, ενώ η αντλία Ca^{2+} ATPάση προκαλεί ενεργητική μεταφορά του Ca^{2+} προς τον εξωκυττάριο χώρο.

Στο σαρκοπλασματικό δίκτυο η είσοδος του

Ca^{2+} γίνεται με την αντλία Ca^{2+} ATPάση, ενώ η έξοδος του προς το κυτταρόπλασμα επιτυγχάνεται με ένα πολύπλοκο διαμεμβρανικό σύστημα μεταφοράς. Στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου η πρόσληψη του Ca^{2+} επιτυγχάνεται με το μονομεταφορέα Ca^{2+} (Ca^{2+} uniporter), ενώ η απελευθέρωση του στο κυτταρόπλασμα πραγματοποιείται κυρίως με τον αντιμεταφορέα $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

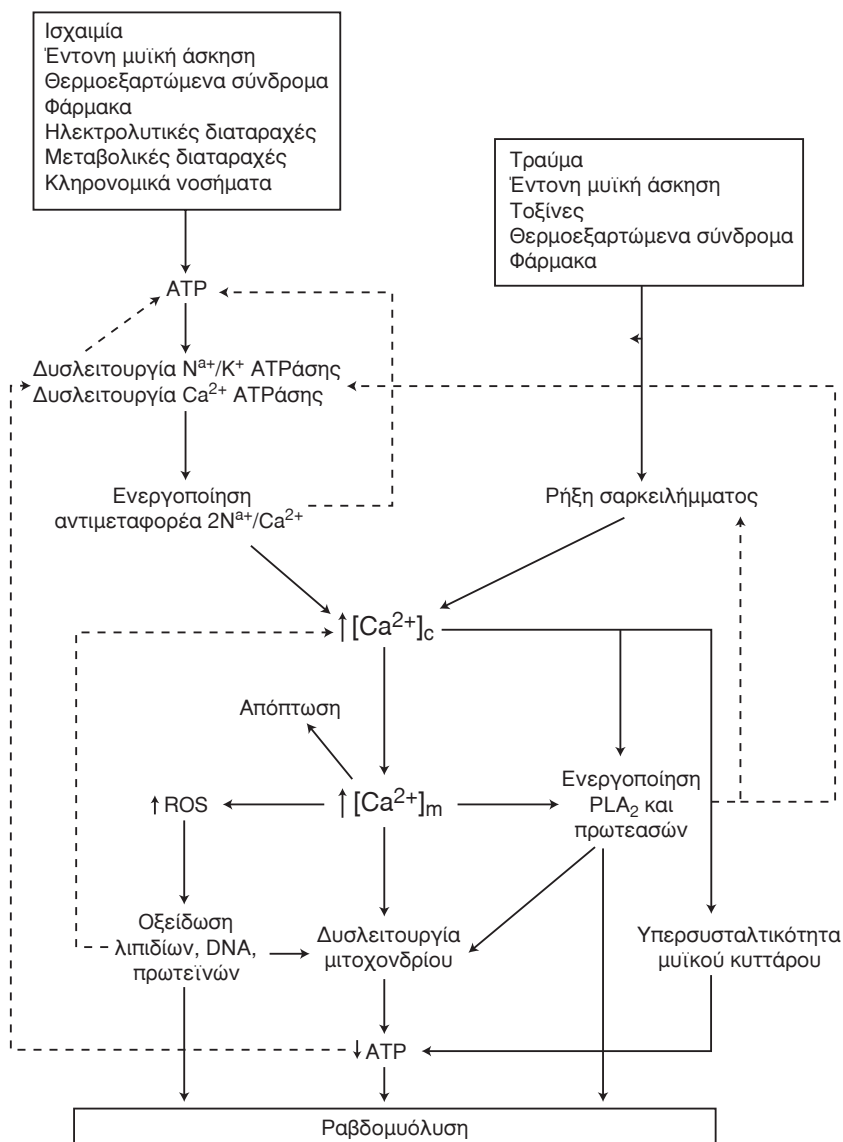
2.2. Μηχανισμοί αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου

Οι κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν στην αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου είναι πολύπλοκοι και πολλές φορές αλληλένδετοι. Έχουν όμως κοινή παθογενετική βάση είτε την ελάττωση της παραγόμενης ενέργειας του μυϊκού κυττάρου, είτε τη ρήξη της κυτταρικής του μεμβράνης ή και τα δύο μαζί (Εικ. 1).

2.2.1. Ελάττωση της παραγόμενης ενέργειας

Η ελάττωση της παραγόμενης ενέργειας εκφράζεται με την ελάττωση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και προκαλεί δυσλειτουργία των ενεργειο-εξααρτώμενων αντλιών Na^+/K^+ ATPάση και Ca^{2+} ATPάση τόσο στο σαρκεύλημμα, όσο και στις ενδοκυτταρικές μεμβράνες. Η δυσλειτουργία της αντλίας Na^+/K^+ ATPάσης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου Na^+ . Ως απάντηση στην αύξηση του ενδοκυττάριου Na^+ το κύτταρο αυξάνει τη δραστηριότητα του αντιμεταφορέα $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, ο οποίος επιτυγχάνει να απομακρύνει το επιπλέον Na^+ από το κυτταρόπλασμα, αντιμεταφέροντάς το με Ca^{2+} προκαλώντας παράλληλη αύξηση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου $[\text{Ca}^{2+}]_c$. Για τη λειτουργία του αντιμεταφορέα $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ καταναλώνεται ενέργεια και με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται το ενεργειακό έλλειμμα του κυττάρου.^{1,5} Η δυσλειτουργία της Ca^{2+} ATPάση, η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες απομακρύνει στον εξωκυττάριο χώρο το πλεόνασμα του ενδοκυττάριου Ca^{2+} , συμβάλλει στην περαιτέρω αύξηση του $[\text{Ca}^{2+}]_c$.³

Το σαρκοπλασματικό δίκτυο και το μιτοχόνδριο αποτελούν τις σημαντικότερες ενδοκυτταρικές αποθήκες του ελεύθερου ιονισμένου ασβεστίου. Ο κύριος ρόλος τους είναι να αποθηκεύουν το επιπλέον κυτταροπλασματικό ασβέστιο στο εσωτερικό τους, ώστε να διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα η συγκέντρωσή του στο κυτταρόπλασμα σε σχέση με τον εξωκυττάριο χώρο. Όπως προαναφέρθηκε, τα



Εικ. 1. Η παθοφυσιολογία της ραβδομύωσης. Η μειωμένη παραγωγή ATP και η ρήξη του σαρκελήμματος συμβάλουν στην αύξηση του ελεύθερου ιονισμένου κυτταροπλασματικού και μιτοχονδριακού ασβεστίου. Έτσι πυροδοτείται ένας καταρράκτης αντιδράσεων που καταλήγει στη ραβδομύωση και την απελευθέρωση τοξικού ενδοκυττάρου περιεχομένου στη συστηματική κυκλοφορία. $[\text{Ca}^{2+}]_c$ =Κυτταροπλασματικό Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_m$ =Μιτοχονδριακό Ca^{2+} , ROS=Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, PLA_2 =Φωσφολιπάση A_2 - - - =Ανατροφοδότηση.

οργανίδια αυτά διαθέτουν ειδικά διαμεμβρανικά συστήματα μεταφοράς του ασβεστίου (Ca^{2+} ΑΤΡάση και μονομεταφορέας Ca^{2+} αντίστοιχα), τα οποία υδρολύουν το ATP και εξασφαλίζουν την απαιτούμενη ενέργεια για την άρτια λειτουργία τους. Κατά συνέπεια η μειωμένη παραγωγή ενέργειας δυσχεραίνει τη λειτουργία τους συμβάλλοντας στην αύξηση του $[\text{Ca}^{2+}]_c$.

2.2.2. Ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης

Πολλά αίτια δρουν απευθείας στην κυτταρική με-

μβράνη του μυϊκού κυττάρου και προκαλούν διακοπή της συνέχειάς της, με αποτέλεσμα την αθρόα είσοδο εξωκυττάρου ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα λόγω της διαφοράς συγκέντρωσης. Επιπρόσθετα, η προοδευτική βλάβη του σαρκοπλασματικού δικτύου και του μιτοχονδρίου κατά την εξέλιξη του κυτταρικού θανάτου συμβάλει περαιτέρω στην απελευθέρωση των αποθηκευμένων ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα³.

Συμπερασματικά η μειωμένη απελευθέρωση των ιόντων Ca^{2+} στο εξωκυττάρου υγρό σε συν-

δυσασμό με την ανεπαρκή ενδοκυττάρια αποθήκευσή τους και την αυξημένη είσοδό τους στο κυτταρόπλασμα οδηγεί στην υπερφόρτωση του μυϊκού κυττάρου με Ca^{2+} . Όταν η $[Ca^{2+}]_c$ υπερβεί ένα ορισμένο κριτικό όριο τότε ενεργοποιείται ο καταρράκτης του κυτταρικού θανάτου³.

2.3. Αίτια ραβδομύλωσης

Όπως φαίνεται στον πίνακα 1 τα αίτια της ραβδομύλωσης διακρίνονται σε κληρονομικά και μη κληρονομικά. Τα κληρονομικά νοσήματα αφορούν κατά κύριο λόγο σε έλλειψη ή ανεπάρκεια διαφόρων ενζύμων, τα οποία συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα στον καταβολισμό διαφόρων ενεργειακών μακρομορίων (υδατάνθρακες, λιπίδια). Το συχνότερο κληρονομικό νόσημα που προκαλεί ραβδομύλωση είναι η νόσος McArdle, κατά την οποία υπάρχει ανεπάρκεια της μυοφωσφορυλάσης, ενός ενζύμου της γλυκογονολυτικής οδού.

Τα επίκτητα αίτια διακρίνονται σε τραυματι-

κά και μη-τραυματικά⁵. Τα τραυματικά αίτια (σύνδρομο καταχώσεως, ατυχήματα, φυσικές καταστροφές, έντονη μυϊκή άσκηση κ.ά.) προκαλούν άμεση μυϊκή βλάβη και ρήξη του σαρκειλήμματος και επομένως λόγω της χημικής βαθμίδωσης αθρόα είσοδο ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα. Μάλιστα κατά την έντονη μυϊκή άσκηση, εκτός από την μηχανική βλάβη των μυών, λόγω της υπερλειτουργίας τους αυξάνεται η παραγωγή θερμότητας και επομένως προκαλείται και θερμική βλάβη, που οδηγεί σε αλλοίωση των ενζυμικών συστημάτων παραγωγής ενέργειας (Εικ. 1).

Τα μη-τραυματικά αίτια είναι τα συχνότερα αίτια ραβδομύλωσης σε περιόδους ειρήνης. Η κατάχρηση αλκοόλ, η κατανάλωση φαρμάκων (υπολιπιδαιμικά, αμφεταμίνες, αντιψυχωσικά, διουρητικά κ.ά.), οι σπασμοί και το κώμα θεωρούνται οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας⁵. Η ισχαιμικής αιτιολογίας ραβδομύλωση οφείλεται σε μειωμένη προσφορά οξυγόνου στα

Πίνακας 1. Τα αίτια της ραβδομύλωσης

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ	
Κληρονομικά νοσήματα	<ul style="list-style-type: none"> α. Ανεπάρκειες γλυκολυτικών ή γλυκογονολυτικών ενζύμων, (π.χ νόσος McArdle) β. Ανώμαλος μεταβολισμός λιπιδίων, (π.χ ανεπάρκεια παλμιτοϋλτρανσφεράσης της καρνιτίνης I, II) γ. Άλλες γενετικές δυσλειτουργίες, (π.χ ιδιοπαθής ραβδομύλωση, κακόηθες υπερθερμία, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο)
ΕΠΙΚΤΗΤΑ	
<i>I. Τραυματικά</i>	
Έντονη μυϊκή άσκηση	Μαραθώνιος, έντονη στρατιωτική εκπαίδευση, παρατεταμένοι μυοκλωνικοί σπασμοί, status epilepticus, status asthmaticus, τέτανος, οξεία δυστονία
Άμεση μυϊκή βλάβη	Σύνδρομο καταχώσεως (crush syndrome), ατυχήματα (τροχαία, επαγγελματικά), φυσικές καταστροφές (σεισμοί), εγκαύματα, κρουπαγήματα, ηλεκτρικό shock
<i>II. Μη-τραυματικά</i>	
Ισχαιμική βλάβη	Συμπίεση, θρόμβωση, αγγειακή απόφραξη (αρτηριακή εμβολή, δρεπανοκυτταρική κρίση κ.ά.)
Φάρμακα	Αλκοόλ, στατίνες, φιμπράτες, ηρωίνη, κοκαΐνη, μεθαδόνη, αμφεταμίνες, βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιισταμινικά, αμφοτερικίνη Β, παρακεταμόλη, διουρητικά, κορτικοστεροειδή, αλοθάνιο, αζαθειοπρίνη, σαλικυλικά, θεοφυλλίνη, βασοπρεσίνη, φαινοτοΐνη, κινιδίνη
Τοξίνες	Δηλητήριο φιδιού, κεντρί σφήκας/μέλισσας, δήγμα αράχνης, Haff disease (ανεξήγητη ραβδομύλωση 24 ώρες μετά κατανάλωση ψαριών), βρώση ορτυκιών
Θερμοεξαρτώμενα σύνδρομα	Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας, θερμική καταπληξία
Μεταβολικά νοσήματα	Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό μη κετωτικό υπερωσμωτικό κώμα, υποθυρεοειδισμός
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	Υποκαλιαιμία, υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία, υπονατρίαμία, υπερνατρίαμία
Φλεγμονώδεις μυοπάθειες	Πολυμυοσίτιδα, δερματομυοσίτιδα
Λοιμώξεις	<ul style="list-style-type: none"> α. Βακτήρια (E. Coli, Shigella, Salmonella, Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus, β-hemolytic streptococcus A, Clostridia κ.α) β. Ιοί (Influenza A & B, CMV, HSV, EBV, HIV, Coxsackie κ.α)
Άλλες αιτίες	Αντιχολινεργικό σύνδρομο, διακοπή χορήγησης L-dopa

κύτταρα, το οποίο είναι απαραίτητο για την καύση των ενεργειακών μακρομορίων και την παραγωγή ενέργειας. Οι μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές οδηγούν σε ανεπάρκεια των ενζυμικών συστημάτων του μιτοχονδρίου, που είναι υπεύθυνα για την οξειδωτική φωσφορυλίωση και την παραγωγή ATP, ενώ στις λοιμώξεις και στις φλεγμονώδεις μυοπάθειες οι παραγόμενες τοξίνες προκαλούν παραγωγή κυτοκινών (TNF-α και IL-1), που δρουν απευθείας στην κυτταρική μεμβράνη και τη διασπούν.⁵ Όσον αφορά στα φάρμακα και τα θερμικά σύνδρομα είτε δυσχεραίνουν την παραγωγή ενέργειας, είτε προκαλούν λύση της κυτταρικής μεμβράνης (Εικ. 1).

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΡΑΒΔΟΜΥΟΛΥΣΗΣ

Παρά το γεγονός ότι τα αίτια της ραβδομυόλυσης είναι πάρα πολλά, η τελική παθογενετική οδός είναι κοινή και χαρακτηρίζεται από την αύξηση του ελεύθερου ιονισμένου κυτταροπλασματικού ασβεστίου $[Ca^{2+}]_c$. Το αυξημένο κυτταροπλασματικό ασβέστιο πυροδοτεί ένα καταρράκτη αντιδράσεων που οδηγεί στη λύση του μυϊκού κυττάρου (Εικ. 1)^{1,3,7}.

3.1. Ενεργοποίηση φωσφολιπάσης A_2

Τα αυξημένο $[Ca^{2+}]_c$ ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A_2 (PLA₂) και διάφορες ουδέτερες πρωτεάσες (π.χ. καλπαΐνη). Τα ένζυμα αυτά αποικοδομούν τις κυτταρικές φωσφολιποειδικές μεμβράνες (π.χ. κυτταρική μεμβράνη, μιτοχονδριακή μεμβράνη κ.ά.) και διάφορα ενδοκυττάρια συστατικά. Αποτέλεσμα της διάσπασης των φωσφολιποειδικών μεμβρανών είναι ο σχηματισμός λυσοφωσφολιπιδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία, είτε προκαλώντας άμεσα τοξική βλάβη στο σαρκείλημα και τις άλλες ενδοκυττάρια μεμβράνες, είτε επηρεάζοντας την λειτουργία των πρωτεϊνών-μεταφορέων της κυτταρικής μεμβράνης, οδηγούν στην είσοδο ιόντων Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα.^{3,5}

3.2. Αυξημένη συσταλτικότητα μυϊκού κυττάρου

Το αυξημένο $[Ca^{2+}]_c$ διατηρεί το μυϊκό κύτταρο σε μια κατάσταση συνεχούς συστολής με αποτέλεσμα την υπερκατανάλωση ATP και την σταδιακή εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων του κυττάρου^{1,5}.

3.3. Αύξηση μιτοχονδριακού ασβεστίου-δυσλειτουργία μιτοχονδρίου

Η αύξηση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου $[Ca^{2+}]_c$ συμβάλλει στην αύξηση του μιτοχονδριακού ασβεστίου $[Ca^{2+}]_m$ λόγω της χημικής βαθμίδωσης μεταξύ κυτταροπλάσματος και μιτοχονδρίου.⁸ Το μιτοχόνδριο συνιστά μια “δεξαμενή ασφαλείας” που επιτυγχάνει να αποθηκεύει μεγάλες ποσότητες ιόντων Ca^{2+} , όταν η συγκέντρωσή τους στο κυτταρόπλασμα αυξηθεί υπερβολικά. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται πολύτιμος χρόνος στο κύτταρο προκειμένου να αντιμετωπίσει το αίτιο που προκάλεσε την αύξηση του $[Ca^{2+}]_c$. Σε περίπτωση που το αίτιο επιμένει για αρκετό χρονικό διάστημα, η υπερφόρτωση του μιτοχονδρίου με Ca^{2+} επιδρά δυσμενώς στη δομική και λειτουργική του ακεραιότητα (δυσλειτουργία του μηχανισμού της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης) με αποτέλεσμα την ελαττωμένη παραγωγή ATP^{3,8,9}. Η ελάττωση του ATP επιτείνει τη δυσλειτουργία των πρωτεϊνών-μεταφορέων του σαρκείληματος και των ενδοκυττάρων οργανιδίων επανατροφοδοτώντας ένα φαύλο κύκλο.

3.4. Αύξηση δραστικών μορφών οξυγόνου-οξειδωτικό stress

Το αυξημένο μιτοχονδριακό ασβέστιο $[Ca^{2+}]_m$ οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) (π.χ. O_2^{\bullet} , OH^{\bullet} , H_2O_2). Φυσιολογικά, κατά τη μεταφορά των ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα του μιτοχονδρίου, περίπου το 2% του αναγόμενου οξυγόνου μετατρέπεται σε ανιόν του υπεροξειδίου (O_2^{\bullet}) και άλλες ROS^{10,11}. Οι ROS αποτελούν μια ευρύτερη ομάδα χημικών ουσιών, που περιλαμβάνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (free radicals) (π.χ. O_2^{\bullet} , OH^{\bullet}) και ορισμένες ουσίες (π.χ. H_2O_2 , NO), οι οποίες, αν και δεν είναι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, είναι ισχυροί οξειδωτικοί παράγοντες και δυνητικά προκαλούν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Εξ' ορισμού οι ελεύθερες ρίζες φέρουν στην εξωτερική στιβάδα των τροχιακών τους ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια γεγονός που τις καθιστά χημικά πολύ δραστικές, διότι έχουν ισχυρή τάση να ζευγαρώσουν το ασύζευκτο ηλεκτρόνιό τους προκαλώντας οξείδωση.

Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει μια πληθώρα ενδογενών αντιοξειδωτικών (αναγωγικών) συστημάτων, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου

για το $O_2 \bullet$, η καταλάση και η γλουταθειόνη (GSH) για το H_2O_2 . Όταν η αντιοξειδωτική ικανότητα των ενδογενών συστημάτων κορεστεί, το κύτταρο κατακλύζεται από ROS και αναπτύσσεται μια κατάσταση που ονομάζεται οξειδωτικό stress¹¹.

Οι ROS οξειδώνουν τα διάφορα βιομόρια του κυττάρου (πρωτεΐνες, λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα) και επιφέρουν δομική και λειτουργική αλλοίωση^{2,13,1}. Δεδομένου ότι οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των βιολογικών μεμβρανών και των ενδοκυττάρων οργανιδίων, η καταστροφή τους επηρεάζει τόσο την ακεραιότητα του σαρκειλήμματος και των ενδοκυττάρων μεμβρανών, όσο και τη λειτουργικότητα των ενδοκυττάρων οργανιδίων, όπως το μιτοχόνδριο και το σαροπλασματικό δίκτυο. Το τελικό αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών είναι η περαιτέρω αύξηση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου, το οποίο προσλαμβάνεται από το μιτοχόνδριο, που, εφόσον διατηρεί την λειτουργικότητά του, προκαλεί περαιτέρω παραγωγή ROS (φαύλος κύκλος)¹⁴.

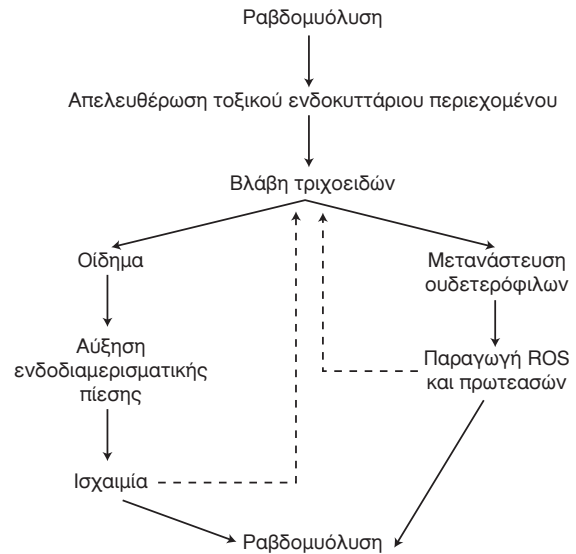
Επιπρόσθετα, οι ROS προκαλούν μεταλλάξεις τόσο στο πυρηνικό, όσο και στο μιτοχονδριακό DNA¹⁵. Οι αλλοιώσεις του πυρηνικού DNA οδηγούν σε πλήρη αποδιοργάνωση του μυϊκού κυττάρου, ενώ οι μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA, το οποίο κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες της αναπνευστικής αλυσίδας, οδηγούν στην δομική και λειτουργική αλλοίωση του συστήματος μεταφοράς ηλεκτρονίων, με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή ATP.

3.5. Απόπτωση

Έχει παρατηρηθεί ότι το αυξημένο μιτοχονδριακό ασβέστιο $[Ca^{2+}]_m$ προκαλεί υπερπαραγωγή προαποπτωτικών παραγόντων (κυτόχρωμα c, AIF), οι οποίοι πυροδοτούν τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο^{16,17}.

3.6. Κυτταρικός θάνατος

Το αποτέλεσμα όλων των παραπάνω πολύπλοκων, αλληλένδετων και πολλές φορές αυτοσυντηρούμενων αντιδράσεων είναι η λύση του μυϊκού κυττάρου και η απελευθέρωση του τοξικού περιεχομένου του στον εξωκυττάριο χώρο. Η συγκέντρωση τοξικών ουσιών στο μικροπεριβάλλον του μυϊκού κυττάρου προκαλεί βλάβες στο τριχοειδικό δίκτυο με αποτέλεσμα τη δημιουργία τοπικού οιδήματος, την αύξηση της ενδοδιαμερισματικής πίεσης και τελικά την ισχαιμία της περιοχής.³ Η ισχαιμία προ-



Εικ. 2. Η απελευθέρωση τοξικού ενδοκυττάρου περιεχομένου στον εξωκυττάριο χώρο αλλοιώνει την τριχοειδική μικροκυκλοφορία με αποτέλεσμα την πρόκληση τοπικού οιδήματος και τη μετανάστευση ουδετερόφιλων προς το σημείο της βλάβης.

καλεί περαιτέρω ελάττωση της παραγόμενης ενέργειας και καταστροφή των τριχοειδών (Εικ. 2). Τα ουδετερόφιλα του αίματος προσκολλώνται στα κατεστραμμένα τριχοειδή, ενεργοποιούνται και μεταναστεύουν προς τα κατεστραμμένα μυϊκά κύτταρα. Εκεί απελευθερώνουν ROS και πρωτεολυτικά ένζυμα με αποτέλεσμα να επιδεινώνουν τη κυτταρική βλάβη^{3,5}.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στις βλάβες ισχαιμικής αιτιολογίας (crush syndrome, αρτηριακή εμβολή, θρόμβωση κ.ά.) η καταστροφή του μυϊκού κυττάρου δεν συντελείται στη φάση της ισχαιμίας, αλλά κατά κύριο λόγο στη φάση της επαναιμάτωσης (φαινόμενο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο ότι κατά την επαναιμάτωση ο κατεστραμμένος μυϊκός ιστός τροφοδοτείται με οξυγόνο και ουδετερόφιλα, τα οποία προκαλούν αυξημένη παραγωγή ROS⁵.

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Αν και η οριστική διάγνωση της ραβδομύολυσης τίθεται από τα εργαστηριακά ευρήματα, ωστόσο η κλινική υποψία του συνδρόμου είναι απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση. Το κλινικό φάσμα της ραβδομύολυσης είναι αρκετά ευρύ.

Η κλασική τριάδα των συμπτωμάτων είναι μυϊκός πόνος, αδυναμία και καστανέρυθρα ούρα^{4,18}. Στο 50% των περιπτώσεων ο πόνος εντοπίζεται τις

κεντρομελικές μυϊκές ομάδες (μηροί, ώμοι), ωστόσο μπορεί να είναι και γενικευμένος. Σπανιότερα αναφέρεται μυϊκή δυσκαμψία και σπασμοί. Ωστόσο περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς δεν αναφέρουν μυϊκή συμπτωματολογία. Το καστανέρυθρο χρώμα των ούρων οφείλεται στη μυοσφαιρινουρία και αποτελεί πολύ ισχυρό διαγνωστικό στοιχείο. Επειδή, όμως, παρατηρείται μόνο στις μισές των περιπτώσεων, η απουσία του δεν αποκλείει το σύνδρομο. Σε πιο σοβαρές μορφές ραβδομυόλυσης μπορεί να παρατηρηθούν γενικά συμπτώματα όπως κακουχία, πυρετός, ταχυκαρδία, ναυτία και έμετος^{19,20}.

Κατά την κλινική εξέταση οι μύες μπορεί να είναι οιδηματώδεις και ευαίσθητοι στην ψηλάφηση, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν αλλαγές στο χρώμα του δέρματος συμβατές με πιεστική νέκρωση⁴.

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Λόγω της νέκρωσης και λύσης των μυϊκών κυττάρων απελευθερώνονται διάφορες ουσίες στο πλάσμα (μυοσφαιρίνη, CPK, ηλεκτρολύτες, πρωτεϊνικές και μη ουσίες κ.ά.), η ανίχνευση των οποίων συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου της ραβδομυόλυσης (Πίν. 2 και 3).

5.1 Ανάλυση ούρων

Η μυοσφαιρίνη αποτελείται από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα 135 αμινοξέων και ένα μόριο αίμης.²¹ Το μόριο της αίμης περιέχει ένα δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης, στο κέντρο του οποίου υπάρχει ένα κατιόν δισθενούς Fe^{++} . Το μοριακό βάρος της μυοσφαιρίνης είναι περίπου 18 kD, δηλαδή το 25% του μοριακού βάρους της αιμοσφαιρίνης. Ο ρόλος της μυοσφαιρίνης είναι να μεταφέρει οξυγόνο στα μιτοχόνδρια των σκελετικών μυών και της καρδιάς κάτω από συνθήκες χαμηλής μερικής πίεσης οξυγόνου. Αποτελεί περίπου το 2% του συνολικού βάρους των μυών^{3,6}.

Πίνακας 2. Ευρήματα από την ανάλυση ούρων

Γενική ούρων	
Χρώμα	Καστανέρυθρο
Stick	
Αίμη	Θετικό (συνήθως 3+ ή 4+)
ZrH	Όξινο (συνήθως 5-6)
Πρωτεΐνες	Θετικό
Μικροσκοπική εξέταση	Καθόλου ή ελάχιστα ερυθρά
RIA ούρων	Μυοσφαιρινουρία
Ίζημα ούρων	Καφέ κοκκώδεις κύλινδροι, επιθηλιακά κύτταρα

Η απέκκριση της μυοσφαιρίνης γίνεται κατά κύριο λόγο με τη νεφρική οδό. Αρχικά διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και, αφού επαναρροφηθεί με ενδοκυττάρωση από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, διασπάται με πρωτεόλυση σε σφαιρίνη και αίμη.⁶ Η σφαιρίνη διασπάται σε αμινοξέα, ενώ η αποδόμηση της αίμης δίνει ένα δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης και ένα κατιόν δισθενούς σιδήρου Fe^{++} , ο οποίος αποθηκεύεται με τη μορφή φερριτίνης προκειμένου να επαναχρησιμοποιηθεί από τον οργανισμό. Όπως συμβαίνει με κάθε χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη, μια μικρή ποσότητα της διηθούμενης μυοσφαιρίνης (0.01-5%) απεκκρίνεται στα ούρα φυσιολογικά. Η φυσιολογική συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης στον ορό είναι <100 μg/L και στα ούρα <10 μg/L⁶.

Κατά τη ραβδομυόλυση η μυοσφαιρίνη των σκελετικών μυϊκών κυττάρων εξέρχεται στο πλάσμα (μυοσφαιριναιμία). Η χαμηλή δεσμευτική ικανότητα του ορού για την μυοσφαιρίνη και το μικρό μοριακό βάρος της συμβάλλουν στην αυξημένη σπειραματική διήθηση του μορίου. Η αυξημένη συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης στο πρόουρο αυξάνει την επαναρροφητική ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, τα οποία προσπαθούν να περιορίσουν την αποβολή της μυοσφαιρίνης στα ούρα και να προστατεύσουν τον νεφρό από την νεφροτοξική της δράση. Όταν όμως η συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης στο πρόουρο ξεπεράσει την επαναρροφητική ικανότητά των σωληναριακών κυττάρων, εμφανίζο-

Πίνακας 3. Βιοχημικά ευρήματα στη ραβδομυόλυση

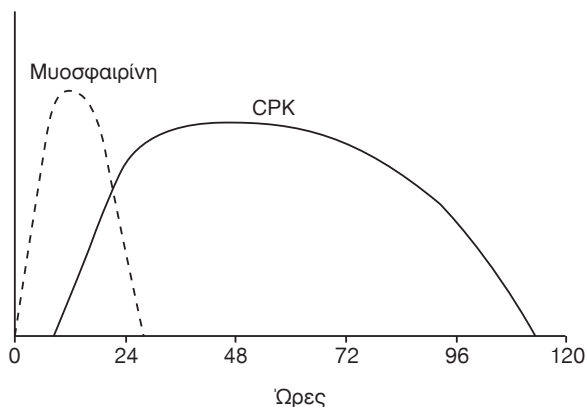
Μυοσφαιρίνη	▲
CPK	▲
CPK-MM	▲
K+	▲
P	▲
Ca ²⁺	Αρχικά ▼ Μετά ▲
Ουρικό οξύ	▲
pH	▼
Καρβονική ανυδράση	▲
Κλάσμα βαρέων αλύσων μυοσίνης	▲
LDH, SGOT, αλδολάση	▲
Λευκωματίνη	▼
Ht	▼
Ενδοαγγειακός όγκος	▼
Χάσμα ανιόντων	▲
Κρεατινίνη	▲
Πηλίκιο ουρίας/κρεατινίνης	Αρχικά ▼ Μετά ▲
Αιμοπετάλια	▼
FDP	▲
PT	▲

νται σημαντικές ποσότητες μυοσφαιρίνης στα ούρα (μυοσφαιρινουρία) που ανιχνεύονται με το stick ούρων (μικροσκοπική μυοσφαιρινουρία) και σε πιο βαριές καταστάσεις μακροσκοπικά (καστανέρυθρα ούρα) (Πίν. 2)^{3,22}.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μυοσφαιρίνης είναι ιδιαίτερα μικρός (2-3 ώρες) δεδομένου ότι η κάθαρσή της από το πλάσμα επιτυγχάνεται ταχύτατα είτε με νεφρική απέκκριση, είτε με καταβολισμό της σε χολερυθρίνη^{4,18}. Στη ραβδομυόλυση τα επίπεδά της μυοσφαιρίνης στον ορό αυξάνονται σε 1-3 ώρες, μεγιστοποιούνται σε 8-12 ώρες επιστρέφουν στο φυσιολογικό μέσα στο πρώτο 24ώρο από την έναρξη της βλάβης (Εικ. 3). Κατά συνέπεια η ανίχνευση μυοσφαιρίνης στο αίμα ή στα ούρα είναι παθολογική για το σύνδρομο της ραβδομυόλυσης, αρκεί να γίνει έγκαιρα (εντός του πρώτου 24ώρου).

5.1.1. Γενική ούρων

Stick ούρων: Όταν η μυοσφαιρίνη του ορού ξεπεράσει τα 0,3 mg/L τότε ανιχνεύεται στα ούρα με το stick ούρων, το οποίο είναι ιδιαίτερα φθηνή και ευαίσθητη εξέταση^{2,4,6}. Το stick ούρων ή ταινία αντιδραστηρίων μπορεί να ανιχνεύει τα μόρια που περιέχουν αίμη (αιμοπρωτεΐνες). Ειδικότερα, έχει



Εικ. 3. Η μεταβολή της μυοσφαιρίνης και της CPK κατά την εξέλιξη της ραβδομυόλυσης. Η μυοσφαιρίνη είναι το πρώτο ένζυμο που αυξάνεται, αλλά λόγω της ταχείας κάθαρσής της από το πλάσμα επανέρχεται στο φυσιολογικό μέσα στο πρώτο 24ωρο. Η CPK αυξάνεται λίγες ώρες αργότερα από την μυοσφαιρίνη, μεγιστοποιείται στο πρώτο 24ωρο και παραμένει στα επίπεδα αυτά για τρεις ημέρες. Αν και η ανεύρεση μυοσφαιρίνης στον ορό θεωρείται παθολογική για το σύνδρομο της ραβδομυόλυσης, η CPK λόγω της βραδύτερης κάθαρσής της από το πλάσμα συνιστά πιο χρήσιμο δείκτη για τη διάγνωση και εκτίμηση της σοβαρότητας της μυϊκής βλάβης.

ενσωματωμένο ένα οργανικό υπεροξειδίο και ο-τολιδίνη. Η αίμη δρα ως υπεροξειδάση και απελευθερώνει το οξυγόνο του οργανικού υπεροξειδίου, το οποίο οξειδώνει την ο-τολιδίνη σε παράγωγο κυανού χρώματος, δίνοντας θετική αντίδραση. Δεν μπορεί όμως να γίνει η διάκριση αν η αιτία της θετικής αντίδρασης είναι η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη ή τα ερυθρά αιμοσφαίρια που περιέχουν αιμοσφαιρίνη. Κατά συνέπεια το θετικό ως προς την αίμη stick ούρων υποδηλώνει αιμοσφαιρινουρία, μυοσφαιρινουρία ή αιματοουρία^{6,19}.

Στη ραβδομυόλυση το pH των ούρων είναι όξινο. Το όξινο pH ούρων συμβάλλει καθοριστικά στο σχηματισμό κυλίνδρων μυοσφαιρίνης και κρυστάλλων ουρικού οξέος, καθώς και στη διάσπαση της μυοσφαιρίνης σε αίμη, που οδηγούν σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια⁹.

Στο 45% των περιπτώσεων ραβδομυόλυσης το stick ούρων είναι θετικό για την ύπαρξη πρωτεΐνης. Η πρωτεϊνουρία πιθανότατα οφείλεται στη μυοσφαιρίνη και τις άλλες πρωτεΐνες, που ελευθερώνονται από το νεκρό μυϊκό κύτταρο¹⁹.

Χρώμα ούρων: Η μακροσκοπική μυοσφαιρινουρία (καστανέρυθρα ούρα) παρατηρείται όταν η συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης του πλάσματος ξεπεράσει τα 300 mg/L⁴. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη μυοσφαιριναιμία ο ορός δεν χρωματίζεται σκούρος, κάτι που παρατηρείται στην αιμοσφαιριναιμία^{6,19}.

Μικροσκοπική εξέταση ούρων: Κατά τη μικροσκοπική εξέταση των ούρων δεν ανευρίσκονται ερυθρά αιμοσφαίρια ή ανευρίσκονται ελάχιστα (<5 κατά οπτικό πεδίο). Η μικροσκοπική εξέταση χρησιμεύει στον αποκλεισμό της αιματοουρίας²³.

5.1.2. Ραδιοανοσολογικές μέθοδοι (RIA)

Η οριστική διάγνωση της μυοσφαιριναιμίας και μυοσφαιρινουρίας γίνεται με ανοσολογικές ή ραδιοανοσολογικές μεθόδους κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται ειδικά αντισώματα έναντι της μυοσφαιρίνης^{4,6,19,24}.

5.1.3. Ίζημα ούρων

Κατά την εξέταση του ιζήματος των ούρων ανευρίσκονται καφέ κοκκώδεις κύλινδροι (casts) μυοσφαιρίνης και νεκρά επιθηλιακά κύτταρα⁹.

5.2. Βιοχημικά ευρήματα

5.2.1. Αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση (CPK)

Τα αυξημένα επίπεδα της CPK του ορού (Φ.Τ=55-170 U/L) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαγνωστική προσέγγιση της ραβδομυόλυσης. Η CPK δρα στους σκελετικούς μυς και καταλύει την αμφίδρομη αντίδραση μεταφοράς μιας φωσφορικής ομάδας από την φωσφοκρεατίνη (CP) στο ADP με αποτέλεσμα το σχηματισμό ATP και κρεατίνης (C).



Υπάρχουν τρία ισοένζυμα της CPK, η CPK-MM που απαντά κυρίως στους σκελετικούς μυς, αλλά και στο μυοκάρδιο σε μικρότερες ποσότητες, η CPK-MB που ανευρίσκεται κυρίως στο μυοκάρδιο και η CPK-BB που βρίσκεται κατά κύριο λόγο στον εγκέφαλο και τους νεφρούς. Στη ραβδομυόλυση το ισοένζυμο που αυξάνεται κυρίως είναι η CPK-MM. Η CPK αυξάνεται μέσα στις πρώτες 12 ώρες από την έναρξη της ραβδομυόλυσης, η μέγιστη τιμή της παρατηρείται σε 1-3 μέρες και επανέρχεται στο φυσιολογικό 3-5 ημέρες μετά την παύση της βλάβης (Εικ. 3)^{2,4}. Δεδομένου ότι η CPK, και ειδικότερα το ισοένζυμο CPK-MM, παραμένει σε υψηλά επίπεδα για περισσότερο χρόνο (χρόνος ημίσειας ζωής της 1,5 ημέρες) σε σχέση με την μυοσφαιρίνη του ορού, συνιστά πιο αξιόπιστο δείκτη για τη διάγνωση και εκτίμηση της σοβαρότητας της μυϊκής βλάβης σε σχέση με την μυοσφαιρίνη²⁻⁶.

Αν και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες σε σχέση με το αν τα επίπεδα της CPK μπορεί να αποτελέσουν προγνωστικό στοιχείο για την ανάπτυξη Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ONA), εντούτοις, αν η CPK δεν ξεπεράσει τις 5000 U/L τις πρώτες τρεις ημέρες από την έναρξη της βλάβης, τότε η πιθανότητα ανάπτυξης ONA θεωρείται χαμηλή.^{6,7} Συνήθως στις περιπτώσεις που η ραβδομυόλυση οδηγεί σε ONA, η CPK ξεπερνάει τις 15000 U/L και σπανιότερα τις 70000 U/L, ενώ σε ακραίες καταστάσεις μπορεί να φτάσει τις 3×10^6 U/L^{9,23}.

5.2.2. Υπερκαλιαιμία

Η υπερκαλιαιμία αποτελεί την πιο επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς ηλεκτρολυτική διαταραχή. Δεδομένου ότι το 98% του K^+ βρίσκεται ενδοκυτταρίως και το 60-70% της συνολικής κυτταρικής μάζας του ανθρώπινου σώματος αποτελείται από σκελετικές μυϊκές ίνες, ακόμα και μία οξεία νέκρωση μόνο 100 gr μυϊκής μάζας είναι δυνατόν

να προκαλέσει αύξηση του K^+ του ορού κατά 1 mEq/L (Φ.Τ=3.5-5 mEq/L)²³. Επιπλέον η υπερκαλιαιμία επιτείνεται από τη συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση και νεφρική δυσλειτουργία, ενώ, όταν συνδυάζεται με υπασβεστιαίμια, μπορεί να προκαλέσει κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Για το λόγο αυτό η υπερκαλιαιμία θα πρέπει να διορθώνεται άμεσα.

5.2.3. Υπερφωσφαταιμία - πρώιμη υπασβεστιαίμια - όψιμη υπερασβεστιαίμια

Κατά τη λύση του μυϊκού κυττάρου τα ανόργανα και οργανικά φωσφορούχα συστατικά του διασπώνται και απελευθερώνουν σημαντικές ποσότητες ανόργανου φωσφόρου στο πλάσμα προκαλώντας υπερφωσφαταιμία.

Η υπερφωσφαταιμία αφενός προκαλώντας εναπόθεση αλάτων φωσφορικού ασβεστίου στα κατεστραμμένα μυϊκά κύτταρα και σε άλλους ιστούς, αφετέρου αναστέλλοντας το ένζυμο 1α-υδροξυλάση των νεφρών που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της ενεργού μορφής της βιταμίνης D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] οδηγεί σε πρώιμη υπασβεστιαίμια, που συνήθως είναι ασυμπτωματική και επομένως δεν συνιστάται η αντιμετώπιση της^{4,5,19,22}.

Ωστόσο στην πορεία της ραβδομυόλυσης, το ασβέστιο, που είχε παγιδευτεί στο κυτταρόπλασμα των μυϊκών κυττάρων, λόγω της νέκρωσής τους απελευθερώνεται και πάλι στο πλάσμα. Το παραπάνω γεγονός σε συνδυασμό με τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που αναπτύσσεται λόγω της πρώιμης υπασβεστιαίμιας και τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D, η οποία επαναπαράγεται σε μεγάλες ποσότητες από τα σωληναριακά κύτταρα, οδηγούν στην εμφάνιση όψιμης υπερασβεστιαίμιας^{23,25}. Κατά συνέπεια στην ραβδομυόλυση παρατηρείται πρώιμη ασυμπτωματική υπασβεστιαίμια και όψιμη υπερασβεστιαίμια.

5.2.4. Υπερουριχαιμία

Οι πουρίνες, που προέρχονται από τη διάσπαση των νουκλεϊκών οξέων του μυϊκού κυττάρου, μετατρέπονται στο ήπαρ σε ουρικό οξύ, τα επίπεδα του οποίου είναι δυνατόν να ξεπεράσουν τα 40 mg/dl²². Τέτοιου μεγέθους υπερουριχαιμία είναι χαρακτηριστική στη ραβδομυόλυση, ενώ παρατηρείται σπάνια σε άλλες καταστάσεις.

5.2.5. Μεταβολική οξέωση

Η απελευθέρωση διάφορων οργανικών οξέων (γαλακτικό, υδροξυβουτυρικό, ουρικό οξύ κ.α) α-

πό το κατεστραμμένο μυϊκό κύτταρο οδηγεί σε μεταβολική οξέωση, η οποία επιδεινώνει την υπερκαλιαιμία⁵.

5.2.6. Αυξημένη καρβονική ανυδράση III

Η καρβονική ανυδράση III έχει υψηλότερη ειδικότητα για τη διάγνωση της μυϊκής βλάβης σε σχέση με την μυοσφαιρίνη ορού και τη CPK, λόγω του ότι απαντά αποκλειστικά στους σκελετικούς μυς. Ωστόσο η μέτρησή της πραγματοποιείται σπάνια, γιατί είναι δύσκολη και ακριβή^{4,26}.

5.2.7. Αυξημένο κλάσμα βαρέων αλύσων μυοσίνης

Ο υπολογισμός του κλάσματος βαρέων αλύσων μυοσίνης αποτελεί επίσης έναν πιο ειδικό δείκτη, σε σύγκριση με την CPK, για τη διάγνωση της ραβδομυόλυσης^{4,27}. Τα επίπεδά του αυξάνονται σε 4-7 ημέρες από την έναρξη της βλάβης και παραμένουν υψηλά έως και μετά τη 12^η ημέρα, γιατί και χρησιμεύει ιδιαίτερα στην όψιμη διάγνωση του συνδρόμου της ραβδομυόλυσης. Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι η ανίχνευσή τους στο αίμα δεν είναι ακόμη ευρέως κλινικά διαθέσιμη.

5.2.8. Αύξηση άλλων ενζύμων

Τα αυξημένα επίπεδα διαφόρων μυϊκών ενζύμων, όπως η LDH (Φ.Τ=230-460 U/L), η SGOT (Φ.Τ=7-45 U/L) και η αλδολάση (Φ.Τ=1.7-5 U/L), αποτελούν πολύ συχνό εύρημα στη ραβδομυόλυση. Αν και τα παραπάνω ένζυμα είναι συνήθως τα πρώτα εργαστηριακά στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της ραβδομυόλυσης, θεωρούνται χαμηλής ειδικότητας, δεδομένου ότι αυξάνονται σε διάφορες παθήσεις^{22,28}.

5.2.9. Υπολευκωματιναιμία και αναιμία

Η υπολευκωματιναιμία αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης του συνδρόμου, γιατί αντανακλά τριχοειδική βλάβη και έξοδο της λευκωματινής στον εξωαγγειακό χώρο²². Μάλιστα η τριχοειδική βλάβη μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που να προκαλεί έξοδο ερυθρών αιμοσφαιρίων στο διάμεσο χώρο με αποτέλεσμα οξεία πτώση του αιματοκρίτη και ολιγαυμική καταπληξία. Στην περίπτωση οξείας πτώσης του αιματοκρίτη θα πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας ή αιμόλυσης.

5.2.10. Ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου

Αποτέλεσμα της λύσης των μυϊκών κυττάρων είναι η δημιουργία ενός “τρίτου χώρου”, όπου εξαγγειώνονται μεγάλες ποσότητες ύδατος και Na⁺ με συνέπεια την υποογκαιμία³. Η υποογκαιμία, αν δεν

αντιμετωπιστεί άμεσα, μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ολιγαυμική καταπληξία.

5.2.11. Αυξημένο χάσμα ανιόντων

Το χάσμα ανιόντων είναι η διαφορά των κατιόντων του ορού από τα ανιόντα [Na⁺-(Cl⁻+HCO₃⁻)] και φυσιολογικά κυμαίνεται μεταξύ 12±2 mmol/l. Γενικά το αυξημένο χάσμα ανιόντων υποδηλώνει υπερπαραγωγή οργανικών οξέων. Στη ραβδομυόλυση η απελευθέρωση των οργανικών και φωσφορικών οξέων από το μυϊκό κύτταρο αυξάνει το χάσμα ανιόντων^{9,29}. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω ραβδομυόλυσης, το χάσμα ανιόντων είναι ιδιαίτερα αυξημένο σε σχέση με την οξεία νεφρική ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας.

5.2.12. Πηλίκο ουρίας/κρεατινίνης

Η κρεατινίνη παράγεται στα μυϊκά κύτταρα από την φωσφοκρεατίνη με μη-ενζυματική αφαίρεση μίας φωσφορικής ομάδας και ενός μορίου ύδατος και, εν συνεχεία, εξέρχεται στο πλάσμα και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Το ποσό της κρεατινίνης που αποβάλλεται με τα ούρα είναι αρκετά σταθερό από μέρα σε μέρα για ένα φυσιολογικό άτομο και αποτελεί χρήσιμο δείκτη της συνολικής μυϊκής μάζας του σώματος¹¹. Κατά τη ραβδομυόλυση τα επίπεδα της κρεατινίνης του πλάσματος (Φ.Τ. 0,5-1,5 mg/dl) αυξάνονται δυσανάλογα σε σχέση με την ουρία (Φ.Τ. 5-25 mg/dl) και επομένως ο λόγος ουρίας/κρεατινίνης που φυσιολογικά είναι 10:1, ελαττώνεται στο 5:1 ή και λιγότερο^{1,9,23}. Αργότερα, κατά την εξέλιξη της βλάβης, ο καταβολισμός των πρωτεϊνών που αποβάλλονται από το νεφρό μυϊκό κύτταρο οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή ουρίας και επομένως ο λόγος ουρίας/κρεατινίνης γίνεται φυσιολογικός ή αυξάνεται ακόμη και άνω του φυσιολογικού.

5.2.13. Διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού

Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθεί θρομβοπενία, αύξηση των προϊόντων αποδόμησης του ινωδογόνου (FDP) και παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT)⁴.

6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η κλινική εικόνα της κεντρομελικής ή διάχυτης μυαλγίας, τα σκουρόχρωμα ούρα ή το θετικό για αίμη stick ούρων σε συνδυασμό με την αυξημένη μυοσφαιρίνη ορού και ούρων και την αυξημένη

Πίνακας 4. Διαφορική διάγνωση μυοσφαιρινουρίας, αιμοσφαιρινουρίας και αιματοουρίας

	Μυοσφαιρινουρία	Αιμοσφαιρινουρία	Αιματοουρία
Αιτία	Ραβδομυόλυση	Αιμόλυση	
Θολερός ορός	-	+	-
Stick ούρων	+	+	+
Μικροσκοπική εξέταση για ερυθροκύτταρα	-	-	+
Αυξημένη CPK ορού	+	-	-

CPK και CPK-MM, αποτελούν ισχυρά διαγνωστικά στοιχεία για τη ραβδομυόλυση. Επί απουσίας κλινικών ευρημάτων και με μόνο εύρημα το θετικό για αίμη stick ούρων θα πρέπει να αποκλειστεί η αιματοουρία με μικροσκοπική εξέταση ούρων και για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μυοσφαιρινουρίας και αιμοσφαιρινουρίας θα προσδιορίζεται η CPK και CPK-MM, τα οποία είναι αυξημένα μόνο στη ραβδομυόλυση. Ένα άλλο χρήσιμο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ αιμοσφαιρινουρίας και μυοσφαιρινουρίας είναι η μακροσκοπική εξέταση του ορού, ο οποίος στην αιμοσφαιρινουρία είναι θολερός, ενώ στη μυοσφαιρινουρία διαυγής (Πίν. 4).

ABSTRACT

Giannoglou G.D., Hatzizisis IS. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. Hell Iatr 2005, 71: 5-16.

The syndrome of rhabdomyolysis is the traumatic, ischemic, pharmaceutical, toxic, metabolic or infectious skeletal muscle cells damage, which leads to release of toxic intracellular material in blood circulation. The main factor that determines the pathogenesis of the syndrome is an increase of intracellular free ionized calcium due to either cellular energy depletion or direct plasma membrane rupture or both of them. The increased intracellular calcium activates PLA_2 , increases skeletal muscle cell contractility, causes mitochondrial dysfunction and increases the production of reactive oxygen species resulting in skeletal muscle cell death. Clinically the syndrome is presented with severe muscle pain, decreased muscle strength and myoglobinuria. Increased myoglobin and CPK, due to muscle cell lysis, are the main laboratory findings, which, in connection with clinical manifestation, can lead clinician doctor to the diagnosis of the syndrome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993, 5: 725-31.
2. Poels PJE, Gabriels FJM. Rhabdomyolysis: A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993, 95: 175-92.
3. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996, 49: 314-26.
4. Larbi EB. Drug-induced rhabdomyolysis. *Ann Saud Med* 1998, 18: 525-30.
5. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 1553-6.
6. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000, 37: 581-7.
7. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intens Care Med* 2001, 27: 803-11.
8. Carafoli E. Intracellular calcium homeostasis. *Ann Rev Biochem* 1987, 56: 395-433.
9. Russel TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: Pathophysiology, diagnosis and collaborative management. *Nephrol Nurs J* 2000, 27: 567-75.
10. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann Rev Biochem* 1989, 58: 79-110.
11. Χατζηγγώγος Κ. Ενδογενή αντιοξειδωτικά συστήματα. *Γαλήνως* 2001, 43: 17-38.
12. Scheffler IE. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives. *Mitochondrion* 2001, 1: 3-31.
13. Nakahara K, Yada T, Kuriyama M, Osame M. Cytosolic Ca^{2+} increase and cell damage in L6 rat myoblasts by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 202: 1579-85.
14. Duchen MR. Mitochondria and Ca^{2+} in cell physiology and pathophysiology. *Cell Calcium* 2000, 28: 339-48.
15. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: Induction, repair and significance. *Mutat Res* 2004, 567: 1-61.
16. Kantrow SP, Piantadosi CA. Release of cytochrome c from liver mitochondria during permeability transition. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 232: 669-71.
17. Zamzami N, Hirsch T, Dallaporta B, Petit PX, Kroemer G. Mitochondrial implication in accidental and programmed cell death: apoptosis and necrosis. *J Bioenerg Biomembr* 1997, 29: 185-93.
18. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982, 61: 141-53.

19. *Dhawan R, Jyothinagaram MG, Schwartz AB.* Pathogenesis and management of rhabdomyolysis. Available at URL: <http://webcampus.med.mcpku.edu/cme/medicine/pathogen/evaluati.htm>.
20. *Criddle LM.* Rhabdomyolysis: Pathophysiology, recognition and management. *Crit Care Nurse* 2003, 23: 14-22.
21. *Τρακατέλλης Α.* Βιοχημεία, Τόμος Β, Μέρος 1. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη, 1994: 53-100.
22. *Knochel JP.* Pigment nephropathy. In: A Greenberg (Ed), *Primer on kidney diseases*, 2nd ed. Boston: Academic Press, 1998: 273-276.
23. *Bonventre J, Shah S, Walker P, Humphrey SM.* Rhabdomyolysis induced acute renal failure. In H. Jacobson, G. Striker, S. Klahr (Eds), *The principles and practice of nephrology*, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1995: 569-73.

Αλληλογραφία:

Γ.Δ. Γιαννόγλου
Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 37 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

G.D. Giannoglou
A' Department of Cardiology
Aristotle University, AHEPA Hospital
1, S. Kyriakidi Str.
546 37 Thessaloniki
Greece

Ο ρόλος των δύο μειζόνων οικογενειών μορίων προσκόλλησης ιντεγκρινών και καντερινών στον καρκίνο του λάρυγγα

Ευανθία Μήτταρη, Κωνσταντίνος Χαραλαμπόπουλος

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Κλινική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Περίληψη. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναφορά στο ρόλο των δύο μειζόνων οικογενειών μορίων προσκόλλησης ιντεγκρινών και καντερινών σε περιπτώσεις καρκινωμάτων του λάρυγγα. Ο καρκίνος του λάρυγγα είναι από τις πιο συχνές κακοήθειες στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου. Αρκετές μεταβολές παρατηρούνται στη φυσιολογική κατανομή και στην αρχιτεκτονική των προσβεβλημένων ιστών, τόσο σε ό,τι αφορά στις ιντεγκρίνες και τους υποδοχείς τους, όσο και σε ό,τι αφορά στο σύμπλοκο καντερίνης / κατενινών. Ειδικότερα, παρατηρείται απορύθμιση της έκφρασης μερικών ιντεγκρινών, όπως της αβ4, α3β1 και α2β1 καθώς επίσης και έκφραση άλλων μορίων ιντεγκρινών, όπως η α5β1 ιντεγκρίνη που δεν εκφράζονται από το φυσιολογικό λαρυγγικό επιθήλιο. Όλες αυτές οι εναλλαγές θεωρούνται αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες. Επιπρόσθετα παρατηρείται αποδιοργάνωση στα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως στις λαμινίνες 1 και 5, στον τύπο IV κολλαγόνου, στην τενασκίνη και στους ισοτύπους της φιβρο-

νεκτίνης, που σε συνδυασμό με τον κατακερματισμό της βασικής μεμβράνης συσχετίζονται αναλογικά με την πρόγνωση της νόσου. Όσον αφορά στο σύμπλοκο E-καντερίνης /κατενίνης παρατηρείται μειωμένη ή ελλείπουσα έκφραση στα καρκινώματα του λάρυγγα και σε βαθμό πάντοτε ανάλογο με την αποδιαφοροποίηση, με τον διηθητικό φαινότυπο και με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Συνεπώς όσο πιο ανώμαλη ή χαμηλή ή ελλείπουσα είναι η έκφραση της επιθηλιακής καντερίνης, τόσο φτωχότερη είναι και η πρόγνωση. Δέον να τονιστεί όμως ότι στην βιβλιογραφία αναφέρονται αντικρουόμενες απόψεις σε ό,τι αφορά στο ρόλο μερικών μορίων προσκόλλησης ως βιοδεικτών σε περιπτώσεις καρκίνου του λάρυγγα. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αναδειχτεί η σπουδαιότητα μερικών μορίων προσκόλλησης ως δεικτών χρησίμων στην έγκαιρη διάγνωση, στην πρόγνωση και στην θεραπεία ενδεχομένως των ασθενών αυτών.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 17-26.

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Στους πολυκύτταρους οργανισμούς οι αλληλεπιδράσεις τόσο μεταξύ κυττάρων, όσο και μεταξύ κυττάρων και συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, γίνονται με τη μεσολάβηση ουσιών που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules). Η παρουσία τους θεωρείται απαραί-

τητη σε φυσιολογικές καταστάσεις για την ανάπτυξη, διατήρηση, διαφοροποίηση και οργάνωση της αρχιτεκτονικής των ιστών. Τα μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν στις διαδικασίες της εμβρυογένεσης, της φυσιολογικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης των κυττάρων, της πήξης του αίματος, της μετανάστευσης και εξαγγελίωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς επίσης συμμετέχουν και στη

διαδικασία της επούλωσης. Σε καταστάσεις φλεγμονής ενέχουν σημαντικό ρόλο, ρόλο που στις μέρες μας διερευνάται συνεχώς με νέα δεδομένα να προστίθενται συνεχώς στη δεξαμενή των γνώσεών μας για τα μόρια αυτά. Επιπλέον είναι σίγουρο πως η αποδιοργάνωση των δυνάμεων προσκόλλησης τόσο μεταξύ των κυττάρων, όσο και μεταξύ των κυττάρων και της μεσοκυττάριας ουσίας παίζει σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης, στην ικανότητα διήθησης των νεοπλασματικών κυττάρων καθώς και στην όλη μεταστατική διαδικασία¹⁻⁵. Τα μόρια προσκόλλησης ταξινομούνται σε πέντε μείζονες οικογένειες: τις ιντεγκρίνες (integrins)⁶, τις καντερίνες (cadherins)⁷, τις σελεκτίνες (selectins)⁸, τη γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin gene superfamily)⁹ και το CD44¹⁰. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στον ρόλο των ιντεγκρινών και των καντερινών σε περιπτώσεις καρκινωμάτων του λάρυγγα.

Οι ιντεγκρίνες παριστούν μια οικογένεια διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών που εκκρίνονται από επιθηλιακά κυρίως, αλλά και από άλλους τύπους κυττάρων όπως είναι τα αιμοπετάλια, τα λευκά αιμοσφαίρια, και τα κύτταρα μεσεγχευματικών γενικά ιστών. Συγκροτούνται από α και β διμερείς αλυσίδες. Έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα τουλάχιστον 15 α και 9 β αλυσίδες, επιτρέποντας έτσι με το συνδυασμό τους την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού ιντεγκρινών με αντίστοιχη ποικιλία στην λειτουργία τους. Στην πλειονότητα οι ιντεγκρίνες προκαλούν προσκόλληση των κυττάρων με συστατικά της θεμέλιας ουσίας (SAM, Substrate Adhesion Molecules) και θεωρούνται σημαντικές στην προσκόλληση, αλλά και στην ικανότητα μεταστάσεως των κυττάρων^{11,14}. Συμμετέχουν επίσης και στην μετάδοση μηνυμάτων από “έξω προς τα μέσα” και από “μέσα προς τα έξω” σε διάφορους τύπους κυττάρων. Αποτελούνται από ένα εξωκυττάριο και ένα ενδοκυττάριο τμήμα. Το ενδοκυττάριο τμήμα αλληλεπιδρά με διάφορα συστατικά του κυτταροσκελετού όπως η ακτίνη, δημιουργεί ειδικές κυτταρικές δομές (φιλοπόδια) που προσδίδουν σχήμα και κινητικότητα στο κύτταρο. Το μόριο της ιντεγκρίνης περιέχει φωσφορυλιωμένες περιοχές που θεωρείται πως προωθούν μηνύματα μέσω δευτερογενών μεσολαβητών μεταβάλλοντας έτσι την κατάσταση του κυττάρου. Με το εξωκυττάριο τμήμα τους οι ιντεγκρίνες σχηματίζουν δεσμούς με διάφορες πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας δρώντας ως υποδοχείς, όπως με το κολλα-

γόνο (collagen), τη φιβρονεκτίνη (fibronectin), τη λαμινίνη (laminin), με τους ισοτύπους της βιτρονεκτίνης (vitronectin isoforms, ED-A, ED-B), καθώς και με τον παράγοντα von Willebrand. Επιπλέον μερικές συνδέονται με μέλη της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών όπως το ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), ICAM-2 (Intercellular Adhesion Molecule-2) και το VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule), δρώντας ως μόρια προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (CAMs cell-cell Adhesion Molecules)¹²⁻¹⁶. Σήμερα κυριαρχεί η λειτουργική ταξινόμηση των υποδοχέων ιντεγκρίνης με βάση τη συνδετική τους εξειδίκευση (Πίν. 1).

Οι καντερίνες (cadherins) είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που παριστούν τους κύριους μεσολαβητές στις κύτταρο προς κύτταρο αντιδράσεις προσκόλλησης (CAMs) που πραγματοποιούνται με μια σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων, δηλαδή ένα μόριο καντερίνης ενός κυττάρου συνδέεται με ένα άλλο μόριο καντερίνης ενός παραπλησίσιου κυττάρου, αν και ετεροτυπικοί δεσμοί (δηλαδή ένα μόριο προσκόλλησης ενός συγκεκριμένου τύπου

Πίνακας 1. Λειτουργική ταξινόμηση των υποδοχέων των ιντεγκρινών με βάση τη συνδετική τους εξειδίκευση

Υποδοχείς	Ιντεγκρίνες
Collagen (κολλαγόνο)	β1-α1,α2,α3,αv
Fibronectin (φιβρονεκτίνη)	β1-α3,α4,α5 β3-av,α11b β6-av β7-α4
Laminin (λαμινίνη)	β1-α1,α2,α3,α6,α7 β3-av β4-α6
Vitronectin (βιτρονεκτίνη)	β1-av β3-av,α11b β5-av
Μη προσδιοριζόμενα	β1-α8,α9 β8-av
Υποδοχείς Collagen (κολλαγόνο)	Ιντεγκρίνες β1-α1,α2,α3,αv
Fibronectin (φιβρονεκτίνη)	β1-α3,α4,α5 β3-av,α11b β6-av β7-α4
Laminin (λαμινίνη)	β1-α1,α2,α3,α6,α7 β3-av β4-α6
Vitronectin (βιτρονεκτίνη)	β1-av β3-av,α11b β5-av
Μη προσδιοριζόμενα	β1-α8,α9 β8-av

συνδέεται με ένα άλλο μόριο άλλου τύπου παραπλήσιου κυττάρου) ανάμεσα στα μόρια προσκόλλησης είναι πιθανοί. Οι αντιδράσεις αυτές απαιτούν πάντοτε την παρουσία ιόντων ασβεστίου. Οι καντερίνες είναι τα πιο σημαντικά από τα μόρια προσκόλλησης και είναι υπεύθυνες για την συνάθροιση και την απομάκρυνση κυττάρων¹⁷, ενώ η δραστικότητά τους είναι πάντοτε πλήρως εξαρτώμενη από την παρουσία ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}). Επί απουσίας των ιόντων ασβεστίου οι καντερίνες αποικοδομούνται ταχέως με τη δράση συγκεκριμένης ειδικής πρωτεάσης μέσω μηχανισμών φωσφορύλιωσης. Το μόριο τους αποτελείται από 723 έως 748 αμινοξέα και εμφανίζουν ένα εξωκυττάριο άκρο (N-terminal) που συμμετέχει στους ομοφιλικούς δεσμούς (δηλαδή να δρουν με ομοτυπικού τύπου αντιδράσεις) τα παρακείμενα κύτταρα, και ένα κυτταροπλασματικό άκρο (C-terminal) που αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού μέσω ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που καλούνται καντερίνες (catenins α, β, γ). Το άκρο αυτό με την καρβοξυλική του ομάδα (-COOH) είναι υπεύθυνο για την δραστικότητα των καντερινών¹⁸. Διακρίνονται 4 υποκατηγορίες καντερινών: οι κλασικές (classical cadherins), οι σχετιζόμενες με τις κλασικές (cadherins related to classical), οι δεσμοσωματικές καντερίνες (desmosomal cadherins) και οι τροποποιημένες καντερίνες (modified cadherins) (Πίν. 2). Ανάμεσά τους η επιθηλιακή καντερίνη (E-cadherin) είναι η πιο σημαντική μιας και εκφράζεται σε όλους τους επιθηλιακούς ιστούς των ενηλίκων. Είναι ένα πεπτιδίο 120 kDa που το γονίδιο του εδράζεται στο χρωμόσωμα 16q22¹⁹. Χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημικές μεθόδους στο φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο η E-καντερίνη ανιχνεύεται κατεξοχήν με ισχυρή και ομαλή κατανομή στις επιφάνειες επαφής μεταξύ των κυττάρων. Στα κύτταρα της βασικής επιφάνειας παρατηρείται διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση, ενώ αντίθετα στα υπερβασικά στρώματα παρατηρείται μια έντονη περιφερική μεμβρανώδης χρώση. Η χρώση αυτή χάνεται στα επιφανειακά στρώματα καθώς επίσης και στα μη επιθηλιακά συστατικά²¹. Η E-cadherin δρα ως προαγωγός της πολικότητας στην επιφάνεια του κυττάρου και η παρουσία της θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για το σχηματισμό και τη λειτουργία των επιθηλιακών μεσοκυττάρων διασυνδέσεων (μεσοκυττάρια διασυνδέσεις στεγανού, χασματικού, συμφυτικού τύπου και δεσμοσώματα). Μετακίνηση των εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) οδηγεί σε άνοιγμα αυτών των

δεσμών και σε αύξηση της διαπερατότητας διαμέσου των αδιαπέραστων διαφοροτικά κυτταρικών επιφανειών. Οι καντερίνες (catenins) ρυθμίζουν τη λειτουργία των καντερινών. Οι β και γ καντερίνες συνδέονται απευθείας με το κυτταροπλασματικό άκρο των καντερινών, ενώ η α καντερίνη είναι ένας μεσολαβητής στη σύνδεση του συμπλέγματος E-καντερίνης / καντερινών με το δίκτυο ακτίνης του κυτταροσκελετού. Συνεπώς η α καντερίνη θεωρείται απαραίτητη για ένα λειτουργικό σύμπλεγμα, γεγονός που δεν ισχύει κατ' ανάγκη για τις β και γ καντερίνες.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΛΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Από εμβρυολογικής και ανατομικής άποψης ο λάρυγγας απαρτίζεται από 3 τμήματα: την υπεργλωττιδική, τη γλωττιδική και την υπογλωττιδική μοίρα. Ο καρκίνος του λάρυγγα είναι από τις πιο συχνές κακοήθειες στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, με το 85% των περιπτώσεων να συσχετίζεται αιτιολογικά με το κάπνισμα και το αλκοόλ. Κατά κανόνα είναι καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο (LSCC, laryngeal squamous cell carcinoma), ενώ σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθούν αδενοκαρκινώματα, καλοήθη και κακοήθη νεοπλασμάτα από τους μεσεγχυματικούς ιστούς, λεμφώματα και κοκκιωματώδεις νόσοι (φυματίωση, σαρκοείδωση, νόσος Wegener) με εικόνα κακοήθειας. Τέλος ο λάρυγγας μπορεί να διηθηθεί από νεοπλασία του θυρεοειδούς αδένου. Οι καρκίνοι στη γλωττίδα διαγιγνώσκονται πρώιμα, γιατί ακόμη και μικρές βλάβες προκαλούν φωνητικές αλλοιώσεις. Οι καρκίνοι της υπεργλωττιδικής μοίρας είναι πιο σιωπηλοί. Αρχικά οι ασθενείς αιτιώνται δυσκαταποσία ή ωταλγία και σε προχωρημένο στάδιο παρατηρούνται αλλοιώσεις στη φωνή. Τα καρκινώματα του λάρυγγα ταξινομούνται σύμφωνα με το TNM σύστημα ταξινόμησης των όγκων. Σε γενικές γραμμές όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο, τόσο πιο άσχημη είναι η πρόγνωση. Η υπεργλωττιδική μοίρα σε αντίθεση με την γλωττίδα έχει άφθονο λεμφικό δίκτυο και μειωμένη αντίσταση στη διήθηση κατά συνέχεια ιστού. Έτσι κατά τη διάγνωση οι ασθενείς με κακοήθεια στην υπεργλωττιδική ή στην υπογλωττιδική μοίρα σε μεγάλο ποσοστό έχουν διηθημένους ήδη επιχώριους λεμφαδένες μονόπλευρα ή και αμφοτερόπλευρα και παρουσιάζουν πιο εκτεταμένη πρωτοπαθή εστία. Βρίσκονται έτσι σε πιο προχωρημένο στάδιο νόσου και

Πίνακας 2. Γνωστές καντερίνες και μερικά από τα κύρια χαρακτηριστικά τους

Τύπος	Όνομα	Είδη	Μοριακό βάρος (KDa)	Επικρατέστερη κατανομή
Κλασικές καντερίνες	Epithelial cadherin(E-cad)	Διάφορα	120	Έμβρυα και επιθήλια
	Neural cadherin (N-cad)	Διάφορα	135-140	
	Placental cadherin (P-cad)	Άνθρωπος, ποντίκι, βοοειδή	115	Πλακούντας, δέρμα, επιθήλιο
	Liver cell adhesion molecule (L-CAM)	Πτηνά	120	Ήπαρ
	Retinal cadherin (R-cad or cad-4)	Πτηνά	126	Αμφιβληστροειδής χιτώνας
	Brain cadherin (B-cad)	Πτηνά	120-122	Εγκέφαλος, διάφοροι ιστοί
	EP/C-cadherin	Χενοpus	125	Ωκύτταρα, έμβρυα, επιθήλια
	XB/U-cadherin	Χενοpus	125	Ωκύτταρα, έμβρυα, επιθήλια
Καντερίνες σχετιζόμενες με τις κλασικές	Muscle cadherin (M_CAD)	Ποντίκι	130	Μυς
	K-cadherin(cadherin-6)	Άνθρωπος, αρουραίος,		Νεφρός εμβρύου αρουραίου, εγκέφαλος
	Osteoblastic cadherin (OB-cad or cad-11)	Άνθρωπος, ποντίκι		Οστεοβλαστικά κύτταρα, μεσεγχοματικοί ιστοί
	Cadherin-5(cad-5)	Άνθρωπος		Ενδοθήλια
	Cadherin-7 to -10	Άνθρωπος,		Εγκέφαλος
Vascular endothelial cadherin (VE-cad)	Άνθρωπος, αρουραίος	140	Αγγειακό ενδοθήλιο	
Δεσμοσωματικές καντερίνες	Dsc1	Άνθρωπος, βοοειδή	120-110	Πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, υπερβασικά στρώματα
	Dsc2	Άνθρωπος, βοοειδή	120-100	Επικρατούσες στους ιστούς που φέρουν δεσμοσώματα
	Dsc3	Άνθρωπος, βοοειδή	117-97	Πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, υπερβασικά στρώματα
	Dsg1=PF-antigen	Άνθρωπος, βοοειδή	150-160	Πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο και συγκεκριμένοι όγκοι
	Dsg2	Άνθρωπος, βοοειδή	150-160	Όλοι οι ιστοί που φέρουν δεσμοσώματα, κυτταρικές σειρές καλλιεργείων
	Dsg3=PV-antigen	Άνθρωπος, βοοειδή	130	Πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο και συγκεκριμένοι όγκοι
Τροποποιημένες καντερίνες	T-cadherin (cad-13)	Άνθρωπος, πτηνά	95	Εγκέφαλος
	Liver-Intestine cadherin (cad-13)	Αρουραίος	125	Ήπαρ, Έντερο
	DE-cadherin	Drosophila	150	Επιθήλιο εκτοδέρματος
	Pc 42	Άνθρωπος	170	Νευρικός ιστός
	Pc 43	Άνθρωπος	150	Νευρικός ιστός
	Fat	Drosophila	140-190	Larval imaginal discs
	Ret	Άνθρωπος, ποντίκι		Περιφερικά νευρικά κύτταρα, αιμοποιητικά κύτταρα

εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση. Η παρουσία των λεμφαδενικών μεταστάσεων καθορίζει την θεραπευτική τακτική και την πρόγνωση στους ασθενείς με LSCC, μειώνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης μέχρι και πάνω από 50%. Μεγάλος αριθμός ασθενών με καρκίνωμα λάρυγγα έχει σιωπηλά (μικροσκοπικά) διηθημένους λεμφαδένες, που ανευρίσκονται διηθημένοι μόνο με ιστολογική εξέταση^{23,24}. Οι συνήθεις τεχνικές όπως το υπερηχογρά-

φημα (ultrasound, US), η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ή η αξονική τομογραφία (Computed Tomography, CT), δυνατόν να καταδείξουν μακροσκοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, ενώ οι μικροσκοπικές διαφεύγουν σε αυτές τις εξετάσεις^{21,22}. Έτσι είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιηθούν δείκτες στα υλικά βιοψίας που θα μπορούν να προσδιορίσουν την επιθετικότητα του όγκου. Αυτός ο συνδυασμός δεικτών θα

είναι σημαντικός για την σωστή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών. Εκτεταμένες μελέτες που ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη συσχετίζουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης με τα παθολογοανατομικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των καρκινωμάτων του λάρυγγα. Έτσι γίνεται προσπάθεια ισχυροποίησης μερικών μορίων προσκόλλησης ως βιοδεικτών διάγνωσης και εξέλιξης, άρα και πρόγνωσης, σε περιπτώσεις καρκινωμάτων του λάρυγγα.

Στο φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο του λάρυγγα οι ιντεγκρίνες εντοπίζονται σε συγκεκριμένες θέσεις και παρουσιάζουν καθορισμένη πολικότητα^{25,26}. Η αββ4 ιντεγκρίνη παρατηρείται αποκλειστικά στον βασικό πόλο των βασικών κυττάρων του φυσιολογικού βλεννογόνου όντας σε άμεση επαφή με την βασική μεμβράνη και έχοντας συνεχή γραμμική κατανομή. Μεσολαβεί στην προσκόλληση των κυττάρων με στοιχεία της βασικής μεμβράνης συνδεόμενη με συγκεκριμένες πρωτεΐνες όπως οι λαμινίνες (laminins), η νισεΐνη (nisein) και το τύπου IV κολλαγόνο (type IV collagen)^{27,28}. Οι α2β1 και α3β1 ιντεγκρίνες ανευρίσκονται στις πλάγιες επιφάνειες των κυττάρων, στις περιοχές σύνδεσης και σε επαφή με την διάμεση θεμέλια ουσία. Στην κακοήθη εξάλλαγή παρατηρούνται μεταβολές στην έκφραση και στην κατανομή των μορίων αυτών συγκριτικά με το φυσιολογικό βλεννογόνο. Φαίνεται πως αυτή η διαταραχή στις σχέσεις μεταξύ των κυττάρων και της μεσοκυττάριας θεμέλιας ουσίας οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και στη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Σε όλα τα λαρυγγικά καρκινώματα παρατηρείται μερική ή πλήρης απώλεια της πολικότητας στο βασικό πόλο των κυττάρων και κυρίως δίπλα από τα αγγεία και γύρω από τις νεοπλασματικές εστίες. Το φαινόμενο αυτό της αποπόλωσης παρατηρείται ανεξάρτητα από το βαθμό κακοήθειας, είναι πιο εκτεταμένο όμως στους όγκους με φτωχή πρόγνωση και θεωρείται πως αντιπροσωπεύει ένα δείκτη επιθετικότητας των κακοήθων κυττάρων^{27,28}. Στα νεοπλάσματα του λάρυγγα η αββ4 ιντεγκρίνη παρουσιάζει ανώμαλη κατανομή. Εκτός από την απώλεια της πολικότητας παρατηρείται διαταραχή της γραμμικής κατανομής της στην βασική επιφάνεια του κυττάρου, ανομοιογενής διάχυτη χρώση προς τα ανώτερα στρώματα που διαπιστώνεται μέσα στις νεοπλασματικές εστίες, δίπλα από τα αγγεία, καθώς και κατά μήκος των ορίων του όγκου. Το ίδιο παρατηρείται επίσης και στους διηθημένους λεμφαδέ-

νες^{29,30}. Θεωρείται πως υπάρχει συσχέτιση της έκφρασης αυτής με την επιθετικότητα των καρκινωμάτων και με την πρόωμη υποτροπή^{13,32}. Στα καρκινώματα του λάρυγγα η κατανομή των α2β1, α3β1 ιντεγκρινών είναι κυρίως περικυτταρική, διάχυτη και σε όλη την έκταση του καρκινικού ιστού ανεξάρτητα από τη θέση, τον ιστολογικό τύπο ή το στάδιο της νόσου²⁷. Νέες ιντεγκρίνες ανιχνεύονται επίσης στους λαρυγγικούς καρκίνους. Κυρίως εμφανίζεται η α5β1 ιντεγκρίνη που δεν απαντάται στο φυσιολογικό επιθήλιο, αν και εκφράζεται στο mRNA. Γίνεται μάλιστα ανιχνεύσιμη ακόμη και σε λαρυγγικούς ιστούς με προκαρκινικές αλλοιώσεις. Επίσης θετικά κύτταρα για την αββ1 ιντεγκρίνη που δεν εκφράζεται στο φυσιολογικό λαρυγγικό επιθήλιο, παρατηρούνται διασκορπισμένα ανάμεσα στα καρκινικά κύτταρα³³⁻³⁵. Επιπλέον σε σημαντικό ποσοστό στους μεταστατικούς λεμφαδένες τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά για την α5 αλυσίδα των ιντεγκρινών^{36,37}. Κατά τη διάρκεια της νεοπλασματικής διαδικασίας τα συστατικά της βασικής μεμβράνης χάνουν επίσης τη φυσιολογική τους οργάνωση. Ενώ στο φυσιολογικό βλεννογόνο οι λαμινίνες 1 και 5 καθώς και το τύπου IV κολλαγόνο εμφανίζουν μια γραμμική συνεχή κατανομή κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, στα λαρυγγικά καρκινώματα παρατηρείται ανώμαλη χρώση με κατακερματισμό της βασικής μεμβράνης, αν και η ζώνη της βασικής μεμβράνης (basic membrane zone, BMZ) διατηρείται γενικά κατά μήκος του διηθητικού ορίου του όγκου και γύρω από τις καρκινικές εστίες. Η λαμινίνη είναι έντονα θετική σε όλη την έκταση του στρώματος των όγκων^{38,39}. Οι αλλαγές αυτές είναι πιο έντονες στους όγκους με φτωχή πρόγνωση, όπου η κατανομή των πρωτεϊνών είναι διάχυτη και παρατηρείται πλήρης κατακερματισμός της BMZ^{27,41}. Όγκοι που εκφράζουν υποδοχείς για τη λαμινίνη θεωρείται πως είναι πιο επιθετικοί, γιατί αλληλεπιδρώντας με τις ιντεγκρίνες προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων, ιδιαίτερα όταν υπάρχει και διάσπαση της βασικής μεμβράνης⁴². Στο φυσιολογικό βλεννογόνο η φιβρονεκτίνη (fibronectin) εκφράζεται ως ED-A υποτύπος και είναι κατανεμημένη ομοιόμορφα στην μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία (extracellular matrix, ECM) κάτω από τη βασική μεμβράνη σε συγκεκριμένη απόσταση από αυτήν. Ο υποτύπος ED-B της φιβρονεκτίνης δεν εκφράζεται. Στους λαρυγγικούς καρκίνους ο ED-A τύπος της φιβρονεκτίνης βρίσκεται στο συνδετικό ιστό μέσα στον όγκο και περι-

φερικά, ενώ ο ED-B τύπος παρατηρείται άφθονος στη μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία του όγκου^{43,44}. Οι ισοτύποι της τενασκίνης (tenascin isoforms) κατανέμονται στον φυσιολογικό βλεννογόνο στο κατώτερο τμήμα της βασικής μεμβράνης με ασθενή παρουσία γύρω από τα αγγεία. Αντίθετα στους καρκινικούς ιστούς βρίσκονται άφθονοι στο συνδετικό ιστό γύρω από τον όγκο, εσωτερικά και γύρω από τα νεοπλασματικά αγγεία³⁵. Στα πλακώδη καρκινώματα του λάρυγγα οι αλλαγές που παρατηρούνται στα μόρια προσκόλλησης και στα συστατικά της μεσοκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ιντεγκρίνες και προσδέτες) φαίνεται πως είναι σημαντικές για τη δομή και το μεταβολισμό του επιθηλίου, άρα και για την κακοήγη εξαλλαγή. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις πως η παρουσία των α2β1, α3β1, α6β1 ιντεγκρινών καθώς και η απορύθμιση της α5β1 ιντεγκρίνης, σε συσχέτιση με την αυξημένη παρουσία λαμινίνης, τενασκίνης και κολλαγόνου τύπου IV, πως οδηγούν σε αυξημένη διήθηση και αυξημένο μεταστατικό δυναμικό παριστάνοντας έτσι έναν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για τα καρκινώματα αυτά.

Ένα ακέραιο σύμπλοκο επιθηλιακής καντερίνης (E-καντερίνη) / κατενίνης θεωρείται απαραίτητο για τη φυσιολογική κυττάρου με κύτταρο προσκόλληση. Κάθε διαταραχή στο σύμπλοκο υποδηλώνει μη λειτουργικότητα. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει μελετηθεί η έκφραση της E- καντερίνης στα πλακώδη καρκινώματα του λάρυγγα. Καλά ή μέτρια διαφοροποιημένα καρκινώματα διατηρούν την E-καντερίνη, ενώ τα χαμηλής διαφοροποίησης παρουσιάζουν μειωμένη ή πλήρη απουσία έκφρασης⁴⁴. Θεωρείται πως η απώλεια της E- καντερίνης οδηγεί σε μειωμένη προσκολλητικότητα των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα υψηλό ρυθμό αύξησης του όγκου, αυξημένη τάση διήθησης στους γειτονικούς ιστούς και στους λεμφαδένες, οδηγεί δηλαδή η μειωμένη ή απουσία έκφραση E-καντερίνης σε πιο επιθετικό φαινότυπο⁴⁵⁻⁴⁷. Στα καρκινικά κύτταρα παρατηρούνται και οι δυο χρώσεις και η μεμβρανώδης και η διάχυτη κυτταροπλασματική. Τα καρκινικά κύτταρα με την μεμβρανώδη χρώση είναι κυρίως χαμηλά, με μια τάση των θετικών κυττάρων να εντοπίζονται κεντρικά και των αρνητικών κατά μήκος των ορίων της νεοπλασματικής εστίας. Ανευρίσκεται μεγάλη συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων μεμβρανώδους E-καντερίνης και της καλής διαφοροποίησης. Άρα αυτά τα νεοπλάσματα έχουν και την καλύτερη πρόγνωση. Επιπρόσθετα, χαμηλής διαφοροποίη-

σης νεοπλάσματα κυτταροπλασματική εντόπιση του μορίου της καντερίνης^{48, 49,50}. Ο Franchi⁵¹ μελετώντας 30 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του λάρυγγα διαπίστωσε πως ο ανοσοϊστοχημικό προσδιορισμός της E-καντερίνης συσχετίζεται μικροσκοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις. Αν και η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτών των δεικτών είναι ακόμη αδιευκρίνιστη είναι μεγάλης αξίας για τους ασθενείς αυτούς η έγκαιρη διάγνωση και συνεπώς η ταχύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ο Takes⁵⁶ συγκρίνοντας σε 26 λάρυγγικά καρκινώματα την έκφραση της E- καντερίνης στα υλικά βιοψίας και στα δείγματα της εκτομής, εντόπισε διαφορές που πιθανά αποδίδονται στην ετερογένεια του όγκου. Από την άλλη πλευρά, στη βιβλιογραφία αναφέρονται αντικρουόμενες απόψεις για τη δυνατότητα χρησιμοποίησης της μειωμένης έκφρασης της E- καντερίνης ως προγνωστικό δείκτη της επιθετικής συμπεριφοράς των όγκων ή της εξέλιξης των μικροσκοπικών λεμφαδενικών μεταστάσεων⁵³⁻⁵⁶. Παρόλα αυτά πρέπει να σημειωθεί πως οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν ασθενείς με ανομοιογένεια όσον αφορά στην πρωτοπαθή εστία ή το στάδιο της νόσου. Επιπλέον δεν έχει καθοριστεί ακόμη εάν όλα τα μόρια που εκφράζονται ανοσοϊστοχημικά στην επιφάνεια του κυττάρου είναι λειτουργικά, καθώς και ποιος είναι ο απαραίτητος αριθμός των μορίων που απαιτείται για την προσκόλληση⁵⁷. Αυτό δυνατόν να συμβαίνει γιατί η ανοσοϊστοχημική ύπαρξη της καντερίνης δεν σημαίνει κατ' ανάγκην και λειτουργικότητα του μορίου, το οποίο δυνατόν να χρωματίζεται αλλά να είναι λειτουργικά ανενεργό, π.χ. χιμαιρικές μορφές καντερινών. Η δραστηριότητα του μορίου προσκόλλησης δεν εξασφαλίζεται πάντα από την απλή παρουσία του, καθώς επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες ένας από τους οποίους είναι και η παρουσία του σχετιζόμενου με τον ιό Epstein-Barr αντιγόνου LMP^{58,59}. Άλλος ένας παράγοντας που φαίνεται να παίζει ρόλο είναι και η ανοσοϊστοχημική μέθοδος που χρησιμοποιείται (συντήρηση του ιστού σε παραφίνη, μικροκύματα) καθώς επίσης και η επιλογή του κατάλληλου αντισώματος⁶⁰. Ο γκογονίδια και κατασταλτικά ογκογονίδια φαίνεται πως παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Ανισορροπία αυτών των δύο λόγω κάποιων γενετικών αλλαγών (μεταλλάξεις, διαγραφές, τροποποιήσεις), μπορεί να οδηγήσουν τα καρκινικά κύτταρα σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και μεταστάσεις κάπου αλλού στο ανθρώπινο σώμα. Το μόριο της E-καντερίνης θεωρείται προϊ-

όν κατασταλτικού ογκογονιδίου. Το γονίδιο της εδράζεται στο χρωμόσωμα 16q22^{61,62}, μια περιοχή που έχει διαπιστωθεί πως υπόκειται σε χρωμοσωμικές μεταλλάξεις στα καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου⁶³. Μειωμένη έκφραση και μειωμένη δραστικότητα της E-καντερίνης θα μπορούσε να συσχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της ή με μη αντιγραφή του γονιδιώματος, αιτίες που προκαλούνται π.χ. από μηχανισμούς μεθυσίωσης. Αυτοί οι μηχανισμοί θεωρείται πως προκαλούν κυτταροπλασματική συγκέντρωση ανενεργούς E- καντερίνης, η οποία δε μεταφέρεται στην κυτταρική μεμβράνη, γεγονός που είναι σημαντικό στην νεοπλασματική διαδικασία και στην βιολογική επιθετικότητα του όγκου⁶⁴⁻⁶⁶. Το κυτταροπλασματικό άκρο της E-καντερίνης συνδέεται απευθείας με τη β ή γ κατενίνη, ενώ η α κατενίνη ενώνεται με το σύμπλοκο έμμεσα όπως έχει ήδη λεχθεί^{67,68}. Κάθε διαταραχή στην έκφραση και στη λειτουργία οποιουδήποτε συστατικού αυτού του συμπλόκου θεωρείται σημαντική στα καρκινώματα του λάρυγγα. Αν και δεν έχουν δημοσιευτεί πολλές μελέτες στο συγκεκριμένο αντικείμενο, θεωρείται πως ανώμαλη έκφραση των β ή γ κατενινών δεν οδηγεί απαραίτητα σε μη λειτουργικό σύμπλοκο, σε αντίθεση με την α κατενίνη που η φυσιολογική της έκφραση είναι απαραίτητη για την δραστικότητα του συμπλόκου⁶⁹. Η χρώση της α κατενίνης στα LSCC είναι γενικά ασθενής, ετερογενής ή με κυτταροπλασματική έκφραση φαινόμενα που συσχετίζονται με την ιστολογική αποδιαφοροποίηση, το μεταστατικό φαινότυπο και το πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου^{70,71}. Όγκοι στην υπεργλωττιδική μοίρα εμφανίζουν πιο συχνά κυτταροπλασματική έκφραση της α κατενίνης σε σχέση με τους γλωττιδικούς όγκους⁷¹. Βέβαια υπάρχουν και μελέτες όπου δεν αναφέρεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση ανάμεσα στα δύο αυτά ανατομικά τμήματα του λάρυγγα⁷². Η κυτταροπλασματική χρώση της α κατενίνης και της E-καντερίνης μαζί με την ετερογενή χρώση²¹ παρατηρούνται στα λαρυγγικά καρκινώματα και συσχετίζονται με επιθετικούς φαινοτύπους των όγκων. Προτείνεται δε πως ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της α κατενίνης αντανάκλα καλύτερα την απώλεια προσκόλλησης των κυττάρων, συγκριτικά με την E-καντερίνη μόνη της⁷³ και συσχετίζεται περισσότερο με τον διηθητικό φαινότυπο και τις μεταστάσεις στους λεμφαδένες⁷⁴. Βέβαια στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα που πιθανώς σχετίζονται με την πρωτοπαθή εστία, με το στάδιο ή με

την ιστολογική διαφοροποίηση. Συμπερασματικά ο ακριβής ρόλος του συμπλόκου αυτού έχει μελετηθεί σε λίγες περιπτώσεις και είναι πραγματικά αδιευκρίνιστος. Είναι λοιπόν, για αυτό το λόγο απαραίτητο να μελετηθεί εκτενώς ο ρόλος του συμπλόκου E-καντερίνης / κατενίνης, καθώς επίσης και να μελετηθεί ο ρόλος των ιντεγκρινών και των υποδοχέων τους στα καρκινώματα του λάρυγγα (LSCC) για την εν τέλει πληρέστερη και έγκαιρη θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών. Το παρόν υπό συζήτηση επιστημονικό πεδίο αποτελεί τελικά ένα λαμπρό χώρο κλινικής και βασικής έρευνας. Δικαιολογείται έτσι πλήρως το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον και η έλξη της προσοχής βασικών και κλινικών επιστημόνων γύρω από τα μόρια προσκόλλησης και το ρόλο τους τόσο εν υγεία, όσο και σε νοσηρές καταστάσεις με επίκεντρο τον καρκίνο.

ABSTRACT

Mittari E, Charalambopoulos K. The role of integrins and cadherins adhesion molecules in larynx cancer. *Hell Iatr* 2005, 71: 17- 26.

In the present review article the role of integrins and cadherins adhesion molecules is discussed in some detail. Cancer of the larynx is one of the most common malignancies of the head and neck. Several alterations in the expression of some integrins as well as of their ligands are observed. Additionally, abnormal /absence expression of the E-cadherin / catenin complex is found. Especially, alterations regarding some integrins such as α6β4, α3β1, and α2β1 have been observed. Moreover, the presence of new integrins like α5β1 in neoplastic epithelium has been determined. The upregulation of α5β1 integrin is a negative prognostic factor. Furthermore, disorganization of extracellular matrix components like laminins 1 and 5, type IV collagen, tenascin, and fibronectin isoforms has been announced in association with partial or complete destruction of the basic membrane. A negative correlation between clinicopathological data and expression of the E-cadherin adhesion molecule is well established. The E- cadherin / catenin complex expression is reduced or absent in relation with dedifferentiation, lymph nodes metastases and poor prognosis. In addition, controversial results in some studies regarding the prognostic role of some integrins as biomarkers have been reported. Further studies are needed in order the role of some adhesion molecules to be established in diagnosis, pro-

gnosis, and management of patients suffering from cancer of the larynx.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eidelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules: implications for a molecular histology. *Annu Rev Biochem* 1991, 60: 155-90.
2. Charalabopoulos K, Pignatelli M. Adhesion molecules and cancer. *Arch Hell Med* 2001, 18, 1: 16-9.
3. Charalabopoulos K, Binolis J, Karkabounas S. Adhesion molecules in carcinogenesis. *Exp Oncol* 2002, 24: 249-57.
4. Charalabopoulos K, Papalimneou V, Charalabopoulos A. Adhesion molecules in lung cancer. *Exp Oncol* 2003, 25: 16-21.
5. Charalabopoulos K, Tsabalas S, Syrigos K, et al. Correlation of E-cadherin expression with clinicopathological data in patients suffering from transitional cell carcinoma of the bladder. *Exp Oncol* 2003, 25(3): 180-5.
6. Hynes RQ. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69: 11-25.
7. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenic regulator. *Science* 1991, 251: 1451-5.
8. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, et al. Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell* 1991, 67: 233-41.
9. Williams AF, Barklay AN. The immunoglobulin superfamily domain for cell surface recognition. *Annu Rev Immunol* 1988, 6: 381-6.
10. Aruffo A, Stamenovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B. CD 44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990, 61: 1303-13.
11. Larson RS, Springer TA. Structure and function of leukocyte integrins. *Immunol Rev* 1990, 114: 181-217.
12. Haas TA, Plow EF. Integrin-ligand interactions: a year in review. *Curr Opin Cell Biol* 1994, 6: 656-62.
13. Van Waas C. Cell adhesion and regulatory molecules involved in tumor formation, hemostasis and wound healing. *Head and Neck* 1995, 17(2): 140-7.
14. O'Toole TE, Katagiri Y, Faull RJ, et al. Integrin cytoplasmic domains mediate inside-out signal transduction. *J Cell Biol* 1994, 124: 1047-57.
15. Elises MJ, Hemler ME. The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 86: 9906-10.
16. Languino LR, Gehlsen KR, Wayner E, Carter WF, Engvall E, Ruoslahti E. Endothelial cells use $\alpha 2\beta 1$ integrin as a laminin receptor. *J Cell Biol* 1989, 109: 2455-62.
17. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenic regulator. *Science* 1991, 251: 1451-5.
18. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet* 1993, 9: 317-21.
19. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, et al. Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas. *Cancer Res* 1989, 49: 2128-33.
20. Eidelman S, Damsky CH, Wheelock M, Damianov I. Expression of the cell-cell adhesion glycoprotein cell-CAM 120/80 in normal human tissues and tumors. *Amer J Pathol* 1989, 135: 101-10.
21. Van Den Brekel MWM, Casteljons JA, Croll GA, et al. Magnetic resonance imaging vs palpation of cervical lymph node metastases. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1991, 117: 666-73.
22. Ali S, Tiwari RM, Snow GB. False positive and false negative neck nodes. *Head Neck Surg* 1985, 8: 78-82.
23. Rodrigo JP, Dominguez F, Alvarez C, Manrique C, Herrera A, Suarez C. Expression of E-cadherin in squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx with correlations to clinicopathological features. *European Journal of Cancer* 2001, 38: 1059-64.
24. Hirohashi S. Inactivation of the E cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998, 153: 333-9.
25. Marchisio PC, Bondanza S, Gremona O, Cancedda R, De Luca M. Polarized expression of integrin receptors ($\alpha 6\beta 4$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha v\beta 5$) and their relationship with the cytoskeleton and basement membrane matrix in cultured human keratinocytes. *J Cell Biol* 1991, 112: 761-73.
26. Stepp MA, Spurr Michaud, Tisdale A, Elwell S, Gipson IK. $\alpha 6\beta 4$ integrin heterodimer is a component of hemidesmosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 8970-4.
27. Ricci E, Cavalot L, Sanvito F, et al. Differential expression and topography of adhesion molecules in laryngeal and oropharyngeal carcinomas. *Acta Otolaryngol* 2002, 122: 234-40.
28. Spinardi L, Ren YN, Sanders R, Giancotti FG. The $\beta 4$ subunit cytoplasmic domain mediates the interaction of $\alpha 6\beta 4$ integrin with the cytoskeleton of hemidesmosomes. *Mol Biol Cell* 1993, 4: 871-84.
29. Wolf GT, Carey TE, Schmaltz Sp, et al. Altered antigen expression predicts outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1990, 2: 1566-72.
30. Cortesina G, Buss M, Carvelato MT, et al. Significance of adhesion molecules as biological prognostic factor in locally advanced laryngeal squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol (stockh)* 1996, 116: 350-2.
31. Van Waes C, Carey TE. Overexpression of A9 antigen/ $\alpha 6\beta 4$ integrin in head and neck cancer. *Otolaryngol Clinics of North America*, Grundfast KM Ed Philadelphia: WB. Saunders, 1992: 1117.
32. Van Waes C, Kozarsky KF, Warren AB, et al. The A9 antigen associated with aggressive human squamous carcinoma is structurally and functionally similar to the newly defined integrin $\alpha 6\beta 4$. *Cancer Res* 1991, 51(9): 2395-402.
33. Zambruno G, Marchisio PC, Marconi A, Vaschieri C, Melchiori A, De Luca M. Transforming growth factor- $\beta 1$ modulates $\beta 1$ and $\beta 5$ integrins receptors and induces the de novo expression of the $\alpha v\beta 6$ heterodimer in normal human keratinocytes implications for in vivo wound healing. *J Cell Biol* 1995, 129: 853-65.
34. Carvelato MT, Trusolino L, Serini G, et al. Differential

- integrin expression in thyroid and laryngeal carcinomas. *Anticancer Res* 1996, 16: 2379-84.
35. *Borsi L, Carnemolla P, Spina B, Tanara G, Zardi L.* Expression of different tenascin isoforms in normal, hyperplastic and neoplastic breast tissues. *Int J Cancer* 1987, 52: 688-92.
 36. *Chen YQ, Duniec ZM, Liu B, et al.* Endogenous 12(s)-HETE production by tumor cells and its role in metastasis. *Cancer Res* 1994, 54: 1574-9.
 37. *Vitolo D, Ciocci L, Ferrauti P, et al.* $\alpha 5$ integrin distribution and TGF β 1 gene expression in supraglottic carcinoma : their role in neoplastic local invasion and metastasis. *Head and Neck* 2000, 22(1): 48-56.
 38. *Pyke C, Salo S, Ralf Kiaer E, Romer S, Dano K, Trygveson K.* Laminin-5 is a marker of invading cancer cells in some human carcinomas and is co-expressed with the receptor for urocinase plasminogen activator in colon adenocarcinomas. *Cancer Res* 1995, 55: 4132-9.
 39. *Nordemar S, Kronenwett U, Auer G, et al.* Laminin-5 as a predictor of invasiveness in cancer in situ lesions of the larynx. *Anticancer Res* 2001, 21: 509-12.
 40. *Juliano RL, Varner IA.* Adhesion molecules in cancer: the role of integrins. *Curr Opin Cell Biol* 1993, 5: 812-8.
 41. *Wewer UM, Taraboletti G, Sobel ME, Albrechtsen R, Liotta LA.* Role of laminin receptor in tumor cell migration. *Cancer Res* 1987, 47(21): 5691-8.
 42. *Carnemola B, Borsi L, Zardi L, Owens RJ, Baralle FE.* Localization of the cellular fibronectin-specific epitope recognized by the monoclonal antibody IST-9 using fusion proteins expressed in E-Coli. *FEBS Lett* 1987, 215: 265-73.
 43. *Savoia P, Tusolino L, Pepino E, Cremona O, Marchisio PC.* Expression and topography of integrins and basement membrane proteins in epidermal carcinomas: basal but not squamous cell carcinomas display loss of $\alpha 4\beta 6$ and BM-600/NICEIN. *J Invest Dermatol* 1993, 101: 352-8.
 44. *Bowie GL, Caslin AW, Roland NJ, Field JKM, Jones AS, Kinsella AR.* Expression of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin in squamous cell carcinoma of the head and neck *Clin Otolaryngol* 1993, 18: 196-201.
 45. *Munck-Wikland E, Edstrom S, Jungmark E, Kyulesteerna R, Lindholm J, Auer G.* Nuclear DNA content, proliferating-cell nuclear antigen (PCNA), and p53 immunostaining in predicting progression of laryngeal cancer in situ lesions. *Int J Cancer* 1994, 56: 95-9.
 46. *Tomasino RM, Daniele E, Bazan V, et al.* Prognostic significance of cell kinetics in laryngeal squamous cell carcinoma: clinicopathological associations. *Cancer Res* 1995, 55: 6103-8.
 47. *Shin DM, Voravud N, Ro JY, Lee JS, Hong WK, Hittelman WN.* Sequential increases in proliferating cell nuclear antigen expression in head and neck tumorigenesis: a potential biomarker. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 971-8.
 48. *Mattijssen V, Peters HM, Shalkwijk L, et al.* E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J Cancer* 1993, 55: 580-5.
 49. *Nagafuchi A, Takeichi M.* Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain. *EMBO J* 1988, 7: 3679-84.
 50. *Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W.* E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of the head and neck: inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991, 51: 6328-37.
 51. *Franchi A, Gallo O, Boddi V, Santucci M.* Prediction of occult metastasis in laryngeal carcinoma: role of proliferating cell nuclear antigen, MIB-1 and E-cadherin immunohistochemical determination. *Clinic Cancer Res* 1996, 2: 1801-8.
 52. *Resnick JM, Uhlans D, Niehans GA, et al.* Cervical lymph node status and survival in laryngeal carcinoma: prognostic factors. *Ann Otol Rhinol and Laryngol* 1995, 104: 685-94.
 53. *Lewin B.* Oncogenes: gene expression and cancer. In: *Genes IV* Oxford University Press, Oxford N.Y. Cambridge, 1998: 772-800.
 54. *Mansouri A, Spourr N, Goodfellow PN, Kemler R.* Characterization and chromosomal location of the gene encoding the human cell adhesion molecule uvomorulin. *Differentiation* 1998, 38: 67-71.
 55. *Liu M, Lawson G, Delos M, et al.* Prognostic value of cell proliferation markers, tumor suppressor proteins and cell adhesion molecules in primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003, 260: 28-34.
 56. *Takes RP, Baatenburg De Jong RJ, Schuurung E, et al.* Markers for assessment of nodal metastasis in laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 123: 412-9.
 57. *Frixen UH, Behrens J, Sachs M, et al.* E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991, 113: 173-85.
 58. *Fahraeus R, Chen W, Trivedi P, Klein G, Orink B.* Decreased expression of E-cadherin and increased invasive capacity in EBV-LMP-transfected human epithelial and murine adenocarcinoma cells. *Int J Cancer* 1992, 52: 834-8.
 59. *Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W.* E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: inverse correlation with tumor differentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991, 51: 6328-37.
 60. *Liu M, Lawson G, Delos M, Jamart J.* Expression of E cadherin adhesion molecule in vocal cord carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997, 254: 417-21.
 61. *Field GK.* Oncogenes and tumor-suppressor oncogenes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1992, 288: 67-76.
 62. *Takeichi M.* Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1999, 1251: 1451-5.
 63. *Birchmeier W.* E-Cadherin as a tumor (invasion) suppressor gene. *Bioessays* 1995, 17: 97-9.
 64. *Azarschab P, Stembalska A, Baus Longar M, Pfister M, Sasiadek M, Blin N.* Epigenetic control of E-cadherin

- (CDH1) by CpG methylation in metastasising laryngeal cancer. *Ongol Reports* 2003, 10: 501-3.
65. Berx G, Becker KF, Hofler H, Van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998, 12: 226-37.
66. Ozawa M, Kemler R. Molecular organization of the unimodulin-catenin complex *J Cell Biol* 1996, 116: 989-96.
67. Hirvikoski P, Virtianemi J, Kumpulainen E, Johansson R, Kosma VM. Supraglottic and glottic carcinomas: clinically and biologically distinct entities. *European J of Cancer* 2002, 38: 1717-23.
68. Shimazui T, Bringuier PP, Van Berkel H, et al. Decreased expression of α catenin is associated with poor prognosis of patients with localized renal cell carcinoma *Int J Cancer (Pred. O NCOL.)* 1997, 74: 523-8.
69. Vessey CJ, Wilding J, Folarin N, et al. Altered expression and function of E-cadherin in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1995, 176: 151-9.
70. Jawhari A, Jordan S, Poole S, Browne P, Pignatelli M, Farthing MG. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival. *Gastroenterology* 1997, 112: 46-54.
71. Mori T. E-cadherin and alpha-catenin expression in human esophageal cancer. *Cancer Res* 1994, 54: 291-6.
72. Takes RP, Baatenburg De Jong RJ, Schuurin E, et al. Markers for assessment of nodal metastasis in laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 123: 412-9.
73. Berx G, Becker KF, Hofler H, Van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998, 12: 226-37.
74. Shimoyama Y, Nagafuchi A, Fujita S, et al. Cadherin dysfunction in a human cancer cell line: possible involvement of loss of α catenin expression in reduced cell-cell adhesiveness. *Cancer Res* 1992, 52: 5770-4.

Αλληλογραφία:

Ε. Μήτταρη
Πρεμετής 13
453 32 Ιωάννινα

Corresponding author:

Ε. Myttari
13, Premetis
453 32 Ioannina

Χρόνια κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία

Μαριάννα Β. Κάκουρα

Πνευμονολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η χρόνια οξυγονοθεραπεία (ΧΟΘ) έχει μελετηθεί και καθιερωθεί κυρίως σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και χρόνια σταθερή υποξυγοναιμία, και κατ' επέκταση σε άλλες ομάδες ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια, αφού αποδεδειγμένα παρατείνει και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους. Μολονότι οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί είναι μάλλον εξοικειωμένοι μαζί της, η εφαρμογή της γίνεται συνήθως εμπειρικά, με συνέπεια τη μη βέλτιστη ωφέλεια

των ασθενών παρά την κατασπατάληση σημαντικών πόρων του υγειονομικού συστήματος. Στην ανασκόπηση γίνεται αναφορά στις επιδράσεις, τις ενδείξεις, τις προϋποθέσεις εφαρμογής, τον τρόπο συνταγογράφησης, τις πηγές, και τα συστήματα χορήγησης και εξοικονόμησης της ΧΟΘ, ώστε να εξοικειωθεί ο ιατρός μ' αυτήν την υψηλής τεχνολογίας υπηρεσία και να μπορεί να την εφαρμόσει ορθά.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 27 - 39.

Η υποξυγοναιμία (δηλαδή η χαμηλή μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, P_aO_2) κινητοποιεί διάφορους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς προκειμένου να διατηρηθεί ικανοποιητική απόδοση οξυγόνου στους ιστούς¹⁻³. Έτσι, σε συνθήκες $P_aO_2 < 55$ mmHg αυξάνει η αναπνευστική ώση, ώστε να επέλθει αύξηση της P_aO_2 και ελάττωση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα, P_aCO_2 . Το αγγειακό δίκτυο που αρδεύει τους υποξικούς ιστούς διατείνεται και, λόγω της αντιρροπιστικής ταχυκαρδίας και της επακόλουθης αύξησης της καρδιακής παροχής, βελτιώνεται η απόδοση οξυγόνου. Το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο συσπάται λόγω της κυψελιδικής υποξίας, με συνέπεια καλύτερη σχέση αερισμού / αιμάτωσης. Η έκκριση ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς προκαλεί ερυθροκυττάρωση, βελτιώνοντας την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Αυτές οι βραχυ- και μεσοπρόθεσμες αντιρροπήσεις όμως, έχουν μακροπρόθεσμες επιζήμιες συνέπειες στον οργανισμό, όπως το αυξημένο έργο της αναπνοής, που μπορεί να συμβάλει στην καχεξία της ΧΑΠ σε συνδυασμό με τις αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου και η πνευμονική

υπέραση από την παρατεταμένη πνευμονική αγγειοσύσπαση, την ερυθροκυττάρωση και την αύξηση της καρδιακής παροχής, που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο (Πίν. 1).

Οξυγονοθεραπεία είναι η χορήγηση οξυγόνου σε πυκνότητα μεγαλύτερη αυτής του περιβάλλοντα αέρα με σκοπό τη θεραπεία ή πρόληψη των συμπτωμάτων και εκδηλώσεων της υποξίας. Η καθιέρωση του οξυγόνου ως θεραπευτικού παράγοντα έγινε το 1920 από τον Alvin Barach⁴. Έκτοτε η διεύρυνση της γνώσης των επιδράσεων της υποξυγοναιμίας αλλά και της υποστρωφής τους με τη συμπληρωματική χορήγηση του οξυγόνου, αναβάθμισε τη θεραπευτική αντιμετώπιση των χρόνιων πνευμονοπαθών.

Καθοριστική υπήρξε στην καθιέρωσή της η συμβολή δύο ιστορικών για το θέμα μελετών μεγάλης διάρκειας: η μια διενεργήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ, — μελέτη νυχτερινής έναντι συνεχούς οξυγονοθεραπείας, 26 μήνες — Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)⁵ και η άλλη από το Βρετανικό Ιατρικό Συμβούλιο Ερευνών (BMRC) — 15ωρη έναντι καθόλου οξυγονοθε-

Πίνακας 1. Βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες συνέπειες της υποξυγοναιμίας στο αναπνευστικό, καρδιαγγειακό και αιμοποιητικό σύστημα¹

	Επίδραση	Πιθανό όφελος	Αρνητικές συνέπειες
ΥΠΟΞΥΓΟ- ΝΑΙΜΙΑ	Αναπνευστικό Αύξηση αερισμού	Αύξηση PaO ₂	Αύξηση έργου αναπνοής
	Καρδιαγγειακό Αύξηση καρδιακής συχνότητας και όγκου παλμού. Πρόκληση πνευμονικής αγγειοσπασσης	Βελτίωση σχέσης αερισμού/αιμάτωσης Αύξηση PaO ₂ και απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς	Αύξηση πίεσης πνευμονικής αρτηρίας
	Αιμοποιητικό Αυξημένες συγκεντρώσεις ερυθροποιητίνης και αιμοσφαιρίνης	Αύξηση ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου	Αύξηση έργου μυοκαρδίου

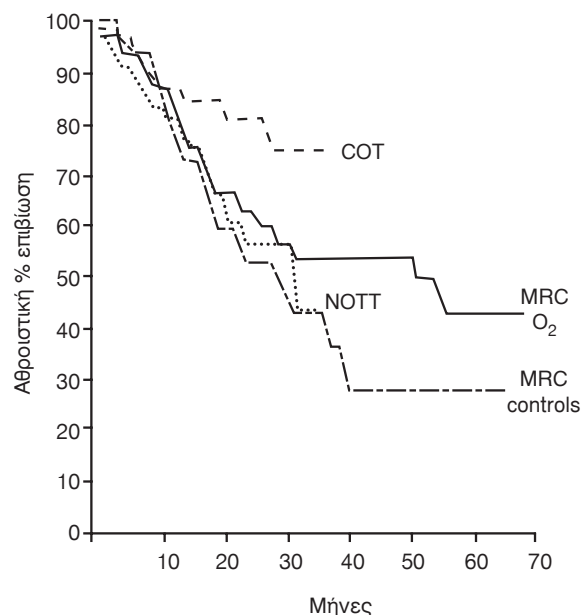
ραπείας, σε ασθενείς με ΧΑΠ, 5 έτη⁶.

Η ΧΟΘ βελτιώνει την επιβίωση ανάλογα με τις ώρες χορήγησής της ημερησίως^{5,6} (Εικ. 1), υποστρέφει τις αιμοδυναμικές συνέπειες στην πνευμονική κυκλοφορία – πνευμονική υπέρταση, αγγειακές αντιστάσεις, όγκο παλμού⁶⁻⁹, βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση κυρίως την αντοχή σε μέτρια κόπωση και πιθανώς το μεταβολισμό των περιφερικών μυών¹⁰⁻¹⁴, μειώνει το έργο της αναπνοής, μειώνοντας τον κατά λεπτό αερισμό και το κόστος σε οξυγόνο της αναπνοής, με αποτέλεσμα μειωμένο αίσθημα δύσπνοιας¹⁵⁻¹⁷. Επίσης βελτιώνει τη διανοητική εγρήγορση, ικανότητα συγκέντρωσης και ψυχολογική κατάσταση, τη libido, αλλά όχι την κατάθλιψη των θεραπευομένων¹⁹⁻²¹. Σε κάποιους ασθενείς μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του ύπνου τους²¹⁻²², ενώ συνδυαζόμενη με πρόγραμμα αποκατάστασης βελτιώνει την ποιότητα ζωής¹²⁻¹⁶. Η φορητή ΧΟΘ μειώνει την ανάγκη νοσοκομειακών εισαγωγών^{5,6,16}.

Οι προαναφερθείσες ευεργετικές επιδράσεις δεν αφορούν σε όλους τους ασθενείς, αλλά δυστυχώς δεν υπάρχει κάποιο φυσιολογικό ή εργαστηριακό μέγεθος που να προβλέπει ποιός θα ωφεληθεί πραγματικά και πόσο. Για το θέμα αυτό απαιτούνται στο μέλλον ανάλογες μελέτες²⁴.

Μολοντί η έρευνα αφορά κυρίως ασθενείς με ΧΑΠ, η χρόνια κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία εφαρμόζεται και σε άλλης αιτίας αναπνευστική ανεπάρκεια, απότοκη συνήθως πνευμονικών ή μυοσκελετικών παθήσεων. Το ποσοστό αυτών των α-

σθενών που λαμβάνει ΧΟΘ ποικίλλει σε διάφορες χώρες, από 61% στην Ιαπωνία μέχρι 6,6% στην



Εικ. 1. Αθροιστική % επιβίωση των ασθενών στις μελέτες NOTT και MRC της χρόνιας κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας σε άνδρες πάνω από 70 ετών. Η ομάδα ελέγχου της MRC (- • -) δεν ελάμβανε οξυγόνο. Οι ασθενείς της NOTT (•••) ελάμβαναν οξυγόνο επί 12 ώρες ημερησίως, συμπεριλαμβανομένων των ωρών του ύπνου. Οι MRC O₂ ασθενείς (-) ελάμβαναν 15 ώρες ημερησίως, συμπεριλαμβανομένων των ωρών του ύπνου, ενώ η ομάδα της συνεχούς οξυγονοθεραπείας, COT (- - -) ελάμβανε οξυγόνο επί 24 σχεδόν (μέσος όρος 19) ώρες ημερησίως.

Τσεχία. Στις ΗΠΑ το ποσοστό είναι 26% και αφορά στην πλειονότητά του καρδιακές ανεπάρκειες²⁵. Οι συχνότερες πλην της ΧΑΠ παθήσεις που θεραπεύονται με ΧΟΘ είναι η εκτεταμένη φυματίωση και η διάμεση πνευμονική ίνωση. Ακολουθούν οι πνευμονοκονιώσεις, η κυφοσκλίωση και οι βρογχεκτασίες. Στα παιδιά, που αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα υπό ΧΟΘ με ή χωρίς μηχανικό αερισμό, αυτή αφορά συνήθως περιοριστικές πνευμονοπάθειες λόγω νευρομυϊκής νόσου και σπανιότερα αποφρακτικού τύπου διαταραχές, όπως βρογχοπνευμονικές δυσπλασίες ή κυστική ίνωση²⁶.

Η ευρεία χρήση της ΧΟΘ, που προβλέπεται να επεκταθεί παράλληλα με την αύξηση της επίπτωσης της ΧΑΠ, δημιουργεί στα ασφαλιστικά ταμεία μείζον πρόβλημα. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι περισσότερα από 600.000 άτομα ευρίσκονται υπό ΧΟΘ με ετήσιο κόστος περίπου 1,8 δισεκατομμύρια δολάρια^{25,27}.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι τρέχουσες διεθνώς θέσεις ομοφωνίας²⁸⁻³² για τις ενδείξεις εφαρμογής της ΧΟΘ είναι (Πίν. 2):

A. Αποδεδειγμένη υποξυγοναιμία σε ενήλικες, παιδιά και βρέφη μεγαλύτερα των 28 ημερών:

1. Μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (P_aO_2) ≤ 55 mmHg ή κορεσμός οξυαισφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα (S_aO_2) $\leq 88\%$ σε άτομα που αναπνέουν αέρα δωματίου

2. P_aO_2 μεταξύ 56 έως 59 mmHg ή S_aO_2 ή κορεσμός οξυαισφαιρίνης διαδεσμικά με παλμική οξυμετρία (S_pO_2) $\leq 89\%$, αν συνυπάρχουν ειδικές κλινικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονική καρδιά, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ερυθροκυτταραι-

μία με Ht $>56\%$)

B. Μερικοί ασθενείς μπορεί να μην εμφανίζουν αυτές τις προϋποθέσεις για οξυγονοθεραπεία σε ηρεμία, αλλά να χρειάζονται οξυγόνο κατά την κίνηση, τον ύπνο ή την άσκηση. Οξυγονοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σ' αυτές τις ειδικές καταστάσεις, **όταν** αποδεικνύεται ότι:

1. Υπάρχει κατά τη διάρκεια του **ύπνου** ελάττωση του $P_aO_2 \leq 55$ mmHg ή του $S_aO_2 \leq 88\%$ ή ελάττωση της $P_aO_2 > 10$ mmHg ή του κορεσμού $>5\%$ με σημεία ή συμπτώματα υποξυγοναιμίας. Είναι γνωστό ότι 25-45 % των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ χωρίς υποξυγοναιμία εν ηρεμία, εμφανίζουν νυχτερινό αποκορεσμό^{33,34}.

2. κατά την **άσκηση** το P_aO_2 ελαττώνεται ≤ 55 mmHg ή το S_aO_2 μειώνεται $\leq 88\%$. Από τις σημαντικότερες μορφές άσκησης σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι το περπάτημα για τις καθημερινές δραστηριότητες.

Η απόδειξη υποξυγοναιμίας στην κόπωση ή κατά τον ύπνο δε δικαιολογεί την εφαρμογή συνεχούς οξυγονοθεραπείας, αν δεν εμφανίζεται όταν ο ασθενής ευρίσκεται σε ηρεμία ή σε εγρήγορση.

Η ΧΟΘ δεν αποδείχτηκε οφέλιμη και ειδικότερα δεν αύξησε την επιβίωση σε ασθενείς με ΧΑΠ και ελαφρότερου βαθμού υποξυγοναιμία³⁵. Σε πρόσφατη, όμως, διπλή-τυφλή μελέτη σε μη υποξαιμικούς εν ηρεμία ασθενείς με ΧΑΠ, η συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου κατά την άσκηση τους κατέστησε ικανούς να ανεχθούν μεγαλύτερης έντασης άσκηση και αύξησε την αντοχή στην κόπωση³⁶. Ο ακριβής ρόλος του οξυγόνου ως επικουρικού στοιχείου στα προγράμματα αποκατάστασης μένει να διευκρινιστεί.

Οι προαναφερθείσες ενδείξεις ΧΟΘ, μολο-

Πίνακας 2. Οδηγίες εφαρμογής χρόνιας οξυγονοθεραπείας σε ΧΑΠ

Ενδείξεις	Θεραπευτικοί στόχοι
A. Απόλυτες $P_aO_2 \leq 55$ mmHg ή $S_aO_2 < 88\%$	$P_aO_2 \geq 55$ mmHg ή $S_aO_2 \geq 90\%$ Κατάλληλη προσαρμογή της δόσης
P_aO_2 55-59 mmHg ή $S_aO_2 \geq 88\%$ σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική καρδιά, συμφορητική καρδιοπάθεια, πολυερυθραιμία	Οι ίδιοι ως ανωτέρω
B. Ειδικές καταστάσεις Νυχτερινή υποξυγοναιμία	Κατάλληλη προσαρμογή της δόσης κατά τον ύπνο
Υπνική άπνοια με νυχτερινό αποκορεσμό που δε διορθώνεται με εφαρμογή CPAP ή BiPAP	Κατάλληλη προσαρμογή της δόσης κατά τον ύπνο
Όχι υποξυγοναιμία σε ηρεμία, ΑΛΛΑ αποκορεσμός κατά την άσκηση ή τον ύπνο με $P_aO_2 \leq 55$ mmHg ή $S_aO_2 < 88\%$	Κατάλληλη προσαρμογή της δόσης κατά την άσκηση ή τον ύπνο

νότι αφορούν ασθενείς με ΧΑΠ, έχουν εφαρμογή και σε όλες τις άλλες περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας.

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ³²

- Η ανάλυση των αερίων αρτηριακού αίματος ή η μέτρηση του κορεσμού που αποδεικνύει την ανάγκη της εκτός νοσοκομείου οξυγονοθεραπείας, πρέπει να γίνονται σε διαπιστευμένα εργαστήρια και να συνοδεύουν τον ασθενή, ώστε να μη χρειάζεται επανάληψή της από τον ασφαλιστικό του φορέα.
- Όταν το οξυγόνο συνταγογραφείται μετά από νοσοκομειακή νοσηλεία, οι μετρήσεις πρέπει να αφορούν στις τελευταίες 2 ημέρες πριν από το εξιτήριο.
- Η θεραπεία (φαρμακευτική και μη) πρέπει να είναι η βέλτιστη πριν τη συνταγογράφηση της ΧΟΘ. Βραχεία οξυγονοθεραπεία μπορεί να χρειαστεί σε πολλούς ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μετά από νοσηλεία ή κατά τις περιόδους παροξύνσεων. Χρόνια συνεχής οξυγονοθεραπεία πρέπει να συνταγογραφείται μόνον όταν υπάρχει υποξυγοναιμία σε κλινικά σταθεροποιημένο ασθενή που λαμβάνει την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία. Συστήνεται η επανάληψη της μέτρησης των αερίων αρτηριακού αίματος σε 1-3 μήνες από την παρόξυνση, ώστε να πιστοποιείται η ανάγκη ΧΟΘ, αφού μέχρι 40% των ασθενών μπορεί να εμφανίζουν βελτίωση τόσο ώστε να μην απαιτείται συνέχισή της³⁵.
- Ο ειδικός ιατρός (πνευμονολόγος) πρέπει να συμπληρώνει ειδική βεβαίωση με τα πλήρη στοιχεία του ασθενή, τις ενδείξεις, τη δοσολογία (ροή, ώρες ημερησίως, προσαρμογή κατά τη βάρδια, ύπνο, άσκηση), την πηγή παροχής οξυγόνου και την ανάγκη συμπληρωματικών

συσκευών παροχής (Πίν. 3).

- Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν ΧΟΘ πρέπει να επανεκτιμώνται σε ένα έτος, χωρίς η επανεκτίμηση των αερίων αρτηριακού αίματος ή του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης να είναι απαραίτητες.
- Για τους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια (ισόβια) οξυγονοθεραπεία, η ανανέωση της γνωμάτευσης μετά τον πρώτο χρόνο απαιτείται μόνο όταν υπάρχει κάποια αλλαγή στη συνταγή του οξυγόνου ή αλλάζει η εταιρεία παροχής του οξυγόνου.
- Φορητές συσκευές παροχής (αέριο οξυγόνο σε κυλίνδρους αλουμινίου ή υγρό οξυγόνο) χορηγούνται σε κινητοποιημένους ασθενείς είτε μέσα στο σπίτι (οπότε η δέσμευση από το μήκος του σωλήνα παροχής είναι απαγορευτική), είτε για τις μετακινήσεις τους εκτός σπιτιού. Το βάρος τους πρέπει να είναι μικρό.

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΤΟΙΚΟΝ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ³²

Το θεραπευτικά χορηγούμενο συμπληρωματικό οξυγόνο είναι **φάρμακο** και ως εκ τούτου η συνταγογράφησης του:

1. Γίνεται μόνο από ειδικό πνευμονολόγο, με τις προϋποθέσεις που αναφέρθηκαν.

2. Ο ασφαλιστικός φορέας δεν πρέπει να παρεμβαίνει στο είδος της παρεχόμενης πηγής οξυγόνου, κύριας και συμπληρωματικής.

3. Ο υπεύθυνος ειδικός θα πρέπει να γνωρίζει τις εταιρείες παροχής οξυγόνου και να συστήνει αυτές με τις καλύτερες υπηρεσίες, (24ωρη κάλυψη) και εναλλακτικές δυνατότητες οξυγονοθεραπείας. Θα πρέπει να είναι ενημερωμένος για τις εξελίξεις στον τομέα αυτό ώστε να συστήνει μέσα που λύνουν συγκεκριμένα προβλήματα των ασθενών του (π.χ. μάσκες επανεισπνοής ή άλλους τρόπους καλύ-

Πίνακας 3. Στοιχεία γνωμάτευσης Χρόνιας Οξυγονοθεραπείας. (Σκοπιμότερη η ύπαρξη έντυπης γνωμάτευσης)

Λογότυπος Νοσοκομείου ή ειδικού ιατρού

Γνωμάτευση χρόνιας κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας

Ημερομηνία

- Στοιχεία ασθενούς: Ονοματεπώνυμο, πατρώνυμο, ηλικία, διεύθυνση, τηλέφωνο, ασφαλιστικός φορέας
- Διάγνωση πλήρης και συνοδά νοσήματα
- Πηγή παροχής οξυγόνου (σταθερή ή φορητή)
- Συμπληρωματική πηγή οξυγόνου
- Σύστημα χορήγησης ± σύστημα εξοικονόμησης
- Ροή οξυγόνου, ώρες χορήγησης ημερησίως, τροποποίηση δόσης σε συγκεκριμένες συνθήκες (περπάτημα, ύπνος, άσκηση)

Όνοματεπώνυμο, σφραγίδα ειδικού ιατρού

τερης διαχείρισης του οξυγόνου). Στις ΗΠΑ αποκαλύφθηκε ότι οι γνώσεις των ιατρών για τη ΧΟΘ ήταν ανεπαρκείς με συνέπεια καταχρήσεις εκ μέρους των Εταιριών προμήθειας οξυγόνου³⁶.

4. Η μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος και όχι η οξυμετρία μόνο, πρέπει να αποτελούν την **αρχική μέτρηση** που αποδεικνύει την ανάγκη ΧΟΘ³⁷, διότι περιλαμβάνει, εκτός από την τιμή της PaO_2 , και αυτές της $PaCO_2$ και του PH, όπως και τη σχέση μεταξύ της PaO_2 και της SaO_2 .

5. Η μέτρηση της SpO_2 με την οξυμετρία αποτελεί χρήσιμο εργαλείο (κατά πολλούς το “τέταρτο ζωτικό σημείο”), αλλά θα πρέπει να γνωρίζει κανείς τους περιορισμούς της (μη μέτρηση καρβοξυαιμοσφαιρίνης και ψευδώς υψηλές τιμές SpO_2 σε αύξησή της, μη μέτρηση μεθαιμοσφαιρίνης, επιρροασμός από συνθήκες περιβάλλοντος). Ειδικά για την αρχική εφαρμογή ΧΟΘ και με δεδομένη την απόκλιση $\pm 2-3\%$ των μετρήσεων των οξυμέτρων, η περιοχή ενδιαφέροντος περιλαμβάνει τόσο το επίπεδο ($P_aO_2 \geq 55$ mm Hg) όσο και το απότομο ($PaO_2 < 50$ mmHg) τμήμα της καμπύλης αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης, ώστε να υφίσταται ακαταλληλότητα της μεθόδου.

6. Σε κάθε ασθενή θα πρέπει να εκτιμάται η κατάλληλη ροή οξυγόνου, καθώς και η **επίδραση της άσκησης** (περπάτημα και καλύτερα διενέργεια δοκιμασίας βάδισης 6 λεπτών) στον αποκορεσμό και, όποτε κρίνεται αναγκαίο, και η **επίδραση του ύπνου**. Εδώ η θέση της οξυμετρίας είναι αναγκαία. Σημαντικό ποσοστό (20-30%) των ασθενών με ΧΑΠ και υποξυγοναιμία σε ηρεμία που βρίσκονται υπό ΧΟΘ εμφανίζει επιπλέον αποκορεσμό στο περπάτημα και τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες. Στη γνωμάτευση θα πρέπει να αναγράφεται αυτή η διαφορά στην απαιτούμενη ροή οξυγόνου σε ηρεμία και στο περπάτημα. Ομοίως 30% περίπου ασθενών με ΧΑΠ χωρίς ημερήσια υποξυγοναιμία, εμφανίζουν αποκορεσμό στη διάρκεια του ύπνου^{33,34,38,39}.

7. Η ακριβής τιμή της PaO_2 και της SaO_2 που ιδανικά βελτιώνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής δεν είναι γνωστή. Στη πράξη θεωρείται ότι τιμές PaO_2 60-65 mm Hg ή SpO_2 μεταξύ 90-92% είναι αποδεκτές, αφού διορθώνουν ικανοποιητικά την υποξυγοναιμία και δεν προκαλούν κατακράτηση CO_2 . Στις μελέτες, όμως, που κατέδειξαν την αύξηση της επιβίωσης με ΧΟΘ, η PaO_2 διατηρούνταν υψηλότερη^{5,40}.

8. Νυχτερινή οξυγονοθεραπεία ενδείκνυται σε δύο κατηγορίες ασθενών: α) σ' αυτούς που ε-

φαρμόζεται ΧΟΘ την ημέρα και καλό είναι να προσαρμόζεται η ροή ώστε να προλαμβάνονται οι αποκορεσμοί στον ύπνο – στη NOTT για παράδειγμα η ροή του οξυγόνου στη διάρκεια του ύπνου αυξάνονταν κατά 1L/min – και β) σ' αυτούς τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς υποξυγοναιμία σε εγρήγορση, που εμφανίζουν πνευμονική καρδιά, καρδιακή ανεπάρκεια ή πολυερυθραιμία και στους οποίους οι περιόδους αποκορεσμού στη διάρκεια του ύπνου μπορεί να αποβούν μοιραίες.

9. Πολλοί ασθενείς που ήταν σταθεροποιημένοι κατά την έναρξη της ΧΟΘ συνεχίζουν για μακρό διάστημα να πληρούν τις προϋποθέσεις χορήγησης. Κάποιοι, όμως, μετά από διάστημα μηνών βέλτιστης θεραπείας και ΧΟΘ, εμφανίζουν βελτίωση στην PaO_2 για αδιευκρίνιστους λόγους (πιθανώς λόγω της άρσης του υποξικού πνευμονικού αγγειοσπασμού). Η ΧΟΘ δεν πρέπει να διακόπτεται σε τέτοιους ασθενείς^{30,40,41}.

10. Η ιδανική ημερήσια διάρκεια της ΧΟΘ είναι 24 ώρες, όπως ήδη από τις ιστορικές μελέτες έχει αποδειχτεί. Η ιατρική σύσταση πρέπει να αφορά **τουλάχιστον 18 ώρες ημερησίως, συμπεριλαμβανομένων των ωρών του ύπνου**.

11. Η οξυγονοθεραπεία δεν πρέπει να συνεχίζεται, εφόσον ο ασθενής δεν το επιθυμεί και εξελιγμένες φορητές συσκευές δεν πρέπει να παρέχονται σε ασθενείς απρόθυμους ή φυσικά αδύναμους να μετακινηθούν.

12. Οι καπνιστές που λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία είναι επικίνδυνοι για τον εαυτό τους, την οικογένειά τους και τους συγκατοίκους τους

13. Θα πρέπει να δημιουργηθούν δομές από τους ασφαλιστικούς φορείς, που σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό, θα ελέγχουν τη σωστή χρήση του οξυγόνου, την τήρηση των ιατρικών οδηγιών και το περιβάλλον όπου αυτό χρησιμοποιείται.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΘ

Δεν υφίστανται απόλυτες, όταν υπάρχουν ενδείξεις χορήγησης.

ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΧΟΘ

Είναι γνωστό ότι η ΧΟΘ σε ασθενείς με ΧΑΠ και αντιρροπούμενη αναπνευστική οξέωση μπορεί να προκαλέσει **κατακράτηση CO_2** . Οι πιθανοί μηχανισμοί κατά σειρά σημαντικότητας είναι: η επιδείνωση της σχέσης αερισμού: αιμάτωσης λόγω άμβλυνσης του υποξικού πνευμονικού αγγειοσπασμού, η μειωμένη ικανότητα σύνδεσης της αιμο-

σφαιρίνης με το CO₂ και ο ελαττωμένος κατά λεπτό αερισμός (άρση του υποξικού ερεθίσματος για την αναπνευστική ώση)⁴²⁻⁴⁴. Η οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να τιτλοποιείται η συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου στη χαμηλότερη απαιτούμενη τιμή για να καλυφθούν οι στόχοι της. Γενικά καταβάλλεται προσπάθεια να διατηρηθεί ο κορεσμός περιπίου στο 90%, αλλά η τιμή-στόχος θα οριστεί εξατομικευμένα, αφού υπάρχουν ασθενείς π.χ. αυτοί με στεφανιαία νόσο ή χρόνια πνευμονική καρδιά, που ανέχονται λιγότερο την υποξυγοναιμία.

Ασθενείς υπό ΧΟΘ πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση σε ακάλυπτες εστίες (καυστήρες θέρμανσης, τσιγάρα), επειδή το οξυγόνο προάγει τις καύσεις και μπορεί να προκληθεί πυρκαγιά.

ΠΗΓΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ΧΟΘ στο σπίτι μπορεί σήμερα να εφαρμοστεί μέσω τριών συστημάτων χορήγησης, που είναι οι συμπυκνωτές οξυγόνου, το συμπιεσμένο αέριο και το υγρό οξυγόνο. Είναι απαραίτητο ο ειδικός ιατρός να διευκρινίζει σαφώς την επιθυμητή για το συγκεκριμένο ασθενή πηγή παροχής (Πίν. 4).

Μολονότι οι **κύλινδροι (οβίδες, φιάλες) συμπιεσμένου αερίου οξυγόνου** είναι μεγάλων διαστάσεων, βαρείς και δύσχρηστοι, εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια μέθοδο παροχής ΧΟΘ παγκοσμίως. Εισήχθησαν για νοσοκομειακή και εμπορική χρήση το 1888^{45,48}. Η χρήση τους εξαρτάται από την επικρατούσα σε κάθε χώρα σχέση κόστους μεταφοράς / τεχνολογίας. Ενώ στον ανεπτυγμένο κόσμο η χρήση τους είναι περιορισμένη (≤10% του συνόλου των ΧΟΘ), στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου το κόστος μεταφοράς είναι χαμηλότερο του κόστους

της τεχνολογίας, αποτελούν το επικρατέστερο σύστημα παροχής. Υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα μεγέθη κυλίνδρων, αλλά το μεγάλο μειονέκτημα είναι ο περιορισμένος όγκος συμπιεσμένου (υψηλής πίεσης) αερίου που περιέχουν. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι για συνεχή χρήση με ροή 2 L/min, το περιεχόμενο του μεγαλύτερου μεγέθους κυλίνδρου μόλις επαρκεί για 2 ημέρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να διαθέτουν χώρο στο σπίτι τους για αποθήκευση περισσότερων κυλίνδρων, ώστε να περιορίσουν τη διαδικασία ανανέωσής τους μια φορά την εβδομάδα. Σοβαρό πρόβλημα για τους ασθενείς αποτελεί και η αλλαγή του ροομέτρου από τον ένα στον άλλο κύλινδρο, διαδικασία δύσκολη ακόμη και για το προσωπικό του νοσοκομείου. Η αποθήκευση και παραμονή των κυλίνδρων στο σπίτι εγκυμονεί κινδύνους που ήδη υφίστανται και στο νοσοκομείο. Πρέπει να υπάρχει μέριμνα για τον κίνδυνο φωτιάς, αποφυγή χρήσης ελαιωδών ή λιπαρών ουσιών κοντά τους, προσοχή στο χειρισμό τους για αποφυγή κακώσεων από το βάρος τους. Στα πλεονεκτήματα των κυλίνδρων αερίου οξυγόνου συγκαταλέγονται: Η παροχή πάντοτε 100% οξυγόνου, η δυνατότητα απόδοσης οποιασδήποτε ροής ενδείκνυται για την κάλυψη των αναγκών οξυγόνωσης του ασθενή και η ευρεία διαθεσιμότητά τους. Οι περισσότεροι κατασκευαστές διαθέτουν σήμερα για φορητή χρήση και μικρούς κυλίνδρους από αλουμίνιο, που είναι κατά <50% ελαφρύτεροι από τους αντίστοιχων διαστάσεων χαλύβδινους.

Η πλειονότητα των ασθενών που χρειάζεται μια μόνιμη πηγή συμπληρωματικού οξυγόνου, χρησιμοποιεί συμπυκνωτή⁴⁶⁻⁴⁸. Οι **συμπυκνωτές** (Εικ. 2), που πρωτοεμφανίστηκαν το 1974, είναι σχετικά φθινοί, με σημερινό κόστος αγοράς περίπου 1.500€, αλλά συνήθως ενοικιάζονται από τις ειδικές εταιρείες παροχής και τα ταμεία υγείας επι-

Πίνακας 4. Σύγκριση πηγών παροχής οξυγόνου σε ΧΟΘ

	Κύλινδροι	Υγρό οξυγόνο	Συμπυκνωτής
F ₁ O ₂	+++	+++	+
Ροή σε λίτρα	+++	++	+
Φορητότητα	++	+++	+
Απαιτήσεις απασχόλησης	+	++	+++
Κόστος	+	+	+++
Καινοτομία	+	++	+++
Ευκολία χρήσης	++	+	+++
Πιθανοί κίνδυνοι	++	+	+++
Συνολική βαθμολογία	15	15	18

+++ : η υψηλότερη, βαθμολογία

+ : η χαμηλότερη, βαθμολογία



Εικ. 2. Συμπυκνωτής οξυγόνου.

στρέφουν το κόστος του ενοικίου με ή χωρίς συμμετοχή του ασφαλισμένου (μηνιαίο ενοίκιο 90-100 € περίπου). Είναι ηλεκτρικές συσκευές που χρησιμοποιούν ένα μοριακό φίλτρο ζεολίθου, ώστε να διαχωρίζουν το άζωτο από τον ατμοσφαιρικό αέρα. Έτσι χορηγούν οξυγόνο στον ασθενή ενώ το άζωτο και τα άλλα αέρια ιχνοστοιχεία επιστρέφουν στο περιβάλλον. Σε ροή 2 L/min χορηγούν 95% οξυγόνο και 5% αργόν. Ζυγίζουν περίπου 10-16 kg και μολονότι συνήθως φέρουν τροχούς για τη μετακίνησή τους στα διάφορα μέρη του σπιτιού, επειδή απαιτείται η ύπαρξη ηλεκτρικής παροχής, θεωρούνται σταθερά συστήματα παροχής. Στα πλεονεκτήματά τους συγκαταλέγονται, εκτός από το χαμηλό κόστος και τη δυνατότητα χρήσης τους σε διάφορους χώρους του σπιτιού, η μη εξάρτηση του χρήστη από τη λειτουργία της εταιρείας παροχής οξυγόνου (ιδίως νυχτερινές ώρες, Σαββατοκύριακα, αργίες). Μειονέκτημα των συμπυκνωτών είναι ο θόρυβος κατά τη λειτουργία τους (όπως ο βόμβος ενός ηλεκτρικού ψυγείου περίπου), η αδυναμία τους να χορηγήσουν 100% οξυγόνο καθώς και η εξάρτηση από την παροχή ηλεκτρικού ρεύματος. Για το λόγο αυτό και επιβάλλεται οι ασθενείς να είναι παράλληλα εφοδιασμένοι με μια μικρή οβίδα αερίου οξυγόνου για τις περιπτώσεις διακοπής ρεύματος, ενώ πρέπει να γνωστοποιούν το πρόβλημά τους στην εταιρεία παροχής ηλεκτρικού ρεύματος, ώστε να ενημερώνονται ιδιαίτερος σε περιπτώσεις επιδιορθώσεων ή βλαβών του δικτύου. Το κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου ($F_{I_{O_2}}$) εξαρτάται από τη ροή. Ροές 2 L/min είναι αποδοτικότερες στη διατήρηση υψηλών περιεκτικότητων



Εικ. 3. Υγρό οξυγόνο (κεντρική μονάδα, φορητές πηγές).

οξυγόνου⁴⁷. Λόγω των πλεονεκτημάτων τους και της ευρύτατης χρήσης τους, αποτελούν αντικείμενο συνεχούς έρευνας ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα μειονεκτήματά τους (χορήγηση υψηλότερων ροών, μικρότερο μέγεθος).

Όταν το οξυγόνο αποθηκεύεται σε θερμοκρασίες κάτω από τους -183°C υγροποιείται. Ο όγκος του υγρού οξυγόνου είναι λιγότερο του 1% αντίστοιχης ποσότητάς του ως ατμοσφαιρικό οξυγόνο, αφού αδρά 1 L υγρού ισούται με 840 L αέριου οξυγόνου. Το υγρό οξυγόνο ήταν διαθέσιμο για νοσοκομειακή χρήση από τις αρχές του αιώνα, ενώ εξωνοσοκομειακά μεταξύ 1960-80⁴⁸. Τα τυπικά συστήματα για κατ' οίκον ΧΟΘ περιέχουν, όταν είναι πλήρη, περίπου 40 L υγρού οξυγόνου (περίπου 33600 L αέριου). Οι σταθερές μονάδες υγρού οξυγόνου (Εικ. 3) ζυγίζουν περίπου 100 kg, είναι τροχήλατες και έχουν τη δυνατότητα συνεχούς παροχής οξυγόνου με ροή 2 L/min για 7-10 ημέρες περίπου. Ένα σημαντικό πλεονέκτημά τους είναι ότι όλοι οι κατασκευαστές τους παρέχουν ελαφρά (περίπου 3 kg) φορητά στον ώμο συστήματα υγρού οξυγόνου στα οποία μπορεί εύκολα να “μεταγμιστεί” οξυγόνο από το σταθερό σύστημα στο σπίτι και μπορεί να παρέχουν (με την ίδια ροή) οξυγόνο για 4 περίπου ώρες (Εικ. 4). Τα συστήματα υγρού οξυγόνου για το σπίτι αποτελούν μια μικρογραφία των μεγάλων δεξαμενών οξυγόνου στα νοσοκομεία. Είναι σχεδιασμένα όπως τα αδιάθερα δοχεία (θερμός), ώστε να εμποδίζουν τη μεταφορά



Εικ. 4. Φορητό υγρό οξυγόνο.

θερμότητας. Επειδή, όμως, η ικανότητα μόνωσης δεν είναι τέλεια, παρατηρείται μια συνεχής απώλεια οξυγόνου όταν δεν χρησιμοποιούνται, η οποία υπολογίζεται σε 40-50 L αερίου οξυγόνου/ ώρα. Συγκρινόμενο με το συμπιεσμένο αέριο οξυγόνο, ένα ισοβαρές “βαρελάκι” υγρού οξυγόνου θα διαρκέσει 4 φορές περισσότερο για την ίδια ροή. Αυτό το γεγονός καθιστά αυτό το σύστημα παροχής πολύτιμο για ασθενείς με απαιτήσεις συνεχών υψηλών ροών, που με το κλασικό αέριο οξυγόνο θα χρειαζόταν περισσότερες της μιας οβίδες ημερησίως. Αποτελεί τον ενδεδειγμένο τρόπο ΧΟΘ για κινητοποιημένους ασθενείς ή για όσους εμφανίζουν υποξυγοναιμία την κόπωση. Σε μελέτη που συγκρίθηκαν οι δυο μορφές φορητής οξυγονοθεραπείας (αέριο και υγρό)⁴⁹, βρέθηκε ότι οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν το υγρό οξυγόνο περισσότερες ώρες ημερησίως (23,5 έναντι 10) και έβγαιναν εκτός σπιτιού περισσότερες ώρες εβδομαδιαίως (19,5 έναντι 15,5).

Εκτός από τα προφανή πλεονεκτήματά του (αποθήκευση πολύ μεγάλης ποσότητας οξυγόνου σε πολύ μικρό χώρο, δυνατότητα χορήγησης μέτρια υψηλών ροών ≤ 8 L/min, συνοδεία μικρής φορητής συσκευής), το υγρό οξυγόνο είναι πολύ ακριβότερο από το αέριο και στο κόστος για τον ασθενή θα πρέπει να συνυπολογιστεί και αυτό της μεταφοράς του. Ίσως επειδή τόσο η αρχική επένδυση εγκατάστασης και ειδικού οχήματος μεταφοράς είναι πολύ υψηλή, όπως και η αγορά της σταθερής και φορητών μονάδων, οι περισσότερες εταιρείες κατ’ οίκον ΧΟΘ δεν το προωθούν. Αν και εύ-

κολη, η διαδικασία μετάγγισης φαίνεται πολύπλοκη σε μερικούς ασθενείς και μπορεί να παρατηρηθούν θερμικά εγκαύματα. Το ίδιο μπορεί να συμβεί κατά την εκροή υγρού οξυγόνου από τη συσκευή, όταν υπάρχει παρατεταμένη υψηλή ροή. Οι δεξαμενές του χρειάζονται εξαερισμό καθώς θερμαίνονται και το αέριο διαστέλλεται. Αυτή η διαδικασία ξοδεύει άσκοπα το αχρησιμοποίητο οξυγόνο.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΤ’ ΟΙΚΟΝ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ^{50,51}

Στο ερώτημα “γιατί ενώ αναπνέουμε περιοδικά, χορηγούμε το οξυγόνο συνεχώς;”, η απάντηση δίνεται ιστορικά από την καθιέρωση της ΧΟΘ ως συνέχειας της ενδοноσοκομειακής θεραπείας σε εποχές που η τεχνολογία δεν είχε ακόμη αναπτυχθεί.

Οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν οξυγόνο μέσω **ρινικών καθετήρων** που στερεώνονται στα αυτιά (τα γνωστά “γιαλιά”)^{52,53}. Αυτή η **χαμηλής συνεχούς ροής οξυγόνου μορφή απόδοσής** του σήμερα αποτελεί και το μέτρο σύγκρισης όλων των συστημάτων εξοικονόμησης οξυγόνου. Με ροή 2 L/min, το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου ($F_{I}O_2$) αυξάνει από 21 σε 27-28 % σε φυσιολογικό τύπο αναπνοής. Ο τρόπος αυτός χορήγησης μολονότι αποτελεσματικός για τους περισσότερους ασθενείς με ΧΑΠ, είναι αντιπαραγωγικός, αφού μόνο ένα μικρό ποσοστό του αποδιδόμενου στη μύτη οξυγόνου φτάνει πραγματικά στις κυψελίδες. Είναι εύκολοι στη χρήση και καλά ανεκτοί, αφού επιτρέπουν την ομιλία και τη σίτιση, ωστόσο είναι γνωστό ότι υπάρχει διακύμανση της $F_{I}O_2$ με τη μεταβολή του τύπου της αναπνοής, αδυναμία επίτευξης υψηλής $F_{I}O_2$ σε αυξημένο αερισμό, μεγάλη πιθανότητα μετακίνησής τους και τοπικών φαινομένων ερεθισμού.

Συστήματα εξοικονόμησης οξυγόνου⁵¹: Αποτελούν νέες εναλλακτικές μεθόδους στην κινητοποίηση των ασθενών, στη μείωση του κόστους και στο εφικτόν της ΧΟΘ σε περιπτώσεις που θεωρούνταν μη δυνατές. Υπάρχουν 3 τύποι συσκευών αύξησης της αποτελεσματικότητας της οξυγονοθεραπείας, με ιδιαίτερα γνωρίσματα που τις καθιστούν περισσότερο ή λιγότερο κατάλληλες για κάθε ασθενή (Πίν. 5).

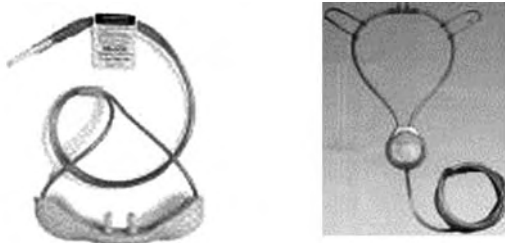
1. Αποθηκευτικοί καθετήρες (reservoir canulas): λειτουργούν αποθηκεύοντας οξυγόνο κατά την εκπνοή και διαθέτοντάς το ως ώση κατά την έναρξη της επόμενης εισπνοής. Οξυγόνο εξοικονομείται, αφού ο ασθενής μπορεί να “κορσεί”

Πίνακας 5. Σύγκριση συστημάτων εξοικονόμησης οξυγόνου

Χαρακτηριστικά	Αποθηκευτικά	Κατ' επίκληση	Διατραχειακά
Μηχανισμός	αποθήκευση στη διάρκεια της εκπνοής	απόδοση στην έναρξη της εισπνοής	αποθήκευση/ παράκαμψη νεκρού χώρου
Οικονομία	2: 1 ως 4: 1	3: 1 ως 7: 1	2: 1 ως 3: 1
Αισθητική	ενοχλητική	ικανοποιητική	άριστη
Άνεση	ικανοποιητική	ικανοποιητική	καλή
Αξιοπιστία	καλή/ απλά	μηχανικά σύνθετα	βύσματα βλέννης
Κόστος	χαμηλό	σημαντικό	σημαντικό

ικανοποιητικά με σημαντικά χαμηλότερη ροή. Γι-αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για ασθενείς με απαιτήσεις υψηλών ροών (>6 L/min). Σε νοσοκομειακή οξυγονοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως μέσον μετάβασης από τη μάσκα Venturi, αφού δεν εμποδίζουν την ομιλία και το φαγητό και είναι καλύτερα ανεκτοί. Διατίθενται σε 2 μορφές, που είναι απλές, ασφαλείς, αξιόπιστες, όχι ακριβές και διαθέσιμες.

1α. Ως μουστάκια (Oxymizer®), όπου το ρεζερβουάρ χωρητικότητας περίπου 20 ml, βρίσκεται αμέσως κάτω από τη μύτη. Κατά την εκπνοή μια λεπτή, διατάσιμη μεμβράνη ωθείται προς τα εμπρός δημιουργώντας χώρο μεταξύ αυτής και του οπίσθιου τοιχώματος, που επιτρέπει την αποθήκευση του οξυγόνου (Εικ. 5, αριστερά). Όταν ο ασθενής είναι έτοιμος να εισπνεύσει, λαμβάνει το αποθηκευμένο οξυγόνο μαζί με με το συνεχώς χορηγούμενο.



Εικ. 5. Συστήματα εξοικονόμησης οξυγόνου: Αριστερά: Oxymizer, Δεξιά: Pendant.

1β. Ως μενταγιόν (Pendant®), όπου το οξυγόνο αποθηκεύεται τόσο σε ένα χώρο στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, όσο και στο σωλήνα που οδηγεί εκεί. Και εδώ μια μεμβράνη ωθείται προς τα εμπρός κατά την εκπνοή, δημιουργώντας ένα reservoir, όπου επιτρέπεται η αποθήκευση του οξυγόνου κατά την εκπνοή όχι μόνο σ' αυτό αλλά κυρίως στο σωλήνα που οδηγεί στο reservoir (εικόνα 5, δεξιά).

Και τα δύο είδη αποθηκευτικών καθετήρων λειτουργούν συντονισμένα με τη ρινική ροή. Πρακτικά αποτελούν συστήματα επανεισπνοής και επιστρέφοντας θερμούς υδρατμούς από την αναπνοή του ασθενή, συμβάλλουν αποτελεσματικά στη σχετική υγρασία του οξυγόνου. Τα Oxymizer είναι μάλλον καλύτερα ανεκτά, ωστόσο, επειδή είναι ορατά στο πρόσωπο, μερικοί ασθενείς δεν τα προτιμούν. Αντίθετα τα Pendant είναι λιγότερο εμφανή, αν και κάποιοι ασθενείς δεν ανέχονται τις αγκύλες γύρω από τα αυτιά τους.

2. Καθετήρες διατραχειακοί (transtracheal catheters)⁵⁴. Περιγράφηκαν πρώτη φορά το 1982 από τον Heimlich⁵⁵. Λειτουργούν αποδίδοντας οξυγόνο απευθείας στην τραχεία μέσω μιας μικρής οπής στο λαιμό του ασθενή (Εικ. 6). Το συνεχώς ρέον οξυγόνο αποθηκεύεται στους ανώτερους αεραγωγούς προς το τέλος της εκπνοής και αποδίδεται στην πρώτη φάση της εισπνοής ταυτοχρόνως με τη συνεχή παροχή. Αυτός ο εμπλουτισμένος με οξυγόνο αέρας (σχεδόν καθαρό οξυγόνο) θα φθάσει πιθανότερα στις κυψελίδες. Η εξοικονόμη-



Εικ. 6. Διατραχειακή χορήγηση οξυγόνου.

ση οξυγόνου είναι μεγαλύτερη σε χαμηλές ροές, αφού η χωρητικότητα της ανατομικής “αποθήκης” είναι σταθερή. Γιαντό οι ιδανικοί ασθενείς, εκτός από την ισχυρή τους επιθυμία να παραμείνουν δραστήριοι, θα πρέπει να χρειάζονται χαμηλές ροές για τη διόρθωση της σταθερής χρόνιας υποξυγοναιμίας τους⁵⁶. Υπάρχουν ιατρικές αντενδείξεις για την εφαρμογή της διατραχειακής χορήγησης οξυγόνου, αλλά και πρακτικοί περιορισμοί, όπως ότι ο ασθενής θα πρέπει να έχει ειδικά εκπαιδευμένο συγκάτοικο, να κατοικεί σε απόσταση λιγότερη των 2 ωρών από το κέντρο, ώστε να αναγνωρίζονται και να επιλύονται άμεσα επιπλοκές⁵⁷. Το πρόγραμμα διατραχειακής χορήγησης οξυγόνου απαιτεί μια ομάδα από ειδικά εκπαιδευμένο ιατρό και νοσηλεύτρια ή ειδική φυσικοθεραπεύτρια^{57,58}. Μετά από την επιλογή των ιδανικών ασθενών, ακολουθεί η σε δύο φάσεις τοποθέτηση του σωλήνα⁵⁷, παράλληλα με την εκπαίδευση του ασθενή και κάποιου συνοδού του για την αντιμετώπιση καθημερινών προβλημάτων αλλά και πιθανών επιπλοκών από την τοποθέτησή του, όπως ο σχηματισμός βλεννωδών βυσμάτων και η απόφραξη.

Η διατραχειακή χορήγηση οξυγόνου, σε αντίθεση με τους άλλους τύπους εξοικονόμησης, έχει ιδιαίτερες φυσιολογικές συνέπειες, λόγω της θέσης που αποδίδεται το οξυγόνο (μείωση νεκρού χώρου, ελάττωση του εισπνευστικού αναπνεόμενου όγκου και του κατά λεπτό αερισμού, χωρίς κατακράτηση CO₂, μείωση του κόστους της αναπνοής σε οξυγόνο λόγω ευμενέστερης θέσης του διαφράγματος). Το σημαντικό της πλεονέκτημα είναι ότι, εκτός από το πολύ καλό αισθητικό αποτέλεσμα που συμβάλλει στην αποδοχή της, ελαττώνει το αίσημα της δύσπνοιας, αυξάνει την αντοχή στην κόπωση και μειώνει το έργο της αναπνοής^{59,60}. Δύο τύποι διατραχειακών καθετήρων είναι περισσότερο γνωστοί: Το σύστημα SCOP® (Transtracheal Systems, Englewood, CO), που χρησιμοποιείται και έχει εκτιμηθεί ευρύτερα, και το σύστημα Heimlich Micro Trach® (Life Medical Technologies).

2. Συσκευές χορήγησης οξυγόνου κατ’ επίκληση (demand oxygen pulsing devices). Είναι συσκευές που παρεμβάλλονται μεταξύ της πηγής οξυγόνου και των ριλικών ή τραχειακών σωλήνων και αποδίδουν οξυγόνο στον ασθενή μόνο στη διάρκεια της εισπνοής. Αποτελούνται από έναν αισθητήρα, μια διάταξη κυκλωμάτων και ένα μαγνητοδιακόπτη βαλβίδα, που ανοίγει και χορηγεί οξυγόνο μόλις ανιχνευτεί ριλική ή τραχειακή ροή. Είναι διαθέσιμες είτε ως αυτοτελείς μονάδες, προ-

σβαφαιρούμενες στα επιτόχια συστήματα των νοσοκομείων είτε παρεμβάλλονται σε συσκευές υγρού οξυγόνου. Αποτελούν συστήματα υψηλής τεχνολογίας που λειτουργούν είτε με μπαταρίες (Pulsair®, Devilbiss), είτε αεροκίνητα (Companion 550, Puritan Bennett). Στα μειονεκτήματά τους συγκαταλέγονται η ακουστική φασική λειτουργία τους και η πιθανότητα μηχανικής βλάβης.

Η αποτελεσματικότητα των συστημάτων εξοικονόμησης εκφράζεται ως ο λόγος της ροής που απαιτείται με συνεχή ροή οξυγόνου προς τη ροή με το συγκεκριμένο σύστημα για την επίτευξη του ίδιου κορεσμού. Κατά μέσο όρο οι αποθηκευτικοί καθετήρες εμφανίζουν αποτελεσματικότητα κυμαινόμενη από 2:1- 4:1, δηλαδή σε χαμηλή ροή 0,5 L/min, επιτυγχάνεται ίδιος κορεσμός με αυτόν υπό συνεχή ροή 2 L/min και με υψηλότερη 1 και 2 L/min επιτυγχάνεται ίδιος κορεσμός με αυτόν υπό συνεχή ροή 3 και 4 L/min αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα των διατραχειακών καθετήρων κυμαίνεται μεταξύ 2 και 3:1, ενώ των συσκευών χορήγησης οξυγόνου κατ’ επίκληση μεταξύ 3 και 7:1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η χρόνια οξυγονοθεραπεία αποτελεί ως σήμερα (όπως και η διακοπή του καπνίσματος) θεραπευτική παρέμβαση που αποδεδειγμένα βελτιώνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής, όταν χρησιμοποιείται πάνω από 15 ώρες ημερησίως σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι και αποτελούν την ομάδα που έχει εκτενώς μελετηθεί. Χρησιμοποιείται, όμως, με τις ίδιες αρχές και σε άλλης αιτιολογίας αναπνευστικές ανεπάρκειες. Η παραμονή αυτών των ασθενών στο σπίτι, αντί σε νοσοκομεία ή ιδρύματα, έχει προφανή ψυχολογικά και οικονομικά οφέλη. Ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε ΧΟΘ είναι πολύ μεγάλος και προβλέπεται ότι θα αυξηθεί. Το οικονομικό κόστος της θεραπείας είναι σοβαρό, γι’ αυτό και απαιτείται η συνταγογράφησης της από ειδικούς πνευμονολόγους στους ασθενείς εκείνους που αποδεδειγμένα θα οφηληθούν και ύστερα από κατάλληλη μελέτη των αναγκών τους. Η ΧΟΘ πρέπει να θεωρείται ως υψηλής τεχνολογίας υπηρεσία, που περιλαμβάνει όχι μόνο μεγάλο εύρος ασθενών και συσκευών, αλλά και εκπαίδευσή τους, παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και συνεχή εκτίμηση της συμμόρφωσής τους.

Οι φορητές πηγές παροχής οξυγόνου πρέπει να αποτελούν τη μόνιμη λύση για κινητοποιημένους ασθενείς μέσα ή έξω από το σπίτι τους. Τα

συστήματα εξοικονόμησης οξυγόνου αποτελούν νέες εναλλακτικές λύσεις στη μείωση του κόστους και την ευκολία χρήσης της ΧΟΘ.

Τέλος οι επιστημονικές εταιρείες πρέπει εκτός από τη διάδοση των σχετικών οδηγιών-θέσεων ομοφωνίας για την εκτίμηση και παρακολούθηση της ΧΟΘ σε βραχυ- και μακροχρόνια παραβίαση, να ενισχύσουν τα δικαιώματα των ασθενών, να συμβάλλουν στην καθιέρωση ελάχιστων παραμέτρων ποιότητας των εταιρειών παροχής και να ενισχύσουν σχετικές ερευνητικές προσπάθειες σε “ανοιχτά” θέματα, όπως ο ρόλος της ΧΟΘ στην υποξυγοναιμία στον ύπνο ή στην άσκηση σε νορμοξαιμικά άτομα σε εγρήγορση ή ηρεμία ή η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ως προς το κόστος των καινούριων τεχνολογιών και στρατηγικών.

ABSTRACT

Kakoura MV. Domiciliary long-term oxygen therapy. *Hell Iatr* 2005, 71: 27- 39.

Long-Term oxygen therapy (LTOT) has been studied mainly in patients with chronic obstructive pulmonary disease and stable hypoxemia. Its role is well established because it improves their survival and quality of life. It can also be used in the same way in other conditions leading in respiratory failure. Although most clinicians are rather familiarized with it, its application is usually empirical, so that patients don't gain optimal utility despite the waste of important resources of the health care system. This review reports the effects, currently accepted indications for determining appropriate candidates, requirements for prescription, hazards, sources, delivery systems and conserving devices, so that physicians make the most appropriate use of this high technology service.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tappy PS, Celli RB. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995, 333: 710-14.
2. Pierson DJ. Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. *Respir Care* 2000, 45: 39-51.
3. Weitzenblum E, Oswald M, Apprill M, Ratomaharo J, Kessler R. Evolution of physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and after long-term oxygen therapy. *Respiration* 1991, 58: 126-31.
4. Barach AL. The therapeutic use of oxygen. *JAMA* 1922, 79: 693-8.
5. Nocturnal Oxygen therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980, 93: 391-8.
6. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1881, 1: 681-6.
7. Timms RM, Khaja FU, Williams GV. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985, 102: 29-36.
8. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammoser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985, 131: 493-8.
9. Roberts HD, Lepore JJ, Maroo A, Semigran JM, Ginns CL. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001, 120: 1547-59.
10. Brandley BL, Garner AE, Billiu D, Mestas JM, Forman J. Oxygen-assisted exercise in chronic obstructive lung disease: the effects on exercise capacity and arterial gas tensions. *Am Rev Respir Dis* 1978, 118: 239-43.
11. Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992, 102: 542-50.
12. Jolly CE, Di Boscio V, Aguirre L, Luna MC, Berenzstein S, Gené JR. Effects of supplemental oxygen during activity in patients with advanced COPD without severe resting hypoxemia. *Chest* 2001, 120: 437-43.
13. Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD and exercise hypoxaemia. *Thorax* 2000, 55: 539-4.
14. Jakobsson P, Jorfeldt L. Long-term oxygen therapy may improve skeletal muscle metabolism in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1995, 89: 471-63.
15. Cooper CB. Long-term oxygen therapy. In: Casaburi R, Petty TI, eds. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. Philadelphia: Saunders 1993: 183-203.
16. Swinburn CR, Mould H, Stone TN, Corris PA, Gibson GJ. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143: 913-5.
17. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulberg MS. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146: 941-5.
18. Killen JWW, Corris PA. A pragmatic assessment of the placement of oxygen when given for exercise induced dyspnoea. *Thorax* 2000, 55: 544-6.
19. Grant I, Heaton RK, Mc Sweet AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982, 142: 1470-6.
20. Heaton RK, Grant I, Mc Sweet AJ, Adams KM, Petty TL. Psychological effects of continuous and nocturnal oxy-

- gen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983, 143: 1941-7.
21. *Aasebo U, Gyltnes A, Bremnes RM, Aakraag A, Stordal L.* Reversal of sexual impotence in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemia with long-term oxygen therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993, 46: 799-803.
 22. *Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC.* The effects of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126: 206-10.
 23. *Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M.* Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126: 429-33.
 24. *Calverley PMA.* Supplementary oxygen therapy in COPD: is it really useful? *Thorax* 2000, 55: 537-8.
 25. *Dunne P.* Demographics and Economics of long-term oxygen therapy. *Respir Care* 2000, 45: 223-8.
 26. *Zielinski J.* Long-term oxygen therapy in conditions other than chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2000, 45: 172-6.
 27. *O' Donohue WJ Jr, Plummer AL.* Magnitude of usage and cost of home oxygen therapy in the United States. *Chest* 1995, 107: 301-2.
 28. *ACCP-NHLBI.* National Conference on Oxygen Therapy. *Chest* 1984, 86: 234-47.
 29. *AARC Clinical Practice Guidelines.* *Respir Care* 1992, 37: 918-22.
 30. *Petty TL, O'Donohue WJ Jr.* Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy. Summary of the Forth Oxygen Consensus Conference, Washington, D.C., October 15-16, 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 875-7.
 31. *Petty TL, Casaburi R.* Recommendations of the Fifth Oxygen Consensus Conference. Writing and Organizing Committees. *Respir Care* 2000, 45: 957-61.
 32. *O'Donohue WJ Jr, Tiep LB, Carter R.* Long-term supplemental oxygen therapy. In: *Up To Date* 2004.
 33. *Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, Ehrhart M, Kessler R, Schinkewitch P.* Sleep-related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease: causes, consequences and treatment. *Respiration* 1997, 64: 187-93.
 34. *Levi-Valenci P, Aubri P, Rida Z.* Nocturnal hypoxemia and long-term oxygen therapy in COPD patients with daytime PaO₂ 60-70 mmHg. *Lung* 1990, 168 suppl: 770-5.
 35. *Górecza D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J.* Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997, 52: 674-9.
 36. *Emtner M, Porszasz J, Burns M, et al.* Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168: 1034-42.
 37. *Levi-Valenci P, Duwoos H, Racineaux JL.* Multicenter study of oxygen therapy: GEMOS preliminary results. *Med Thorac* 1983, 5: suppl 4: 502-6.
 38. *Office of the Inspector General, Office of Audit Services.* Results of National Review of the medical necessity for oxygen concentrators. Audit Control No. A-04-88-02058, 1990.
 39. *Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, et al.* A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 1070-6.
 40. *Neff T, Petty TL.* Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. *Ann Intern Med* 1970, 72: 621-6.
 41. *O'Donohue WJ Jr.* Effect of oxygen therapy on increasing arterial oxygen tension in hypoxemic patients with stable chronic obstructive pulmonary disease while breathing ambient air. *Chest* 1991, 100: 968-72.
 42. *Malhorta A, Schwartz RD, Schwartzstein MR.* Oxygen toxicity. In *Up To Date* 2002.
 43. *Dick CR, Liu Z, Sasoon CS, Berry RB, et al.* O₂-induced change in ventilation and ventilatory drive in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 609-19.
 44. *Hanson CW 3rd, Marsall B, Frasch HF, Marshall C.* Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1996, 24: 23-8.
 45. *Christofer KL.* Long term oxygen therapy. In: Pierson DJ, Kacmarek RM, editors. *Foundations of respiratory care*. New York: Churchill Livingstone, 1992: 1155-74.
 46. *Gould GA, Scott W, Hayhurst MD, Flenley DC.* Technical and clinical assessment of oxygen concentrators. *Thorax* 1985, 40: 811-3.
 47. *Evans TW, Waterhouse J, Howard P.* Clinical experience with the oxygen concentrator. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983, 287(6390): 459-61.
 48. *Kacmarek MR.* Delivery Systems for Long-Term oxygen Therapy. *Respir Care* 2000, 45(1): 84-92.
 49. *Lock SH, Blower G, Prynne M, Wedzicha JA.* Comparison of liquid and gaseous oxygen for domiciliary portable use. *Thorax* 1992, 47: 98-100.
 50. *Robert McCoy.* Oxygen-Conserving Techniques and Devices. *Respir Care* 2000, (1): 95-103.
 51. *Tiep LB.* Oxygen conserving devices in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Up To Date* 2004.
 52. *Rees PJ, Dudley F.* ABC of oxygen. Provision of oxygen at home. *BMJ* 1998, 317: 935-8.
 53. *Tiep LB.* Continuous flow oxygen therapy and basis for improving the efficiency of oxygen delivery. In: *Portable oxygen therapy: Including Oxygen Conserving Methodology*. Tiep, BL(Ed), Futura Publishing, Mt kisco, New York, 1991: 205-31.
 54. *Hoffman L.* Transtracheal oxygen therapy. In *Up To Date* 2004.
 55. *Heimlich HJ.* Respiratory rehabilitation with transtracheal oxygen system. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 1982, 91(6 Pt 1): 643-7.
 56. *Christopher KL, Spofford BT, Brannin PK, Petty TL.*

- Transtracheal oxygen therapy for refractory hypoxemia. *JAMA* 1986, 256: 494-7.
57. *SCOOP Transtracheal Oxygen Therapy Clinician Guide*. Englewood CO: Transtracheal Systems 1990.
58. *Christopher KL, Spofford BT, Petrun MD, McCarty PC, et al.* A program for transtracheal oxygen delivery: assessment of safety and efficacy. *Ann Intern Med* 1987, 107: 802-8.
59. *Benditt J, Pollock M, Roa J, Celli B.* Transtracheal delivery of gas decreases the oxygen cost of breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147: 1207-10.
60. *Wesmler SW, Hoffman AL, Scirba FC, Ferson PF, Johnson JT, Dauber JH.* Exercise tolerance during nasal cannula and transtracheal oxygen delivery. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 789-91.

Αλληλογραφία:

Μ.Β. Κάκουρα
Πνευμονολογικό Τμήμα
Νοσοκομείο “Παπαγεωργίου”
Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Μ.Β. Κάκουρα
Lung Unit
“Papageorgiou” Hospital
Thessaloniki
Greece

Συσχέτιση του σημειακού πολυμορφισμού T/G στη θέση ARM45 του γονιδίου της λιπονεκτίνης με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

Δ. Πανίδης¹, Δ. Φαρμακιώτης¹, Α. Κούρτης¹, Α. Κουκουβίτης¹,
Ν. Ξήτα², Ι. Γεωργίου³, Α. Τσατσούλης²

¹ Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Ενδοκρινολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

³ Μονάδα Γενετικής, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί προέχον χαρακτηριστικό του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), ανεξάρτητο από την παχυσαρκία. Οι μοριακοί μηχανισμοί της διαταραχής αυτής διαφέρουν από εκείνους που παρατηρούνται σε άλλες συχνές καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο PCOS έχει, ενδεχομένως, γενετική αιτιολογία. Η λιπονεκτίνη αποτελεί «λιποκίνη», που αυξάνει, ίσως, την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε με σκοπό την εκτίμηση του σημειακού πολυμορφισμού T/G στη θέση 45 του γονιδίου της λιπονεκτίνης σε γυναίκες με PCOS, καθώς ο πολυμορφισμός αυτός, σχετίζεται, πιθανόν, με τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελετήθηκαν 132 γυναίκες με PCOS (62 με BMI > 25 kg/m² και 70 με BMI < 25 kg/m²) και 100 ωοθυλακιωρρηκτικές γυναίκες χωρίς υπερανδρογοναιμία (μάρτυρες) (19 με BMI > 25 kg/m² και 81 με BMI < 25 kg/m²). Σε όλες τις γυναίκες έγινε αιμοληψία ανάμεσα στην τρίτη και στην έκτη ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου για προσδιορισμό των γοναδοτροπινών, των ανδρογόνων, της 17α-υδροξυ-προγεστερόνης, της SHBG, της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας, και υπολογίστηκαν ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) και ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη νηστείας. Έγινε εκχύλιση DNA και εκλεκτικός πολλαπλασιασμός του υπό μελέτη τμήματος του γονιδίου της λιπνε-

κτίνης με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Ακολούθησε επώαση με την περιοριστική ενδοουκλεάση SmaI και ηλεκτροφόρηση σε πηκτική αгарόζη προς ταυτοποίηση του γονότυπου. Βρέθηκε ότι: 1) Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των τριών γονότυπων ανάμεσα στις γυναίκες με BMI > 25 kg/m² και σε εκείνες με BMI < 25 kg/m². 2) Το αλληλίο G βρέθηκε σε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό γυναικών με PCOS (GG+GT: 30,3%, TT: 69,7%) σε σύγκριση με τις μάρτυρες (GG+GT: 19,9%, TT: 80,1%, $\chi^2 = 3,833$, $p < 0,05$). 3) Στις γυναίκες με PCOS και με επίπεδα Δ₄-ανδροστενδιόνης υψηλότερα από τη μέση τιμή (3,108 ng/ml), οι γονότυποι GG+TG βρέθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τις μάρτυρες (33,3%, $\chi^2 = 3,95$, $p < 0,05$). 4) Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των γονότυπων GG+TG ανάμεσα στις γυναίκες με PCOS και με χαμηλότερα από τη μέση τιμή επίπεδα Δ₄-ανδροστενδιόνης και στις μάρτυρες. 5) Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σε καμία από τις ορμονικές και μεταβολικές παραμέτρους μεταξύ των γυναικών με τους τρεις γονότυπους. Ο πολυμορφισμός 45T/G δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον BMI ή την αντίσταση στην ινσουλίνη. Εντούτοις, δεν αποκλείεται μια πιθανή συμμετοχή του πολυμορφισμού στην παθογένεια του PCOS, και, ειδικότερα, στη βιοσύνθεση ή στη δράση των στεροειδών ορμονών του φύλου.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 40-46.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) χαρακτηρίζεται από χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία^{1,2}. Αποτελεί μια από τις συχνότερες ενδοκρινικές διαταραχές, που παρατηρείται στο 5% έως 10% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας³, και στο 50% έως 70% των περιπτώσεων ανωοθυλακιορρηκτικής υπογονιμότητας^{4,5}. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι προέχον χαρακτηριστικό του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, ανεξάρτητο από την παχυσαρκία^{6,8}. Οι μοριακοί μηχανισμοί της διαταραχής αυτής διαφέρουν από εκείνους που παρατηρούνται σε άλλες συχνές καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η παχυσαρκία^{9,10}. Κατά συνέπεια, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών παρατηρούνται διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και μεταβολικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές καθιστούν το PCOS ουσιαστικό πρόβλημα υγείας για τις γυναίκες, με σημαντικές συνέπειες σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Το μεταβολικό σύνδρομο, δηλαδή ο συνδυασμός αντίστασης στην ινσουλίνη, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και παχυσαρκίας κεντρικού τύπου, θεωρείται σήμερα σημαντικός παράγοντας κινδύνου για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και για την καρδιαγγειακή νόσο¹¹. Δεδομένου ότι οι διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος αποτελούν, συχνά, τμήμα του μεταβολικού συνδρόμου, όταν εμφανίζεται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχει προταθεί, πρόσφατα, ο συνδυασμός των διαταραχών αυτών να «βαπτισθεί» ως «σύνδρομο XX»¹².

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ενδοκρινή αδένα, που συντονίζει τον ενεργειακό μεταβολισμό με την έκκριση ποικιλίας ουσιών, οι οποίες είναι γνωστές με τον όρο «λιποκίνες»¹³. Οι κυριότερες από αυτές τις ουσίες είναι η λεπτίνη¹⁴, η αδιψίνη¹⁵, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1)¹⁶, η πρωτεΐνη που ενεργοποιεί την αλκυλίωση¹⁷, ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α)¹⁸, η ρεξιστίνη¹⁹ και η λιπονεκτίνη^{20,21}. Οι λιποκίνες επηρεάζουν την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, διαδραματίζοντας, ενδεχομένως, σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου²²⁻³⁰.

Το μόριο της λιπονεκτίνης ταυτοποιήθηκε το 1995 από τον Scherer και τους συνεργάτες του³¹. Τα επίπεδα της λιποκίνης αυτής βρέθηκαν ελαττωμένα σε παχύσαρκα άτομα σε σχέση με εκείνα ατόμων με φυσιολογικό βάρος³². Έτσι, η λιπονε-

κτίνη αποτελεί τη μόνη ορμόνη του λιπώδη ιστού, της οποίας τα επίπεδα είναι ελαττωμένα στην παχυσαρκία. Υπάρχουν στοιχεία που στηρίζουν την άποψη ότι η λιπονεκτίνη ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση και βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης^{27-29,33-38}. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα της λιπονεκτίνης έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου³⁹.

Το γονίδιο της λιπονεκτίνης, που αποτελείται από τρία εξόνια και δύο ιντρόνια, τα οποία εκτείνονται σε μια περιοχή 17-kb, εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3q27^{31,40}. Μέχρι σήμερα, έχουν βρεθεί ένας συχνός και δύο σπάνιοι γενετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου της λιπονεκτίνης σε μη διαβητικά άτομα^{41,42}. Ο συχνός πολυμορφισμός G/T στο εξόνιο 2 θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα της λιπονεκτίνης ορού με κάποιον τρόπο⁴¹. Πρόσφατα, ανακοινώθηκε ότι γενετικές παραλλαγές στο ανθρώπινο γονίδιο της λιπονεκτίνης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης²⁷⁻³², άποψη που δε γίνεται αποδεκτή από όλους τους ερευνητές^{33,34}. Στις περισσότερες μελέτες, ο πολυμορφισμός G/T στο εξόνιο 2 του γονιδίου της ανθρώπινης λιπονεκτίνης χρησιμοποιήθηκε ως ο μοναδικός γενετικός δείκτης.

Μολονότι έχει μελετηθεί η σχέση ανάμεσα στους πολυμορφισμούς του γονιδίου της λιπονεκτίνης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη ή στην παχυσαρκία⁴³, δεν υπάρχουν ανάλογες μελέτες σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε με σκοπό: (1) τη διερεύνηση ύπαρξης του συχνού σημειακού πολυμορφισμού G/T του γονιδίου της λιπονεκτίνης σε γυναίκες με PCOS, και (2) την εκτίμηση ενδεχόμενης συσχέτισης του πολυμορφισμού με τις ορμονικές και τις μεταβολικές παραμέτρους του συνδρόμου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 232 γυναίκες, ηλικίας 14 έως 39 ετών (μέση τιμή ± SD: 26,0 ± 6,2 έτη), οι οποίες προσήλθαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα: ολιγομηνόρροια, πρόβλημα γονιμότητας, υπερτρίχωση, ακμή ή απόπτωση των τριχών της κεφαλής ανδρικού τύπου. Καμία από τις γυναίκες δεν παρουσίαζε γαλακτόρροια και συστηματικές ή άλλες παθήσεις, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία του γεννητικού άξονα. Επίσης, καμία γυναίκα δεν ανέφερε λήψη φαρμάκων το τελευταίο εξάμηνο που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες.

Οι 232 γυναίκες κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες ανάλο-

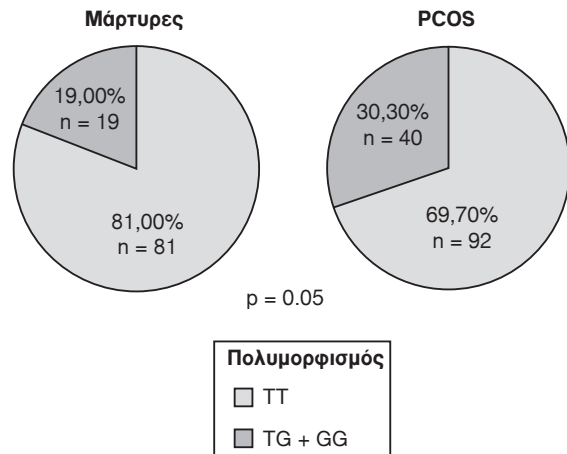
γα με την ύπαρξη ή όχι του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Η πρώτη ομάδα (Ομάδα Ι) αποτελούνταν από 132 γυναίκες με PCOS, από τις οποίες οι 62 με $BMI > 25 \text{ Kg/m}^2$ και οι 70 με $BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$. Η δεύτερη ομάδα (Ομάδα ΙΙ) περιλάμβανε 100 ωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες χωρίς υπερανδρογοναιμία (μάρτυρες), από τις οποίες οι 19 με $BMI > 25 \text{ Kg/m}^2$ και οι 81 με $BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$.

Η διάγνωση του PCOS στις γυναίκες της ομάδας Ι στηρίχθηκε στην παρουσία χρόνιας ανωθυλακιορρηξίας (λιγότεροι από έξι κύκλοι σε 12 μήνες) και υπερανδρογοναιμίας, αφού αποκλείστηκαν τα γνωστά αίτια υπερανδρογοναιμίας και διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου (συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, σύνδρομο Cushing, προλακτίνωμα, αρθροποιητικοί όγκοι των ωοθηκών ή των επινεφριδίων), σύμφωνα με τα κριτήρια που προτάθηκαν το 1990 από το National Institute of Health-National Institute of Child Health and Human Development (NIH-NICHD) και αναθεωρήθηκαν το 2003^{1,2}. Όλες οι μάρτυρες εμφάνιζαν φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (προγεστερόνη ορού $> 10 \text{ ng/ml}$ σε δύο διαδοχικούς κύκλους) και δεν παρουσίαζαν σημεία υπερανδρογοναιμίας.

Οι αιμοληψίες για τον προσδιορισμό των βασικών επιπέδων της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της τεστοστερόνης (T), της Δ_4 -ανδροστενδιόνης (Δ_4A) και της θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) έγιναν μεταξύ της τρίτης και της έκτης ημέρας του εμμηνορρυσιακού κύκλου, στις 9 π.μ., ύστερα από ολονύκτια νηστεία. Επιπλέον, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της προλακτίνης (PRL), της 17 α -υδροξυπρογεστερόνης, και της σφαιρίνης που συνδέει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), της ινσουλίνης και της γλυκόζης. Τέλος, υπολογίστηκε ο λόγος γλυκόζης (mg/dl) προς ινσουλίνη (μIU/ml), ο οποίος είναι χρήσιμος δείκτης στην εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS³⁹ και ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (Free Androgen Index: FAI), με βάση την εξίσωση $FAI = [\text{ολική τεστοστερόνη (nmol/l)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/l)}]$.

Η γλυκόζη του ορού προσδιορίστηκε με την ενζυμική μέθοδο (GOD/POD). Οι τιμές της FSH, της LH, της προλακτίνης, των ανδρογόνων και της 17 α -υδροξυπρογεστερόνης προσδιορίστηκαν με τη ραδιοανοσολογική μέθοδο, ενώ οι τιμές της SHBG με την ανοσοραδιομετρική μέθοδο, με τη βοήθεια έτοιμων αντιδραστηρίων, που φέρονται στο εμπόριο με τη μορφή kits (FSH: Radioisotopic Kit, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, California, 92675, USA. LH: Radioisotopic Kit, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, California, 92675, USA. PRL: Radioisotopic Kit, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, California, 92675, USA. T: Radioisotopic Kit, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, USA. Δ_4A : Radioisotopic Kit, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, USA. DHEA-S: Radioisotopic Kit, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, USA. 17 α -υδροξυπρογεστερόνη: Radioisotopic Kit, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, USA. SHBG: Immunoradiometric Assay (IRMA) Kit, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, USA).

Έγινε εκχύλιση DNA με τη μέθοδο του κεκορεσμένου χλωριούχου νατρίου από περιφερικό αίμα, μετά από απομόνωση των λευκοκυττάρων του αίματος. Ακολούθησε επιλεκτικός πολλαπλασιασμός του κατάλληλου τμήματος του γο-



Εικ. 1. Συχνότητα των γονότυπων TT και TG+GG στις γυναίκες με PCOS και στις μάρτυρες.

νιδίου της λιπονεκτίνης με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), χρησιμοποιώντας το ακόλουθο ζεύγος εκκινητών: 5'-GAAGTAGACTCTGCTGAGATGG και 3'-TATCAGTGTAGG AGGTCTGTGATG. Ακολούθησε επώαση με την περιοριστική ενδονουκλεάση SmaI και ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αгарόζης προς ταυτοποίηση του γονότυπου (Εικ. 1).

Η στατιστική ανάλυση των γονοτυπικών διαφορών μεταξύ των γυναικών με PCOS και των μαρτύρων έγινε με τη δοκιμασία χ^2 . Η ανάλυση των διαφορών των βιοχημικών παραμέτρων και του BMI στους τρεις γονότυπους έγινε με t-test για ανεξάρτητες μεταβλητές. Ως στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε η τιμή του $p < 0,05$. Όλα τα αποτελέσματα καταγράφονται ως μέση τιμή \pm SD. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 11.5, SPSS Inc.).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά και τα ορμονικά στοιχεία των γυναικών που μελετήθηκαν. Ο BMI ήταν σημαντικά χαμηλότερος ($p < 0,05$) στις μάρτυρες από εκείνον των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Οι γυναίκες με PCOS παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης, Δ_4 -ανδροστενδιόνης και DHEA-S από εκείνα των μαρτύρων ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, αντίστοιχα). Σημαντικά υψηλότερος ήταν, επίσης, και ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων στις γυναίκες με PCOS σε σχέση με τις μάρτυρες ($p < 0,001$). Αντίθετα, ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη ήταν σημαντικά χαμηλότερος στις γυναίκες με PCOS από ό,τι στις μάρτυρες ($p < 0,001$).

Η συχνότητα των γονότυπων TT και GG+TG στις γυναίκες με PCOS και στις μάρτυρες παρουσιάζεται στον πίνακα 2 και στην εικόνα 1. Οι γο-

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και ορμονικά στοιχεία των γυναικών που μελετήθηκαν

Γυναίκες που μελετήθηκαν	PCOS	Μάρτυρες
Αριθμός γυναικών	132	100
Ηλικία (έτη)	23,38±5,29	29,42±5,70
BMI (Kg/m ²)	26,33±6,38	22,47±4,54
Τεστοστερόνη (ng/dl)	97,75±27,66	37,81±10,43
Δ ₄ -ανδροστενδιόνη (ng/ml)	3,10±0,98	1,60±0,40
DHEA-S (ng/ml)	3035,96±986,51	1627,25±530,18
FAI	14,65±9,63	2,58±1,86
Λόγος γλυκόζης (mg/dl) προς ινσουλίνη (μIU/ml)	10,15±5,50	14,39±5,23

νότυποι GG+TG βρέθηκαν σε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό γυναικών με PCOS (GG+TG: 30,3%, TT: 69,7%) σε σύγκριση με τις μάρτυρες (GG+TG: 19,9%, TT: 80,1%, $\chi^2 = 3,833$, $p < 0,05$). Στις γυναίκες με PCOS και στις μάρτυρες ο πολυμορφισμός 45 G/T βρίσκεται σε ισορροπία κατά Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 2,77$, $\chi^2 = 1,01$, $p > 0,05$).

Οι γυναίκες με PCOS διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τα επίπεδα της Δ₄-ανδροστενδιόνης. Βρέθηκε ότι ο σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός των γονότυπων GG+TG υπήρχε μόνον σε εκείνες με επίπεδα Δ₄-ανδροστενδιόνης υψηλότερα από τη μέση τιμή της ορμόνης των γυναικών με PCOS (3,108 ng/ml). Αντίθετα, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των γονότυπων GG+TG ανάμεσα στις γυναίκες με PCOS, που παρουσίαζαν επίπεδα Δ₄-ανδροστενδιόνης χαμηλότερα από τη μέση τιμή της ορμόνης, και στις μάρτυρες.

Σημειώνεται ότι στις γυναίκες με τους τρεις γονότυπους δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τιμές του δείκτη μάζας σώματος, στα επίπεδα των ανδρογόνων και στις τιμές του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη, είτε όταν οι γυναίκες ελέγχθηκαν ως σύνολο ή όταν εκτιμήθηκαν ως ξεχωριστές ομάδες (PCOS-μάρτυρες) (Εικ. 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

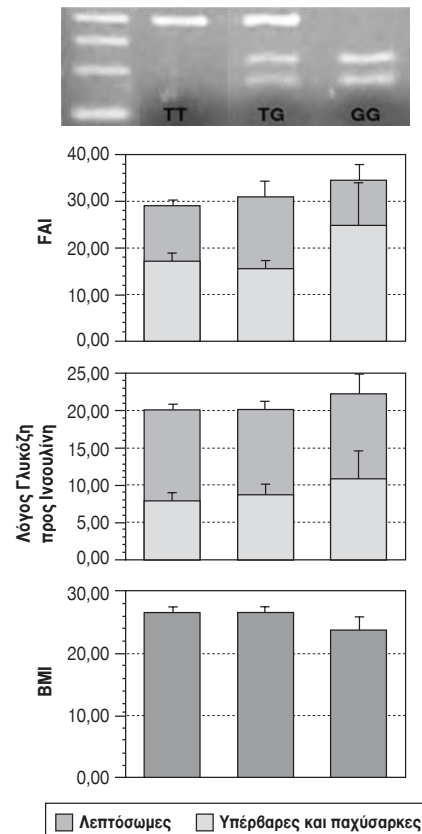
Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε με σκοπό: (1) τη διερεύνηση ύπαρξης του συχνού σημειακού πολυμορφισμού T/G του γονιδίου της λιπονεκτίνης σε γυναίκες με PCOS, και (2) την εκτίμηση ενδεχόμενης συσχέτισης του πολυμορφισμού με τις μεταβολικές και ορμονικές παραμέτρους του συνδρόμου. Οι γονότυποι GG+TG βρέθηκαν σε σημαντικά μεγαλύτερο

Πίνακας 2. Συχνότητα των γονότυπων TT και GT+GG στις γυναίκες με PCOS και στις μάρτυρες

	45 T/G Πολυμορφισμός		p < 0,05
	TT	TG + GG	
PCOS (n=132)	92 (69,7%)	40 (30,3%)	
Μάρτυρες (n=100)	81 (81,0%)	19 (19,0%)	

αριθμό γυναικών με PCOS σε σύγκριση με τις μάρτυρες. Εντούτοις, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση ανάμεσα στους τρεις γονότυπους και στις τιμές του BMI και στο λόγο γλυκόζης προς ινσουλίνη. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τις παρατηρήσεις πρόσφατης μελέτης⁴³, στην οποία δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό 45 T/G και στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε μη διαβητικά άτομα, μολονότι διαπιστώθηκε συσχέτιση ενός άλλου σημειακού πολυμορφισμού με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Όταν οι γυναίκες με PCOS διαιρέθηκαν σε



Εικ. 2. Σύγκριση μεταξύ των τριών γονότυπων και του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων, του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη και του BMI στις γυναίκες με PCOS (μη σημαντική διαφορά σε όλες τις συγκρίσεις).

Πίνακας 3. Συχνότητα των γονότυπων TT και GG+TG στις γυναίκες με PCOS και με επίπεδα Δ₄-ανδροστενδιόνης ορού υψηλότερα ή χαμηλότερα από τη μέση τιμή της ορμόνης στην ομάδα αυτή των γυναικών, καθώς και στις μάρτυρες

	45 G/T Πολυμορφισμός		p<0,05	Απουσία σημαντικής διαφοράς σε όλες τις άλλες συγκρίσεις
	TT	GG + TG		
PCOS και χαμηλότερα από τη μέση τιμή επίπεδα Δ ₄ -ανδροστενδιόνης (n=76)	55 (72,60%)	21 (27,40%)		
PCOS και υψηλότερα από τη μέση τιμή επίπεδα Δ ₄ -ανδροστενδιόνης (n=56)	36 (64,29%)	20 (35,71%)		
Μάρτυρες (n=100)	81 (81,00%)	19 (19,00%)		

δύο ομάδες, ανάλογα με τα επίπεδα της Δ₄-ανδροστενδιόνης, βρέθηκε ότι ο σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός των γονότυπων GG+TG υπήρχε μόνον σε εκείνες με επίπεδα Δ₄-ανδροστενδιόνης υψηλότερα από τη μέση τιμή της ορμόνης των γυναικών με PCOS. Αντίθετα, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των γονότυπων GG+ TG ανάμεσα στις γυναίκες με PCOS, που παρουσίαζαν επίπεδα Δ₄-ανδροστενδιόνης χαμηλότερα από τη μέση τιμή της ορμόνης, και στις μάρτυρες. Σε μια πρόσφατη μελέτη²⁸ βρέθηκε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση, ανεξάρτητη από το BMI, ανάμεσα στα επίπεδα της Δ₄-ανδροστενδιόνης και στις τιμές της λιπονεκτίνης του ορού. Επιπλέον, σε μελέτες με πειραματόζωα βρέθηκε ότι τα γλυκοκορτικοειδή και τα ανδρογόνα καταστέλλουν την έκφραση του γονιδίου της λιπονεκτίνης⁴⁴. Τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν ότι υπάρχει, ενδεχομένως, σχέση ανάμεσα στον πολυμορφισμό 45 T/G του γονιδίου της λιπονεκτίνης και στα επίπεδα της Δ₄-ανδροστενδιόνης και της λιπονεκτίνης στον ορό. Η σημασία αυτής της σχέσης, που παραμένει επί του παρόντος ασαφής, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

ABSTRACT

Panidis D, Farmakiotis D, Kourtis A, Kukuvtis A, Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. Association of the GT polymorphism of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome. Hell Iatr 2005, 71: 40- 46.

Insulin resistance is a prominent feature of polycystic ovary syndrome (PCOS), independent of obesity. It is possible that insulin resistance in PCOS is genetically determined. Adiponectin is a protein that modulates insulin action and is regarded as a possible link between adiposity and insulin resistance. The objective of this study was to examine the

role of the adiponectin gene T45G polymorphism, located in exon 2, in PCOS, since this polymorphism has been shown to be associated with obesity and insulin resistance. Two hundred and thirty two women were classified as follows: 132 women with PCOS (62 with BMI>25 kg/m² and 70 with BMI<25 kg/m²) and 100 ovulating women without hyperandrogenemia (controls: 19 with BMI>25 kg/m² and 81 with BMI<25 kg/m²) were studied. From all subjects a whole blood sample was used for isolation of peripheral blood leukocytes. The adiponectin T45G polymorphism, located in exon 2, was genotyped by amplification of genomic DNA. In all subjects, serum gonadotropin, androgen, SHBG, 17-OH-progesterone, fasting glucose, insulin and adiponectin levels were measured between the 3rd and 6th day of the menstrual cycle. RESULTS: It was found that: 1) No significant difference existed between the frequency of the three genotypes in obese and normal-weight women; 2) G allele was present mostly in women with PCOS (GG+TG: 30.3%, TT: 69.7%) than in controls (GG+ TG: 19.9%, TT: 80.1%, $\chi^2 = 3.833$, $p < 0.05$); 3) In a subgroup of PCOS women with high Δ₄-androstenedione levels (Δ₄A > 3.108 ng/ml), statistically significant difference between the frequencies of the genotypes was also noticed when compared with the control group, in contrast to the subgroup with relatively low Δ₄-androstenedione levels (Δ₄A < 3.108 ng/ml); 4) No significant associations were found between this adiponectin polymorphism and Body Mass Index, testosterone and adiponectin levels and glucose-to-insulin ratio. Our study suggests that adiponectin polymorphisms are not causatively involved in the metabolic disturbances of PCOS, but an interaction between adiponectin and steroid synthesis or action might exist.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Zawadzki JK, Dunaif A.* Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE, (eds) Hershman SM, (series ed.) Polycystic Ovary Syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1992: 377-84.
2. *The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group.* Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004, 19: 41-7.
3. *Franks S.* Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333: 853-61.
4. *Adams J, Polsen DW, Franks S.* Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986, 293: 355-9.
5. *Hull MG.* Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987, 1: 235-45.
6. *Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A.* Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989, 38: 1165-74.
7. *Franks S.* Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989, 31: 87-120.
8. *Dunaif A.* Molecular mechanisms of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1994, 12: 15-20.
9. *Goodarzi MO, Korenman SG.* The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003, 80: 255-8.
10. *Costello MF, Eden JA.* A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003, 79: 1-13.
11. *Reusch JE.* Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002, 90: 19G-26G.
12. *Sam S, Dunaif A.* Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003, 14: 365-70.
13. *Ahima RS, Flier JS.* Adipose tissue as an endocrine Organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11: 327-32.
14. *Mantzoros CS.* The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999, 131: 651-7.
15. *Cook KS, Groves DL, Min HY, Spiegelman BM.* A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, 82: 6480-4.
16. *Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J.* Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988, 8: 68-72.
17. *Murray I, Sniderman AD, Havel PJ, Cianflone K.* Acylation stimulating protein (ASP) deficiency alters postprandial and adipose tissue metabolism in male mice. *J Biol Chem* 1999, 274: 36219-25.
18. *Hotamisligil GS.* The role of TNF- α and TNG receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999, 254: 621-5.
19. *Steppan CM, Lazar MA.* Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13: 18-22.
20. *Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR.* Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003, 26: 2442-50.
21. *Diez JJ, Iglesias P.* The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003, 148: 293-300.
22. *Matzuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T.* Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines, adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 892: 146-54.
23. *Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK.* The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol* 2003, 106: 118-24.
24. *Panidis D, Rousso D, Kourtis A, Tsimas V, Papanthasiou K, Makedos G.* Serum leptin levels in normal-weight and overweight women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Experiment Obstet Gynecol* 2003, 30:207-10.
25. *Panidis D, Rousso D, Matalliotakis I, Kourtis A, Stamatoopoulos P, Koumantakis E.* The influence of long-term administration of conjugated estrogens and antiandrogens to serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2000, 14: 169-72.
26. *Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D.* Serum resistin levels in women with PCOS. *Fertil Steril* 2004, 81: 361-6.
27. *Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al.* Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 2619-23.
28. *Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Koliakos G.* Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003, 18: 1790-6.
29. *Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, et al.* Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3626-31.
30. *Panidis D, Farmakiotis D, Kourtis A, Rousso D.* Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome reflect increased adiposity rather than insulin resistance [letter to the editor]. *Hum Reprod* 2004, 19: 215-6.
31. *Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995, 270: 26746-9.
32. *Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.* Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257: 79-83.
33. *Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al.* An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000, 32: 47-50.
34. *Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.* Novel modulator for

- endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999, 100: 2473-6.
35. *Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001, 103: 1057-63.
36. *Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al.* Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression of type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001, 50: 1126-33.
37. *Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE.* The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001, 7: 947-53.
38. *Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.* The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001, 7: 941-6.
39. *Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al.* Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 1595-9.
40. *Hu E, Liang P, Spiegelman BM.* AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996, 271:10697-703.
41. *Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al.* Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:861-8.
42. *Schaffler A, Barth N, Palitzsch KD, Drobnik W, Scholmerich J, Schmitz G.* Mutation analysis of the human adipocyte-specific apM-1 gene. *Eur J Clin Invest* 2000, 30:879-87.
43. *Filippi E, Sentinelli F, Trishitta V, et al.* Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *Eur J Hum Genet* 2004, 12:199-205.
44. *Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al.* Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte derived protein. *Diabetes* 2002, 51: 2734-41.

Αλληλογραφία:

Αν. Κούρτης
Αριστοτέλους 45
552 36 Πανόραμα
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Kourtis
45, Aristotelous Str.
552 36 Panorama – Thessaloniki
Greece

Η ποσοτική εκτίμηση της CRP στο πλάσμα και στο πλευριτικό υγρό και η διαγνωστική της αξία

Γ. Ηλονίδης¹, Ε. Μανδαλά¹, Γ. Ανωγειανάκης², Ε. Θεοφιλογιαννάκος²,
Ι. Γιαβάζης¹, Π. Γλούφτσιος¹, Α. Ανωγειανάκη², Κ. Κυδωνοπούλου,
Κ. Αρβανιτάκης¹

¹ Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Πνευμονολογικό και Αλλεργιολογικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί έναν εξαιρετικά ευαίσθητο δείκτη της οξείας φάσης μιας φλεγμονής. Κατά κανόνα αύξηση της τιμής της παρατηρείται σε οξείες και χρόνιες φλεγμονές όπως επίσης και σε βλάβες των ιστών. Μελετήσαμε σε 50 ασθενείς με πλευριτικό υγρό, 32 άντρες και 18 γυναίκες, μέσης ηλικίας 64.4 ± 8 έτη, τη CRP στο πλάσμα και στο πλευριτικό υγρό. Τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α αποτελούνταν από 30 άτομα με εξιδρωματικό υγρό (20 με πνευμονία και 10 με πρωτοπαθή νεοπλάσματα του πνεύμονα). Η ομάδα Β αποτελούνταν από 20 άτομα με διϊδρωματικό υγρό (10 με κίρρωση ήπατος, 7 με καρδιακή ανεπάρκεια και 3 με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Η μέση τιμή της CRP σε ασθενείς

με πνευμονία τόσο στο πλάσμα, όσο και στο πλευριτικό υγρό ήταν υψηλότερη αυτής των ασθενών με νεόπλασμα των πνευμόνων, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης, και στις δύο ομάδες η τιμή της CRP στο πλάσμα ήταν μεγαλύτερη αυτής του πλευριτικού υγρού. Στους ασθενείς με διϊδρωματικό υγρό οι τιμές της CRP δε διέφεραν στο πλάσμα και στο πλευριτικό υγρό. Οι πολύ υψηλότερες, όμως, τιμές της CRP τόσο στο πλάσμα όσο και στο πλευριτικό υγρό των εξιδρωμάτων συγκριτικά με τις διϊδρωματικές πλευριτικές συλλογές, όπως διαπιστώσαμε από την μελέτη μας, μπορεί να συμβάλλουν στην διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με πλευριτική συλλογή.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 47-51.

Το πλευριτικό υγρό διακρίνεται σε εξιδρωματικό και διϊδρωματικό. Οι δυσκολίες ανακύπτουν ιδιαίτερα όταν το υγρό είναι εξιδρωματικό, αφού είναι γνωστό ότι τα αίτια δημιουργίας εξιδρωματικού υγρού είναι πολλά και χρειάζεται περισσότερη εργαστηριακή διερεύνηση^{1,2}.

Η πνευμονία και τα κακοήθη νοσήματα είναι από τα συχνότερα αίτια συλλογής πλευριτικού υγρού^{1,2}. Για το διαχωρισμό του εξιδρωματικού υγρού από το διϊδρωματικό χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του Light³. Σύμφωνα με αυτά για τον ορισμό του εξιδρώματος πρέπει να ισχύει τουλάχιστον

στον ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

A. LDH υγρού/ LDH ορού $>0,6$.

B. Ολικό Λεύκωμα υγρού / Ολικό Λεύκωμα ορού $>0,5$.

C. LDH υγρού $>2/3$ της ανώτερης φυσιολογικής τιμής της LDH ορού^{1,3-5}.

Η καθιέρωση εργαστηριακών παραμέτρων από το πλευριτικό υγρό όπως ο τύπος των κυττάρων, ο Ht, το pH, το σάκχαρο, η αμυλάση, η LDH, ο ρευματοειδής παράγοντας, τα ανοσοσυμπλέγματα, η αδενοδιαμινάση (ADA), η κυτταρολογική εξέταση, η αναζήτηση βακτηριδίων, μυκοβακτηρι-

δίων και μυκήτων και η βιοψία υπεζωκότα συνέβαλαν ουσιαστικά στη διαγνωστική προσέγγιση των αιτιών που μπορεί να προκαλέσουν την δημιουργία πλευριτικής συλλογής⁵. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αυξημένης τιμής της CRP στις παθήσεις που συνοδεύονται από πλευρίτιδα και η συμβολή αυτής στην αιτιολογική διάγνωση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε τη CRP στο πλάσμα και στο πλευριτικό υγρό σε 50 ασθενείς με πλευριτικό υγρό, 32 άντρες και 18 γυναίκες, μέσης ηλικίας $64,4 \pm 8$ έτη. Τα άτομα της μελέτης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α αποτελούνταν από 30 άτομα με εξιδρωματικό πλευριτικό υγρό, 20 με πνευμονία που τεκμηριώθηκε κλινικοεργαστηριακά, 12 άνδρες και 8 γυναίκες, και 10 άτομα με πρωτοπαθή νεοπλάσματα του πνεύμονα, 8 άνδρες και 2 γυναίκες. Η διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου τεκμηριώθηκε με βρογχοσκόπηση και βιοψία (4 είχαν ακανθοκυτταρικό καρκίνο, 3 μικροκυτταρικό, 2 μακροκυτταρικό και ένας αδένωμα). Όλα τα άτομα με εξιδρωματικό πλευριτικό υγρό υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία του θώρακα.

Την ομάδα Β αποτελούσαν 20 άτομα, 12 άνδρες και 8 γυναίκες, με διϊδρωματικό πλευριτικό υγρό. Οι 10 είχαν κίρρωση ήπατος, οι 7 καρδιακή ανεπάρκεια και οι 3 χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εκτίμηση της CRP στο πλάσμα και το πλευριτικό υγρό έγινε το ίδιο χρονικό διάστημα με νεφρομετρία⁶.

Μετρήσαμε τις τιμές της CRP στο πλάσμα και πλευριτικό υγρό των παραπάνω ασθενών, υπολογίζοντας παράλληλα την ευαισθησία και την ειδικότητα της δοκιμασίας αυτής, θεωρώντας ως θετι-

κή την τιμή στο πλάσμα της $CRP > 8 \text{ mg/l}^7$, που σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία αποτελεί το ανώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών. Η ευαισθησία (sensitivity) δείχνει την ικανότητα της δοκιμασίας να ανιχνεύει τα πραγματικά παθολογικά περιστατικά και ισούται με την πιθανότητα του θετικού ευρήματος ανάμεσα στα παθολογικά περιστατικά. Η ειδικότητα (specificity) δείχνει την ικανότητα της δοκιμασίας να αναγνωρίζει σωστά τα φυσιολογικά περιστατικά και ισούται με την πιθανότητα του αρνητικού ευρήματος ανάμεσα στα φυσιολογικά άτομα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση τιμή της CRP στο πλάσμα ασθενών με πνευμονία βρέθηκε $105 \pm 40,5 \text{ mg/l}$, ενώ στο πλευριτικό υγρό $71,75 \pm 30,5 \text{ mg/l}$, με στατιστικά σημαντική τη διαφορά αυτών ($p < 0,05$). Στους ασθενείς με νεοπλάσματα των πνευμόνων η μέση τιμή της CRP στο πλάσμα βρέθηκε $76,1 \pm 48,2 \text{ mg/l}$ και στο πλευριτικό υγρό $60 \pm 12,5 \text{ mg/l}$ δίχως στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$). Η διαφορά της CRP του πλάσματος των ασθενών με πνευμονία σε σύγκριση με την CRP του πλάσματος των ασθενών με κακοήγη νοσήματα βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$). Αντίθετα η διαφορά της CRP του πλευριτικού υγρού στους ασθενείς με πνευμονία σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή στους ασθενείς με νεοπλάσματα δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$). Η μέση τιμή της CRP στο πλάσμα και στις δύο ομάδες ασθενών βρέθηκε υψηλότερη από τις αντίστοιχες του πλευριτικού υγρού (Πίν. 1).

Στους ασθενείς της ομάδας Β με διϊδρωματικό πλευριτικό υγρό, η μέση τιμή της CRP βρέθηκε 4,15

Πίνακας 1. Οι τιμές της CRP στο πλάσμα και το πλευριτικό υγρό σε ασθενείς με πνευμονία και πρωτοπαθή νεοπλάσματα των πνευμόνων

	CRP πλάσματος		CRP πλευριτικού υγρού	
Ασθενείς με πνευμονία: 20	Μέση τιμή	105,0 mg/l	Μέση τιμή	71,7 mg/l
	SD	40,5 mg/l	SD	30,5 mg/l
Ασθενείς με πρωτοπαθή νεόπλασμα: 10	Μέση τιμή	76,1 mg/l	Μέση τιμή	60,0 mg/l
	SD	48,2 mg/l	SD	12,5 mg/l

Πίνακας 2. Οι τιμές της CRP στο πλάσμα και το πλευριτικό υγρό σε ασθενείς με διϊδρωματικό υγρό

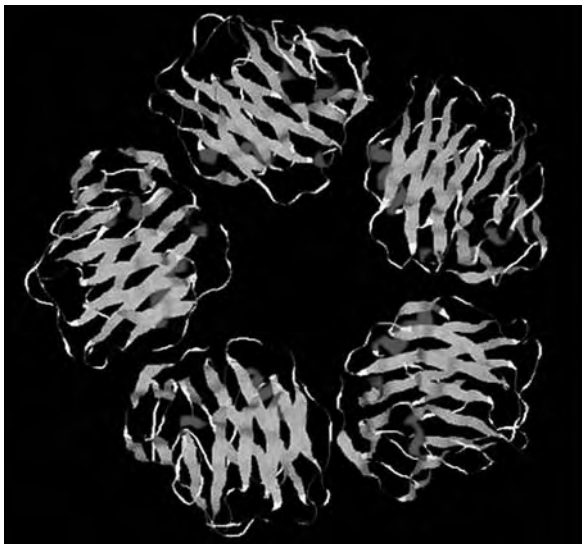
	CRP πλάσματος		CRP πλευριτικού υγρού	
Ασθενείς με κίρρωση ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια	Μέση τιμή	4,15 mg/l	Μέση τιμή	3,10 mg/l
	SD	2,00 mg/l	SD	1,40 mg/l

mg/l στο πλάσμα και 3,1 mg/l στο πλευριτικό υγρό, πολύ υψηλότερες από τις αντίστοιχες των ασθενών με διϊδρωματικές πλευριτικές συλλογές. (Πίν. 2).

Θεωρώντας θετική την δοκιμασία της CRP στο πλάσμα όταν η τιμή της ανευρίσκεται >8 mg/l, βρέθηκε ότι η ειδικότητα και ευαισθησία της δοκιμασίας στην διάγνωση εξιδρωματικής αιτιολογίας πλευριτικής συλλογής είναι 100%, μιας και σε όλους τους ασθενείς με εξίδρωμα η τιμή της CRP βρέθηκε πολύ >8 mg/l, ενώ σε όλους με διϊδρωματική συλλογή <8 mg/l.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ⁷. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1930 ως μία πρωτεΐνη στον ορό ασθενών με πνευμονία και έλαβε το όνομά της λόγω του γεγονότος ότι αντιδρά με τον πολυσακχαρίτη C του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιόκοκκου της πνευμονίας⁸. Υπό φυσιολογικές συνθήκες έχει μέση τιμή στον ανθρώπινο ορό περίπου 8 mg/l. Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την σύνθεση της CRP εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 1⁹. Αποτελείται από πέντε όμοιες μεταξύ τους υποομάδες οι οποίες διατάσσονται συμμετρικά γύρω από έναν κεντρικό άξονα⁹ (Εικ. 1). Τον κύριο ρόλο στη σύνθεσή της διαδραματίζει η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η οποία πυροδοτεί το μηχανισμό σύνθεσης και απελευθέρωσής της CRP στο πλάσμα⁷. Οι ινοβλάστες, τα λεμφοκύτταρα, τα προμυελοκύτταρα και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα



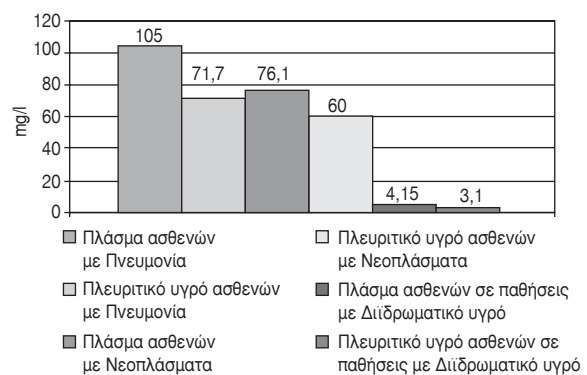
Εικ. 1. Η δομή του μορίου της CRP. Αποτελείται από 5 όμοιες υποομάδες οι οποίες διατάσσονται συμμετρικά γύρω από έναν κεντρικό άξονα.

είναι οι κύριες πηγές της IL-6⁷.

Η CRP χαρακτηρίζεται ως δείκτης δραστηριότητας της νόσου και ποσοτική αύξησή της παρατηρείται σε οξείες λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές και μυκοβακτηριδιακές), καθώς επίσης και σε νοσήματα του συνδετικού ιστού, σε νεκρώσεις ιστών (όπως για παράδειγμα στο OEM και στην οξεία παγκρεατίτιδα), σε τραυματισμούς, σε κακοήθη νοσήματα, σε λευχαιμίες και τέλος στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου¹⁰⁻¹². Επίσης μπορεί να παραχθεί σε έντονη άσκηση, σε καταστάσεις έντονου stress και σε καπνιστές⁹.

Στην εισαγωγή αναφέρθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια και οι εργαστηριακές εξετάσεις για την διαφορική διάγνωση της πλευριτικής συλλογής. Παρόλο αυτά πολλές φορές η ευαισθησία τους είναι χαμηλή, ενώ έχουν περιγραφεί και ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαίο να βρεθούν και να αξιολογηθούν άλλες βιολογικές παράμετροι οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διαφορική διάγνωση της πλευρίτιδας. Η ταχεία άνοδος της τιμής της CRP και η στη συνέχεια πτώση της τιμής αυτής σε λοιμώξεις αποτελεί αξιόπιστη εξέταση για τη διαγνωστική προσέγγιση.

Από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης έγινε φανερό ότι οι ασθενείς με πνευμονία είχαν υψηλότερες τιμές της CRP από ό,τι οι ασθενείς με νεοπλάσματα των πνευμόνων, τόσο στο πλάσμα, όσο και στο πλευριτικό υγρό, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά, έτσι ώστε οι τιμές της να μπορούν να αποτελούν κριτήριο για τη διαφορική διάγνωση εξιδρωματικών συλλογών (Εικ. 2). Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε μερική διαφωνία με το αντίστοιχο των Garcia-Pachon και συνεργατών¹³. Οι τιμές αυτής στο πλάσμα βρέθηκαν υψη-



Εικ. 2. Η μέση τιμή της CRP στο πλάσμα και το πλευριτικό υγρό σε διάφορες παθολογικές οντότητες.

λότερες του πλευριτικού υγρού τόσο στους ασθενείς με πνευμονία, όσο και στους ασθενείς με νεοπλάσματα. Στην ομάδα ασθενών με διϊδρωματικό πλευριτικό υγρό (ασθενείς με κίρρωση ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) η τιμή της CRP κυμάνθηκε στα ίδια περίπου επίπεδα στο πλάσμα και στο πλευριτικό υγρό (Εικ. 2) και βρέθηκαν πολύ χαμηλότερες από τις αντίστοιχες των ασθενών με εξιδρωματικές συλλογές. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της CRP του πλάσματος στην διαφορική διάγνωση της εξιδρωματικής από τη διϊδρωματική συλλογή βρέθηκαν στη μελέτη μας 100%.

Αν και πολλές μελέτες αναφέρονται στην διαγνωστική αξία της CRP σε ποικίλα νοσήματα, λίγες επικεντρώνονται στην αξία αυτής στο πλευριτικό υγρό^{14,15}.

Η υψηλότερη τιμή της CRP στους ασθενείς με πνευμονία οφείλεται προφανώς στην αυξημένη παραγωγή IL-6 από τα κύτταρα της φλεγμονής, τα πολυμορφοπύρρηνα, τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα^{7,16,17}. Η αυξημένη τιμή της CRP στο πλευριτικό υγρό οφείλεται πιθανόν στους παρακάτω λόγους:

1. Στην αυξημένη προέλευση από το πλάσμα.
2. Στην φλεγμονή που επεκτείνεται πέραν του πνευμονικού παρεγχύματος και του υπεζωκότα.
3. Στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα^{3,18}.

Από παρατηρήσεις φαίνεται ότι πέραν της αυξημένης μετακίνησης στο πλευριτικό υγρό από το πλάσμα, επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη τοπική παραγωγή της^{19,20}.

Οι ανευρεθείσες ιδιαίτερα αυξημένες τιμές της CRP στο πλάσμα και το πλευριτικό υγρό, τόσο στους ασθενείς με πνευμονία, όσο και με νεοπλάσματα, και η σαφής υπεροχή των τιμών αυτών συγκριτικά με τις αντίστοιχες των ασθενών με διϊδρωματικές πλευριτικές συλλογές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας πρώιμος δείκτης διαγνωστικής προσέγγισης της πλευριτικής συλλογής.

Ασφαλώς δεν αποτελεί εργαστηριακή παράμετρο που τελεσίδικα επιβεβαιώνει τη διάγνωση, αλλά μπορεί να αποτελέσει μία αξιόπιστη παράμετρο στην διαγνωστική προσέγγιση των πλευριτικών συλλογών, δίχως να είναι δαπανηρή.

ABSTRACT

Ilonidis G, Mandala E, Anogianakis G, Theofilogiannakos E, Giavazis I, Glouftsios P, Anogeianaki A, Kydonopoulou K, Arvanitakis K. Diagnostic importance of quantitative evaluation of C-reactive protein in patients with pleural effusions. *Hell Iatr*

2005, 71: 47-51.

C-reactive protein (CRP) is one of the most sensitive indexes at the acute phase of inflammation. Increased levels of CRP are encountered in acute or chronic inflammation and in tissue lesions. The objective of this study was the evaluation of CRP blood level in patients with exudate or transudate of pleural origin. We measured CRP levels in plasma and in pleural fluid in 50 patients, 32 men and 18 women, mean aged $64,4 \pm 8$ years. The individuals were separated in two groups. Group A included 30 patients with exudate, 20 presenting with pneumonia and 10 with primary lung neoplasms. Group B was consisted of 20 patients with transudate, 10 presenting with liver cirrhosis, 7 with heart failure and 3 with chronic renal failure. In the patients with pneumonia the mean values of CRP were 105 ± 40.5 mg/l for plasma and 71.7 ± 30.5 mg/l for pleural fluid, while in patients with lung neoplasms the mean values of CRP were: 76.1 ± 48 mg/l and 60 ± 12.5 mg/l respectively. The mean CRP values plasma was, both in Group A, higher than the corresponding values in pleural fluid. In Group B the mean CRP values were almost the same for plasma and for pleural fluid and were much lesser than the respective values of patients with exudate.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bartter T, Santerelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994, 106: 1209-14.
2. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997, 10: 476-81.
3. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball W. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972, 77: 507-13.
4. Heffner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosis pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 1591-9.
5. Heffner JE, Brown LK, Borbiern C. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997, 111: 970-9.
6. Gunter EW, Lewis B, Koncickowski S. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANTS III), 1988-1994 Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
7. Castell JV, Gomez-Lechon MI, David M, et al. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990, 12: 1179-86.
8. Tillet WS, Grancis T. Serological reactions in pneumonia

- with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 1930, 52: 561-7.
9. *Hirschfield GM, Pepys MB*. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJ Med* 2003, 96: 793-807.
10. *Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, et al*. Potential clinical application of C-reactive protein. *J Clin Lab Annal* 1990, 4: 231-5.
11. *Gabay C, Kushnet I*. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl Med* 1999, 340: 448-54.
12. *Hirschfield GM, Pepys MB*. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from and old molecule. *QJ Med* 2003, 96: 793-807.
13. *Garcia-Pachon E, Llorca I*. Diagnostic value of C-reactive protein in exudative pleural effusions. *Eur J Intern Med* 13: 246-9.
14. *Castano Vidriales JL, Amores Antequera C*. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. *Eur J Med* 1992, 1: 201-7.
15. *Yilmaz Turey U, Yildirim Z, Turkoz Y, et al*. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2000, 94: 432-5.
16. *Ikuta T, Okudo H, Ishibashi H, et al*. Human lymphocytes synthesize C-reactive protein. *Inflammation* 1986, 10: 223-32.
17. *Dong Q, Weight JR*. Expressin of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996, 156: 4815-20.
18. *Yew WW, Leung SKF, Wong CF*. Use of cytokines in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous pleural effusion. *Eur Resp J* 2002, 20 (Suppl 38): 210.
19. *Chirakul N, Kanistop A, Chaiprasert A, Viriyataveekul R*. A simple C-reactive protein measurement for the differentiation between tuberculous and malignant pleural effusion. *Respirology* 2004, 9: 66-9.
20. *Xirouchaki N, Tzanakis N, Boutos D, et al*. Diagnosis value of interleukin-1 alpha, interlreukin-6 and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest* 2002, 121: 815-20.

Αλληλογραφία:

Γ. Ηλονίδης
Δημοκρατίας 53
552 36 Πανόραμα
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Ilonidis
53, Dimokratias Str.
552 36 Panorama
Thessaloniki, Greece

Καπνιστικές συνήθειες φοιτητών Ιατρικής

Θ. Δαρδαβέσης, Ι. Καναβάρου, Μ. Κασάπη, Α. Χαίνογλου,
Μ. Κυρίτση

Εργαστήριο Υγιεινής, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας ήταν η διερεύνηση και η αξιολόγηση των καπνιστικών συνηθειών φοιτητών Ιατρικής. Δείγμα 244 (57,0%) ανδρών και 184 (43,0%) γυναικών, που φοιτούν στο Τμήμα Ιατρικής του Α.Π.Θ., συμπλήρωσαν ανώνυμο επιδημιολογικό δελτίο, που περιλάμβανε τα στοιχεία, φύλο, ηλικία, εξάμηνο σπουδών και σειρά ερωτήσεων, που αφορούσαν στο κάπνισμα. Τα αποτελέσματα, η επεξεργασία των οποίων έγινε κατά φύλο με τη μέθοδο χ^2 , έδειξαν: α) 114 (26,6%) φοιτητές δήλωσαν, ότι καπνίζουν συστηματικά, 81 (18,9%) περιστασιακά, 27 (6,3%) δήλωσαν ότι κάπνιζαν στο παρελθόν και 206 (48,2%) ότι δεν κάπνισαν ποτέ. β) Από τους καπνιστές η συντριπτική πλειοψηφία (91,4%) δήλωσε, ότι καπνίζει τσιγάρα, κατά κύριο λόγο με φίλτρο και με μεγαλύτερη συ-

χνότητα καπνίσματος 31 τσιγάρα και άνω εβδομαδιαίως. γ) Το 47,3 % των καπνιστών τσιγάρων δήλωσε, ότι είχε την πρώτη καπνιστική εμπειρία σε ηλικία 16-19 ετών και το 28,6% σε ηλικία 13-15 ετών. δ) Το 53,7% των καπνιστών τσιγάρων δήλωσε διάρκεια καπνίσματος 1-3 έτη. Συμπεραίνεται, ότι οι διαπιστώσεις επί των καπνιστικών συνηθειών των φοιτητών Ιατρικής δε συνάδουν με μελλοντικούς λειτουργούς της υγείας. Το γεγονός αυτό επιβάλλει την ανάγκη συστηματικότερης ενημέρωσης και ευαισθητοποίησής τους, συνδυαστικά με την απαρέγκλιτη τήρηση των απαγορευτικών διατάξεων για το κάπνισμα σε χώρους παροχής υγειονομικής φροντίδας και ιατρικής εκπαίδευσης. *Ελλην Ιατρ 2005, 71: 52 - 58.*

Η αποδεδειγμένη βλαπτική επίδραση του καπνίσματος, συνδυαστικά με το αναφυόμενο κοινωνικοοικονομικό κόστος των επιπτώσεών του επί της υγείας, έχουν ανάγει την εφαρμογή ενημερωτικών αντικαπνιστικών προγραμμάτων ως κορυφαία επιλογή της πολιτικής υγείας επί του ελέγχου της καπνιστικής συνήθειας¹⁻³. Τα συγκεκριμένα προγράμματα πρέπει να στοχεύουν, αφενός στη διακοπή του καπνίσματος και αφετέρου στην πρόληψη έναρξής του, δίδοντας έμφαση στην κρίσιμη εφηβική ηλικία, κατά τη διάρκεια της οποίας η πλειοψηφία των ανθρώπων αρχίζει την εμπλοκή με το κάπνισμα⁴⁻⁶.

Καθοριστικό ρόλο στον προγραμματισμό και την εφαρμογή των αντικαπνιστικών εκστρατειών διαδραματίζουν τα στελέχη των υπηρεσιών υγείας και ιδιαίτερα οι γιατροί. Με βάση το δεδομένο αυ-

τό και εκτιμώντας, ότι η συμμετοχή φοιτητών Ιατρικής, σε αντικαπνιστικές εκστρατείες αποτελεί μια ωφέλιμη εμπειρία για τη συγκρότησή τους ως μελλοντικών λειτουργών της υγείας, κρίθηκε σκόπιμο στην παρούσα εργασία, να γίνει προσπάθεια καταγραφής και αξιολόγησης των καπνιστικών συνηθειών δείγματος φοιτητών Ιατρικής του Α.Π.Θ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ομάδα εργασίας διένειμε σε δείγμα 600 φοιτητών του Τμήματος Ιατρικής του Α.Π.Θ. ανώνυμο επιδημιολογικό δελτίο, το οποίο περιλάμβανε προς συμπλήρωση τα στοιχεία, φύλο, ηλικία και εξάμηνο σπουδών φοίτησης. Περιλάμβανε, επίσης, σειρά ερωτήσεων, που είχαν τη δυνατότητα επιλογής μιας ή περισσότερων προκαθορισμένων απαντήσεων και αφορούσαν σε γνώσεις, στάσεις και συμπεριφορές σε σχέση με το κάπνισμα. Από το σύνολο των ερωτήσεων του επιδημιολογικού δελτίου, αξιοποιήθηκαν και αναλύθηκαν στην

παρούσα εργασία, όσες αφορούσαν σε πτυχές των καπνιστικών συνηθειών (Πίν. 1).

Συμπληρώθηκαν 428 έγγραφα δελτία από 244 (57,0%) φοιτητές και 184 (43,0%) φοιτήτριες. Ακολούθησε η κωδικοποίηση των απαντήσεων και η στατιστική τους επεξεργασία με τη μέθοδο χ^2 ως προς το φύλο.

Πίνακας 1. Ερωτήσεις επιδημιολογικού δελτίου

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Με ποια συχνότητα καπνίζετε; | |
| α) Περιστασιακά | <input type="checkbox"/> |
| β) Συστηματικά | <input type="checkbox"/> |
| γ) Κάπνιζα στο παρελθόν
(διακοπή τουλάχιστον πριν 12 μήνες) | <input type="checkbox"/> |
| δ) Δεν έχω καπνίσει ποτέ | <input type="checkbox"/> |
| 2. Με ποιο τρόπο εκδηλώνετε την καπνιστική σας συνήθεια; | |
| α) Καπνίζοντας τσιγάρα | <input type="checkbox"/> |
| β) Καπνίζοντας πούρα | <input type="checkbox"/> |
| γ) Καπνίζοντας καπνό με πίπα | <input type="checkbox"/> |
| δ) Καπνίζοντας καπνό με στριφτά τσιγάρα | <input type="checkbox"/> |
| ε) Μασώντας καπνό | <input type="checkbox"/> |
| στ) Εισπνέοντας σκόνη καπνού | <input type="checkbox"/> |
| 3. Σε ποια ηλικία καπνίσατε για πρώτη φορά τσιγάρο; | |
| α) Μικρότερη των 13 ετών | <input type="checkbox"/> |
| β) 13-15 ετών | <input type="checkbox"/> |
| γ) 16-19 ετών | <input type="checkbox"/> |
| δ) 20 ετών και άνω | <input type="checkbox"/> |
| 4. Πόσα χρόνια καπνίζετε τσιγάρο; | |
| α) Μέχρι 1 χρόνο | <input type="checkbox"/> |
| β) 1-3 χρόνια | <input type="checkbox"/> |
| γ) 4-6 χρόνια | <input type="checkbox"/> |
| δ) 7 χρόνια και άνω | <input type="checkbox"/> |
| 5. Πόσα τσιγάρα καπνίζετε κατά μέσο όρο εβδομαδιαίως; | |
| α) 1-15 τσιγάρα | <input type="checkbox"/> |
| β) 16-30 τσιγάρα | <input type="checkbox"/> |
| γ) 31 τσιγάρα και άνω | <input type="checkbox"/> |
| 6. Τα τσιγάρα που καπνίζετε, είναι: | |
| α) Άφιλτρα. | <input type="checkbox"/> |
| β) Με φίλτρο. | <input type="checkbox"/> |
| γ) Μερικά με φίλτρο και μερικά χωρίς | <input type="checkbox"/> |
| δ) Στριφτά | <input type="checkbox"/> |

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 428 φοιτητές της Ιατρικής, που αποτελούν το δείγμα της έρευνας, οι 114 (26,6%) δήλωσαν ότι καπνίζουν συστηματικά, οι 81 (18,9%) περιστασιακά, οι 27 (6,3%) ότι κάπνιζαν στο παρελθόν, ενώ 206 (48,2%) δήλωσαν, ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ (Πίν. 2). Η πλειοψηφία (65,8%) των συστηματικών καπνιστών αφορά σε άνδρες, ενώ η πλειοψηφία (55,6%) των περιστασιακών καπνιστών σε γυναίκες. Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα, οι οποίοι δήλωσαν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ τους, το αντίστοιχο ποσοστό επί των ανδρών ανέρχεται στο 47,5% και επί των γυναικών στο 48,9% ($\chi^2=12.411$, BE=3, $p>0,05$).

Από τους 222 φοιτητές, οι οποίοι δήλωσαν εμπλοκή με την καπνιστική συνήθεια, η συντριπτική πλειοψηφία (91,4%) ανέφερε ότι καπνίζει τσιγάρα, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούσαν σε κάπνισμα καπνού με στριφτά τσιγάρα, σε κάπνισμα πούρων και σε κάπνισμα καπνού με πίπα (Πίν. 3). Από τους καπνιστές τσιγάρων οι 116 (57,1%) είναι άνδρες και οι 87 (42,9%) γυναίκες ($\chi^2=0.107$, BE=1, $p>0,05$).

Το 47,3 % των καπνιστών τσιγάρων δήλωσε, ότι είχε την πρώτη καπνιστική του εμπειρία σε ηλικία 16-19 ετών και το 28,6% σε ηλικία 13-15 ετών (Πίν. 4). Ως προς το φύλο, είναι αξιοπρόσεκτο το ποσοστό των γυναικών (73,0%), οι οποίες δήλωσαν κάπνισμα τσιγάρου για πρώτη φορά μετά την ηλικία των 20 ετών, που είναι σαφώς υψηλότερο από το αντίστοιχο ποσοστό των ανδρών (27,0%), ($\chi^2=17.44$, BE=3, $p<0,05$).

Η πλειοψηφία (53,7%) των καπνιστών τσιγάρων δήλωσε ότι καπνίζει 1-3 χρόνια, ενώ 15 (7,4%) φοιτητές δήλωσαν, ότι η εμπλοκή τους με το κάπνισμα τσιγάρων διαρκεί από 7 χρόνια και άνω (Πίν. 5). Οι φοιτήτριες παρουσιάζουν, επί του συνόλου των γυναικών, υψηλότερα ποσοστά (55,2%) διάρκειας καπνίσματος 1-3 χρόνια σε σχέση με τους φοιτητές (52,6%), ενώ τα ποσοστά ανδρών και γυναικών με χρονική διάρκεια καπνίσματος 7 χρόνια και άνω είναι αντίστοιχα 7,8% και 6,2% ($\chi^2=2.908$, BE=3, $p>0,05$).

Η μεγαλύτερη συχνότητα καπνίσματος τσιγάρων ανά εβδομάδα, επί του συνόλου του δείγματος, αφορά σε 31 τσιγάρα και άνω (48,3%), (Πίν. 6). Οι καπνίζοντες 1-15 τσιγάρα εβδομαδιαίως είναι σε υψηλότερα ποσοστά γυναίκες (55,1%), ενώ οι καπνίζοντες 31 τσιγάρα και άνω εβδομαδιαίως είναι άνδρες (65,3%), ($\chi^2=6.943$, BE=3, $p>0,05$).

Πίνακας 2. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση περί της συχνότητας καπνίσματος, κατά φύλο

Απαντήσεις	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%
Περιστασιακά	36	14,8	45	24,5	81	18,9
Συστηματικά	75	30,7	39	21,2	114	26,6
Κάπνιζα στο παρελθόν	17	7,0	10	5,4	27	6,3
Δεν έχω καπνίσει ποτέ	116	47,5	90	48,9	206	48,2
Σύνολο	244	100,0	184	100,0	428	100,0

Πίνακας 3. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση περί του τρόπου εκδήλωσης της καπνιστικής συνήθειας, κατά φύλο

Απαντήσεις	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%
Καπνίζοντας τσιγάρα	116	90,6	87	92,6	203	91,4
Καπνίζοντας πούρα	13	10,2	–	–	13	5,9
Καπνίζοντας καπνό με πίπα	2	1,6	1	1,1	3	1,4
Καπνίζοντας καπνό με "στριφτά"	22	17,2	5	5,3	27	12,2
Μασώντας καπνό	–	–	–	–	–	–
Εισπνέοντας σκόνη καπνού	–	–	–	–	–	–
Δεν απάντησαν	11	8,6	7	7,4	18	8,1
Σύνολο	128	100,0	94	100,0	222	100,0

Πίνακας 4. Κατανομή των απαντήσεων όσων εκ του δείγματος της έρευνας δήλωσαν ότι καπνίζουν τσιγάρα, στην ερώτηση περί της ηλικίας στην οποία κάπνισαν για πρώτη φορά τσιγάρο, κατά φύλο

Ηλικία πρώτης καπνιστικής εμπειρίας με τσιγάρο	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%
13-15 ετών	36	31,0	22	25,3	58	28,6
16-19 ετών	61	52,6	35	40,2	96	47,3
20 ετών και άνω	10	8,6	27	31,0	37	18,2
Δεν απάντησαν	9	7,8	3	3,5	12	5,9
Σύνολο καπνιστών τσιγάρων	116	100,0	87	100,0	203	100,0

Πίνακας 5. Κατανομή των απαντήσεων όσων εκ του δείγματος της έρευνας δήλωσαν ότι καπνίζουν τσιγάρα, στην ερώτηση περί της διάρκειας καπνίσματος τσιγάρων, κατά φύλο

Διάρκεια καπνίσματος τσιγάρων	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%
1-3 έτη	61	52,6	48	55,2	109	53,7
4-6 έτη	44	37,9	28	32,2	72	35,5
7 έτη και άνω	9	7,8	6	6,9	15	7,4
Δεν απάντησαν	2	1,7	5	5,7	7	3,4
Σύνολο καπνιστών τσιγάρων	116	100,0	87	100,0	203	100,0

Πίνακας 6. Κατανομή των απαντήσεων όσων εκ του δείγματος της έρευνας δήλωσαν ότι καπνίζουν τσιγάρα, στην ερώτηση περί της συχνότητας καπνίσματος τσιγάρων ανά εβδομάδα, κατά φύλο

Συχνότητα καπνίσματος τσιγάρων ανά εβδομάδα	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%
1-15 τσιγάρα	22	19,0	27	31,0	49	24,1
16-30 τσιγάρα	27	23,3	21	24,1	48	23,6
31 τσιγάρα και άνω	64	55,2	34	39,1	98	48,3
Δεν απάντησαν	3	2,5	5	5,8	8	4,0
Σύνολο	116	100,0	87	100,0	203	100,0

Πίνακας 7. Κατανομή των απαντήσεων των μελών του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση περί του είδους τσιγάρων που καπνίζουν, κατά φύλο

Είδος τσιγάρου	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%
Άφιλτρο	7	6,0	4	4,6	11	5,4
Με φίλτρο	68	58,6	51	58,7	119	58,7
Μερικά με φίλτρο και μερικά χωρίς	18	15,6	22	25,3	40	19,7
Στριφτό	16	13,8	5	5,7	21	10,3
Δεν απάντησαν	7	6,0	5	5,7	12	5,9
Σύνολο καπνιστών τσιγάρων	116	100,0	87	100,0	203	100,0

Τα δημοφιλέστερα από τα τσιγάρα, τα οποία δηλώθηκαν ότι καπνίζονται, είναι αυτά με φίλτρο (58,7%), τα οποία τα προτιμούν 68 (57,1%) άνδρες και 51 (42,9%) γυναίκες (Πίν. 7). Τα άφιλτρα τσιγάρα, καθώς και τα στριφτά καπνίζονται περισσότερο από άνδρες σε ποσοστό 63,6% και 76,2% αντίστοιχα ($\chi^2=5.716$, $BE=4$, $p>0,05$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα σοβαρά προβλήματα υγείας, τα οποία αναφέρονται σε συνάρτηση με το κάπνισμα, έχουν κατ'επανάληψη τεκμηριωθεί σε σειρά επιδημιολογικών και κλινικοεργαστηριακών ερευνών^{7,8}. Τα πορίσματα των συγκεκριμένων ερευνών και οι σύνθετες ιατροκοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, οι οποίες ανακύπτουν λόγω της ευρύτατης αποδοχής της καπνιστικής συνήθειας, έχουν οδηγήσει πολλές κυβερνήσεις, αφενός στην υιοθέτηση και εφαρμογή περιοριστικών μέτρων και αφετέρου στην ανάπτυξη ενημερωτικών εκστρατειών έναντι του καπνίσματος⁹.

Σε κάθε περίπτωση ο ρόλος του υγειονομικού προσωπικού και ιδιαίτερα των γιατρών στην περιστολή και πρόληψη του καπνίσματος θεωρείται καθοριστικός. Το γεγονός αυτό συνδέεται

αφενός με το επιστημονικό αντικείμενο και τις ειδικές γνώσεις των γιατρών και αφετέρου με την ευρύτερη κοινωνική αποδοχή και εκτίμηση τις οποίες χαιρούν. Ο συνδυασμός των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών καθιστά τους γιατρούς ιδανικούς διαμορφωτές σωστής συμπεριφοράς υγείας και έγκυρη πηγή ενημέρωσης διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων, στα πλαίσια άσκησης πολιτικής αγωγής υγείας. Σε περίπτωση όμως κατά την οποία, ο γιατρός δεν υιοθετεί τη δέουσα συμπεριφορά υγείας, την οποία συνιστά σε άλλους, τότε δημιουργείται μια αντίφαση λόγου και πράξης, η οποία δρα υπονομευτικά για την όλη προσπάθεια.

Πορίσματα ερευνών έχουν δείξει, ότι οι γιατροί καπνιστές σε διάφορες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης αντιστοιχούν σε αξιοσημείωτα ποσοστά. Διαπιστώθηκε, ειδικότερα, ότι μεταξύ των καπνιστών γιατρών, την πρώτη θέση την καταλαμβάνουν οι Ισπανοί (44,0%), τη δεύτερη οι Ιταλοί (41,0%), την τρίτη οι Έλληνες (39,0%) και την τελευταία οι Βρετανοί (12,0%)^{10,11}. Έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία σε δείγμα νοσοκομειακών ιατρών οδήγησε στη διαπίστωση, ότι το ποσοστό των καπνιστών ήταν 39,0%¹². Στην Ελλάδα διαπιστώθηκε ότι οι γιατροί του Εθνικού

Συστήματος Υγείας καπνίζουν σε ποσοστό 44,9%¹³.

Εκτός της ιατρικής κοινότητας, σημαντικά ποσοστά καπνιστών παρουσιάζουν και οι φοιτητές Ιατρικής. Σε έρευνα η οποία διεξήχθη το 1998 σε δείγμα 783 φοιτητών Ιατρικής του Α.Π.Θ., το 41,0% δήλωσε συστηματική ή περιστασιακή εμπλοκή με το κάπνισμα και ιδιαίτερα με το κάπνισμα τσιγάρων¹⁴. Σε πρόσφατη έρευνα επί δείγματος 1072 φοιτητών Ιατρικής του Α.Π.Θ. διαπιστώθηκε ποσοστό καπνιστών 40,7% και επισημάνθηκε, ότι ενώ οι φοιτητές καπνίζουν λιγότερο σε σχέση με την αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα των ανδρών του γενικού πληθυσμού, οι φοιτήτριες καπνίζουν στον ίδιο βαθμό με την αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα των γυναικών¹³.

Στην παρούσα έρευνα διαπιστώθηκε, ότι η εμπλοκή των φοιτητών της Ιατρικής με το κάπνισμα, με τρόπο συστηματικό ή περιστασιακό, ανέρχεται σε 45,56%. Το πλέον αξιοσημείωτο εύρημα είναι η αναλογία των ποσοστών των φοιτητών, που καπνίζουν, ως προς το φύλο. Διαπιστώθηκε, ειδικότερα, ότι οι φοιτητές που καπνίζουν αντιστοιχούν στο 45,49% του συνόλου των ανδρών, ενώ οι φοιτήτριες που καπνίζουν στο 45,65% του συνόλου των γυναικών. Η συγκεκριμένη διαπίστωση επιβεβαιώνει την άποψη, ότι οι Έλληνες υιοθετούν την καπνιστική συνήθεια με βάση το μοντέλο των τεσσάρων σταδίων¹⁵. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μοντέλο, το κάπνισμα αυξάνει αρχικά σε αμφότερα τα φύλα με χρονική υστέρηση των γυναικών, ακολουθεί κάποια μείωση στους άνδρες και συνεχής αύξηση στις γυναίκες, στη συνέχεια παρατηρείται μείωση του καπνίσματος και στις γυναίκες και τέλος επέρχεται εξομοίωση της συχνότητας τους καπνίσματος και στα δύο φύλα. Σήμερα, ο ελληνικός πληθυσμός εν γένει, και ειδικότερα, όπως προκύπτει από την έρευνά μας, η πληθυσμιακή ομάδα των φοιτητών Ιατρικής, βρίσκονται στη φάση της μείωσης του καπνίσματος στον ανδρικό πληθυσμό και αύξησης στο γυναικείο. Πρέπει, όμως να επισημανθεί, ότι η ετήσια κατά κεφαλή κατανάλωση τσιγάρων από τους ενήλικες Έλληνες, αυξήθηκε από τα 2640 τσιγάρα ανά κάτοικο την περίοδο 1970-72 στα 3590 τσιγάρα την περίοδο 1990-92, οδηγώντας τη χώρα μας στη δεύτερη θέση της παγκόσμιας κατάταξης μετά την Πολωνία¹⁶.

Η συντριπτική πλειοψηφία των φοιτητών δείχνει προτίμηση στο κάπνισμα τσιγάρων, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί στην προσβα-

σιμότητα της προμήθειάς τους, στο χαμηλότερο κόστος αγοράς τους, σε σχέση με άλλα είδη καπνίσματος και στην ευκολία της χρήσης τους.

Από τους καπνιστές, το 58,7% δείχνει σαφή προτίμηση στη χρήση τσιγάρων με φίλτρο. Η διαπίστωση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στην ευρύτερη προώθηση και διαθεσιμότητα τσιγάρων της συγκεκριμένης κατηγορίας και στη γενικότερη πεποίθηση, ότι το φίλτρο δρα προστατευτικά. Είναι γεγονός ότι τα φίλτρα, αποτελούμενα κατά βάση από χαρτί και οξική κυτταρίνη, συγκρατούν κάποια ποσότητα πίσσας και ορισμένα χημικά προϊόντα του καπνού. Δεν πρέπει όμως να θεωρηθεί, ότι τα φίλτρα καθιστούν το κάπνισμα ασφαλές, αφού σε καμία περίπτωση δεν αποτελούν συσκευές αποτελεσματικής κατακράτησης των κατ' εξοχήν επιβλαβών προϊόντων του καπνίσματος.

Η έναρξη της καπνιστικής συνήθειας, διαπιστώθηκε στην έρευνά μας, ότι επικεντρώνεται στην ηλικία των 13-15 ετών (28,6%) και κατά κύριο λόγο στην ηλικία των 16-19 ετών (47,3%), η οποία ταυτίζεται με την κορύφωση της εφηβείας. Οι συγκεκριμένες περιόδους της ζωής χαρακτηρίζονται από έντονες ανησυχίες και αναζητήσεις, καθώς και τάσεις μιμητισμού κάποιων προτύπων, καταστάσεις οι οποίες ευνοούν την εμπλοκή ενός νέου με το κάπνισμα¹⁷. Ειδικότερα, για τους νυν φοιτητές, η ηλικία των 16-19 ετών ταυτίζεται με την ένταση της προετοιμασίας για εισαγωγή στην τριτοβάθμια εκπαίδευση, η οποία είναι πιθανό να οδηγεί κάποιους σε διεξόδους εκτόνωσης, όπως, κατά σύμβαση, θεωρείται το κάπνισμα.

Γενικότερα, το κάπνισμα κατά την εφηβική ηλικία έχει διαπιστωθεί ως γεγονός σε διάφορες επιδημιολογικές έρευνες. Ενδεικτικά αναφέροντας, έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 2032 μαθητών λυκείου της Αθήνας, Πάτρας και Ιωαννίνων έδειξε εμπλοκή των αγοριών με το κάπνισμα σε ποσοστό 33,5% και των κοριτσιών σε ποσοστό 26,0%¹⁸. Σε άλλη έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 9276 μαθητών λυκείου έξι (6) πόλεων της Βόρειας Ελλάδας διαπιστώθηκε, ότι τα ποσοστά των καπνιστών ανέρχονται στους μαθητές στο 32,6% και στις μαθήτριες στο 26,7%¹³. Αντίστοιχες έρευνες στο εξωτερικό έδειξαν, ότι στην Ουγγαρία καπνίζει το 46,0% των μαθητών λυκείου, ενώ στις Η.Π.Α. μόλις το 12,8%, στοιχείο το οποίο αναδεικνύει τη σημασία και την αποτελεσματικότητα των αντικαπνιστικών μέτρων, τα οποία κρίνονται στη συγκεκριμένη χώρα ως ιδι-

αίτερα αυστηρά^{9,19,20}.

Η διάρκεια καπνίσματος, η οποία δηλώθηκε από τους φοιτητές, αφορά κατά κύριο λόγο (53,7%) σε διάστημα 1-3 χρόνων και αμέσως μετά σε διάστημα 4-6 χρόνων (35,5%). Η συγκεκριμένη διαπίστωση, συνδυαστικά με τη συχνότητα καπνίσματος σε εβδομαδιαία βάση 31 τσιγάρων και πλέον, η οποία δηλώθηκε από 48,3% του δείγματος, επισημαίνουν κάποια πιθανότητα εγκατάστασης εξάρτησης από το κάπνισμα σε πολλούς από τους φοιτητές της Ιατρικής.

Η γενική διαπίστωση, η οποία προκύπτει, αναδεικνύει ως αξιοσημείωτα υψηλή τη διάδοση της καπνιστικής συνήθειας μεταξύ των φοιτητών Ιατρικής του Α.Π.Θ. Το γεγονός αυτό δε συνάδει με το αντικείμενο των σπουδών τους, καθώς και με τις ειδικές γνώσεις τις οποίες συσσωρεύουν, από τα πρώτα έτη των σπουδών τους, στους τομείς της επιδημιολογίας, παθολογικής ανατομικής, νοσολογίας και άλλους, στα πλαίσια των οποίων γίνεται εκτενής αναφορά για τις επιπτώσεις του καπνίσματος. Κυρίως, όμως, δε συνάδει η καπνιστική συμπεριφορά, την οποία έχουν υιοθετήσει πολλοί φοιτητές Ιατρικής, με το ρόλο τους ως μελλοντικών λειτουργών της υγείας και πιθανώς υπεύθυνους υλοποίησης προγραμμάτων αγωγής υγείας. Ως εκ τούτου επιβάλλεται η άμεση αντιμετώπιση του προβλήματος με ειδικής μεθοδολογίας και έντασης ενημέρωση, η οποία να απευθύνεται ειδικά σε φοιτητές Ιατρικής, τηρώντας παράλληλα απαρέγκλιτα τις απαγορεύσεις του καπνίσματος σε όλους τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και ιατρικής παιδείας¹⁴.

ABSTRACT

Dardavessis Th, Kanavarou J, Kasapi M, Chainoglou A, Kiritsi M. Smoking habits of medical students. Hell Iatr 2005, 71: 52 - 58.

The aim of this study was the investigation and assessment of the smoking habits of medical students. A sample of 244 (57.0%) men and 184 (43.0%) women, who study at the Department of Medicine of the Aristotle University of Thessaloniki, completed an anonymous epidemiologic bulletin, which included data such as sex, age, semester of studies and a number of questions which concerned smoking. The processing of the results which was carried out based on the sex by means of the me-

thod χ^2 showed: a) 114(26.6%) students claimed to be regular smokers, 81(18.9%) smoked occasionally, 27(6.3%) stated to be ex-smokers and 206 (48.2%) claimed that they had never smoked. b) The vast majority (91.4%) of smokers claimed to smoke cigarettes – mainly with filter – while their weekly consumption exceeds 31 cigarettes. c) The 47.3 % of cigarette smokers claimed to have had their first smoking experience at the age of 16-19 and the 28,6 % at the age of 13-15. d) The 53.7% of smokers claimed that they have been smoking for 1-3 years. It is concluded that the outcomes concerning the smoking habits of medical students contrast their future image as proponents of health. Therefore the need for thorough informing and sensibilizing of medical students in addition the strict application of the laws prohibiting smoking in places where medical services and education are provided, is crucial.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cole H. Studying reproductive risks, smoking. JAMA 1986, 255: 303-11.
2. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. N Engl J Med 1986, 315: 717-20.
3. Gairola CG, Gupta RC. Cigarette smoke induced DNA adducts in the respiratory and non-respiratory tissues of rats. Environ Mol Mutagen 1991, 17: 135-7.
4. CDC. State based chronic disease control: The Rocky Mountain Tobacco- Free Challenge. MMWR 1989, 38: 749-52.
5. CDC. State tobacco-use prevention and control plans. MMWR 1990, 39, 8: 133-6.
6. CDC. Progress in chronic disease prevention. State coalitions for prevention and control of tobacco use. MMWR 1990, 39, 28: 476-85.
7. O' Brien EJ. Cigarettes: Slow suicide. New York: Exposition Press Inc, 1968.
8. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ, Browder J. Cancer risk in adulthood from early life exposure to parents smoking. Am J Public Health 1986, 255: 303-11.
9. CDC. State laws restricting minors access to tobacco. MMWR 1990, 39, 21: 349-53.
10. Bosanquet N. Europe and tobacco. BMJ 1992, 304: 370-2.
11. Piha T, Besselink E, Lopez AD. Tobacco and health, World Health State Q 1993, 46: 188-94.
12. Nardini S, Bertolotti R, Rastelli V, et al. Personal smoking habit and attitude towards smoking among the health staff of a general hospital. Monaldi Arch Chest 1998, 53: 74-8.
13. Σιγλιετίδης Α, Χλωρός Δ, Τσιότσιος Ι, και συν.. Ο επιπολασμός του καπνίσματος στη Β. Ελλάδα. Ελλην Ιατρ 2003, 69, 4: 296-302.
14. Δαρδαβέσης Θ, Δελίδου Κ, Μαμαλούκας Ε, Τυροδήμος

- H, Κατσουγιαννόπουλος Β.* Στάσεις και συμπεριφορά φοιτητών Ιατρικής έναντι του καπνίσματος. Γαληνός 1999, 41, 3: 320-30.
15. *Ramstrom LM.* Prevalence and other dimensions of smoking in the world. In: Bollingec CT, Fagerstrom KO, eds: The tobacco epidemic. Prog Respir Res. Basel: Karger 1997, 28: 64-77.
16. *WHO.* Tobacco on health: First global status report. Geneva: WHO, Tobacco on Health Program, 1997.
17. *Κοκκέβη Α, Στεφανής Κ.* Το κάπνισμα και οι ψυχοκοινωνικοί συντελεστές του. Ιατρική 1988, 54: 65-72.
18. *Μαρσέλος Μ, Φραγκίδης Χ, Μιχαλόπουλος Β.* Διαχρονική μελέτη του καπνίσματος. Ιατρική 1993, 63: 140-6.
19. *CDC.* Prevalence of cigarette smoking among secondary school students. Budapest-Hungary 1995 and 1999. MMWR 2000, 49: 438-41.
20. *CDC.* Youth tobacco surveillance. U.S.A., 1998-99. MMWR 2000, 49: 1-94.

Αλληλογραφία:

Θ. Δαρδαβέσης
Αλ. Μιχαηλίδη 1
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Th. Dardavessis
1, Al. Michaelidi Str.
546 40 Thessaloniki
Greece

Διαφορές στους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων μεταξύ των μοσχευμάτων σαφηνούς φλέβας και έσω θωρακικής αρτηρίας

Κ.ΣΤ. Ράμμος¹, Γ.Ι. Κούλλιας¹, Χ.Κ. Ράμμος¹, Ι.Δ. Χατζημπούγιας²

¹ Χειρουργική Κλινική Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΑΤΕΙΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων στα φλεβικά παρακαμπτήρια μοσχεύματα αποτελεί από τις κύριες αιτίες απόφραξης των μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Από τους κύριους παράγοντες που πιθανά να ενοχοποιούνται είναι οι αυξητικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχουν διαφορές στην πυκνότητα των εκ των αυξητικών παραγόντων αιμοπεταλίων προερχόμενων υποδοχέων, μεταξύ φλεβικών και αρτηριακών μοσχευμάτων. Ιστοτεμάχια μήκους 2 mm από το περιφερικό άκρο μοσχευμάτων ΜΣΦ και ΕΘΑ, είκοσι ασθενών προγραμματισμένων για χειρουργική επαναμιάτωση του μυοκαρδίου, διατηρήθηκαν αρχικά σε ουδέτερη φορμόλη. Κατόπιν ένα άλλο τμήμα των μοσχευμάτων μήκους 0,8 cm απολινώθηκε και υποβλήθηκε σε πίεση 100 mmHg για 15 λεπτά. Συγκεντρώθηκαν 4 τομές από τα μοσχεύματα σε παραφίνη (πριν και μετά τη διάταση) για κάθε ασθενή. Τα δείγματα αυτά υποβλήθηκαν σε έμμεση τεχνική εντόπισης με ανοσοϋπεροξειδάση

για τους υποδοχείς του PDGF με μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-PDGFR ((PDGF-R) [Ab-2] Oncogene Science, αραιώση 1:30). Οι υποδοχείς του PDGF εντοπίστηκαν ανοσοϊστοχημικά στο ενδοθήλιο και το μέσο χιτώνα των αγγειακών δειγμάτων. Πριν και μετά τη διάταση δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές είτε μεταξύ των αρτηριακών είτε μεταξύ των φλεβικών δειγμάτων. Όταν όμως επιχειρήθηκε σύγκριση μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών δειγμάτων, υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση ($p < 0,0025$) της εντόπισης των PDGF-Rs στα φλεβικά (16/20) σε σχέση με τα αρτηριακά μοσχεύματα (7/20). Παρόμοια και η ένταση της χρώσης ήταν αυξημένη στο μέσο χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων ($p < 0,04$). Η αυξημένη εντόπιση των υποδοχέων PDGF στα φλεβικά σε σχέση με τα αρτηριακά μοσχεύματα συνηγορεί για τις διαφορές στην ανάπτυξη διηθητικών αλλοιώσεων μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών μοσχευμάτων, μετεγχειρητικά.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 59 - 63.

Τα παρακαμπτήρια μοσχεύματα στη χειρουργική επαναμιάτωση του μυοκαρδίου, τα φλεβικά κυρίως αλλά και τα αρτηριακά, μετά την εμφύτευσή τους στη στεφανιαία κυκλοφορία είναι δυνατόν να υποστούν ιστολογικές αλλοιώσεις με το πέρασμα του χρόνου.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι κυρίως η υπερπλασία του έσω χιτώνα και η αθηροσκλήρωση, διαδικασίες όπου τα βιολογικά ή “κατασκευαστικά” χαρακτηριστικά των παρακαμπτήριων μοσχευμάτων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο¹.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις περιορίζουν τη μακρόχρονη βατότητα των μοσχευμάτων της μείζονος σαφηνούς φλέβας (ΜΣΦ), είναι δε σπάνιες στα μοσχεύματα της έσω θωρακικής αρτηρίας (ΕΘΑ), λόγος που έχει καθιερώσει την ΕΘΑ ως μόσχευμα εκλογής στη χειρουργική επαναμιάτωση του μυοκαρδίου²⁻⁴.

Σε όλα τα πειραματικά μοντέλα για τη μελέτη της νόσου των παρακαμπτήριων μοσχευμάτων, το ενδοθήλιο φαίνεται να κατέχει μείζονα ρόλο στην έναρξη και τη ρύθμιση των μηχανισμών ανάπτυξης των λείων μυικών κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των οποίων ενέχονται στη δημιουργία αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων στα μοσχεύματα⁵. Στη διαδικασία αυτή έχει επισημανθεί πρόσφατα ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων, πρωτεϊνών που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και λειτουργία, αφού συνδεθούν με ειδικούς για κάθε αυξητικό παράγοντα μεμβρανικούς υποδοχείς και αφού ενεργοποιήσουν τους ενδοκυτταρίους μεταβολικούς δρόμους⁶.

Σε προηγούμενες μελέτες μας έχουμε δείξει την αυξημένη εντόπιση των υποδοχέων για το βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (Basic Fibroblast Growth Factor receptors -bFGF-Rs) στα μοσχεύματα της ΜΣΦ σε σύγκριση με τα μοσχεύματα της ΕΘΑ, γεγονός που συμβάλλει στη συχνότερη υπερπλασία του έσω χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων^{7,8}.

Παρόμοια, ο αυξητικός παράγοντας με προέλευση τα αιμοπετάλια (Platelet Derived Growth Factor-PDGF) έχει ενοχοποιηθεί για τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των αγγειακών μυοκυττάρων με τελική απόληξη την αθηρογένεση και τη διαδικασία υπερπλασίας του έσω χιτώνα⁹. Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά διεξήγαμε ανοσολογική εντόπιση των υποδοχέων του PDGF σε τμήματα ΕΘΑ και ΜΣΦ ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη στην Κλινική μας, προκειμένου να διερευνήσουμε τις τυχόν διαφορές μεταξύ των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, των προερχόμενων από τα αιμοπετάλια στα φλεβικά και αρτηριακά μοσχεύματα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη μας αφορούσε 20 ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου με μοσχεύματα έσω θωρακικής αρτηρίας και μείζονος σαφηνούς φλέβας.

Μετά την ενδοτραχειακή αναισθησία και προετοιμασία του χειρουργικού πεδίου, έγινε η παρασκευή των ανωτέρω μοσχευμάτων από δύο χειρουργούς. Από το περιφερικό τμήμα των μοσχευμάτων της ΕΘΑ και της ΜΣΦ ελήφθησαν τέμματα μήκους 2 mm τα οποία τοποθετήθηκαν σε ουδέτερη φορμόλη. Στη συνέχεια διετάμη τμήμα μήκους 0,8 cm από τα ίδια μοσχεύματα, απολινώθηκε στο ένα άκρο του και υποβλήθηκε σε διάταση με πίεση 100 mmHg για 15'. Συγκεντρώθηκαν τέσσερις τομές από τα μοσχεύματα σε παραφίνη (αποκλείοντας θετικά και αρνητικά δείγματα ελέγχου) πριν και μετά τη διάταση για κάθε ασθενή.

Τα δείγματα αυτά υποβλήθηκαν σε έμμεση τεχνική εντόπισης με ανοσουπεροξειδάση για τους υποδοχείς του PDGF με μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-PDGFR (PDGFR [Ab-2] Oncogene Science, αραιώση 1:30). Όσον αφορά στην ένταση και εντόπιση της χρώσης, τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν από δύο διαφορετικούς παθολογοανατόμους και η στατιστική ανάλυση έγινε με το χ^2 test.

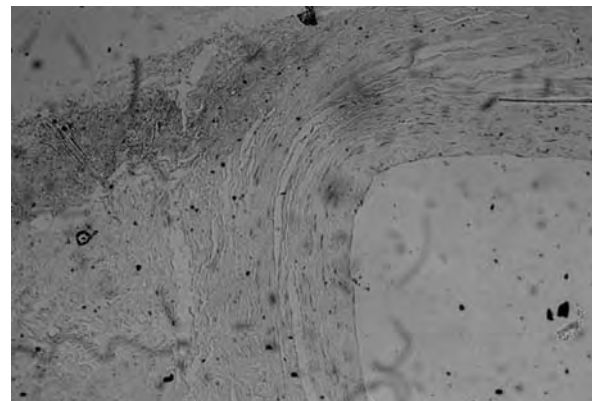
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι υποδοχείς του PDGF εντοπίστηκαν ανοσοϊστοχημικά στο ενδοθήλιο και το μέσο χιτώνα των αγγειακών δειγμάτων. Πριν και μετά τη διάταση δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές είτε μεταξύ των αρτηριακών είτε μεταξύ των φλεβικών δειγμάτων. Όταν όμως επιχειρήθηκε σύγκριση μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών δειγμάτων υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση ($p < 0,0025$) της εντόπισης των PDGF-Rs στα φλεβικά (16/20) σε σχέση με τα αρτηριακά μοσχεύματα (7/20). Παρόμοια και η ένταση της χρώσης ήταν αυξημένη στο μέσο χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων ($p < 0,04$).

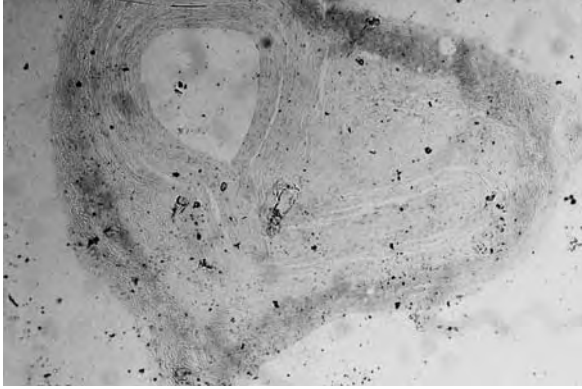
Στις εικόνες 1, 2 απεικονίζεται η εντόπιση των υποδοχέων του PDGF σε μοσχεύματα ΜΣΦ και στη εικόνα 3 η ίδια εντόπιση σε μόσχευμα ΕΘΑ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

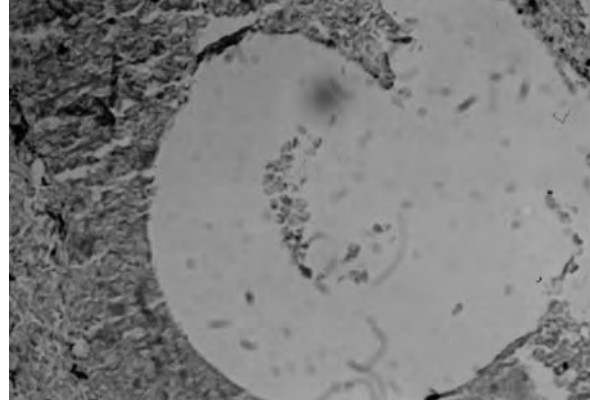
Η διαθεσιμότητα καλλιεργείων των ενδοθηλιακών κυττάρων και η εκτίμηση ότι η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός αυτών αποτελούν βασικά συστατικά της αγγειογένεσης, ενεθάρρυνε τις προσπάθειες για την απομόνωση και προσδιορισμό των ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (ΑΠ). Οι ΑΠ ασκούν τη δράση τους μετά από σύνδεση με μεμβρανικούς υποδοχείς με δράση τυροσινοκινάσης. Οι υποδοχείς αυτοί είναι διαμεμβρανικοί υποδο-



Εικ. 1. Έντονη χρώση από την αυξημένη εντόπιση των υποδοχέων του PDGF σε μόσχευμα ΜΣΦ (μεγέθυνση 100x).



Εικ. 2. Έντονη χρώση από την αυξημένη εντόπιση των υποδοχέων του PDGF σε μόςχευμα ΜΣΦ (μεγέθυνση 40x).



Εικ. 3. Έντονη χρώση από την αυξημένη εντόπιση των υποδοχέων του PDGF σε μόςχευμα ΕΘΑ (μεγέθυνση 400x).

χείς-γλυκοπρωτεΐνες, που περιλαμβάνουν ένα εξωκυττάριο τμήμα το οποίο συνδέεται με τον ΑΠ και ένα ενδοκυττάριο τμήμα το οποίο μεταφέρει το μήνυμα της σύνθεσης του ΑΠ ενδοκυττάρια¹⁰.

Οι δύο κυρίως εμπλεκόμενες ομάδες ΑΠ στην αθηρωματική διαδικασία και στη διαδικασία υπερπλασίας του μέσου χιτώνα, είναι η ομάδα του αυξητικού παράγοντα του παραγόμενου από τα αιμοπετάλια (PDGF) και η ομάδα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGF). Ο PDGF περιγράφηκε αρχικά σαν ένα συστατικό των α-κυστιδίων των αιμοπεταλίων με δράση στην ενεργοποίηση της υπερτροφίας και υπερπλασίας των αγγειακών κυττάρων και των ινοβλαστών¹¹. Ο ενεργός ΑΠ είναι ένα ομο- ή ετεροδιμερές πεπτιδίο με μοριακό βάρος 30 Kd αποτελούμενο από Α ή Β αλυσίδες, οι οποίες έχουν 60% πεπτιδική ομολογία. Οι αλυσίδες αυτοί συντίθενται υπό μορφή μεγαλύτερου μοριακού βάρους μακρομορίων, τα οποία υφίστανται πρωτεολυτική διάσπαση. Απαντώνται και οι τρεις συνδυασμοί - AA, AB, BB. Υπάρχουν δύο (α και β, 170 Kd και 180 Kd, αντίστοιχα) υποδοχείς για τον PDGF, οι οποίοι έχουν παρόμοια δομή. Τα εξωκυττάρια τμήματα των δύο υποδοχέων του PDGF έχουν 30% πεπτιδική ομολογία. Ο α-υποδοχέας συνδέεται με όλους (AA, AB, και BB) τους PDGF, ενώ ο β-υποδοχέας κυρίως με τον BB-PDGF και ασθενώς με τον AB-PDGF¹².

Οι υποδοχείς για τον PDGF βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στους ινοβλάστες και στα αγγειακά μυοκύτταρα. Η απελευθέρωση του PDGF από τα αιμοπετάλια κατά τη διαδικασία μετατροπής του πλάσματος σε ορό ή η απευθείας επίδραση του PDGF, έχει εμπλακεί ευθέως στην υπερπλασία των αγγειακών μυοκυττάρων κατά την

εξέλιξη της αθηρογένεσης⁵.

Οι PDGF α και β αλυσίδες παράγονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα 4 ώρες μετά το ενδοθηλιακό τραύμα και φαίνεται πως η PDGF-β αλυσίδα υπερπαράγεται σε σχέση με την α-άλυσίδα. Οι υποδοχείς για τον PDGF αρχίζουν να παράγονται συγχρόνως με τον αυξητικό παράγοντα, δηλαδή 4 ώρες περίπου μετά το ενδοθηλιακό τραύμα¹³.

Ο PDGF έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη βλαβών κατά τη διαβητική μικρο- και μακροαγγειοπάθεια¹⁴, την επανενδοθηλιοποίηση του στεφανιαίου τοιχώματος μετά από PTCA¹⁵, ενώ η χορήγηση στατινών (πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη) κορτικοστεροειδών, αναστολέων MEA ή μαγνησίου ασκούν ευεργετική επίδραση μειώνοντας την τοπική έκλυση του PDGF στο αγγειακό τοίχωμα¹⁰.

Επίσης, ο PDGF προκαλεί αύξηση της παραπλευρης κυκλοφορίας, διάνοιξη νέων τριχοειδών, διάνοιξη των προτριχοειδών σφιγκτήρων in vivo και ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς σχηματισμό κυλινδρικών/σωληνοειδών σχηματισμών in vitro¹⁶.

Η ανοσοϊστοχημική τεχνική που εφαρμόσαμε, ενώ έχει εμφανή μειονεκτήματα στην ποσοτική εκτίμηση των υποδοχέων του PDGF, επιτρέπει όμως την άμεση εντόπιση της παρουσίας των PDGF-Rs, ενώ παράλληλα διατηρείται η ακεραιότητα του αγγειακού τοιχώματος. Η αυξημένη έκφραση των PDGF-Rs στα μοσχεύματα της ΜΣΦ σε σύγκριση με αυτά της ΕΘΑ είναι δυνατόν να εκτιμηθεί για τις εκσεσημασμένες διαφορές στην ανάπτυξη διηθητικών αλλοιώσεων μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών μοσχευμάτων.

Η διάταση των μοσχευμάτων δεν προκάλεσε

σημαντική διαφορά στην εντόπιση των υποδοχέων είτε στα φλεβικά είτε στα αρτηριακά μοσχεύματα.

Αντίθετα, πειραματική μελέτη που αφορούσε στον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (bFGF) έδειξε ότι αυτός ήταν σημαντικά αυξημένος ανά μονάδα επιφανείας μοσχεύματος ΜΣΦ σε σύγκριση με το μόσχευμα της ΕΘΑ πριν, αλλά και μετά την υδραυλική διάταση¹⁷.

Ο PDGF, ενοχοποιητικός παράγοντας για την αθηρογένεση και τη διαδικασία υπερπλασίας των παρακαμπτήριων μοσχευμάτων, ιδιαίτερα των φλεβικών, συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο ερευνητικών μελετών. Σημαντικές μελέτες καταδεικνύουν ολοένα και περισσότερο το ρόλο που διαδραματίζει ο PDGF διεγείροντας τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα με επακόλουθη έκκριση του ναλουρονικού οξέος και την εξελισσόμενη αθηρογένεση^{18,19}.

Η ανεύρεση των αυξημένων υποδοχέων του PDGF στα φλεβικά μοσχεύματα συνηγορεί για τη μειωμένη βατότητά τους και δημιουργεί τις ερευνητικές προκλήσεις για θεραπευτικές παρεμβάσεις στο μέλλον. Το μόσχευμα της ΕΘΑ, “άνοσο” σχεδόν στην αθηρογένεση, παραμένει το μόσχευμα εκλογής.

ABSTRACT

Ramos KS, Koullias GJ, Ramos ChK, Hatzibougias JD. Increased expression of Platelet-Derived Growth Factor Receptors (PDGF-Rs) in saphenous veins as compared to internal mammary arteries in humans. *Hell Jattr* 2005, 71: 59-63.

Smooth muscle cell proliferation in venous aortocoronary bypass grafts seems to be a main cause of occlusion between 1 and 12 months after operation. The above process which is thought to be triggered and stimulated by Growth Factors - mainly Platelet Derived Growth Factor (PDGF) and its receptor PDGF-R, involves muscle cell proliferation (phase I), migration (phase II) and finally intimal proliferation (phase III), and is much more pronounced in venous than in arterial conduits. It is highly possible that, this difference is related to a different expression of PDGF receptors and/or a different efficiency of the signal transduction mechanism mediated by this receptor in the smooth muscle cells of these vessels. In the present study, PDGF-Receptors were detected immunohistochemically, in tissue sections of saphenous vein and internal mammary artery grafts before and after the experimental

dilatation. Tissue samples from venous and arterial aortocoronary bypass grafts of 20 patients who underwent coronary revascularization operations were taken into account in the present study. After graft harvest, a 2 mm long portion at the distal end of the graft was collected and preserved in neutral formalin. Afterwards, a 0,8 cm portion of the graft from the same site was cut, ligated and subjected to a pressure of 100 mmHg for 15 min. Four paraffin-embedded tissue sections (excluding positive and negative controls) of the venous and arterial samples (before and after dilatation) for each patient were collected and subjected to an indirect immunoperoxidase localization technique for PDGF-Receptors with an anti-PDGF-R monoclonal antibody (PDGF-R [Ab-2] Oncogene Science, working dilution 1:30). As regards the intensity and localization of the staining, the results were estimated by two separate pathologists and the derived results were statistically analyzed by χ^2 test. Immunoreactive PDGF-Rs were detected in the endothelium and in the media of the vascular samples. Before and after dilatation, no significant differences were observed neither between the arterial nor between the venous samples. However, when arterial vs. venous comparison was attempted, statistically significant increase of PDGF-R incidence (internal mammary artery PDGF-R (+) 7/20 vs saphenous vein PDGF-R (+) 16/20 $p < 0,0025$) and intensity ($p < 0,04$) of PDGF-R staining was observed in the tunica media in favor of the veins. The immunohistochemical technique employed, while having obvious disadvantages in the quantitative assessment of PDGF-Rs allows for the direct visualization of the PDGF-R presence while the vessel wall structure is preserved. PDGF has been shown to induce smooth muscle cell migration in cell culture. Although more graft specimens need to be examined, the increase of PDGF-Rs in the media of saphenous veins as compared to the internal mammary artery shown in this study, may account for the marked differences in the development of proliferative changes between arterial and venous conduits.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ράμμος ΚΣ, Κούλλιας ΓΙ, Χατζημπούγιας ΙΔ. Ιστολογικές αλλοιώσεις του αγγειακού τοιχώματος των παρακαμπτήριων μοσχευμάτων. Στο: Ράμμος ΚΣ, Κούλλιας ΓΙ, εκδ. “Ο ρόλος του ενδοθηλίου στη στεφανιαία νόσο. Η σημασία του στη χειρουργική επαναμιάτωση του μυοκαρδίου”. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός Οίκος “Φιλώτας”. 1997, 15: 205-19.

2. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5-12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89: 248-58.
3. Sighn R, Beg R, Kay EB. Physiological adaptability: the secret of success of the internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1986, 41: 247-50.
4. Van Son JA, Smedts F, DeWilde PC, et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1993, 55: 106-13.
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *New Engl J Med* 1986, 314: 488-500.
6. McNeil PL, Muthukrishnan L, Walder E, D' Amore PA. Growth factors are released by mechanically wounded endothelial cells. *J Cell Biol* 1989, 109: 811-22.
7. Ράμμος ΚΣ, Κούλλιας ΓΙ, Χατζημπούγιας ΙΔ, Πρατσίνης ΧΙ, Παναγόπουλος ΦΓ. Ανοσολογική εντόπιση των υποδοχέων για το βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών στα μοσχεύματα της έσω θωρακικής αρτηρίας και της μείζονος σαφηνούς φλέβας. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1997, 38: 185-91.
8. Rammos KS, Koullias GJ. Immunolocalization of Basic Fibroblast Growth Factor Receptors in internal thoracic artery and saphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 113: 1111 -2.
9. Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Roth M, Block LH. Platelet-derived growth factor stimulates the secretion of hyaluronic acid by proliferating human vascular smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 9881-5.
10. Ράμμος ΚΣ, Κούλλιας ΓΙ. Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων στο ενδοθήλιο. Στο: Ράμμος ΚΣ, Κούλλιας ΓΙ, Εκδότες. "Ο ρόλος του ενδοθηλίου στη στεφανιαία νόσο. Η σημασία του στη χειρουργική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου". Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός Οίκος "Φιλώτας". 1997, 3: 25-33.
11. Holdin CH, Westermarck B. Growth Factors as transforming proteins. *Eur J Biochem* 1989, 184: 487-96.
12. Deuel TF. Polypeptide Growth Factors. Role in normal and abnormal cell growth. *Annu Rev Cell Biol* 1987, 3: 443-92.
13. Lindner V. Expression of PDGF ligands and receptors by rat aortic endothelium in vivo. *Pathobiology* 1995, 63: 257-64.
14. Kobayashi S, Kimura I, Kimura M. Diabetic state modified macrophages in GK rat release PDGF-BB for tube formation of endothelial cells in rat aorta. *Immunopharmacology* 1996, 35: 171-80.
15. Ueda M, Becker AE, Kasayuki N, et al. In situ detection of PDGF and B-chain mRNA in human coronary arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Pathol* 1996, 149: 831-43.
16. Negre-Aminou P, van Vliet AK. Inhibition of proliferation of smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors: comparison with other human cell types. *Biochem - Biophys Acta* 1997, 1345: 259-68.
17. Nguyen HC, Grossi EA, Le Bouillier M III, Steinberg BM, et al. Mammary artery versus saphenous vein grafts: assessment of basic fibroblast growth factor receptors. *Ann Thorac Surg* 1994, 58: 301-11.
18. Papakonstantinou E, Roth M, Block LH, Mirtsou-Fidani V, Argiriadis P, Karakioulakis G. The differential distribution of hyaluronic acid in the layers of human atheromatic aortas is associated with vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Atherosclerosis*, 1998, 138: 79-89.
19. Papakonstantinou E, Roth M, Mora M, Mirtsou-Fidani V, Rammos K, Karakioulakis G. Hyaluronic acid is involved in atherogenesis. Presented in the Aortic Symposium VI, New York, April 30-May 1, 1998.

Αλληλογραφία:

Κ. Στ. Ράμμος
Καρόλου Ντηλ 29
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Κ. St. Rammos
29, Charles Diehl
546 23 Thessaloniki
Greece

Η χρήση του διαλύματος τετρακαΐνης – αδρεναλίνης, στην π्लाστική ρινικού διαφράγματος

Ε. Δρίβας, Β. Λαχανάς, Α. Μπιζάκη, Δ.Ε. Κυρμιζάκης, Ι. Μπιζάκης

Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη

Περίληψη. Ο σκοπός αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα του διαλύματος τετρακαΐνης/αδρεναλίνης και να το συγκρίνει με την κοκαΐνη, ως τοπικό αναισθητικό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλαστική ρινικού διαφράγματος (ρ.δ.). Από τον Ιανουάριο του 2001 έως τον Δεκέμβριο του 2002, 220 ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλαστική ρ.δ. υπό τοπική αναισθησία. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν τυχαία στις ομάδες Α και Β, όπου χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα η κοκαΐνη και το διάλυμα τετρακαΐνης/αδρεναλίνης. Για την αξιολόγηση

της σοβαρότητας του πόνου, κατά τη διάρκεια της επέμβασης, χρησιμοποιήθηκε μια οπτική αναλογική κλίμακα. Οι ασθενείς της ομάδας Β εμφάνισαν, στατιστικώς σημαντικά, χαμηλότερο βαθμό πόνου, από ό,τι οι ασθενείς της ομάδας Α. Πιστεύουμε, ότι το διάλυμα τετρακαΐνης/αδρεναλίνης είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές αναισθητικό για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε πλαστική ρινικού διαφράγματος υπό τοπική αναισθησία.

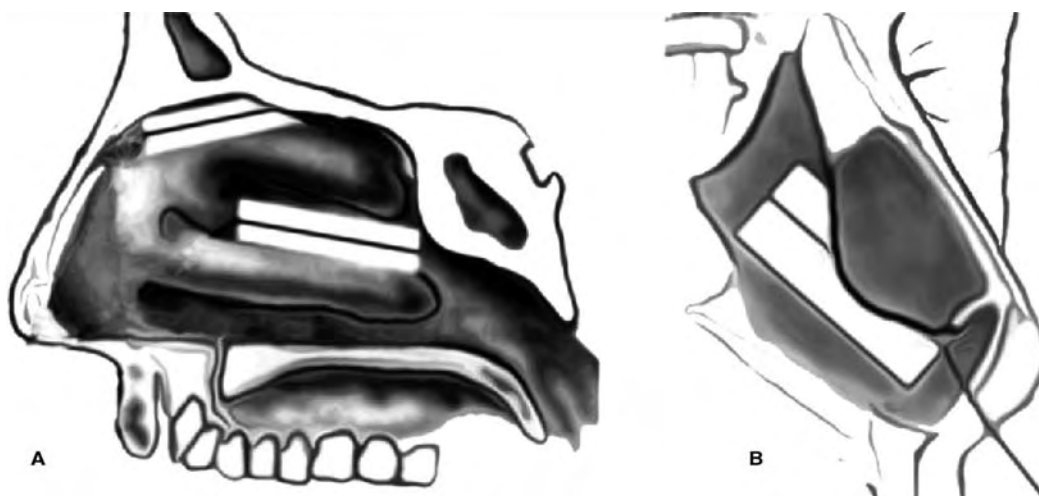
Ελλην Ιατρ 2005, 71: 64-68.

Η τοπική αναισθησία εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε αρκετές περιπτώσεις χειρουργικής αποκατάστασης της ρινός και του διαφράγματος. Τα πλεονεκτήματα της τοπικής αναισθησίας είναι η απελευθέρωση του χώρου της χειρουργικής αίθουσας από τη συσκευή, που είναι απαραίτητη για τη γενική αναισθησία και η μειωμένη αιμορραγία, η οποία καθιστά ευκολότερο το χειρισμό των ιστών. Απαραίτητες προϋποθέσεις, όμως, για την επιλογή της τοπικής αναισθησίας είναι: Η καλή ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς, η επαρκής προνάρκωση, η δυνατότητα να εφαρμοστεί πλήρως η τοπική αναισθησία, η διάρκεια της επέμβασης να είναι κάτω από 90 λεπτά, καθώς και η δυνατότητα προφορικής επικοινωνίας του ασθενούς με τον χειρουργό^{1,2}.

Η κοκαΐνη, ως τοπικό αναισθητικό, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Koller και Freud στην Οφθαλμολογία (1884) και ακολούθως πολύ σύντομα στη ρινολογία. Παρά τις τοξικές της

παρενέργειες, πολλοί χειρουργοί προτιμούν την κοκαΐνη σε σχέση με τα σύγχρονα αναισθητικά. Η μέγιστη δόση κοκαΐνης για ενδορρινική χρήση θεωρείται ότι είναι τα 200-300 mg. Όμως, η καθημερινή χρήση της κοκαΐνης έχει επικριθεί εξαιτίας του υψηλού κόστους, της πιθανότητας να γίνει κατάχρηση, των παρενεργειών, και των περιορισμών στη διαθεσιμότητά της. Για τους λόγους αυτούς είναι πιο επιθυμητά τα εναλλακτικά τοπικά αναισθητικά για ενδορρινικές επεμβάσεις³⁻⁵.

Η τετρακαΐνη ήταν ένα συχνά χρησιμοποιούμενο τοπικό αναισθητικό στο παρελθόν. Είναι ένα πολύ ισχυρό και αποτελεσματικό τοπικό αναισθητικό, ειδικά σε εν τω βάθει δομές του βλεννογόνου, παρέχοντας μακράς διάρκειας αναισθησία. Ο συνδυασμός τετρακαΐνης με αδρεναλίνη (ADR) θα μπορούσε να είναι ένα επαρκές μίγμα για τοπική αναισθησία και αγγειοσύσπαση^{6,7}. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να συγκρίνει το αναισθητικό αποτέλεσμα της κοκαΐνης με εκείνο της τετρα-



Εικ. 1. Ο πρώτος Μ.Β.Σ. ή νευροχειρουργικός σπόγγος εισάγεται κάτω από την οροφή της μύτης και αναισθητοποιεί τους κλάδους του πρόσθιου ηθμοειδούς νεύρου, και ο δεύτερος Μ.Β.Σ. ή νευροχειρουργικός σπόγγος περνάει από το μέσο της κάτω κόγχης, ώστε να φτάσει το οπίσθιο τέρμα της μέσης κόγχης στην περιοχή της σφηνοϋπερώιου γαγγλίου. Στους ασθενείς της ομάδας Β εφαρμόζεται κι ένας τρίτος σπόγγος στην επιφάνεια του βλεννογόνου του ρινικού διαφράγματος.

καΐνης/ADR κατά τη διάρκεια επέμβασης ρινικού διαφράγματος.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη στο διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2001 έως τον Δεκέμβριο του 2002 στο Τμήμα μας (Τμήμα Ωτορινολαρυγγολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιατρικής Σχολής) σε ασθενείς με ανωμαλίες του ρινικού διαφράγματος, που υποβλήθηκαν σε πλαστική ρ.δ. υπό τοπική αναισθησία. Οι ασθενείς, που ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά, υπνωτικά ή αγχολυτικά φάρμακα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη μας, ενώ περιελήφθησαν ασθενείς με μεγάλες σκολιώσεις του ρινικού διαφράγματος, με ιστορικό καρδιολογικών νοσημάτων (αρρυθμίες κ.τ.λ.), καθώς και επανεγχειρήσεις. Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν από ειδικευμένους χειρουργούς με την ίδια τεχνική. Οι ασθενείς χωρίστηκαν, τυχαία, σε δύο ομάδες: Ομάδα Α όπου χρησιμοποιήθηκε ποσότητα κοκαΐνης 200 mg σε μορφή νιφάδων (σκόνη) και ομάδα Β όπου χρησιμοποιήθηκε το διάλυμα τετρακαΐνης / ADR.

Στην ομάδα Α, για τοπική αναισθησία, χρησιμοποιήθηκαν δύο μεταλλικοί βαμβακοφόροι στειλεοί (Μ.Β.Σ.) εμποτισμένοι με κοκαΐνη σε κάθε ρινική κοιλότητα. Η συνολική δόση κοκαΐνης ήταν 200 mg. Σε ασθενείς της ομάδας Β χρησιμοποιήθηκαν τρεις νευροχειρουργικοί σπόγγοι (60 mm x 8mm) εμβαπτισμένοι στο διάλυμα τετρακαΐνης/ADR (5 ml) σε κάθε ρουθούνι. Το διάλυμα τετρακαΐνης/ADR προετοιμαζόταν αμέσως πριν από την επέμβαση αναμιγνύοντας 5 ml τετρακαΐνης 2% και 1 ml ADR 1:1000 και αφαιρώντας 1 ml από το μίγμα. Η συνολική δόση τετρακαΐνης ήταν 83 mg.

Ο πρώτος Μ.Β.Σ. ή νευροχειρουργικός σπόγγος εισαγόταν κάτω από την οροφή της μύτης, αναισθησιάζοντας τους κλάδους του πρόσθιου ηθμοειδούς νεύρου και ο δεύτε-

ρος Μ.Β.Σ. ή νευροχειρουργικός σπόγγος περνούσε από την μεσότητα της κάτω κόγχης, ώστε να φτάσει πλησίον του οπίσθιου άκρου της μέσης κόγχης στην περιοχή του σφηνοϋπερώιου γαγγλίου. Στους ασθενείς της ομάδας Β εφαρμόζαμε και ένα τρίτο σπόγγο στην επιφάνεια του βλεννογόνου του ρινικού διαφράγματος (Εικ. 1). Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τα επιθέματα που εμβαπτίστηκαν στο διάλυμα τετρακαΐνης/ADR στύβονταν επιμελώς πριν από την εισαγωγή τους στη μύτη.

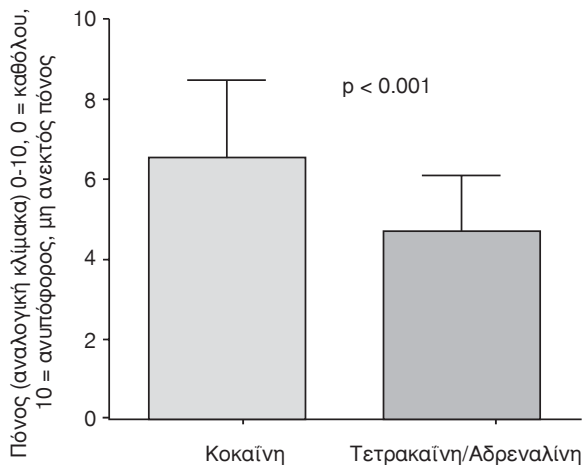
Η προνάρκωση ήταν κοινή σε όλους τους ασθενείς και περιελάμβανε: α) Pethidine Hydrochloride ενδομυϊκά 50 mg β) Diazepam 5 mg per os γ) Phenobarbital 100 mg per os δ) Hydroxyzine 25 mg per os ε) Omeprazole 20 mg per os.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης παρακολουθούσαμε τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση και τον κορεσμό του οξυγόνου σε όλους τους ασθενείς. Χρησιμοποιούσαμε μια βελόνα των 25 gauge για την διήθηση 2 ml υδροχλωρικής ξυλοκαΐνης (2%) με αδρεναλίνη (1:100.000) και στις δύο πλευρές του ουραίου άκρου του τετραπλευρου χόνδρου κάτωθεν από το βλεννογονοπεριχόνδριο και όχι σε άλλο σημείο του ρινικού διαφράγματος στο βλεννογονοπεριχόνδριο, ώστε να διευκολυνθεί η αποκόλλησή του.

Η διάρκεια της διαδικασίας και οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης καταχωρήθηκαν σε μια βάση δεδομένων. Στο τέλος της επέμβασης ζητούσαμε από τους ασθενείς να εκτιμήσουν τη σοβαρότητα του πόνου τους κατά τη διάρκεια

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Καθόλου πόνος						Ανυπόφορος μη ανεκτός πόνος				

Εικ. 2. Κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (0-10, 0=καθόλου πόνος, 10=ανυπόφορος, μη ανεκτός πόνος).



Εικ. 3. Οι ασθενείς της ομάδας Β (τετρακαΐνη/ΑΔΡ) έδειξαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση του πόνου (unpaired t-test $p < 0.001$) απ' ό,τι οι ασθενείς της ομάδας Α (κοκαΐνη).

της επέμβασης, με μια ορατή αναλογική κλίμακα (0-10, 0=καθόλου πόνος, 10=ανυπόφορος, μη ανεκτός πόνος) (Εικ. 2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η σειρά μας αποτελείται από 220 ασθενείς, 54 γυναίκες και 166 άνδρες, ηλικίας μεταξύ 18 και 65 ετών (μέση ηλικία 36). Η κοκαΐνη (200 mg) χρησιμοποιήθηκε ως τοπικό αναισθητικό σε 110 ασθενείς και η τετρακαΐνη/ΑΔΡ στους λοιπούς 110. Η διάρκεια της επέμβασης δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων και ήταν από 40 έως 70 λεπτά. Τα αποτελέσματα της κλίμακας αξιολόγησης του πόνου των ασθενών της ομάδας Α, όπου χρησιμοποιήθηκε κοκαΐνη ήταν: 2 (1,8%) με 10, 19 (17,2%) με 9, 20 (18,1%) με 8, 20 (18,1%) με 7, 10 (9%) με 6, 21 (19%) με 5, 11 (10%) με 4, 7 (6,3%) με 3 ενώ της ομάδας Β, όπου χρησιμοποιήθηκε διάλυμα τετρακαΐνης/αδρεναλίνης, ήταν: 10 (9%) με 7, 15 (13,6%) με 6, 55 (50%) με 5, 20 (18,1%) με 3, 10 (9%) με 2. Το μέσο αποτέλεσμα στην αναλογική κλίμακα ήταν $6,6 \pm 2,2$ ($X \pm SD$) στους ασθενείς της ομάδας Α (κοκαΐνη) και $4,7 \pm 1,4$ ($X \pm SD$) στους ασθενείς της ομάδας Β (τετρακαΐνη/ΑΔΡ) αντίστοιχα. Οι ασθενείς της ομάδας Β (τετρακαΐνη/ΑΔΡ) έδειξαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση του πόνου (unpaired t-test $p < 0.001$) απ' ό,τι οι ασθενείς της ομάδας Α (κοκαΐνη) (Εικ. 3).

Στους ασθενείς της ομάδας Α (κοκαΐνη 200 mg) καταγράφηκαν παρενέργειες από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και το Καρδιαγγειακό, πιθανό-

νόν ως αποτέλεσμα του τοπικού αναισθητικού που προκάλεσε τοξικότητα σε 19 ασθενείς (17,3%). Αναλυτικότερα, 13 ασθενείς παρουσίασαν ταχυκαρδία, η οποία υποχώρησε εντός ολίγων λεπτών χωρίς αγωγή, 4 αρτηριακή υπέρταση και τους χορηγήθηκε καπτοπρίλη, και δύο διέγερση και χρειάστηκε ολιγόλεπτη αναμονή. Στους ασθενείς της ομάδας Β (τετρακαΐνη/ΑΔΡ) δεν εμφανίστηκαν τέτοια περιστατικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ωτορινολαρυγγολόγοι και οι πλαστικοί χειρουργοί του προσώπου βασίζονται στα τοπικά αναισθητικά για την πραγματοποίηση πολλών ενδορρινικών επεμβάσεων.

Για πολλά χρόνια, η κοκαΐνη ήταν το τοπικό αναισθητικό επιλογής για ενδορρινικές επεμβάσεις, αλλά το αυξημένο κόστος της, η μειωμένη διαθεσιμότητα, η τοξικότητα και η πιθανότητα εθισμού αποκάλυψαν την ανάγκη για εναλλακτικά τοπικά αναισθητικά^{5,8,9}.

Η τετρακαΐνη χρησιμοποιείται συχνότερα στην επισκληρίδιο αναισθησία, αλλά είναι επίσης κατάλληλη και για διείσδυση, αποκλεισμό του περιφερικού νεύρου, και τοπική αναισθησία στον προσβάσιμο βλεννογόνο^{6,10}. Οι Adriani και Campbell, το 1956, ανέφεραν θανατηφόρα περιστατικά μετά την τοπική εφαρμογή τοπικού αναισθητικού στον βλεννογόνο¹. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις ενέπλεκαν την τετρακαΐνη. Οι Campbell και Adriani, το 1958, και οι Astrom & Persson, το 1961, ανέφεραν, ότι η τετρακαΐνη, όταν εφαρμόζεται στον βλεννογόνο του φάρυγγα και της τραχείας, απορροφάται σε τέτοιο ποσοστό ώστε τα επίπεδά της στο αίμα είναι συγκρίσιμα με εκείνα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση^{3,4}. Ως αποτέλεσμα αυτών των αναφορών, η χρήση της τετρακαΐνης ως τοπικό αναισθητικό έπεσε σε δυσμένεια και η κοκαΐνη συνέχισε να συνιστάται ως ο τοπικός παράγοντας για ρινική αναισθησία¹¹.

Στο τμήμα μας τα περισσότερα περιστατικά με ανωμαλίες (παραμορφώσεις) του ρινικού διαφράγματος χειρουργούνταν υπό τοπική αναισθησία με νιφάδες κοκαΐνης των 200 mg. Πολλοί ασθενείς ανέφεραν κάποιο βαθμό πόνου. Σε κάποιους από αυτούς, κατά τη διάρκεια της επέμβασης, εμφανίστηκαν οι παρενέργειες της κοκαΐνης, όπου χρειάστηκε μεγαλύτερης διάρκειας αναισθησία, ενώ δύο αισθάνθηκαν άβολα με μέτριο προς σο-

βαρό πόνο και ζήτησαν τη διακοπή της επέμβασης.

Ως αποτέλεσμα της προηγούμενης εμπειρίας μας και βασιζόμενοι στις δημοσιεύσεις του Stammberger για τη χρήση της τετρακαΐνης στην ενδοσκοπική χειρουργική της μύτης¹², αποφασίσαμε να συγκρίνουμε το αναισθητικό αποτέλεσμα της τετρακαΐνης 2%/ADR με εκείνο της κοκαΐνης 200 mg κατά τη χειρουργική επέμβαση του ρινικού διαφράγματος.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ήταν εντυπωσιακά, παρουσιάζοντας την ανωτερότητα της τετρακαΐνης 2%/ADR σε σύγκριση με την κοκαΐνη ως τοπικά αναισθητικά στις χειρουργικές επεμβάσεις του ρινικού διαφράγματος και ιδιαίτερα επιθυμητή στις περιπτώσεις εκείνες που απαιτούνταν μεγαλύτερη διάρκεια αναισθησίας.

Στους ασθενείς της ομάδας Β (τετρακαΐνη 2%/ADR) δε συνέβησαν επιπλοκές από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ή το Καρδιαγγειακό ως αποτέλεσμα της προκαλούμενης από τοπική αναισθησία τοξικότητας, ενώ οι ασθενείς της ομάδας Α (κοκαΐνη) είχαμε 19 τέτοια περιστατικά. Πιστεύουμε ότι η δόση που δεν ξεπερνούσε τα 100 mg στο μέγιστο, καθώς επίσης και η προσθήκη αδρεναλίνης ήταν ο λόγος, που δεν είχαμε επιπλοκές από τη χρήση της τετρακαΐνης. Η τετρακαΐνη μπορεί εύκολα να προετοιμαστεί στο φαρμακείο του νοσοκομείου, καθώς δεν υπάρχουν περιορισμοί στη διάθεσή της, όπως συμβαίνει με την κοκαΐνη. Θα πρέπει να τονιστεί, ότι υπάρχει ασυμβατότητα μεταξύ της τετρακαΐνης και του φωτός, έτσι θα πρέπει να φυλάσσεται κλειστή, σε σκοτεινό χώρο σε θερμοκρασίες μεταξύ 2-8° C⁷.

Η τετρακαΐνη έχει μεγαλύτερη λανθάνουσα περίοδο από ότι άλλα τοπικά αναισθητικά. Έτσι, ο χειρουργός θα πρέπει να περιμένει για λίγο, περίπου 10 λεπτά, πριν αρχίσει την επέμβαση⁶. Επιπλέον, οι νευροχειρουργικοί σπόγγοι με τετρακαΐνη/ADR σε σύγκριση με νιφάδες κοκαΐνης, έχουν το πλεονέκτημα ότι μένουν στη θέση τους για περισσότερο από 10 λεπτά κατά τα πρώτα στάδια της επέμβασης (διατομές - πρόσθια τούνελ), εξασφαλίζοντας καλύτερη αναισθησία και αποσυμφόρηση.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός τετρακαΐνης/ADR συστήνεται για τις χειρουργικές επεμβάσεις στο ρινικό διάφραγμα, καθώς παρέχει καλύτερη αναισθησία από την κοκαΐνη, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες από το Κεντρικό Νευρικό και το Καρ-

διαγγειακό Σύστημα, εφόσον δε ξεπεραστεί η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση των 100 mg.

ABSTRACT

Drivas E, Lachanas V, Bizani A, Kyrmizakis DE, Bizakis I. The use of tetracaine/adr^r solution in the nasal septum surgery. Hell Iatr 2005, 71: 64-68.

The aim of this prospective study was to evaluate the efficacy of cocaine compared to tetracaine with adrenaline solution, as a local anaesthetic for patients undergoing septoplasty. From January 2001 to December 2002, 220 patients underwent septoplasty under local anaesthesia. Patients were randomly classified in group A and group B, where cocaine and the solution of tetracaine/adrenaline were used respectively. A visual analogue scale was used to evaluate the severity of their pain during the procedure. The patients of group B showed a statistically significant lower pain score, than patients of group A. We believe that the solution of tetracaine/adrenaline is an effective and safe anaesthetic for patients undergoing septoplasty under local anaesthesia.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Adriani J, Campbell D.* Fatalities following topical application of local anaesthetics to mucous membranes; 1956, 162: 1527-30.
2. *Huizing EH, de Groot J.A.M.* Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart: Thieme 2003, 3: 112-3.
3. *Astrom A, Persson NH.* The toxicity of some local anaesthetics after application on different mucous membranes and its relation to anaesthetic action on the nasal mucosa of the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther*; 1961, 132: 87-90.
4. *Campbell D, Adriani J.* Absorption of local anaesthetics. *J Am Med Assoc* 1958, 18; 168(7): 873-7.
5. *Chiu YC, Brecht K, DasGupta DS, Mhoon E.* Myocardial infarction with topical cocaine anaesthesia for nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986, 112(9): 988-90.
6. *Covino BG.* Pharmacology of local anaesthetic agents. Review. *Ration Drug Ther*; 1987, 21(8): 1-9.
7. *European Directorate for the quality of medicines.* European Pharmacopoeia Commission. Tetracaine hydrochloride. Safety data sheet; <http://crs.pheur.org/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?msds=T0500000>.
8. *Fairbanks DN, Fairbanks GR.* Cocaine uses and abuses. *Ann Plast Surg* 1983, 10(6): 452-7.

9. *Grinspoon L, Bakalar JB.* Coca and cocaine as medicines: an historical review. *J Ethnopharmacol* 1981, 3(2-3): 149-59.
10. *Hinderer KH.* Fundamentals of anatomy and surgery of the nose. Birmingham, Ala., Aesculapius Pub. Co. Chapter 1971, 22; 104-8.
11. *Noorily AD, Noorily SH, Otto RA.* Intranasal anaesthetic effects of lidocaine and tetracaine compared. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 113(4): 370-4.
12. *Stammerberger H.* Endoscopic endonasal surgery—concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 1986, 94(2):147-56.

Αλληλογραφία:

Ι.Γ. Μπιζάκης
Παν/κό Νοσ/μείο Ηρακλείου
ΩΡΛ Κλινική 1352
711 10, Ηράκλειο, Κρήτη

Corresponding author:

J.D. Bizakis
Department of Otolaryngology
University Hospital of Heraklio
P.O. Box 1352
711 10, Hraklio, Crete
Greece

Θέσεις και απόψεις φοιτητών Ιατρικής για την ευθανασία

Θ. Δαρδαβέσης, Ν. Μοσχόπουλος, Β. Ζάκη, Α. Τσολάκη, Μ. Κυρίτση

Εργαστήριο Υγιεινής, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή και η αξιολόγηση θέσεων και απόψεων φοιτητών Ιατρικής για την ευθανασία. Ομάδα εργασίας διένειμε 700 ανώνυμα επιδημιολογικά δελτία σε δείγμα φοιτητών Ιατρικής του Α.Π.Θ. Τα δελτία περιλάμβαναν τα στοιχεία, φύλο και εξάμηνο σπουδών φοίτησης, καθώς και 6 ερωτήσεις με δυνατότητα επιλογής μιας ή περισσοτέρων από σειρά προκαθορισμένων απαντήσεων. Συγκεντρώθηκαν 499 έγκυρα δελτία, τα οποία συμπληρώθηκαν από 264 (52,9%) άντρες και 235 (47,1%) γυναίκες. Τα αποτελέσματα, τα οποία έτυχαν στατιστικής επεξεργασίας κατά φύλο και κατά εξάμηνο φοίτησης με το τεστ χ^2 , έδειξαν: α) Δηλώθηκαν ως οι κυριότερες αιτίες, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν έναν ασθενή σε αναζήτηση ευθανασίας, οι αφόρητοι πόνοι (53,1%) και η απώλεια της αξιοπρέπειας (25,1%). β) Το 72,3% των φοιτητών θεωρεί, ότι η ευθανασία δε συμβαδίζει με το θρησκευτικό τους

συναίσθημα και το 63,5%, ότι η επίσπευση του θανάτου ενός πάσχοντος από ανίατη νόσο με παρέμβαση ιατρού, δεν είναι ηθικά αποδεκτή. γ) 135 (27,1%) δήλωσαν, ότι είναι υπέρ της ευθανασίας υπό προϋποθέσεις, κυρίως σε περιπτώσεις ασθενών τελικού σταδίου ανιάτης νόσου και αντιμετώπισης αφόρητων πόνων. Συνεκτιμώντας το γεγονός, ότι ορισμένες χώρες νομιμοποίησαν την ευθανασία, συμπεραίνεται η ανάγκη επισταμένης μελέτης και ανάπτυξης προβληματικής επί του θέματος στα πλαίσια των βασικών αρχών της ιατρικής ηθικής και δεοντολογίας, της προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και του σεβασμού της αξιοπρέπειας του ατόμου. Κρίνεται σκόπιμο η συγκεκριμένη διαδικασία να ενεργοποιηθεί και σε επίπεδο προπτυχιακής ιατρικής εκπαίδευσης, ώστε οι νέοι ιατροί να έχουν σαφώς διαμορφωμένη γνώμη επί της ευθανασίας.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 69 - 76.

Η ευθανασία αποτελεί ένα από τα πλέον κρίσιμα και επίκαιρα ζητήματα προβληματισμού και αντιπαράθεσης θέσεων της σύγχρονης βιοηθικής¹.

Οι υποστηρικτές της ευθανασίας τη θεωρούν ως αναφαίρετο δικαίωμα του ανθρώπου. Άλλοι απορροφούν τη συγκεκριμένη άποψη και καταλογίζουν ποινικές ευθύνες στους γιατρούς, οι οποίοι την επιχειρούν. Κάποιες χώρες προχώρησαν στη νομοθετική κατοχύρωση της ευθανασίας υπό ορισμένες προϋποθέσεις, ενώ άλλες αντιμετωπίζουν τις πρωτοβουλίες αυτές με σοβαρό σκεπτικισμό²⁻⁴. Το βέβαιο είναι, ότι κανένα άλλο θέμα δεν έχει αγγίξει τόσο τον πυρήνα της ηθικής, της φιλοσοφικής και της βιολογικής ύπαρξης του ατόμου, όσο η

«διαχείριση» του θανάτου ενός ανιάτως πάσχοντα, ο οποίος βιώνει πόνο και απόγνωση τις τελευταίες ημέρες της ζωής του.

Η προσέγγιση και η αξιολόγηση της ευθανασίας αφορά κατ' εξοχήν στην ιατρική επιστήμη και στους λειτουργούς της υγείας, οι οποίοι όμως πρέπει να διαμορφώσουν θέσεις και απόψεις συνεκτιμώντας τα ιατρικά δεδομένα, με τις θρησκευτικές, φιλοσοφικές, κοινωνιολογικές και νομικές πτυχές του όλου ζητήματος.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα, κρίθηκε σκόπιμο να καταβληθεί προσπάθεια καταγραφής και αξιολόγησης θέσεων και απόψεων φοιτητών Ιατρικής για την ευθανασία, με το σκε-

πικό, ότι ως μέλλοντες ιατροί είναι πολύ πιθανό, να βρεθούν αντιμέτωποι με το συγκεκριμένο οξύ βιοηθικό δίλημμα.

νικά εξάμηνα σπουδών. Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε το test χ^2 κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ομάδα εργασίας, αφού ενημερώθηκε για το σκοπό της έρευνας και την τήρηση κανόνων αντικειμενικής διεξαγωγής της, μοίρασε, κατά τους μήνες Απρίλιο- Ιούνιο 2004, 700 ανώνυμα επιδημιολογικά δελτία σε φοιτητές Ιατρικής του Α.Π.Θ.

Τα δελτία περιλάμβαναν προς συμπλήρωση τα στοιχεία, φύλο, ηλικία και εξάμηνο σπουδών των φοιτητών. Περιλάμβαναν, επίσης, έξι (6) ερωτήσεις, που αφορούσαν σε πτυχές της ευθανασίας και προσέφεραν τη δυνατότητα επιλογής μίας ή περισσότερων από σειρά προκαθορισμένων απαντήσεων (Πίν. 1).

Συμπληρώθηκαν 499 έγκυρα δελτία από 264 (52,9%) φοιτητές και 235 (47,1%) φοιτήτριες. Εξ αυτών οι 269 (53,9%) φοιτούσαν σε προκλινικά και οι 230 (46,1%) σε κλι-

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πλειοψηφία των φοιτητών (53,1%) θεωρεί ότι οι αφόρητοι πόνοι αποτελούν την κυριότερη αιτία, η οποία μπορεί να οδηγήσει έναν ασθενή σε αναζήτηση ευθανασίας ή ιατρικής βοήθειας για αυτοκτονία (Πίν. 2). Τη συγκεκριμένη άποψη την υποστηρίζουν 135 (50,9%) άνδρες και 130 (49,1%) γυναίκες ($p>0,05$), από τους οποίους το 53,6% φοιτά σε προκλινικά και το 46,4% σε κλινικά εξάμηνα σπουδών ($p>0,05$). Ως άλλες αιτίες δηλώθηκαν, κατά σειρά, η απώλεια αξιοπρέπειας (25,1%), η κόπωση για ζωή (8,2%) και ο ανάξιος θάνατος

Πίνακας 1. Ερωτήσεις επιδημιολογικού δελτίου

1. Από τους παρακάτω αναφερόμενους λόγους επισημάνετε μόνο έναν (1) ως τον κυριότερο, κατά τη γνώμη σας, που μπορεί να οδηγήσει έναν ασθενή σε αναζήτηση ευθανασίας ή ιατρικής βοήθειας για αυτοκτονία.

- | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| α. Απώλεια αξιοπρέπειας | <input type="checkbox"/> | δ. Κόπωση για ζωή..... | <input type="checkbox"/> |
| β. Ανάξιος θάνατος..... | <input type="checkbox"/> | ε. Αφόρητοι πόνοι..... | <input type="checkbox"/> |
| γ. Εξάρτηση από άλλους..... | <input type="checkbox"/> | στ. Άλλος λόγος. Ποιος; | |

2. Η ευθανασία συμβαδίζει με το θρησκευτικό σας συναίσθημα;

ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ

3. Εάν ένας ασθενής, που έχει φθάσει στα όρια της ψυχοσωματικής αντοχής του, έχει διαύγεια πνεύματος, καθώς και δυνατότητα κρίσης, δικαιούται να ζητήσει από κάποιον γιατρό ευθανασία ή βοήθεια για να αυτοκτονήσει;

ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ

4. Η επίστευση του θανάτου ενός πάσχοντος από ανίατη νόσο με παρέμβαση ιατρού είναι ηθικά αποδεκτή;

ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ

5. Θα παρείχατε συμβουλές, με άμεσο ή έμμεσο τρόπο, σε κάποιο άτομο για το πώς μπορεί να τερματίσει τη ζωή του;

ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ

6. Είστε υπέρ της ευθανασίας; ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ

– Εάν ΝΑΙ, είστε υπέρ της ευθανασίας σε άτομα που:

- | | |
|---|--------------------------|
| α. Αντιμετωπίζουν αφόρητους πόνους..... | <input type="checkbox"/> |
| β. Είναι στο τελικό στάδιο ανίατης νόσου..... | <input type="checkbox"/> |
| γ. Έχουν κάποια φυσική ανωμαλία..... | <input type="checkbox"/> |
| δ. Παρουσιάζουν ανίατη ψυχιατρική νόσο..... | <input type="checkbox"/> |
| ε. Είναι ιδιαίτερα προχωρημένης ηλικίας..... | <input type="checkbox"/> |
| στ. Άλλη περίπτωση. Ποιά; | |

Πίνακας 2. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση περί της κυριότερης αιτίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει έναν ασθενή σε αναζήτηση ευθανασίας ή ιατρικής βοήθειας για αυτοκτονία, κατά φύλο και κατά εξάμηνα σπουδών

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		αριθμός	%
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%		
Απώλεια αξιοπρέπειας	66	25,0	59	25,1	59	21,9	66	28,7	125	25,1
Ανάξιος θάνατος	20	7,6	14	6,0	19	7,1	15	6,5	34	6,8
Εξάρτηση από άλλους	15	5,7	10	4,3	17	6,3	8	3,5	25	5,0
Κόπωση για ζωή	24	9,1	17	7,2	28	10,4	13	5,7	41	8,2
Αφόρητοι πόνοι	135	51,1	130	55,3	142	52,8	123	53,5	265	53,1
Άλλη αιτία	4	1,5	5	2,1	4	1,5	5	2,1	9	1,8
Σύνολο δείγματος	264	100,0	235	100,0	269	100,0	230	100,0	499	100,0

(6,8%).

Στο ερώτημα εάν συμβαδίζει η ευθανασία με το θρησκευτικό τους συναίσθημα, η πλειοψηφία των ερωτηθέντων (72,3%) απάντησε αρνητικά (Πίν. 3). Η απάντηση αυτή δόθηκε σε ανάλογα ποσοστά τόσο από τους άνδρες, όσο και από τις γυναίκες ($p>0,05$), από τους οποίους οι 196 (54,3%) φοιτούν σε προκλινικά και οι 165 (45,7%) σε κλινικά εξάμηνα σπουδών ($p>0,05$).

Το 60% του δείγματος της έρευνας πιστεύει, ότι ένας ασθενής που έχει φθάσει στα όρια της ψυ-

χοσωματικής του αντοχής και διαθέτει διαύγεια πνεύματος, καθώς και ικανότητα κρίσης, δικαιούται να ζητήσει ευθανασία ή βοήθεια για αυτοκτονία (Πίν. 4). Στο συγκεκριμένο ερώτημα οι αρνητικές απαντήσεις των φοιτητών των προκλινικών εξαμήνων βρίσκονται σε υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με τους φοιτητές των κλινικών εξαμήνων ($p>0,05$), όπως επίσης των ανδρών σε σχέση με τις γυναίκες ($p>0,05$).

Η επίσπευση του θανάτου ενός πάσχοντα από ανίατη νόσο με παρέμβαση ιατρού δε θεωρείται

Πίνακας 3. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Η ευθανασία συμβαδίζει με το θρησκευτικό σας συναίσθημα;», κατά φύλο και κατά εξάμηνα σπουδών

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		αριθμός	%
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%		
ΝΑΙ	49	18,6	40	17,0	45	16,7	44	19,1	89	17,8
ΟΧΙ	182	68,9	179	76,2	196	72,9	165	71,7	361	72,3
Δεν έχω γνώμη	33	12,5	16	6,8	28	10,4	21	9,2	49	9,9
Σύνολο	264	100,0	235	100,0	269	100,0	230	100,0	499	100,0

Πίνακας 4. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Εάν ένας ασθενής, που έχει φθάσει στα όρια της ψυχοσωματικής αντοχής του, έχει διαύγεια πνεύματος, καθώς και δυνατότητα κρίσης, δικαιούται να ζητήσει από κάποιον γιατρό ευθανασία ή βοήθεια να αυτοκτονήσει;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		αριθμός	%
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%		
ΝΑΙ	159	60,2	145	61,7	155	57,6	149	64,8	304	60,9
ΟΧΙ	80	30,3	58	24,7	79	29,4	59	25,7	138	27,7
Δεν έχω γνώμη	24	9,5	32	13,6	35	13,0	22	9,5	57	11,4
Σύνολο	264	100,0	235	100,0	269	100,0	230	100,0	499	100,0

Πίνακας 5. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Η επίσπευση του θανάτου ενός πάσχοντος από ανίατη νόσο με παρέμβαση ιατρού, είναι ηθικά αποδεκτή;», κατά φύλο και κατά εξάμηνα σπουδών

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		αριθμός	%
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%		
ΝΑΙ	70	26,5	48	20,4	59	21,9	59	25,7	118	23,7
ΟΧΙ	163	61,7	154	65,5	176	65,4	141	61,3	317	63,5
Δεν έχω γνώμη	31	11,8	33	14,1	34	12,7	30	13,0	64	12,8
Σύνολο	264	100,0	235	100,0	269	100,0	230	100,0	499	100,0

Πίνακας 6. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Θα παρείχατε συμβουλές με άμεσο ή έμμεσο τρόπο σε κάποιο άτομο για το πώς μπορεί να τερματίσει τη ζωή του;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		αριθμός	%
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%		
ΝΑΙ	45	17,0	17	7,2	35	13,0	27	11,7	62	12,4
ΟΧΙ	192	72,7	201	85,5	213	79,2	180	78,3	393	78,8
Δεν έχω γνώμη	27	10,3	17	7,3	21	7,8	23	10,0	44	8,8
Σύνολο	264	100,0	235	100,0	269	100,0	230	100,0	499	100,0

Πίνακας 7. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Είστε υπέρ της ευθανασίας;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		αριθμός	%
	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%	αριθμός	%		
ΝΑΙ	72	27,3	63	26,8	77	28,6	58	25,2	135	27,1
ΟΧΙ	131	49,6	134	57,0	143	53,2	122	53,0	265	53,1
Δεν έχω γνώμη	61	23,1	38	16,2	49	18,2	50	21,8	99	19,8
Σύνολο	264	100,0	235	100,0	269	100,0	230	100,0	499	100,0

ως ηθικά αποδεκτή από το 61,7% των φοιτητών και το 65,5% των φοιτητριών ($p>0,05$). Τη συγκεκριμένη άποψη την υποστηρίζουν σε υψηλότερα ποσοστά οι φοιτούντες σε προκλινικά εξάμηνα σπουδών ($p>0,05$) (Πίν. 5).

Στο ερώτημα περί παροχής συμβουλών σε κάποιο άτομο για τρόπους με τους οποίους μπορεί να τερματίσει τη ζωή του, η συντριπτική πλειοψηφία των ερωτηθέντων απάντησε αρνητικά (78,8%), (Πίν. 6). Οι αρνητικές απαντήσεις αφορούν κατά κύριο λόγο σε γυναίκες ($p<0,05$) και σε φοιτητές προκλινικών εξαμήνων ($p>0,05$).

Υπέρ της ευθανασίας τάσσονται, κατ' αρχήν, 72 (27,3%) άντρες και 63 (26,8%) γυναίκες ($p>0,05$), εκ των οποίων η πλειοψηφία φοιτά σε προ-

κλινικά εξάμηνα σπουδών ($p>0,05$), (Πίν. 7).

Από το σύνολο των 135 φοιτητών του δείγματος της έρευνας, οι οποίοι δήλωσαν, καταρχήν, ότι είναι υπέρ της ευθανασίας, διευκρίνισαν σε επόμενο ερώτημα, ότι η συγκεκριμένη θέση τους αφορά κατά κύριο λόγο σε περιπτώσεις ασθενών τελικού σταδίου ανίατης νόσου και ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίζουν αφόρητους πόνους (Πίν. 8). Η περίπτωση τελικού σταδίου ανίατης νόσου διατυπώθηκε από 69 (54,3%) άντρες και 58 (45,7%) γυναίκες εκ των οποίων οι 72 (56,7%) φοιτούν σε προκλινικά και οι 55 (43,3%) κλινικά εξάμηνα σπουδών. Η περίπτωση αντιμετώπισης αφόρητων πόνων υιοθετήθηκε από 57 φοιτητές και 48 φοιτητριες ($p>0,05$).

Πίνακας 8. Κατανομή των απαντήσεων όσων εκ του δείγματος δήλωσαν, γενικά, ότι είναι υπέρ της ευθανασίας στην ερώτηση «Σε ποιες περιπτώσεις είστε υπέρ της ευθανασίας;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών

Απαντήσεις	Φύλο		Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο			
	Άνδρες αριθμός	%	Γυναίκες αριθμός	%	Προκλινικά αριθμός	%	Κλινικά αριθμός	%	αριθμός	%
Αντιμετώπιση αφόρητων πόνων	57	79,2	48	76,2	52	67,5	53	91,4	105	77,8
Τελικό στάδιο ανιάτης νόσου	69	95,8	58	92,0	72	93,5	55	94,8	127	94,1
Παρουσία φυσικής ανωμαλίας	9	12,5	4	6,3	5	6,5	8	13,8	13	9,6
Παρουσία ανιάτης ψυχικής νόσου	13	18,1	8	12,7	6	7,8	15	25,9	21	15,6
Ιδιαίτερα προχωρημένη ηλικία	7	9,7	8	12,7	8	10,4	7	12,1	15	11,1
Άλλη περίπτωση	4	5,6	2	3,2	1	1,3	5	8,6	6	4,4
Σύνολο θετικών απαντήσεων υπέρ της ευθανασίας	72	100,0	63	100,0	77	100,0	58	100,0	135	100,0

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ευθανασία αποτελεί ένα οξύ και αμφιλεγόμενο βιοηθικό πρόβλημα, συνυφασμένο αφ' ενός με τη ζωή και ιδιαίτερα με την ποιότητά της και αφετέρου με το αναπόφευκτο, για κάθε έμβιο όν, φαινόμενο του θανάτου.

Το δικαίωμα του αποθνήσκειν συζητείται ευρύτατα από επιστήμονες διαφόρων κλάδων. Πρέπει όμως να επισημανθεί, ότι καταχωρημένο δικαίωμα υφίσταται μόνο για τη ζωή και την ανάγκη διασφάλισης της, ενώ η φιλοσοφική θεώρηση του δικαιώματος της επιλογής του θανάτου άπτεται περισσότερο με την έννοια της αυτοκτονίας⁵.

Ως ευθανασία περιγράφεται η περίπτωση εκείνη, κατά την οποία είναι βέβαιο, ότι ο άνθρωπος θα υποκύψει στο μοιραίο και απλά επιταχύνεται ο θάνατός του, για να απαλλαγεί από την επιθανάτια αγωνία⁶. Η ευθανασία διακρίνεται στην ενεργητική, όταν με συγκεκριμένες ενέργειες υποβοηθείται η έλευση του θανάτου από τρίτο άτομο και στην παθητική κατά την οποία δε λαμβάνονται μέτρα προς παρεμπόδισή του⁶. Σε κάθε περίπτωση το θέμα της ευθανασίας ανακύπτει στο χώρο της ιατρικής πρακτικής, εμπλέκοντας με τρόπο άμεσο ή έμμεσο το ιατρικό προσωπικό.

Για ποικίλους λόγους το σύνολο των ιατρών δε διαθέτει το απαιτούμενο ειδικό επιστημονικό υπόβαθρο και δεν έχει εντρυφήσει αρκούντως στη σχετική ηθικοφιλοσοφική προβληματική, ώστε να αντιμετωπίσει το πολύπλοκο αυτό ζήτημα, εάν και όταν παραστεί ανάγκη, έχοντας διαμορφώσει με

σαφήνεια, θέσεις και απόψεις⁷.

Στη διεθνή βιβλιογραφία επισημαίνονται διάφορες ερευνητικές προσπάθειες καταγραφής θέσεων και απόψεων μελών της ιατρικής κοινότητας και δειγμάτων γενικού πληθυσμού για την ευθανασία και τις ποικίλες εκφάνσεις της⁸⁻¹⁰. Η χρησιμότητα διεξαγωγής ερευνών με το συγκεκριμένο αντικείμενο αφορά στην εξαγωγή συμπερασμάτων, επί των οποίων, μεταξύ άλλων, θα μπορούσαν να τεκμηριωθούν αποφάσεις της Πολιτείας για την νομιμοποίηση ή όχι της ευθανασίας.

Η πλειοψηφία του δείγματος των φοιτητών Ιατρικής της έρευνάς μας θεωρεί τους αφόρητους πόνους ως την κυριότερη αιτία που μπορεί να οδηγήσει έναν ασθενή σε αναζήτηση ευθανασίας ή ιατρικής βοήθειας για αυτοκτονία. Είναι γεγονός, ότι ο πόνος αποτελεί το πλέον κοινό σύμπτωμα αποθνησκόντων ασθενών από καρκίνο, AIDS και άλλες σοβαρές παθήσεις¹¹. Εκτός, όμως, του πόνου εκδηλώνονται συμπτώματα στους βαρέως πάσχοντες, όπως είναι η δύσπνοια και η σωματική εξάντληση, ενώ επιτείνεται διαρκώς η αγωνία για πιθανή απώλεια της συνείδησης, καθώς και η απόγνωση για την αδυναμία αυτοεξυπηρέτησής τους. Τα δεδομένα αυτά ωθούν τον ασθενή του τελικού σταδίου στο να συναισθάνεται, ότι είναι ή ότι σύντομα θα γίνει βάρος σε άτομα του συγγενικού του περιβάλλοντος, από τα οποία πλέον θα εξαρτάται πλήρως⁷. Επιπρόσθετα, η έλλειψη ειδικής εκπαίδευσης του υγειονομικού προσωπικού στην περίθαλψη ετοιμοθάνατων και η απου-

σία ουσιαστικής επικοινωνίας ιατρών και ασθενών, επιτείνουν την επιθανάτια αγωνία και δίδουν την αίσθηση ενός επικείμενου ανάξιου θανάτου¹².

Η θέση, ότι δε συμβαδίζει η ευθανασία με το θρησκευτικό τους συναίσθημα υποστηρίχθηκε από τη συντριπτική πλειοψηφία των φοιτητών της Ιατρικής. Για την χριστιανική θρησκεία ο θάνατος αποτελεί ένα βιολογικό φαινόμενο, αλλά παράλληλα και ένα πολυσύνθετο γεγονός με μεταφυσικές διαστάσεις¹³. Η χριστιανική θρησκεία θεωρεί «ως φοβερότατον το του θανάτου το μυστήριο», ενώ η ψυχή χαρακτηρίζεται ως οντότητα, «ενυάρχουσα εξ άκρας συλλήψεως» η οποία, σε περίπτωση καταστροφής του εγκεφάλου, δεν επηρεάζεται ως προς την ύπαρξή της και τις λειτουργίες της⁶. Η άποψη αυτή εγείρει ερωτηματικά, ιδιαίτερα σε σχέση με την έννοια του εγκεφαλικού θανάτου και τη λήψη αποφάσεων για διακοπή της καρδιοπνευμονικής υποστήριξης σε άτομα με διαπιστωμένη μη αναστρέψιμη παύση όλων των εγκεφαλικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένου και εγκεφαλικού στελέχους

Η Καθολική Εκκλησία έχει διατυπώσει με σαφήνεια τις θέσεις της για την ευθανασία, όπως έπραξαν και κάποιες από τις εκκλησίες των Προτεσταντών¹⁴. Αντίθετα, η Χριστιανική Ορθόδοξη Εκκλησία δεν έχει λάβει επίσημη θέση, με συνέπεια να μην επιλύονται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τα συνειδησιακά προβλήματα εκείνων, οι οποίοι καλούνται ή είναι επιφορτισμένοι με τη λήψη σχετικών αποφάσεων⁵.

Το δικαίωμα για ευθανασία ή αναζήτηση βοήθειας για αυτοκτονία ενός ασθενούς, ο οποίος έχει φθάσει στα όρια της ψυχοσωματικής αντοχής του και έχει διαύγεια πνεύματος καθώς και δυνατότητα κρίσης, θεωρήθηκε ως αποδεκτό από το 60,9% των φοιτητών της Ιατρικής. Σε επόμενες, όμως, ερωτήσεις το 63,5% των φοιτητών, απάντησε, ότι η επίσπευση του θανάτου ενός πάσχοντος από ανίατη νόσο με παρέμβαση ιατρού δεν είναι ηθικά αποδεκτή, ενώ το 78,8% δήλωσε, ότι δεν θα παρείχε συμβουλές με άμεσο ή έμμεσο τρόπο για το πώς μπορεί να τερματίσει τη ζωή του.

Το 1981 στη Λισσαβόνα η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση εξέδωσε τη Διακήρυξη των Δικαιωμάτων των Ασθενών με την οποία αναγνωρίστηκε το δικαίωμα του αξιοπρεπούς θανάτου και το δικαίωμα του ασθενή να αρνηθεί μια θεραπευτική αγωγή². Στην ίδια Διακήρυξη συμπεριλήφθηκε η απαγό-

ρευση της συμμετοχής γιατρών στη διαδικασία εκτέλεσης θανατοποινιτών, ως αντίθετη προς την ιατρική ηθική. Το 1983 στη Διακήρυξη της Βενετίας καθορίστηκε ότι, «ο γιατρός έχει ως αποστολή να θεραπεύει και να ανακουφίζει τους πόνους, λαμβάνοντας υπόψη του μόνο το συμφέρον του ασθενή, χωρίς εξαίρεση, ακόμα και σε περίπτωση ανίατης ασθένειας ή επιδείνωσης της κατάστασης»². Πέρα όμως από τις Διακηρύξεις, το μείζον είναι η ηθική διάσταση του ζητήματος και η θέση, ότι κανείς άνθρωπος δεν έχει δικαίωμα να αποφασίζει για το δικό του θάνατο ή για το θάνατο άλλων. Άλλωστε, εάν θεωρηθεί η ζωή ως αυτοσκοπός και ο θάνατος ως τελείωση μιας ηθικής πορείας, θα μπορούσε, ίσως, να ελεγχθεί το άγχος του θανάτου.

Σε έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε από ομάδα ιατρών ογκολόγων στο Michigan των Η.Π.Α διαπιστώθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό γιατρών έχει δεχθεί αιτήματα ενεργητικής (43,0%) και υποβοηθούμενος (38,0%) ευθανασίας, στα οποία ορισμένοι εξ αυτών ανταποκρίθηκαν¹⁵. Σε άλλη έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε στην ίδια Πολιτεία των Η.Π.Α και στην οποία συμμετείχαν γιατροί και δείγματα γενικού πληθυσμού διαπιστώθηκε, εν γένει, θετική στάση έναντι της νομιμοποίησης της υποβοηθούμενης αυτοκτονίας¹⁶. Έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία το 1996 έδειξε, ότι σημαντικό ποσοστό ιατρών έχει δεχθεί, έστω μία φορά, αίτημα για ευθανασία από ασθενή τελικού σταδίου και ότι κάποιος εξ αυτών θεωρούν, ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η ευθανασία είναι αποδεκτή και ηθικά σωστή¹⁷.

Στην Ελλάδα, έρευνα η οποία προσέγγισε το ζήτημα της αντιμετώπισης της ευθανασίας σε 15 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας της χώρας, έδειξε, ότι τα ποσοστά των γιατρών, που έχουν αντιληφθεί περιπτώσεις ενεργητικής και παθητικής ευθανασίας ανέρχονται σε 18,5% και 32,1% αντίστοιχα¹⁸. Άλλη έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη σε δείγμα γενικού πληθυσμού έδειξε ότι ένα ποσοστό 3,1% τάσσεται υπέρ της ευθανασίας και ότι το 58,9 % δε θεωρεί σκόπιμη τη νομιμοποίησή της¹⁹.

Στην παρούσα έρευνα, 135 (27,1%) φοιτητές της Ιατρικής τάσσονται υπέρ τη ευθανασίας κατά κύριο λόγο σε περιπτώσεις τελικού σταδίου ανίατης νόσου για αντιμετώπισης αφόρητων πόνων. Οι αντιτιθέμενοι της ευθανασίας αφορούν στο 53,1% του δείγματος, ενώ αξιοσημείωτο είναι το ποσοστό (19,8%), όσων εμφανίζονται χωρίς γνώμη επί του

θέματος. Οι συγκεκριμένες διαπιστώσεις επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα ερευνών, τα οποία παρουσιάζουν την επιστημονική κοινότητα μοιρασμένη σε σχέση με το πρόβλημα της ευθανασίας. Από τη βιβλιογραφία επίσης, αναδεικνύεται η αντιπαράθεση των απόψεων. Οι υποστηρικτές της ευθανασίας επιχειρηματολογούν με βάση το δικαίωμα του ανθρώπου για έναν αξιοπρεπή θάνατο, ενώ οι αντιτιθέμενοι εγείρουν τα ηθικά και δεοντολογικά προβλήματα, τα οποία αναφέρονται¹⁴. Σε κάθε περίπτωση η ευθανασία αποτελεί πρόκληση για την ιατρική κοινότητα, ενώ είναι σημαντικό να επισημανθεί, ότι η θεσμοθέτηση συγκεκριμένων επιλογών και πρακτικών προϋποθέτει την εις βάθος προσέγγιση και ανάλυση όλων των πτυχών του ζητήματος. Η συγκεκριμένη προσέγγιση πρέπει να αφορά, εκτός από τις θεραπευτικές πτυχές και επιπτώσεις του θέματος και τις προεκτάσεις, οι οποίες υφίστανται σε ηθικό, φιλοσοφικό, κοινωνικό και νομικό επίπεδο. Η διαδικασία αυτή κρίνεται σκόπιμο να ενεργοποιηθεί και σε επίπεδο προπτυχιακής, ιατρικής εκπαίδευσης, ώστε οι νέοι ιατροί να διαμορφώσουν σαφείς θέσεις και απόψεις επί της ευθανασίας.

ABSTRACT

Dardavessis Th, Moshopoulos N, Zaki V, Tsolaki A, Kiritsi M. Views and opinions of medical students concerning euthanasia. Hell Iatr 2005, 71: 69-76.

The aim of this study was to register and signify the views and opinions of medical students concerning euthanasia. A working group distributed 700 anonymous epidemiological bulletins to a sample of medical students of Aristotle University of Thessaloniki. The bulletins included data such as gender and semester of studies as well as 6 multiple choice questions. Among 499 valid bulletins gathered, 264 (52.9%) were completed by male and 235 (47.1%) by female. The results, which were statistically processed according to gender and semester with the test X^2 , showed: a) The main causes, which can lead a patient in seek of euthanasia, were claimed to be intolerable pain (53.1%) and loss of human dignity (25.1%). b) 72.3% of the students do not consider euthanasia compatible with their religious believes and 63.5% claimed that it is not morally acceptable to accelerate the death of a patient suffering from an incurable disease by medical intervention. c) 135

(27.1%) students claimed that they support euthanasia under certain circumstances, mainly in cases of patients with end stage disease or unbearable pain. Considering the fact, that some countries have legalized euthanasia, the necessity of both thorough study and development of questioning concerning the matter on the grounds of the basic principles of medical morality and deontology on one hand, and the protection of human rights and dignity on the other is concluded. It is considered purposeful that this specific process is activated at the level of undergraduate medical education, so as for young doctors to have a clearly formed opinion about euthanasia.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blendon RJ, Szalay VS, Knox RA. Should physicians aid their patients in dying? The public prospective., JAMA 1992, 267: 2658-62.
2. Συμβούλιο της Ευρώπης. Ανθρώπινα Δικαιώματα, Αθήνα: Ελληνικές Πανεπιστημιακές Εκδόσεις 1995: 155-162.
3. Hendin H, Rutengrams Ch, Zylicz Z. Physician- assisted suicide and euthanasia in the Netherlands. Lesson from the Dutch. JAMA 1997, 277: 1720-22.
4. Faber- Langendoen K. Death by request. Assisted suicide and oncologist. Cancer 1998, 82: 35-41.
5. Κουτσελίνης Α. Ευθανασία Στο: Α. Κουτσελίνης, Εκδ. Βασικές Αρχές Βιοηθικής, Ιατρικής Δεοντολογίας & Ιατρικής Ευθύνης. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις, Γρ. Παρισιάνος 1999: 189-98.
6. Αβραμίδης Α. Ευθανασία, Αθήνα: Ακρίτας 1995: 15-32, 58-67.
7. Καίσαρης Π. Περί ευθανασίας. Πάτρα: Αχαϊκές Εκδόσεις 1999: 43-50.
8. Brahams D. Euthanasia in the Netherlands. Lancet 1990, 335: 531-96.
9. Kinselle TD, Verhoey MJ. Alberta Euthanasia Survey: 1. Physicians' opinions about morality and legislation of active euthanasia. Can Med Assoc J 1993, 148: 1921-6.
10. Ward BY, Tate PA. Attitudes among NHS doctors to request for euthanasia. Br Med J 1994, 308: 1332-34.
11. Owens C, Tennant C, Lewi J. Suicide and euthanasia: Patient attitudes in the context of cancer. Psychooncology 1992, 1: 79-88.
12. Chemy NI, Coyle N, Foley KN. The treatment of suffering when patients request elective death. J Palliat Care 1994, 10: 71-9.
13. Παρασκευαΐδης Χρ (Μητροπολίτης Δημητριάδος). Το δικαίωμα σ' ένα αξιοπρεπή θάνατο. Αθήνα: Αυτοέκδοση, 1994.
14. Δαμίγος Δ, Σιαφάκα Β. Σύγχρονες απόψεις και ερευνητικά δεδομένα για την ευθανασία. Ιατρική 1999, 75,3: 201-10.

15. *Donkas DJ, Waterhouse P, Gorenglo DW, et al.* Attitudes and behaviors on physician- assisted death. A study of Michigan Oncologists. *J Clin Oncology* 1995, 13: 1055-61.
16. *Bachman JG, Alcsér KH, Donkas DJ, et al.* Attitudes of Michigan physicians and the public toward legalizing physician- assisted suicide and voluntary euthanasia. *N Engl J Med* 1996, 334: 303-9.
17. *Di Mola G, Borsellino P, Brunelli C, et al.* Attitudes toward euthanasia of members of the Italian society of Palliative care. *Ann Oncology* 1996, 7: 907-11.
18. *Γκαράνης Τ, Δάλλα-Βοργιά Π, Παπαδάτος Ι & συν.* Εντατική Θεραπεία. Ηθικοί προβληματισμοί στο θέμα της ευθανασίας. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 1996, 13: 38-44.
19. *Vidalis A, Dardavessis Th, Kaprinis G.* Euthanasia in

Greece: Moral and ethical dilemmas. *Aging Clin Exp Res* 1998, 10: 93-101.

Αλληλογραφία:

Θ. Δαρδαβέσης
Αλ. Μιχαηλίδη 1
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Th. Dardavessis
1, Al. Michaelidi Str.
546 40 Thessaloniki
Greece

Κάπνισμα και φοιτητές Ιατρικής

Παρασκευή Αργυροπούλου-Πατάκα

Μία από τις μεγαλύτερες επιδημίες του αιώνα μας είναι το κάπνισμα. Περίπου 1,26 δισεκατομμύρια άνθρωποι καπνίζουν παγκοσμίως¹, ηλικίας από 15 ετών και άνω. Οι παθήσεις που σχετίζονται με το κάπνισμα είναι στις πρώτες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ενώ στις αναπτυγμένες χώρες η καπνιστική συνήθεια ελαττώνεται, στις υπό ανάπτυξη χώρες αυξάνεται και κυρίως μεταξύ των γυναικών. Αναμένεται ότι από το 2020 η υπολογιζόμενοι θάνατοι που θα οφείλονται στο κάπνισμα θα φτάσουν τους 8,4 εκατομμύρια ετησίως².

Η Ελλάδα έχει το θλιβερό προνόμιο της πρώτης θέσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε νεοπλάσματα του πνεύμονα σε άνδρες νέας ηλικίας (<45 ετών) με επίπτωση 4,1 ανά 400.000 πληθυσμού ανά έτος, ενώ ο μέσος όρος στην Ευρώπη είναι 2,5³.

Από το 1970-72 που η κατανάλωση τσιγάρου κατά κεφαλήν ήταν ετησίως 2640, έφθασε σήμερα στις 3590 και κατέχουμε την δεύτερη θέση μετά τους Πολωνούς σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας⁴. Σύμφωνα με στοιχεία μελέτης των Α. Σιγλετίδη και συν.⁵ μεταξύ 21.854 πολιτών της Β. Ελλάδας ο επιπολασμός του καπνίσματος στους μαθητές Λυκείου εμφανίζεται πολύ υψηλός (29.6%) με ετήσια κατανάλωση σιγαρέτων 4.505, υψηλότερη της μέσης κατανάλωσης του πληθυσμού.

Ο έλεγχος της επιδημίας αυτής θα καταστεί δυνατός όταν ελαττωθούν οι νέοι καπνιστές και αυξηθούν οι πρώην καπνιστές. Προς την κατεύθυνση αυτή προσπαθεί η Παγκόσμια κοινότητα μέσω νομοθετικών μέτρων, ενημέρωσης της κοινής γνώμης και δραστηριοποίησης των επαγγελματιών υγείας.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος της Ιατρικής και νοσηλευτικής κοινότητας στον αγώνα περιορισμού του καπνίσματος. Μελέτες έχουν δείξει

ότι έστω και τρία λεπτά συμβουλευτική ενασχόληση του γιατρού με τον καπνιστή διπλασιάζει τα ποσοστά επιτυχίας διακοπής καπνίσματος.

Η καπνιστική συνήθεια και η στάση των επαγγελματιών υγείας έναντι του καπνίσματος, επηρεάζει ιδιαίτερα την αποτελεσματικότητά τους στην προσπάθειά τους αυτή. Ο επιπολασμός του καπνίσματος μεταξύ των φοιτητών της Ιατρικής έχει μελετηθεί σε πανεπιστήμια 42 χωρών σε 9000 φοιτητές. Στόχος των μελετών αυτών ήταν να συσχετίσουν τον επιπολασμό του καπνίσματος με το επίπεδο των ιατρικών γνώσεων. Λογικά θα περίμενε κανείς ότι όσο αυξάνουν οι γνώσεις για τις επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία τόσο θα ελαττώνονται τα ποσοστά καπνίσματος. Εν τούτοις στην πλειονότητα οι φοιτητές των τελευταίων ετών εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος απ' ό,τι στα πρώτα έτη⁷.

Φαίνεται ότι τα ποσοστά καπνίσματος κυμαίνονται από 0-56% για τους άνδρες και 0-47% για τις γυναίκες.

Οι φοιτητές Ιατρικής³ των Πανεπιστημίων της Ασίας καπνίζουν σε μικρότερο ποσοστό από τους Ευρωπαίους. Επίσης, στην Ασία και Αφρική ο επιπολασμός καπνίσματος στις γυναίκες είναι κατά πολύ μικρότερος εκείνης των ανδρών, διότι στις κοινωνίες αυτές το κάπνισμα στις γυναίκες δεν είναι αποδεκτό⁸ (χώρες του Ισλάμ). Όσο αλλάζουν οι κοινωνικές συνθήκες τόσο αυξάνεται το ποσοστό καπνίσματος στις γυναίκες. Στην Ιατρική Σχολή του Bahrain ενώ στο πρώτο έτος σπουδών το ποσοστό καπνίσματος ήταν μικρότερο του 1% στο τελευταίο έτος έφθασε στο 45,5%.

Μία αντίστοιχη μελέτη στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Dokuz Eylul της Τουρκίας αφορούσε φοιτητές Ιατρικής σε διάφορα στάδια των σπουδών τους και εκπαιδευόμενους γιατρούς. Συσχέτισαν τον επιπολασμό του καπνίσματος και

το επίπεδο άγχους και κατάθλιψης. Διαπιστώθηκε ποσοστό καπνίσματος >50% με συνύπαρξη υψηλού επιπέδου άγχους (23,6%) στα πρώτα έτη και υψηλό επίπεδο κατάθλιψης (44%) στα τελευταία έτη σπουδών. Σπουδαστές νοσηλευτικών σχολών καπνίζουν σε υψηλότερα ποσοστά (13,5%) από τους φοιτητές της Ιατρικής σε Πανεπιστήμια των ΗΠΑ¹⁰. Οι φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. εμφανίζουν υψηλά ποσοστά καπνιστικής συνήθειας και με υψηλή ημερήσια κατανάλωση σιγαρέτων, όπως φαίνεται από την εργασία των Δαρδαβέση και συν.¹¹ (που δημοσιεύεται στο παρόν τεύχος της “Ελληνικής Ιατρικής”) και με αυτή συμφωνούν και τα αποτελέσματα των Σιχλετίδη και συν.⁵.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης, φαίνεται ότι η μεγάλη πλειοψηφία των φοιτητών (75,9%) αρχίζουν το κάπνισμα σε ηλικία 13-19 ετών, ενώ οι φοιτητρίες (73%) μετά τα 20 έτη και η πλειοψηφία τους (55,6%) είναι περιστασιακές καπνίστριες.

Σε αντίστοιχη μελέτη των Σιχλετίδη και συν.⁵ που περιλάμβανε και φοιτητές άλλων σχολών του Α.Π.Θ. διαπιστώθηκε ότι η καπνιστική συνήθεια των φοιτητών Ιατρικής είναι χαμηλότερη των άλλων σχολών. Στην Κίνα συμπεριλάμβανε φοιτητές από 12 πανεπιστήμια τριών πόλεων και διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά ως προς την καπνιστική συνήθεια μεταξύ φοιτητών ιατρικής και μη, ενώ αυξανόταν τα ποσοστά με την πρόοδο των σπουδών. Οι φοιτητές Ιατρικής είναι κυρίως περιστασιακοί καπνιστές, πράγμα που υποδηλώνει ότι η αύξηση των Ιατρικών γνώσεων δεν επηρεάζει την απόφαση έναρξης του καπνίσματος, αλλά τροποποιεί το επίπεδο εξάρτησής τους από αυτό.

Γενικά όμως ο επιπολασμός του καπνίσματος στους επαγγελματίες υγείας είναι χαμηλότερος του αντίστοιχου του γενικού πληθυσμού. Το επίπεδο γνώσεων των φοιτητών ιατρικής όσον αφορά στις νόσους που σχετίζονται με το κάπνισμα εξαρτάται από το πρόγραμμα σπουδών των αντίστοιχων Πανεπιστημίων και συχνά είναι χαμηλό¹².

Αρκετοί φοιτητές στα τελευταία έτη των σπουδών τους, θεωρούν ότι δεν έχουν τις απαραίτητες γνώσεις για να συμβουλευθούν και να καθοδηγήσουν τους καπνιστές για διακοπή του καπνίσματος¹³. Ενώ το 70% θεωρεί ότι είναι καθήκον του να ενημερώνει και να καθοδηγεί τους καπνιστές, μόνο το 17% θεωρεί ότι έχει επαρκείς γνώσεις για να το κάνει και το 67% αφιερώνει λιγότερο από 3 λεπτά για αυτό.

Αναγνωρίζοντας τη σημασία των παρεμβάσεων αυτών, αρκετές Ιατρικές Σχολές σε χώρες όπου ο επιπολασμός καπνίσματος στον γενικό πληθυσμό είναι υψηλός όπως στην Κίνα και στην Τουρκία, προσέθεσαν στο πρόγραμμα σπουδών τους ειδικά σεμινάρια και τεχνικές για τους φοιτητές Ιατρικής των πρώτων ετών, ώστε να είναι ικανοί να συμβουλευθούν καπνιστές¹⁴.

Τα εκπαιδευτικά προγράμματα που εφαρμόζονται κυρίως είναι το Smoke Education Program από όπου προκύπτουν πέντε σημεία κλειδιά για τους μελλοντικούς γιατρούς που προσφέρουν υποστήριξη για τη διακοπή καπνίσματος: ερωτώ, συμβουλευώ, αξιολογώ, υποστηρίζω και ρυθμίζω. Πολλοί γιατροί δεν συνειδητοποιούν πόσο σύνθετη είναι η αντιμετώπιση του καπνίσματος και είναι απαραίτητη η βελτίωση της εκπαίδευσής τους.

Στην Αυστραλία¹⁵ φοιτητές Ιατρικής εκπαιδεύτηκαν για μία ώρα σε τεχνικές προσέγγισης καπνιστών και διαπιστώθηκε ότι βελτιώθηκε σημαντικά η ικανότητά τους στην κλινική εξέταση σε εικονικούς ασθενείς έναντι της μη εκπαιδευμένης ομάδας.

Οι Ιατρικές Σχολές θα πρέπει να μεριμνήσουν ώστε να περιληφθούν στο πρόγραμμα σπουδών τους ειδικά σεμινάρια για τις επιπτώσεις του καπνίσματος, την πρόληψη της καπνιστικής συνήθειας, την προσέγγιση και καθοδήγηση των καπνιστών και τις τεχνικές διακοπής καπνίσματος. Οι καθηγητές των Ιατρικών Σχολών θα πρέπει να αποτελούν, με τη στάση τους έναντι στο κάπνισμα, τα πρότυπα στους φοιτητές τους, ώστε οι επόμενες γενιές γιατρών να αποτελούν υπόδειγμα μη καπνιστικής συμπεριφοράς.

ABSTRACT

Argyropoulou-Pataka P. Smoking and medical students. Hell Iatr 2005, 71: 77- 79.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Collishow NE, Lopez AD.* The tobacco epidemic: a global public health emergency. Tobacco Alert. Geneva: World Health Organization 1996.
2. *Murray CJL, Lopez AD.* Alternative projections of mortality and disability by course 1990-2020. Global Burden of Disease Study. Lancet 1997, 349: 1498-504.
3. *Cancer in the European Union in 1990 EUCAN 90 Version 1.1* Copyright IARC 1996, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997.
4. *World Health Organisation: Tobacco or Health: First Global Status Report.* Geneva: WHO, Tobacco or Health Programme, 1997.

5. Σιγλετίδης Α, Χλωρός Δ, Τσιότσιος Ι, Στεργίου Β. Ο επιπολασμός του καπνίσματος στη Β. Ελλάδα. *Ελλην Ιατρ* 2003, 69: 4 2 96-302.
6. Russel MAH, Wilson G, Taylor C, et al. Effect of general practitioners advice against smoking. *BMJ* 1979, 2: 231-5.
7. Richmond R. Teaching medical students about tobacco. *Thorax* 1999, 54: 70-8.
8. Kocabas A, Burgut R, Bozdemir N, et al. Smoking patterns at different medical schools in Turkey. *Tobacco Control* 1994, 3: 228-35.
9. Akvardar Y, Demiral Y, Ergor G, Ergor A. Substance use among medical students and physicians in a medical school in Turkey. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2004, 39(6): 502-6.
10. Patkar AA, Hill K, Batra V, Vergare MJ, Leone FT. A comparison of smoking habits among medical students. *Chest* 2003, 124: 1415-20.
11. Δαρδαβέσης Θ, Καναβάρου Ι, Κασάπη Μ, Χαϊνογλου Α, Κυρίτση Μ. Καπνιστικές συνήθειες φοιτητών Ιατρικής. *Ελλην Ιατρ* 2005, 71: 52- 58.
12. Brown RL, Pfeifer JM, Gjerde CL, Seibert CS, Haq CL. Teaching patients-centered tobacco intervention to first-year medical students. *J Gen Med* 2004, 19 (5pt2): 534-9.
13. Argyropoulou P, Pataka A, Golidakis D, Stavridis K, Psarras N, Patakas D. The attitude towards smoking and the prevalence of smoking among physicians and medical students in North Greece. *Eur Resp J* 2002, 20 sup38: 3209.
14. Zhut T, Feng B, Wong S, Choi W, Zhu SH. A comparison of smoking behavior among medical and other college students in China. *Health Promot Int* 2004, 19(2):189-96.
15. Roseby R, Marks MK, Conn J, Savuer SM. Improving medical student performance in adolescent anti-smoking health performance in adolescent anti-smoking health promotion. *Med Educ* 2003, 37(8): 704-8.