

# Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 72 • Τεύχος 3  
Ιούλιος – Σεπτέμβριος 2006

## Περιεχόμενα

Ενημερωτικά άρθρα	169	<b>Εξελίξεις στην αντιρετροϊκή θεραπεία ασθενών με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας</b> Σ. Μεταλλίδης, I. Νικολαΐδης
	183	<b>«Θεραπευτική» γύμναση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια</b> Γ. Κουκουβού
Ερευνητικές εργασίες	194	<b>Μελέτη της έκφρασης των γονιδίων πολυφαρμακευτικής αντοχής, MDR1, MRP1, LRP, BCRP σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία</b> Μ. Κούρτη-Αντωνίτση, N. Βαβάτση-Χριστάκη, Γ. Γομπάκης, Β. Σιδη-Φραγκανδρέα, Δ. Κολιούσκας, Φ. Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου
	206	<b>Η χειρουργική των παθήσεων των επινεφριδίων</b> Α. Καμπαρούδης, Π. Πετράς, Σ. Δούμα, Κ. Πετίδης, X. Ζαμπούλης Θ. Γερασμίδης
	213	<b>Η επίδραση της γύμνασης στη λειτουργική ικανότητα ασθενών με υπολειμματική σχιζοφρένεια</b> X. Στίκα, E. Κονιδή, Θ. Λιούρα, Δ. Κανδύλης, I. Καπούνης, A. Δεληγιάννης
	221	<b>Επίδραση οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα στην εξέλιξη των ιστικών βλαβών του εντέρου μετά από οξεία ισχαιμία-επαναιμάτωση (πειραματική μελέτη)</b> Α. Ντίνας, Σ. Ηλιάδης, Γ. Παπαγεωργίου, A. Καμπαρούδης, X. Σπυρίδης, Γ. Πιτούλιας, Θ. Γερασμίδης
Ειδικά άρθρα	228	<b>Ιατρική εκπαίδευση</b> X. Μπουντούλας
	231	<b>Η χρήση πρόσθετων μελών στην αρχαία Ελλάδα και Ρώμη</b> Σ. Καραβασιλειάδου, Γ. Δελιόπουλος
Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	237	<b>R831X μετάλλαξη του ανδρογονικού υποδοχέα σε περίπτωση συνδρόμου πλήρους αντίστασης στα ανδρογόνα με αμαρτωματώδεις όρχεις</b> Π.Κ. Ηλιάδουν, Δ.Γ. Γουλής, A. Παπανικολάου, I. Γεωργίου, A. Χατζηκυριακίδου, Σ. Γέρουν, B. Παντίδου, I.N. Μπόντης, I. Παπαδήμας
	242	<b>Το ανεύρυσμα της σπληνικής αρτηρίας</b> Δ. Παπαδημητρίου, X. Λαζαρίδης, Γ. Πιτούλιας, Σ. Κούτσιας, K. Καπούλας, E. Ασλανίδου
	246	<b>Θωρακική ακτινομύωση ομοιάζουσα με καρκίνο πνεύμονα</b> Π. Ανδρικάκος, Δ. Πάτση, Π. Στρατόπουλος, X. Ψαχούλια, Θ. Παναγιωτακόπουλος, M. Μυλωνά, Π.Α. Δημόπουλος
Βιβλιοπαρούσαση	250	

# Helleniki Iatriki

Volume 72 • No 3  
July – September 2006

---

## Contents

<i>Brief reviews</i>	169	<b>Improvements of antiretroviral therapy in patients with aquired immunodeficiency syndrome</b> <i>Metallidis S, Nikolaidis J.</i>
	183	<b>Exercise training as therapy for chronic heart failure</b> <i>Koukouvou G.</i>
<i>Investigative papers</i>	194	<b>Study of multidrug resistance gene expression MDR1, MRP1, LRP, BCRP in children with acute lymphoblastic leukemia</b> <i>Kourti M, Vavatsi N, Gombakis N, Sidi V, Kolioukas D, Athanasiadou F.</i>
	206	<b>Surgical treatment of adrenal tumors</b> <i>Kambaroudis A, Petras P, Douma S, Petidis K, Zampoulis C, Gerasimidis Th.</i>
	213	<b>The effects of an exercise training program on the functional capacity of schizophrenic patients</b> <i>Sipka Ch, Kouidi E, Lioura Th, Kandilis D, Kaprinis J, Deligiannis A.</i>
	221	<b>The effect of oxygenated perfluorocarbons (PFCs) in the evolution of intestinal injuries after acute ischemia-reperfusion</b> <i>Ntinias A, Iliadis S, Papageorgiou G, Kambaroudis A, Spiridis Ch, Pitoulas g, Gerasimidis Th.</i>
<i>Special articles</i>	228	<b>Medical education</b> <i>Boudoulas H.</i>
	231	<b>Limb prosthetics in ancient Greece and Rome</b> <i>Karavasiliadou S, Deliopoulos G.</i>
<i>Case report</i>	237	<b>R831X mutation of the androgen receptor gene in a case of complete androgen insensitivity syndrome with hamartomatous testicles</b> <i>Iliadou PK, Goulis DG, Papanikolaou A, Georgiou I, Xatzikyriakidou A, Gerou S, Pavlidou V, Bontis IN, Papadimas I.</i>
	242	<b>Splenic artery aneurysm</b> <i>Papadimitriou D, Lazaridis Ch, Pitoulas G, Koutsias S, Kapoulas K, Aslanidou E.</i>
	246	<b>Thoracic actinomycosis simulating lung cancer</b> <i>Andrikakos P, Patsi D, Stratopoulos P, Psahouli H, Panagiotakopoulos Th, Mylona M, Dimopoulos PA.</i>
<i>Book Review</i>	250	

## Εξελίξεις στην αντιρετροϊκή θεραπεία ασθενών με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

Συμεών Μεταλλίδης, Ιωάννης Νικολαΐδης

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Τμήμα Λοιμώξεων – Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων,  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Πέρασαν πάνω από 25 χρόνια και η HIV νόσος μεταβλήθηκε από ένα θανατηφόρο νόσημα σε μια αντιμετωπίσιμη χρόνια νόσο. Η μεταβολή αυτή οφείλεται στην εφαρμογή της αντιρετροϊκής θεραπείας. Η ανάπτυξη της αντιρετροϊκής θεραπείας ήταν μια από τις πιο δραματικές εξελίξεις στην ιστορία της ιατρικής. Στη διάρκεια αυτών

των ετών όμως η νόσος έλαβε επιδημικές διαστάσεις ιδίως στις χώρες της Αφρικής. Η παρούσα ανασκόπηση σκοπό έχει να εισαγάγει τον κλινικό και μη ιατρό στην εξέλιξη που έχει επιτευχθεί στην αντιρετροϊκή θεραπεία, η οποία άλλαξε την φυσική εξέλιξη της νόσου.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 169-182.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρώτες αναφορές για ομοφυλόφιλους ασθενείς που νοσούσαν από ορισμένα σπάνια νοσήματα όπως πνευμονία από Pneumocystis carinii (PCP) και σάρκωμα Kaposi δημοσιεύτηκαν τον Μάιο του 1981 από το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων (CDC)<sup>1,2</sup>.

Έγινε γρήγορα ξεκάθαρο ότι η νέα αυτή νόσος προσέβαλλε και άλλες ομάδες πληθυσμού όπως φάνηκε με τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Παρόλη την γρήγορη εξάπλωση χρειάστηκαν 2 περίπου χρόνια για να αναγνωριστεί από ερευνητές του Ινστιτούτου ΠΑΣΤΕΡ το 1983 ο ίδιος της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου τύπου I (HIV-1) ως η κύρια αιτία του Συνδρόμου της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας.

Πέρασαν πάνω από 25 χρόνια και η νόσος μεταβλήθηκε από ένα θανατηφόρο νόσημα σε μια αντιμετωπίσιμη χρόνια νόσο<sup>3</sup>. Η μεταβολή αυτή οφείλεται στην εφαρμογή της αντιρετροϊκής θεραπείας (antiretroviral therapy). Η ανάπτυξη της αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) ήταν μια από τις πιο δραματικές εξελίξεις στην ιστορία της ιατρικής<sup>4</sup>. Στην διάρκεια αυτών των ετών όμως η νόσος

έλαβε επιδημικές διαστάσεις ιδίως στις χώρες της Αφρικής.

Η παρούσα ανασκόπηση σκοπό έχει να εισαγάγει τον κλινικό και μη ιατρό στην εξέλιξη που έχει επιτευχθεί στην αντιρετροϊκή θεραπεία, η οποία άλλαξε την φυσική εξέλιξη της νόσου.

### 2. ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Υπάρχουν αρκετοί τρόποι με τους οποίους μπορεί κάποιος να προσβληθεί από τον ίδιο τον HIV:

- Σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη με μολυσμένο άτομο
- Έγχυση ή μετάγγιση αίματος ή προϊόντων αίματος
- Χοήση μη αποστειρωμένων συριγγών που προηγουμένως χρησιμοποιήθηκαν από μολυσμένο άτομο
- Κάθετη μετάδοση από την μητέρα στο παιδί (κατά την κύηση, τοκετό και θηλασμό).

Επαγγελματική έκθεση και μόλυνση μπορεί να συμβεί σε προσωπικό υγείας. Μια μελέτη στις ΗΠΑ το 1995 εκτίμησε ότι παρόλο που αριθμός των ατυχημάτων με βελόνη ήταν περίπου 600.000 –

800.000 κάθε χρόνο οι επαγγελματικές μολύνσεις ήταν ελάχιστες. Ο κίνδυνος μετάδοσης μετά από ατύχημα με βελόνη από μολυσμένα άτομα είναι κάτω από 0,3%<sup>5-7</sup>.

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι μέσω της σεξουαλικής επαφής.

### 3. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Η φυσική ιστορία της νόσου που θα περιγραφεί στη συνέχεια αναφέρεται σε λοίμωξη από τον ιό HIV σε απουσία αντιρετροϊκής θεραπείας.

Το οξύ ρετροϊκό σύνδρομο της πρωτοπαθούς HIV λοίμωξης (που ορίζεται σαν το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής έκθεσης και μόλις μετά από τον HIV και της δημιουργίας ειδικών αντισωμάτων) μπορεί να έχει συμπτώματα που συχνά μοιάζουν με αυτά της λοιμώδους μονοτυρόνωσης. Αυτά εμφανίζονται μέσα σε ημέρες ή εβδομάδες από την έκθεση στον HIV. Όμως δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς συμπτώματα. Κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης υπάρχει συνήθως υψηλή ιαιμία και συχνά παρατηρείται πτώση των CD4 κυττάρων. Τα CD4 στην συνέχεια αινίζονται ξανά σε επίπεδα κατώτερα από αυτά προ της λοίμωξης<sup>8,9</sup>.

Μετά την οξεία λοίμωξη επέρχεται μια εξισωση μεταξύ του πολλαπλασιασμού του ιού και της ανοσολογικής ανταπόκρισης του ξενιστή και έτσι πολλά μολυσμένα άτομα να μην έχουν κλινικές επιπλοκές για πολλά χρόνια. Η περίοδος αυτή ονομάζεται κλινικά λανθάνουσα περίοδος. Ακόμα

και χωρίς θεραπεία αυτό το διάστημα μπορεί να διαρκέσει 8-10 χρόνια. Ο όρος λανθάνουσα περίοδος μπορεί να είναι παραπλανητικός γιατί ο ιός εξακολουθεί να καταστρέφει τα CD4 κύτταρα<sup>10</sup>.

Στο τέλος της λανθάνουσας περιόδου μπορεί να εμφανίζονται συμπτώματα και νοσήματα που δεν πληρούν τον ορισμό του AIDS. Πολλά από αυτά φαίνονται είναι ο πυρετός, η απώλεια βάρους, οι νυχτερινοί ιδρώτες και η διάρροια. Αν τα CD4 πέσουν κάτω από τα 200 κύτταρα / μλ αυξάνεται ο κίνδυνος για εμφάνιση πολλών ευκαιριακών λοιμώξεων και νεοπλασμάτων όπως φαίνονται στην κατηγορία C του πίνακα 1. Πάνω από το κριτικό όριο αυτό των CD4 οι ευκαιριακές λοιμώξεις είναι σπάνιες.

Η πορεία της λοίμωξης μπορεί να ποικιλλεί σημαντικά και σε μερικές περιπτώσεις η εξέλιξη σε AIDS να γίνει ταχύτατα. Παράγοντες του ξενιστή είναι αυτοί που καθορίζουν την ταχύτητα εξέλιξης.

### 4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ CDC

Η κύρια ταξινόμηση που ακολουθείται είναι αυτή του CDC από το 1986 και βασίζεται στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και τον αριθμό των CD4. Με βάση την κλινική κατάσταση διακρίνουμε τρεις κατηγορίες A, B και C οι οποίες φαίνονται στον πίνακα 1 και με βάση τα CD4 σε κατηγορίες:

- Κατηγορία 1: >500 CD4 κύτταρα / μλ
- Κατηγορία 2: 200-499 CD4 κύτταρα / μλ
- Κατηγορία 3 : <200 CD4 κύτταρα / μλ

**Πίνακας 1.** Κλινικές κατηγορίες του συστήματος ταξινόμησης του CDC των ασθενών με HIV νόσο.

#### Κατηγορία A

Ασυμπτωματική λοίμωξη  
Οξύ αντιρετροϊκό σύνδρομο  
Επίμονη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια

#### Κατηγορία B

Συμπτωματικές καταστάσεις που δεν περιλαμβάνονται στην κατηγορία C  
Βακτηριακή αγγειωμάτωση  
Στοματοφαρυγγική καντιντίαση  
Κολπική επίμονη καντιντίαση  
Τραχηλική δυσπλασία ή καρκίνωμα *in situ*  
Τριχωτή λευκοπλακία  
Έρπης ζωστήρας (δύο διάκριτα επεισόδια ή δύο ή περισσότερα δερμοτόμια)  
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα  
Περιφερική νευροπάθεια  
Λιστερώση  
Πυρετός ή διάρροια > από ένα μήνα

#### Κατηγορία C

Καντιντίαση πνεύμονα  
Καντιντίαση οισοφάγου  
Διηθητικός καρκίνος τραχήλου μήτρας  
Εξωπνευμονική κρυπτοκόκκωση  
Κρυπτοσποριδίαση  
Νόσος από CMV (εκτός από ήπαρ, σπλήνα, λεμφαδένες)  
Άμφιβληστροειδοπάθεια από CMV  
HIV εγκεφαλοπάθεια  
Ιστοπλάσμωση  
Σάρκωμα Kaposi  
Burkitt λέμφωμα  
Λέμφωμα εγκεφάλου  
Λέμφωμα ανοσοβλαστικό  
Φυματίωση  
Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια  
Πνευμονία από *Pneumocystis*  
Υποτροπιάζουσα πνευμονία  
Τοξοπλάσμωση εγκεφάλου  
Καχεξία λόγω νόσου

## 5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Δεν είναι σκοπός της παρούσας ανασκόπησης να ασχοληθεί αναλυτικά με την επιδημιολογία της HIV νόσου. Η επίπτωση και η συχνότητα του HIV/AIDS ποικίλει ανάλογα με την ήπειρο, την χώρα, αλλά και την περιοχή<sup>11</sup>. Το ποσοστό της λοίμωξης στις χώρες της Αφρικής κάτω από την Σαχάρα φθάνει και το 30%<sup>12,13</sup>. Σε άλλες χώρες τα ποσοστά είναι πολύ μικρά. Πάντως τα μικρά εθνικά ποσοστά μπορεί να είναι παραπλανητικά. Μπορεί να αντιτροσωπεύουν την έναρξη μιας επιδημίας σε ορισμένες υποομάδες του πληθυσμού ή σε ορισμένες περιοχές που μπορεί να εξαπλωθούν στον γενικό πληθυσμό<sup>14</sup>. Στον πίνακα 2 φαίνονται τα παγκόσμια στοιχεία από UNAIDS (United Nations joint program on HIV/AIDS) που μπορεί κανείς να τα βρει στον δικτυακό τόπο <http://www.unaids.org/>.

## 6. ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 6.1. Ιστορική αναδρομή

Η ανάπτυξη της αντιρετροϊκής θεραπείας υπήρξε μια από τις πιο δραματικές διαδικασίες στην ιστορία της ιατρικής. Σε πολλούς λίγους τομείς υπήρξαν τόσες πολλές εξελίξεις σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα<sup>15</sup>.

Στα πρώτα χρόνια από το 1987 έως το 1990 υπήρξε μεγάλη ελπίδα και η πρώτη πρόοδος με την χρήση της μονοθεραπείας. Όμως με τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης Concorde η επιστημονική κοινότητα κατέπεσε σε κατάθλιψη η οποία κράτησε για αρκετά χρόνια. Η Zidovudine δοκιμάστηκε για πρώτη φορά σε ανθρώπους το 1985 και χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία το Μάρτιο του 1987 με

μεγάλες προσδοκίες. Αρχικά δε θεωρήθηκε ότι ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική. Το ίδιο ίσχυσε και για τα άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα Zalcitabine, Didanosine και Stavudine που εισήχθησαν στην θεραπευτική μεταξύ του 1991 και 1994. Η ελλειψη αποτελεσματικής θεραπείας οδήγησε σε μια διαμάχη που κράτησε για αρκετά χρόνια για το πιο νουκλεοσιδικό ανάλογο είναι το καλύτερο και σε ποια δόση. Μια ερώτηση της εποχής ήταν: «πρέπει ο ασθενής να βάζει ξυπνητήρι την νύχτα για να πάρει την έκτη δόση της Zidovudine;».

Πολλοί ασθενείς που μολύνθηκαν στις αρχές και τα μέσα της δεκαετίας του 1980 άρχισαν να πεθαίνουν. Ασθενείς και γιατροί εξοικειώθηκαν με το AIDS και την εξέλιξη του σε θάνατο. Υπήρξε άμως σαφής πρόοδος στον τομέα των ευκαιριακών λοιμώξεων. Η χρήση της κοτριμοξαζόλης, πενταμιδίνης, γανσιγκλοβίρης και φλουκοναζόλης έσωσε την ζωή πολλών ασθενών τουλάχιστον για ένα σύντομο χρονικό διάστημα. Η γενική εικόνα άμως εξακολουθούσε να παραμένει απογοητευτική. Είναι χαρακτηριστική η πεσματική τάση που επικράτησε στο IX Παγκόσμιο Συνέδριο του AIDS στο Βερολίνο το 1993. Μεταξύ του 1989 και 1994 τα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας ελάχιστα επηρεάστηκαν.

Τον Σεπτέμβριο του 1995 τα αποτελέσματα της Ευρωπαϊκής μελέτης DELTA και της Αμερικανικής μελέτης ACTG 175 προέλκυσαν το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας. Ήταν ξεκάθαρο συμπέρασμα ότι η συνδυασμένη θεραπεία με δύο νουκλεοσιδικά ανάλογα ήταν πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία. Οι διαφορές στους στόχους των μελετών (AIDS και θάνατος) ήταν στατιστικά σημαντικές. Σαφές συμπέρασμα των δύο μελετών

**Πίνακας 2. Παγκόσμια επιδημιολογικά στοιχεία για το HIV/AIDS από UNAIDS (United Nations joint program on HIV/AIDS)**

#### Αριθμός ανθρώπων που ζουν με HIV/AIDS κατά το έτος 2004

Σύνολο	39.4 εκατομμύρια	35.9 – 44.3
Ενήλικες	37.2 εκατομμύρια	33.8 – 41.7
Γυναίκες	17.6 εκατομμύρια	16.3 – 19.5
Παιδιά κάτω των 15	2.2 εκατομμύρια	2 – 2.6

#### Άτομα με νέα λοίμωξη κατά το 2004

Σύνολο	4.9 εκατομμύρια	4.3 – 6.4
Ενήλικες	4.3 εκατομμύρια	3.7 – 5.7
Παιδιά κάτω των 15	640.000	570.000-750.000

#### Θάνατοι από AIDS κατά το έτος 2004

Σύνολο	3.1 εκατομμύρια	2.8 – 3.5
Ενήλικες	2.6 εκατομμύρια	2.3 – 2.9
Παιδιά κάτω των 15	510.000	460.000-600.000

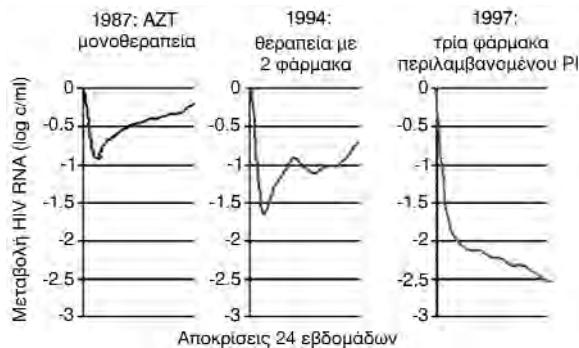
ήταν η ανάγκη άμεσης έναρξης αγωγής με δύο νουκλεοσιδικά ανάλογα σε αντίθεση με την μέχρι τότε λογική της «χρήσης των φαρμάκων διαδοχικά».

Αυτό ήταν το κριτικό σημείο για την αλλαγή της θεραπευτικής λογικής. Την ίδια χρονική περίοδο ήρθαν στο φως της δημοσιότητας οι πρώτες μελέτες με αναστολείς των πρωτεασών, μια καινούργια κατηγορία φαρμάκων. Οι αναστολείς πρωτεασών σχεδιάστηκαν στο εργαστήριο με βάση την γνώση της μοριακής δομής του HIV. Το Φθινόπωρο του 1995 μια διαμάχη ανάμεσα σε τρεις φαρμακευτικές εταιρείες την Abbott, Roche και MSD ξεκίνησε για τρεις αναστολείς πρωτεασών την ritonavir, saquinavir και indinavir, για το πατ θα είναι η πρώτη που θα εισαχθεί στο εμπόριο. Οι υπεύθυνοι των μελετών πρακτικά ζούσαν στα κέντρα που διεξήγαγαν τις μελέτες. Όλες αυτές οι προσπάθειες οδήγησαν σε ταχεία έγκριση και των τριών αναστολέων πρωτεασών το χρονικό διάστημα μεταξύ Δεκεμβρίου 1995 και Μαρτίου 1996 για την θεραπεία της HIV νόσου.

Τον Φεβρουάριο του 1996 κατά την διάρκεια του 3<sup>ου</sup> Συνεδρίου για του Ρετροϊούς και τις Ευκαιριακές Λοιμώξεις (CROI) στην Ουάνσιγκτον το κοινό κράτησε την ανάσα του κατά την διάρκεια της ομιλίας του Bill Cameron που ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της μελέτης ABT – 247 όπου η προσθήκη της οιτοναβίρης μείωσε τα ποσοστά του θανάτου και AIDS από 38% σε 22%. Αυτά ήταν τα πιο θετικά αποτελέσματα που είχαν ανακοινωθεί μέχρι τότε.

Η ανάγκη της χρήσης των νέων φαρμάκων άρχισε να γίνεται προφανής και στο Παγκόσμιο Συνέδριο του AIDS στο Βανκούβερ τον Ιούνιο του 1996, οι αναστολείς των πρωτεασών είχαν τον πρώτο λόγο. Τα μέσα μαζικής ενημέρωσης μιλούσαν για τα νέα κοκτέιλ του AIDS. Ο παραδειγματικός όρος «Highly Active Antiretroviral Therapy» (HAART) ακούστηκε για πρώτη φορά.

Ο David Ho που ονομάστηκε από το περιοδικό Time άνδρας της χρονιάς το 1996 έριξε φως στην κινητική του ιού. Με την νέα γνώση για την δράση του ιού και την συνεχή καταστροφή των CD4 κυττάρων έγινε σαφές ότι δεν υπάρχει λανθάνουσα φάση της νόσου και ότι δεν υπάρχει ζωή χωρίς αντιρετροϊκή θεραπεία. Σε πολλά κέντρα σχεδόν όλοι οι ασθενείς θεραπεύονταν με HAART. Το ποσοστό των ασθενών σε θεραπεία με HAART αυξήθηκε το διάστημα 1994 έως 1997 από 2% σε 64%. Τα αποτελέσματα της HAART φαίνονται στην εικόνα 1 όπου η τριπλή θεραπεία



**Εικ. 1.** Αποτελέσματα της αντιρετροϊκής αγωγής το χρονικό διάστημα 1987-1997 με ένα, δύο ή τρία φάρμακα ως προς τη μείωση του υκού φορτίου.

με PI επιτυγχάνει το μεγαλύτερο επίπεδο μείωσης της του υκού φορτίου σε σχέση με την αγωγή με ένα ή δύο φάρμακα.

Η αισιοδοξία ήταν διάχυτη. Τον Ιούνιο του 1996 εισήχθη στην θεραπευτική ο πρώτος μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης η nevirapine μια τρίτη κατηγορία φαρμάκων. Ένας νέος αναστολέας πρωτεάσης η nelfinavir παρουσιάστηκε επίσης.

Οι περισσότεροι ασθενείς φάνηκε να ανέχονται τη θεραπεία καλά. Άλλα 30 χάπια την ημέρα; Κανένα πρόβλημα, αφού βοηθούσε. Και πραγματικά βοηθούσε αφού το ποσοστό των περιστατικών με AIDS μειώθηκε δραματικά. Στην Ευρώπη την περίοδο 1994 έως 1998 η επίπτωση του AIDS μειώθηκε από 30,7 σε 2,5 ανά 100 έτη ασθενών. Η ελάττωση των ευκαιριακών λοιμώξεων και ιδίως του CMV και των MAC ήταν ακόμα πιο εντυπωσιακή. Οι ασθενείς άρχισαν να επιστρέφουν στις καθημερινές εργασίες τους<sup>16</sup>.

Το 1996 και 1997 κάποιοι ασθενείς άρχισαν να παραπονούνται για αύξηση της περιφέρειας στην περιοχή του στομάχου και ελάττωση του λίπους στην περιοχή του προσώπου. Επίσης πολλοί ασθενείς άρχισαν να παραπονούνται για τον μεγάλο αριθμό των χαπιών.

Τον Ιούνιο του 1997 το FDA δημοσίευσε την πρώτη προειδοποίηση για την εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς πρωτεάσης. Τον Φεβρουάριο του 1998 στο CROI έγινε η πρώτη συνειδητοποίηση ότι οι αναστολείς πρωτεάσης μπορεί να μην είναι τόσο εκλεκτικοί όσο αρχικά πίστευαν. Η μια ανακοίνωση μετά την άλλη έδειχναν ασθενείς με αδύνατα πόδια και πρόσωπα, πάχος στην περιοχή της κοιλιάς και του αυχένα<sup>17</sup>. Ένας νέος όρος άρχισε να χρησιμοποιείται στις αρχές του 1998 και ήταν αυτός της «λι-

ποδυστροφίας»<sup>18,19</sup>. Η αιτία παρέμενε άγνωστη μέχρι τις αρχές του 1999 όταν μια νέα υπόθεση εμφανίστηκε στην Ολλανδία και ήταν αυτή της «μιτοχονδριακής τοξικότητας»<sup>20,21</sup>. Σήμερα αποτελεί βασική γνώση. Στην εικόνα 2 φαίνεται το χρονοδιάγραμμα των μεταβολικών επιπλοκών της αντιρετροϊκής αγωγής<sup>22,23</sup>.

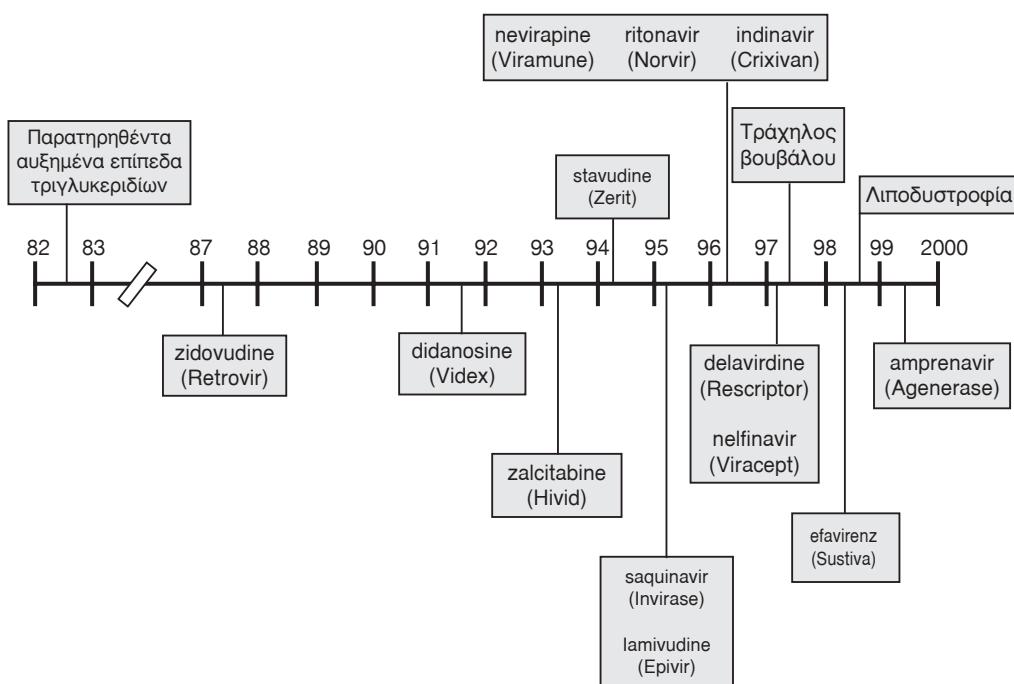
Το όνειρο της εκρίζωσης και της οριστικής θεραπείας πού στην αρχή πίστευαν ότι μπορεί να επιτευχθεί, εγκαταλείφθηκε σιγά-σιγά. Το 1997 πίστευαν ότι μετά από μια κατασταλτική θεραπεία 3 ετών όλα τα μολυσμένα κύτταρα θα πέθαιναν. Η εκρίζωση ήταν η μαγική λέξη<sup>24,25</sup>. Η φύση δεν προβλέψιμη και νεότερες μελέτες απέδειξαν ότι ο ιός HIV παραμένει ανιχνεύσιμος σε λανθάνοντα μολυσμένα κύτταρα, ακόμα και μετά από χρόνια κατασταλτική θεραπεία. Μέχρι σήμερα κανείς δε γνωρίζει με ακριβεία πόσο μπορούν να επιβιώσουν τα μολυσμένα κύτταρα και εάν ένας μικρός αριθμός μολυσμένων κυττάρων αρκεί για να αναζωπυρωθεί η λοίμωξη όταν διακοπεί η θεραπεία. Οι πιο πρόσφατες εκτιμήσεις είναι ότι για την εκρίζωση όλων των μολυσμένων κυττάρων απαιτείται χρονικό διάστημα 50-70 ετών. Ένα πράγμα είναι σίγουρο: «η HIV νόσος δε θα είναι θεραπεύσιμη τουλάχιστον για την επόμενη δεκαετία».

Είναι πιο ρεαλιστικό να θεωρούμε την HIV νόσο σαν μια χρόνια νόσο παρόμοια με τον σακχαρώ-

δη διαβήτη. Αυτό σημαίνει ότι τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα, γεγονός που απαιτεί μια τεράστια πειθαρχία από την πλευρά των ασθενών. Αυτοί που ασχολούνται με την αντιμετώπιση χρόνιων νοσημάτων κατανοούν την τεράστια προσπάθεια που απαιτείται για βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών. Σχεδόν κανείς δε θα έχει την πειθαρχία και ικανότητα τόσο σωματική όσο και πνευματική για να λαμβάνει την απαιτούμενη θεραπευτική αγωγή καθημερινά και σε καθορισμένες ώρες για τα επόμενα δέκα, είκοσι ή και τριάντα χρόνια. Αναμένονται καλύτερα θεραπευτικά σχήματα ιδίως με δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα<sup>26,27</sup>.

Τα τελευταία χρόνια η γνώση των κινδύνων της αντιρετροϊκής αγωγής οδήγησε σε αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης για πολλούς κλινικούς. Κατά τη διάρκεια του 2000 οι αυστηρές οδηγίες των προηγούμενων ετών άρχισαν να αναθεωρούνται. Το σύνθημα «χτυπήστε την HIV νόσο δυνατά και νωρίς» αντικαταστάθηκε με το σύνθημα «χτυπήστε την HIV νόσο δυνατά μόνο όταν χρειάζεται»<sup>28</sup>. Η νέα ερώτηση στα χειλή όλων των κλινικών είναι «πότε πρέπει να ξεκινήσει κανείς θεραπεία»,<sup>29,30</sup>

Ασχετα με το σκεπτικισμό όλοι πρέπει να θυμόμαστε τι μπορεί να προσφέρει η HAART. Η κρυπτοσποριδίαση και το σάρκωμα Kaposi μπορεί



Εικ. 2. Χρονοδιάγραμμα μεταβολικών επιπλοκών της αντιρετροϊκής αγωγής.

να υποχωρήσουν πλήρως. Η δευτερογενής προφύλαξη για CMV μπορεί να διακοπεί. Πάνω από όλα όμως οι ασθενείς αισθάνονται καλύτερα.

Οι νεότεροι κλινικοί που ασχολήθηκαν με την HIV νόσο στις Δυτικές χώρες στα τέλη της δεκαετίας του '90 δε γνωρίζουν τι θα πει AIDS<sup>31</sup>. Το AIDS για αυτούς είναι ένα ατύχημα, η ζημιά του οποίου μπορεί να διορθωθεί. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έζησαν τα πέτρινα χρόνια της εποχής του AIDS.

Οι κλινικοί γιατροί που ασχολούνται με την HIV νόσο πρέπει να θυμούνται τα πέτρινα χρόνια του AIDS, ενώ παράλληλα πρέπει να είναι ανοιχτοί σε νέες προσεγγίσεις. Αυτοί που αντιτίθενται απόλυτα στην διακοπή της θεραπείας και επιμένουν στην εφαρμογή ορισμένων αποκλειστικά σχημάτων, όχι μόνο παραβλέπουν την πραγματικότητα της θεραπείας, αλλά και χάνουν την επαφή τους με το θέμα. Αυτοί που δεν προσπαθούν να διευρύνουν τις γνώσεις τους σε πολλά διαφορετικά συνέδρια το χρόνο, δε θα μπορέσουν να προσφέρουν αποτελεσματικές θεραπείες στους ασθενείς τους σε ένα πεδίο που αλλάζει κατεύθυνση τουλάχιστον κάθε 2 με τρία χρόνια. Αυτοί που συμμισορφώνονται αυστηρά με τις κατευθυντήριες οδηγίες γρήγορα γίνονται παρωχημένοι. Η ιατρική της HIV νόσου αλλάζει καθημερινά. Οι θεραπευτικές οδηγίες είναι απλά οδηγίες. Πολλές φορές κατά την στιγμή της δημοσίευσης τους είναι ήδη ξεπρόσαμένες. Όπως χαρακτηριστικά ειπώθηκε: «δεν υπάρχουν νόμοι χαραγμένοι στην πέτρα στη HIV νόσο». Από την άλλη πλευρά αυτοί που μπερδεύουν τη θεραπευτική ελευθερία με την τυχαία επιλογή θεραπείας και αγνοούν τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες επίσης χάνουν το στόχο. Η εξαπομπευμένη θεραπεία δεν είναι τυχαία θεραπεία<sup>32</sup>. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι οι κλινικοί είναι υπεύθυνοι για το πρόβλημα της κακής συμμόρφωσης. Όλοι πρέπει να θυμόμαστε ότι ο ασθενής έχει το δικαίωμα να ξέρει για ποιό λόγο παίρνει κάποια θεραπεία<sup>33</sup>.

## 6.2. Αντιρετροϊκά φάρμακα

Υπάρχουν 4 κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων που κυκλοφορούν σήμερα στο εμπόριο για την θεραπεία της HIV νόσου:

1. Νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα (NRTIs)
2. Μη νουκλεοσιδικά αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)

### 3. Αναστολείς των πρωτεασών (PIs)

#### 4. Fusion inhibitors

Πάνω από 20 σκευάσματα κυκλοφορούν στο εμπόριο με φαρμακευτικές ουσίες μόνες ή σε συνδυασμό όπως φαίνονται στον πίνακα 3. Σε ερευνητικό επίπεδο βρίσκονται και νέα φάρμακα και νέες κατηγορίες φαρμάκων, καθώς και ανοσοτροποποιητικά<sup>34-36</sup>.

#### 6.2.1. Νουκλεοσιδικά ανάλογα

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα ή νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης είναι φάρμακα, που ο στόχος δράσης τους είναι η ανάστροφη μεταγραφάση του ιού HIV<sup>37</sup>. Η ανάστροφη μεταγραφάση είναι ένα ένζυμο που έχουν αποκλειστικά οι φερδιοί. Τα φάρμακα αυτά δρουν ανταγωνιστικά με τα φυσικά νουκλεοτίδια και συνδέονται με την ανάστροφη μεταγραφάση<sup>38,39</sup>. Η εισαγωγή του φαρμάκου οδηγεί στη διακοπή της περιοχής σύνθεσης του DNA καθώς δεν μπορούν πλέον να δημιουργηθούν γέφυρες φωσφοδιεστέρων που θα σταθεροποιήσουν την διπλή έλικα όπως φαίνεται στην εικόνα 3.

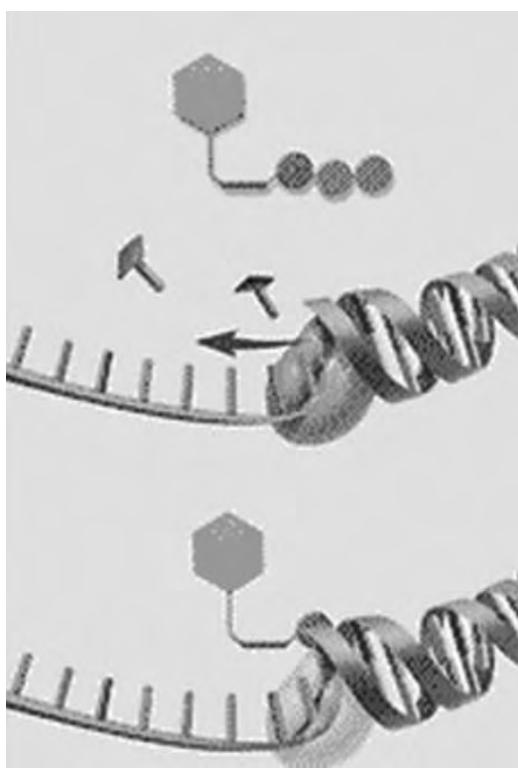
Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα μετατρέπονται σε ενεργούς μεταβολίτες μόνο μετά την ενδοκύτωση τους, όπου μετατρέπονται σε τριφωσφορικά παράγωγα μετά από την φωσφορυλώση τους από ειδικές κινάσες του κυττάρου ξενιστή. Η Zidovudine και η Stavudine είναι ανάλογα της θυμυδίνης, ενώ η Lamivudine, η Zalcitabine και η Emtricitabine είναι ανάλογα της κυτιδίνης. Η Didanosine είναι ανάλογο ινοσίνης και το Abacavir της γουανοσίνης<sup>40</sup>.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι φάρμακα καλά ανεκτά και εύκολα στη χορήγηση. Η χορήγηση μια φορά την ημέρα είναι εφικτή για τα περισσότερα της κατηγορίας. Η ανεκτικότητα των φαρμάκων αυτών είναι ικανοποιητική. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τις πρώτες εβδομάδες της χορήγησης είναι η κόπωση, πονοκέφαλος και γαστροεντερικά ενοχλήματα που κυμαίνονται από ήπια επιγαστρική δυσφορία έως ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα γαστρεντερικά ενοχλήματα αντιμετωπίζονται εύκολα συμπτωματικά.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα μπορεί να προκαλέσουν μαρροπόρθεσμα μια πλειάδα ανεπιθύμητων ενεργειών που περιλαμβάνουν τη μυελοτοξικότητα, τη γαλακτική οξείωση, την πολυνευροπάθεια και την παγκρεατίτιδα. Παρόλο που η λιποδυστροφία συνδέθηκε αποκλειστικά με τους αναστολείς των πρωτεασών, πολλές διαταραχές του

Πίνακας 3. Αντιρετροϊκά Φάρμακα που κυκλοφορούν στο εμπόριο

Εμπορικό όνομα	Συντομογραφία	Φαρμακευτική ουσία	Κατασκευαστής
<b>Νουκλεοσιδικά και Νουκλεοτιδικά, αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</b>			
Combivir	CBV	Zidovudine + Lamivudine	GSK
Emtriva	FTC	Emtricitabine	Gilead
Epivir	3TC	Lamivudine	GSK
Hivid	ddC	Zalcitabine	Roche
Retrovir	AZT	Zidovudine	GSK
Trizivir		AZT + 3TC + ABC	GSK
Videx	ddl	Didanosine	BMS
Zerit	d4T	Stavudine	BMS
Viread	TDF	Tenofovir	Gilead
Ziagen	ABC	Abacavir	GSK
<b>Μη νουκλεοσιδικά, αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</b>			
Viramune	NVP	Nevirapine	Boehringer
Stocrin	EFV	Efavirenz	BMS
<b>Αναστολείς των πρωτεασών (PIs)</b>			
Agenerase	APV	Amprenavir	GSK
Crixivan	IDV	Indinavir	MSD
Fortovase	SQV-FTV	Saquinavir soft gel	Roche
Invirase	SQV-INV	Saquinavir hard gel	Roche
Kaletra	LPV	Lopinavir/ritonavir	Abbott
Telzir	FPV	Fosampreanavir	GSK
Norvir	RTV	Ritonavir	Abbott
Reyataz	ATV	Atazanavir	BMS
Viracept	NFV	Nelfinavir	Roche
<b>Fusion inhibitors</b>			
Fuzeon	T-20	Enfuvirtide	Roche



Εικ. 3. Η ενσωμάτωση των νουκλεοσιδικών αναλόγων στο DNA οδηγεί σε τερματισμό της ελίκωσης του DNA.

μεταβολισμού των λιπιδίων (και ιδίως η λιποατροφία) τώρα πια αποδίδονται στα νουκλεοσιδικά ανάλογα. Μακροπρόθεσμες παρενέργειες που σχετίζονται με τη μιτοχονδριακή τοξικότητα περιγράφτηκαν για πρώτη φορά το 1999<sup>41,42</sup>. Η μιτοχονδριακή λειτουργία απαιτεί νουκλεοτίδια. Ο μεταβολισμός αυτών των σημαντικών οργανυλίων παραβλάπτεται από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, οδηγώντας σε εκφύλιση των μιτοχονδρίων. Πρόσφατες κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα φάρμακα της κατηγορίας δύον αφορά την μιτοχονδριακή τοξικότητα. Η Stavudine είναι πιο τοξική<sup>43,44</sup>.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα έχουν κατά κύριο λόγο νεφρικό μεταβολισμό και δεν αλληλεπιδρούν με φάρμακα που έχουν ηπατικό μεταβολισμό. Όμως φάρμακα όπως η ριμπαβιλίνη που επίσης ενεργοποιούνται με ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα<sup>45,46</sup>.

#### 6.2.2. Μη νουκλεοσιδικά, αναστολείς της ανάστροφης μεταγράφασης (NNRTIs)

Όπως και με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα τα NNRTIs δρουν στην ανάστροφη μεταγράφαση.

Παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά το 1990. Σε αντίθεση με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα που δρουν ανταγωνιστικά για τη σύνδεση, τα NNRTIs προσκολλούνται απευθείας, με μη αναστρέψιμο και μη ανταγωνιστικό τρόπο στον υδρόφοβο θύλακα κοντά στην καταλυτική θέση της πολυμεράσης. Η σύνδεση αυτή οδηγεί σε σημαντική επιβράδυνση της ταχύτητας του πολυμερισμού που καταλύεται από το ένζυμο. Έτσι εμποδίζεται το μήκος RNA να αλλαχθεί σε DNA, όπως φαίνεται στην εικόνα 4. Σε αντίθεση με NRTIs τα NNRTIs δεν απαιτούν ενεργοποίηση μέσα στο κύτταρο.

Υπάρχουν τρία φάρμακα στην κατηγορία Nevirapine, Efavirenz και Delavirdine που κυκλοφόρησαν στο εμπόριο κατά το χρονικό διάστημα 1996-1998. Παρόλο που η μελέτη INCAS κατέδειξε την ανωτερότητα της τριπλής θεραπείας με Nevirapine σε σχέση με διπλή θεραπεία με νουκλεοσιδικά δε δόθηκε στα NNRTIs η απαιτούμενη προσοχή σε σχέση με τους συνδυασμούς που περιέχουν PI.

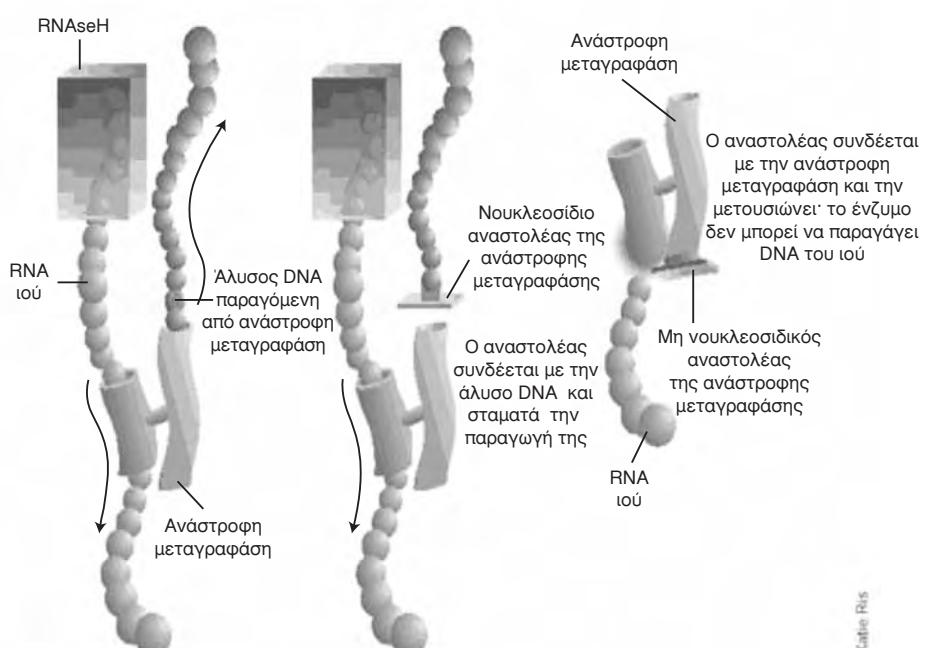
Αυτό ήταν αποτέλεσμα της αρχικής παρατήρησης ότι η λειτουργική μονοθεραπεία με NNRTIs (π.χ. η προσθήκη ενός NNRTI σε ένα συνδυασμό που αποτυγχάνει) είχε πολύ μικρό όφελος. Υπήρξε επίσης δυσκολία στην αντιμετώπιση της αντοχής που εμφανίζονταν με τα NNRTIs. Ο κίνδυνος της διασταυρούμενης αντοχής είναι μεγάλος. Μία

μόνη μετάλλαξη στη θέση 103 (K103N) στην υδρόφοβη θέση σύνδεσης είναι ικανή να εξαφανίσει την αποτελεσματικότητα όλης της κατηγορίας. Αντοχή έχει περιγραφεί σε μητέρες που πήραν ένα μόνο χάπι Nevirapine για προφύλαξη της μετάδοσης στο παιδί κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι συνδυασμοί που περιέχουν NNRTIs είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι. Η αναμονή αλλαγής για μεγάλο χρονικό διάστημα σε ασθενείς με μη ικανοποιητική καταστολή του ιού μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αντοχής σε ολόκληρη την κατηγορία.

Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες αλλά και κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει σήμερα ότι τα NNRTIs είναι πολύ αποτελεσματικά σε συνδυασμό με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα. Η ανοσολογική και ιολογική αποτελεσματικότητα των NNRTIs σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ξανά θεραπεία είναι εξίσου αποτελεσματική, αν όχι καλύτερη από τους συνδυασμούς με PIs. Η κλινική αποτελεσματικότητα δεν έχει ακόμα αποδειχθεί, καθώς οι μελέτες που οδήγησαν στην έγκριση είχαν όλες υποδεέστερους στόχους. Η αποτελεσματικότητα των NNRTIs σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή αγωγή είναι υποδεέστερη από τους PIs.

Το εύκολο δοσολογικό σχήμα και η καλή ανεκτικότητα έχουν καταστήσει τα NNRTIs σημαντι-



**Εικ. 4. Μηχανισμός δράσης των NNRTIs**

κό μέρος πολλών αντιρετροϊκών σχημάτων. Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν καταδείξει ότι είναι δυνατή η αλλαγή του σχήματος από ένα PI σε NNRTI, αν υπάρχει ήδη καλή ιολογική ανταπόκριση.

Η Delavirdine έχει σχεδόν αποσυρθεί, αλλά η Nevirapine και η Efavirenz μπορούν να θεωρηθούν ισοδύναμες ως προς την αποτελεσματικότητα. Καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει σαφή υπεροχή κάποιου από τα δύο φάρμακα<sup>47, 48</sup>.

Η Nevirapine και η Efavirenz μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυττοχρώματος P450. Η Nevirapine είναι ενεργοποιητής, ενώ η Efavirenz είναι και ενεργοποιητής και αναστολέας των ισοενζύμων του κυττοχρώματος P450. Ο συνδυασμός της Efavirenz με την saquinavir ή την lopinavir οδηγεί σε σημαντικές αλληλεπιδράσεις που απαιτούν τροποποίηση της δόσης των PI<sup>49, 50</sup>.

#### 6.2.3. Αναστολέας των πρωτεασών (PIs)

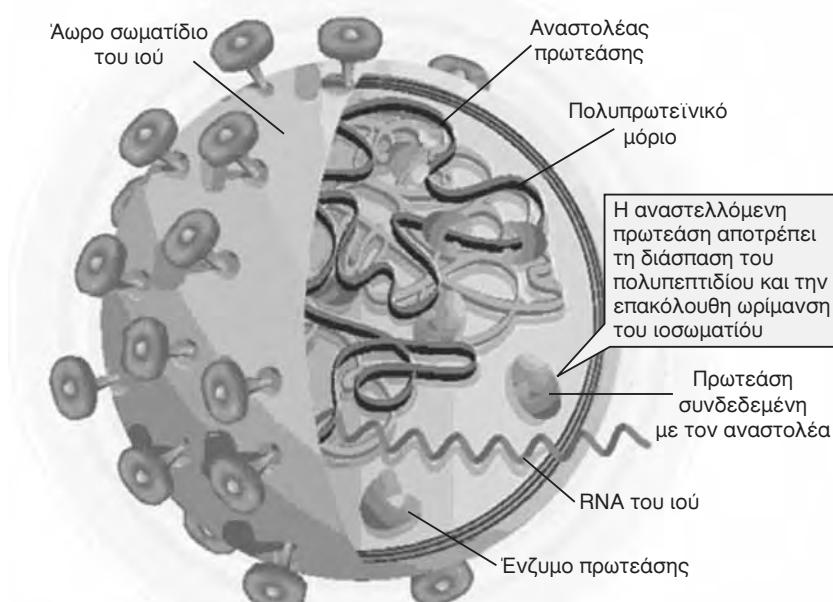
Η πρωτεάση του ιού HIV τειμαχίζει τις gag-pol πολυπρωτεΐνες στις λειτουργικές υπομονάδες τους.<sup>51</sup> Οι αναστολέας των πρωτεασών αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανασύνθεση των gag και pol πολυπρωτεΐνων με αποτέλεσμα να μη γίνεται επεξεργασία των πρωτεΐνων που είναι απαραίτητες για να ωριμάσει το νέο μήκος σωματίδιο εντός του κυττάρου ξενιστή και να γίνει ικανό να μολύνει νέα κύτταρα, όπως φαίνεται στην εικόνα 5. Οι πρώτες

πρωτεάσες σχεδιάστηκαν στις αρχές του 90 με βάση την γνώση της μοριακής δομής των πρωτεασών του ιού<sup>52</sup>.

Από το 1995 οι αναστολείς των πρωτεασών άλλαξαν ριζικά τη θεραπεία της νόσου. Τρεις μεγάλες μελέτες με κλινικούς τελικούς στόχους απέδειξαν την αποτελεσματικότητα των PIs. Παρόλο που οι PIs χαρακτηρίζονται από υψηλό αριθμό χαπιών και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, παραμένουν κυρίαρχο συστατικό της HAART, ιδίως για ασθενείς που έχουν λάβει και στο παρελθόν αντιρετροϊκή αγωγή. Με τη γνώση της μιτοχονδριακής τοξικότητας των νουκλεοσιδικών αναλόγων<sup>53</sup> και την εμφάνιση νεών PI με λιγότερο αριθμό χαπιών η δυναμική της κατηγορίας επανεξετάζεται<sup>54, 55</sup>. Σήμερα γίνεται λόγος για μονοθεραπεία με PIs<sup>56</sup>.

Όπως και με τα μη νουκλεοσιδικά ανάλογα, έτσι και για τους αναστολείς πρωτεασών υπάρχει μια μεγάλη διαμάχη ανάμεσα στις φαρμακευτικές εταιρείες για την κατάδειξη του καλύτερου PI. Όμως υπάρχουν λίγες συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που είναι αποτέλεσμα της πολιτικής των φαρμακευτικών εταιρειών και της πολιτικής των μελετών σε κάθε χώρα που μερικές φορές καθιστούν την διενέργεια τέτοιων μελετών πολύ δύσκολη.

Οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών αναστολέων των πρωτεασών δεν είναι τόσο σημαντικές, ώστε να επιλεχθεί ένα αποκλειστικά φάρμακο της κατηγορίας. Οι ενισχυμένοι αναστολέας των



Εικ. 5. Μηχανισμός δράσης των PIs

πρωτεασών με ριτοναβίρη είναι πιο αποτελεσματικοί από τα μη ενισχυμένα φάρμακα<sup>57,58</sup>.

Η ριτοναβίρη είναι ένας πολύ ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου 3A4, μιας υπομονάδας του κυττοχρώματος P450. Η αναστολή των ενζύμων αυτών με μικρές δόσεις ριτοναβίρης οδηγεί σε ενίσχυση όλων σχεδόν των σημαντικών φαρμακονητικών παραμέτρων ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $T_{1/2}$ ) των περισσότερων PIs. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί στην απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος μειώνοντας τον αριθμό των χαπιών ή τη συχνότητα των δόσεων<sup>59,60</sup>.

Οι κύριες παρενέργειες των αναστολέων των πρωτεασών είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές. Σε μακροχρόνια χροήγηση όλοι οι PIs μπορεί να προκαλέσουν λιποδυστροφία και δυσλιπιδαιμία. Η δυσλιπιδαιμία αφορά κατά κύριο λόγο στην αύξηση των τριγλυκεριδίων.

Υπάρχει υψηλό ποσοστό διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ των αναστολέων της πρωτεάσης. Όλοι οι PIs είναι αναστολέας του CYP3A4 συστήματος και αλληλεπιδρούν με μια πλειάδα φαρμάκων. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη.

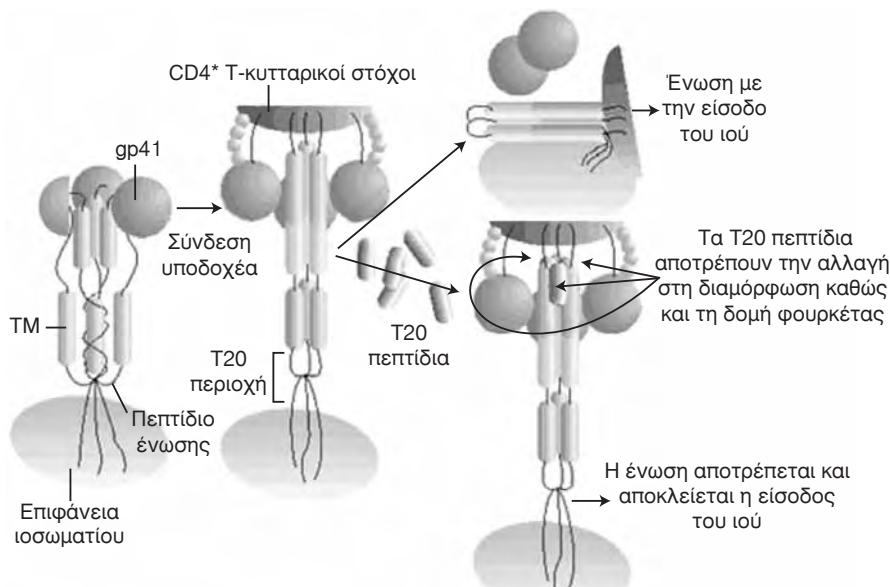
#### 6.2.4. Αναστολέας ένωσης (fusion inhibitors)

Η enfurvitide (T-20) είναι το πρωτότυπο των αναστολέων ένωσης. Είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 36 αμινοξέα και για αυτό όπως η ινσουλίνη πρέπει να χροηγηθεί υποδόρια<sup>61</sup>. Ενώνεται σε μια ενδιάμεση δομή της πρωτεΐνης gp41 του

ιού HIV, που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ένωσης του ιού με το κύτταρο στόχο. Όταν ο ιός συνδεθεί με τους υποδοχείς του κυττάρου ξενιστή μια δομική αλλαγή συμβαίνει στην πρωτεΐνη gp41 η οποία γίνεται σαν ελατήριο και βοηθά στην είσοδο του ιού. Η σύνδεση της enfurvitide στην πρωτεΐνη gp41 οδηγεί σε αναστολή της μεταβολής σε μορφή ελατηρίου και αναστολή έτσι της ένωσης των ικών και κυτταρικών μεμβρανών όπως φαίνεται στην εικόνα 6.

Οι ενδεξεις χροήγησης της enfurvitide είναι σε ασθενείς με αποτυχία σε προηγούμενες αγωγές και υψηλά ποσοστά αντοχής σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιδρούντα φάρμακα. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία διάσωσης. Έχει φάρμακα πολύ υψηλό κόστος, χροηγείται υποδόρια. Η επιτυχία της θεραπείας πρέπει να παρακολουθείται στενά ιδίως λόγω του υψηλού κόστους. Ασθενείς που δεν παρουσιάσαν μείωση του ικού φορτίου τουλάχιστον κατά ένα λογάριθμο τις πρώτες 8-12 εβδομάδες δεν πρόκειται να ανταποκριθούν με την περαιτέρω θεραπεία και ίσως είναι περιττή η χροήγηση δύο ενέσεων την ημέρα<sup>62-65</sup>.

Συμπερασματικά, ασθενείς με καλά ελεγχόμενο ιακό φορτίο ή ασθενείς που έχουν ακόμα επιλογές με την κλασική HAART δεν πρέπει να λαμβάνουν T-20. Ως θεραπεία διάσωσης είναι ένα πολύτιμο θεραπευτικό όπλο. Νέες ερευνητικές μελέτες εξετάζουν τον ρόλο της enfurvitide σε πρωτότερα στάδια<sup>66,67</sup>.



Εικ. 6. Μηχανισμός δράσης των αναστολέων ένωσης (fusion inhibitors).

## 7. ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΕΞΕΛΙΞΙΣ

Παρόλο που κυκλοφορούν 23 φάρμακα για την θεραπεία της HIV νόσου στο εμπόριο υπάρχει μια συνεχώς αυξανόμενη ανάγκη για νέα φάρμακα. Αυτό είναι αποτέλεσμα:

- Της ανάπτυξης αντοχής
- Της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών
- Της κακής συμμόρφωσης των ασθενών.

Απαιτείται η ανάπτυξη νέων φαρμάκων με λιγότερες παρενέργειες, με ευκολότερα δοσολογικά σχήματα και υψηλότερους γενετικούς φραγμούς για την ανάπτυξη αντοχής<sup>68-70</sup>.

## 8. ΒΕΛΤΙΩΣΕΙΣ ΗΔΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα κυκλοφορούντα αντιρετροϊκά φάρμακα βελτιώθηκαν τα τελευταία χρόνια. Νέες φαρμακοκινητικές μορφές που επιτρέπουν την χορήγηση μία φορά την ημέρα περιλαμβάνουν μια εντεροδιαλυτή μορφή της διδανοσίνης και μια βραδέως αποδεσμευόμενη μορφή της σταβουδίνης. Μια μορφή σταθερής αποδέσμευσης της ζιδοβουδίνης βρίσκεται υπό έρευνα. Φαρμακοκινητικές και κλινικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η zidovudine, zalcitabine και nelfinavir πρέπει να χορηγούνται 2 φορές την ημέρα, ενώ η lamivudine και η nevirapine μπορεί να χορηγηθούν 1 φορά την ημέρα. Η παρατήρηση ότι η οιτοναβίδον μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των περισσότερων PIs οδήγησε στην χοήση τους σε συνδυασμό με μικρές δόσεις οιτοναβίδον σαν ενισχυτικό, που οδήγησε στην μείωση του αριθμού των χαπιών και αύξηση των δοσολογικών διαστημάτων.

Η κυκλοφορία σκευασμάτων με συνδυασμούς φαρμάκων σε καθορισμένες δόσεις βοήθησε πολύ, ιδιαίτερα στον τομέα της συμμόρφωσης. Τέτοιοι συνδυασμοί είναι zidovudine/lamivudine, abacavir/zidovudine/lamivudine, lopinavir/ritonavir. Αναμένεται να κυκλοφορήσουν οι συνδυασμοί abacavir/lamivudine, tenofovir/emtriva.

## 9. ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Μια πληθώρα νέων ουσιών που δρουν στους κλασικούς στόχους, δύσι και σε νέους βρίσκονται υπό μελέτη<sup>71</sup>. Στον πίνακα 4 φαίνονται τα υπό εξέλιξη νέα αντιρετροϊκά φάρμακα. Φαίνεται ότι μια πλειάδα φαρμάκων που δρούν στους γνωστούς στόχους δράσης (ανάστροφη μεταγραφάση, πρωτεάση, πρωτεΐνη gp41) βρίσκονται υπό μελέτη.

Έχει σημασία να αναφερθούμε στα υπό εξέ-

λικακά 4. Υπό εξέλιξη αντιρετροϊκά φάρμακα

### Αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης

#### Νουκλεοσιδικά ανάλογα

amdoxovir (DAPD)

#### Μη νουκλεοσιδικά ανάλογα

DPC-083

capravirine (Ag 1549)

TMC 125

calanolide A

#### Νουκλεοτιδικά ανάλογα

GS-7340 (tenofovir pro-drug)

### Αναστολείς των πρωτεασών

tipranavir (TPV, PNU-140690)

mozenavir (DMP-450)

TMC 114

### Αναστολείς εισόδου

#### CD4 attachment inhibitors

PRO 542

BMS-806

#### Chemokine receptor inhibitors – CXCR4

AMD-3100

#### Chemokine receptor inhibitors – CCR5

Schering C (SCH-C, SCH 351125)

PRO 140

Schering D (SCH-D)

UK 427,857

### Αναστολείς ένωσης

enfuvirtide (T-20)

T-1249

### HIV integrase inhibitors

S-1360

λιξη νέα αντιρετροϊκά φάρμακα που έχουν νέους μηχανισμούς δράσης. Η κατηγορία αυτή αφορά κύρια στους αναστολείς εισόδου (entry inhibitors).

Υπάρχουν τρία κριτικά βήματα για την είσοδο του ιού HIV στο κύτταρο ξενιστή (CD4) όπως φαίνεται και στην εικόνα 6:

- Προσκόλληση του ιού HIV μέσω της πρωτεΐνης gp20 στον υποδοχέα του CD4
- Στόχος δράσης των αναστολέων προσκόλλησης
- Σύνδεση με συνυποδοχείς (coreceptors) μέσω δομικών αλλαγών της πρωτεΐνης gp120<sup>72</sup>
- Στόχος δράσης των των ανταγωνιστών των συνυποδοχέων
- Και τελικά ένωση του ιού και του κυττάρου
- Στόχος δράσης των αναστολέων ένωσης.

Οι αναστολείς της προσκόλλησης είναι μια ιδιαίτερα ετερογενής ομάδα φαρμάκων. Τέτοιες ουσίες ήταν γνωστές από τη δεκαετία του 90, αλλά είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα. Μετά την επιτυχία του T-20 υπήρξε μια αναζωπύρωση του ενδια-

φέροντος για τους αναστολείς προσκόπλλησης<sup>61</sup>. Τα περισσότερα φάρμακα δεν είναι σε προχωρημένο επίπεδο μελέτης και έχουν προβληματική φαρμακοδυναμική. Οι περισσότεροι αναστολείς προσκόπλλησης δρούν μεταξύ της υψης πρωτεΐνης gp120 και του υποδοχέα του CD4 κυττάρου. Η δραστηριότητα τους φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την δράση των ανταγωνιστών των συνυποδοχέων.

Επιπρόσθετα, από τον υποδοχέα του CD4 κυττάρου ο ίδιος HIV απαιτεί και την παρουσία συνυποδοχέων για την είσοδο του στο κύτταρο. Οι δύο κυριότεροι υποδοχείς είναι ο CXCR4 και ο CCR5. Οι ιοί που χρησιμοποιούνται τον συνυποδοχέα CCR5 ονομάζονται R5 ιοί, ενώ οι αυτοί που χρησιμοποιούνται τον συνυποδοχέα CXCR4 ονομάζονται X4 ιοί<sup>73</sup>. Από δύο μεγάλες μελέτες φάνηκε ότι το 80% των ιών είχαν CCR5 τροπισμό. Ο τροπισμός για τους συνυποδοχείς συσχετίζεται με το στάδιο της νόσου. Οι ιοί R5 εμφανίζονται σε ασθενείς με υψηλότερα CD4 και χαμηλότερα υπάκια φορτία, ενώ ο τροπισμός X4 σπάνια εμφανίζεται στα αρχικά στάδια της νόσου. Ανάλογα με την ειδικότητα του συνυποδοχέα οι κανούργιες ουσίες χαρακτηρίζονται σαν ανταγωνιστές CXCR4 ή CCR5<sup>74,75</sup>. Υπάρχουν πολλά ερωτήματα γύρω από την νέα αυτή κατηγορία:

- Πότε πρέπει να χορηγούνται καθώς όσο προχωρά η νόσος τόσο ελαττώνεται ο R5 τροπισμός.
- Αν η ώθηση σε ιούς X4 που προκαλεί η χοήση των ανταγωνιστών R5 θα έχει επιπτώσεις στους ασθενείς καθώς πιθανά να σχετίζεται με ταχύτερη μείωση των CD4.
- Επίσης είναι δύσκολος ο έλεγχος για τον τροπισμό του ιού καθώς μόνο ένα εργαστήριο στον κόσμο (ViroLogic) μπορεί να εκτελέσει αυτήν την δύσκολη δοκιμασία.

Αναμένονται τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμασιών για να δούμε κατά πόσο αυτή η ομάδα φαρμάκων θα αποτελέσει ένα νέο θεραπευτικό όπλο<sup>76,77</sup>.

Η ιντεγρόση είναι ένα από ένζυμα κλειδιά που κωδικοποιούνται από γονίδιο ρολ του ιού HIV<sup>78</sup>. Η ιντεγρόση είναι ένα ένζυμο που σχετίζεται με την ενσωμάτωση του υκού DNA στο γονιδίωμα του ξενιστή, όπως φαίνεται στην εικόνα 8. Διαφέρουν από τους αναστολείς εισόδου, γιατί δεν παρεμβαίνουν στην είσοδο του ιού στο κύτταρο. Η πρόσδος σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων είναι αργή και δύσκολη. Δεν αναμένεται είσοδος ενός τέτοιου φαρμάκου στην κυκλοφορία για τα επόμενα χρόνια<sup>79,80</sup>.

## 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρότι τη δραματική βελτίωση στη θνητότητα και νοσηρότητα της HIV νόσου ως αποτέλεσμα της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ανάγκη για νέα αντιρετροϊκά φάρμακα συνεχώς αυξάνεται. Απαιτείται συνεχής προσπάθεια βελτίωσης των υπαρχόντων σκευασμάτων και ανάπτυξη νέων. Νεότεροι παράγοντες στις ήδη υπάρχουσες κατηγορίες αντιρετροϊκών (αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφής, αναστολείς πρωτεασών και αναστολείς ένωσης), αλλά και φάρμακα που ανήκουν σε νέες κατηγορίες δίνουν ελπίδες για το μέλλον<sup>81</sup>. Στόχος της θεραπευτικής του μέλλοντος είναι:

- Η βελτίωση της συμμόρφωσης στην αγωγή
- Η ελάττωση της τοξικότητας
- Η υπεροπήδηση του εμποδίου της αντοχής.

Σε ελάχιστους τομείς της ιατρικής έχουν συμβεί τόσο δραματικές αλλαγές στην θεραπεία σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα. Είναι πολύ πιθανό ότι οι θεραπευτικές επιλογές θα συνεχίσουν να βελτιώνονται, αν και το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα της παραμένει ακόμα αβέβαιο.

## ABSTRACT

**Metallidis S, Nikolaidis J. Improvements of antiretroviral therapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Hell Iatr 2006; 72: 169-182.**

Almost 25 years have now elapsed and HIV infection has changed from a fatal infection to a manageable chronic illness. This is the result of the development of antiretroviral therapy that has been one of the dramatic advances in the history of medicine. During those years the disease became an epidemic, especially in Africa. The purpose of this review is to introduce the physician to the advances that have been made in the era of antiretroviral therapy and discuss how they have altered the natural history of the disease.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaposi sarcoma and its changing course in HIV infection. AIDS Read 2003, 13: 470, 475-9.
2. Pulvirenti J, Herrera P, Venkataraman P, Ahmed N. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era. AIDS Patient Care STDS 2003, 17: 261-5.
3. Manfredi R. HIV infection and advanced age emerging epidemiological, clinical, and management issues. Ageing Res Rev 2004, 3: 31-54.
4. Chang YC, Tyring SK. Therapy of HIV infection. Dermatol Ther 2004, 17: 449-64.

5. *Patton LL.* HIV disease. *Dent Clin North Am* 2003, 47: 467-92.
6. *Davis CW, Doms RW.* HIV transmission: closing all the doors. *J Exp Med* 2004, 199: 1037-40.
7. *Berry AJ.* Needle stick and other safety issues. *Anesthesiol Clin North America* 2004, 22: 493-508.
8. *Machala L, Cerny R.* Acute HIV infection. *Cas Lek Cesk* 2004, 143: 584-7, discussion 587-8.
9. *Pilcher CD, Eron JJ, Galvin S, Gay C, Cohen MS.* Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004, 113: 937-45.
10. *Alcami J.* Advances in the immunopathology of HIV infection. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004, 22: 486-96.
11. *Holtgrave DR.* Causes of the decline in AIDS deaths, United States, 1995-2002: prevention, treatment or both? *Int J STD AIDS* 2005, 16: 777-81.
12. *Oniang'o R.* Africa symposium – an introduction. *Forum Nutr* 2003, 56: 279-81.
13. *Myburgh NG, Hobdell MH, Laloo R.* African countries propose a regional oral health strategy: The Dakar Report from 1998. *Oral Dis* 2004, 10: 129-37.
14. *del Rio C.* AIDS: the second wave. *Arch Med Res* 2005, 36: 682-8.
15. *Odawara T.* Human immunodeficiency virus infection (HIV infection). *Nippon Rinsho* 2005, 63 Suppl 5: 575-81.
16. *Blacker J.* The impact of AIDS on adult mortality: evidence from national and regional statistics. *Aids* 2004, 18 (Suppl 2): 19-26.
17. *Wohl DA.* Body shape, lipid, and cardiovascular complications of HIV therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005, 2: 74-82.
18. *Valente AM, Reis AF, Machado DM, Succi RC, Chacra AR.* HIV lipodystrophy syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005, 49: 871-81.
19. *Sherer R.* HIV, HAART, and hyperlipidemia: balancing the effects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 34 (Suppl 2): 123-9.
20. *Day L, Shikuma C, Gershenson M.* Mitochondrial injury in the pathogenesis of antiretroviral-induced hepatic steatosis and lactic acidemia. *Mitochondrion* 2004, 4: 95-109.
21. *Miro O, Lopez S, Cardellach F, Casademont J.* Mitochondrial studies in HAART-related lipodystrophy: from experimental hypothesis to clinical findings. *Antivir Ther* 2005, 10 (Suppl 2): 73-81.
22. *Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS.* Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004, 170: 229-38.
23. *Nolan D, Reiss P, Mallal S.* Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics. *Expert Opin Drug Saf* 2005, 4: 201-18.
24. *Hamer DH.* Can HIV be Cured? Mechanisms of HIV persistence and strategies to combat it. *Curr HIV Res* 2004, 2: 99-111.
25. *Conant M.* Losing the war on AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51: S47-8.
26. *Reynolds NR.* Adherence to antiretroviral therapies: state of the science. *Curr HIV Res* 2004, 2: 207-14.
27. *Sax PE, Gathe JC, Jr.* Beyond efficacy: the impact of combination antiretroviral therapy on quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2005, 19: 563-76.
28. *Kline MW.* No greater gift than hope. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003, 14: 309-13.
29. *Lesho E.* A pathophysiological approach to antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004, 2: 509-20.
30. *Cohen CJ, Boyle BA.* Antiretroviral therapy: the “when to start” debates. *Clin Infect Dis* 2004, 39: 1705-8.
31. *Vartanian JP, Sommer P, Wain-Hobson S.* Death and the retrovirus. *Trends Mol Med* 2003, 9: 409-13.
32. *De Clercq E.* Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol* 2004, 30: 115-33.
33. *Faragon JJ, Lesar TS.* Update on prescribing errors with HAART. *AIDS Read* 2003, 13: 268-70, 274-8.
34. *Sobieszczyc ME, Talley AK, Wilkin T, Hammer SM.* Advances in antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2005, 13: 24-44.
35. *Baba M.* Advances in antiviral chemotherapy. *Uirusu* 2005, 55: 69-75.
36. *Matsushita S.* Anti-HIV drugs. *Nippon Rinsho* 2004, 62 Suppl 12: 441-4.
37. *Sharma PL, Nurpeisov V, Hernandez-Santiago B, Beltran T, Schinazi RF.* Nucleoside inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Curr Top Med Chem* 2004, 4: 895-919.
38. *Joshi PJ, Fisher TS, Prasad VR.* Anti-HIV inhibitors based on nucleic acids: emergence of aptamers as potent antivirals. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2003, 3: 383-400.
39. *Quan DJ, Peters MG.* Antiviral therapy: nucleotide and nucleoside analogs. *Clin Liver Dis* 2004, 8: 371-85.
40. *Melroy J, Nair V.* The antiviral activity, mechanism of action, clinical significance and resistance of abacavir in the treatment of pediatric AIDS. *Curr Pharm Des* 2005, 11: 3847-52.
41. *Montaner JS, Cote HC, Harris M, et al.* Mitochondrial toxicity in the era of HAART: evaluating venous lactate and peripheral blood mitochondrial DNA in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 34 (Suppl 1): 85-90.
42. *Cherry CL, Lala L, Wesselingh SL.* Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues: mechanism, monitoring and management. *Sex Health* 2005, 2: 1-11.
43. *Hayes EV, McGann KA.* Complications of human immunodeficiency virus therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 873-4.
44. *Moyle G.* Mitochondrial toxicity: myths and facts. *J HIV Ther* 2004, 9: 45-7.
45. *Waters L, Nelson MR.* New drugs. *HIV Med* 2005, 6: 225-31.
46. *Nadler JP, Phillips MC.* New HIV Drugs in Development, 2005. *Curr Infect Dis Rep* 2005, 7: 221-226.
47. *Fortin C, Joly V.* Efavirenz for HIV-1 infection in adults: an

- overview. Expert Rev Anti Infect Ther 2004, 2: 671-84.
48. Arribas JR. Efavirenz: enhancing the gold standard. Int J STD AIDS 2003, 14 Suppl 1: 6-14.
  49. Catanzaro LM, Slish JC, DiCenzo R, Morse GD. Drug interactions with antiretrovirals. Curr HIV/AIDS Rep 2004, 1: 89-96.
  50. Delgado J, Shulman N. NNRTI hypersusceptibility. AIDS Read 2005, 15: 28-30, 32-4.
  51. Piccinini M, Mostert M, Rinaudo MT. Proteasomes as drug targets. Curr Drug Targets 2003, 4: 657-71.
  52. Tachikawa N. Protease inhibitors. Kansenshogaku Zasshi 2005, 79: 905-30.
  53. Tungsiripat M, Aberg JA. Dyslipidemia in HIV patients. Cleve Clin J Med 2005, 72: 1113-20.
  54. Rudich A, Ben-Romano R, Etzion S, Bashan N. Cellular mechanisms of insulin resistance, lipodystrophy and atherosclerosis induced by HIV protease inhibitors. Acta Physiol Scand 2005, 183: 75-88.
  55. Lee GA, Rao MN, Grunfeld C. The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism. Curr HIV/AIDS Rep 2005, 2: 39-50.
  56. Cohen C, Elion RA, Frank I, et al. Once-daily antiretroviral therapies for HIV infection: Consensus Statement of an Advisory Committee of the International Association of Physicians in AIDS Care. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill) 2002, 1: 141-5.
  57. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chene G. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. Brmj 2004, 328: 249.
  58. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. Aids 2005, 19: 145-52.
  59. Gallant JE. Protease-inhibitor boosting in the treatment-experienced patient. AIDS Rev 2004, 6: 226-33.
  60. Moyle GJ. Boosted PIs: competition hots up. AIDS Read 2003, 13: 425-9.
  61. Hayashi T. Fuzeon, first of the so-called “fusion inhibitor” drug in new class of AIDS treatments and its warnings. Nippon Rinsho 2005, 63: 17.03-82.
  62. Fung HB, Guo Y. Enfuvirtide: a fusion inhibitor for the treatment of HIV infection. Clin Ther 2004, 26: 352-78.
  63. Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005, 65: 1139-60.
  64. Asboe D. Enfuvirtide: antiretroviral class 4, drug 1. HIV Clin Trials 2004, 5: 1-6.
  65. Jamjian MC, McNicholl IR. Enfuvirtide: first fusion inhibitor for treatment of HIV infection. Am J Health Syst Pharm 2004, 61: 1242-7.
  66. Lazzarin A. Enfuvirtide: the first HIV fusion inhibitor. Expert Opin Pharmacother 2005, 6: 453-64.
  67. Matthews T, Salgo M, Greenberg M, Chung J, DeMasi R, Bolognesi D. Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. Nat Rev Drug Discov 2004, 3: 215-25.
  68. Steinhart CR. Recent advances in the treatment of HIV/AIDS. Expert Rev Anti Infect Ther 2004, 2: 197-211.
  69. Gathe J, Jr. Adherence and potency with antiretroviral therapy: a combination for success. J Acquir Immune Defic Syndr 2003, 34 (Suppl 2): S118-22.
  70. Pereira CF, Paridaen JT. Anti-HIV drug development – an overview. Curr Pharm Des 2004, 10: 4005-37.
  71. Turpin JA. The next generation of HIV/AIDS drugs: novel and developmental anti-HIV drugs and targets. Expert Rev Anti Infect Ther 2003, 1: 97-128.
  72. Schols D. HIV co-receptors as targets for antiviral therapy. Curr Top Med Chem 2004, 4: 883-93.
  73. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors – central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses 2004, 20: 111-26.
  74. Barber CG. CCR5 antagonists for the treatment of HIV. Curr Opin Investig Drugs 2004, 5: 851-61.
  75. Han YX, Jiang JD. CCR5, a new target of anti-HIV drugs. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2003, 25: 635-9.
  76. Oppermann M. Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation. Cell Signal 2004, 16: 1201-10.
  77. Mills SG, DeMartino JA. Chemokine receptor-directed agents as novel anti-HIV-1 therapies. Curr Top Med Chem 2004, 4: 1017-33.
  78. Anthony NJ. HIV-1 integrase: a target for new AIDS chemotherapeutics. Curr Top Med Chem 2004, 4: 979-90.
  79. Dayam R, Deng J, Neamati N. HIV-1 integrase inhibitors: 2003-2004 update. Med Res Rev 2006.
  80. Johnson AA, Marchand C, Pommier Y. HIV-1 integrase inhibitors: a decade of research and two drugs in clinical trial. Curr Top Med Chem 2004, 4: 1059-77.
  81. Ast O, Luke W. Pharmacogenomics of HIV. Curr Opin Mol Ther 2004, 6: 302-7.

*Αλληλογραφία:*

Σ. Μεταλλίδης  
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Στ. Κυριακίδη 1  
546 36 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

S. Metallidis  
A' Medical Department  
Aristotle University  
1, St. Kyriakidi Str.  
546 36 Thessaloniki  
Greece

## «Θεραπευτική» γύμναση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Γεωργία Κουκουβού

Εργαστήριο Αθλητιατρικής ΤΕΦΑΑ-ΑΠΘ

**Περιληψη.** Τα προγράμματα φυσικής αποκατάστασης ή επαναδραστηριοποίησης (cardiac rehabilitation), έχουν πλέον καθιερωθεί ως συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες αναφορικά με τα αποτελέσματα της «θεραπευτικής» γύμνασης στους ασθενείς αυτούς, καθώς και με την ένταση, τη διάρκεια και τη συχνότητα των ασκήσεων. Παρόλο που προτείνονται ορισμένες οδηγίες, ωστόσο δεν έχει ακόμα καθιερωθεί η ειδική «συνταγογραφία» της άσκησης για τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ώστε να είναι αποτελεσματική και συγχρόνως ασφαλής και εφικτή. Στα προγράμματα «θεραπευτικής» γύμνασης μπορούν να συμμετέχουν όλοι οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, εκτός εάν εμφανίζουν σοβαρές αντενδείξεις για άσκηση (π.χ. σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια ή εμμένουσες αρρυθμίες). Πριν την ένταξη των ασθενών στα προγράμματα απαιτείται πλήρης κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμασίας κόπωσης με εργοσπιρομέτρηση για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας του ασθενούς. Ανάλογα με τη λειτουργική ικανότητα, ο ασθενής

εντάσσεται σε κατάλληλο πρόγραμμα γύμνασης, με καθορισμένη συχνότητα, διάρκεια και ένταση. Η γύμναση είναι κυρίως αερόβιου τύπου (διαλλειματική ή με σταθερό χαρακτήρα), όπως βάδισμα, ποδηλασία, ασκήσεις με steps, ενώ συμπεριλαμβάνονται και ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης. Στην έναρξη της κάθε συνεδρίας ασκήσεων απαραίτητη είναι η προθέρμανση, και κατά τη λήξη η αποθεραπεία. Σημαντική είναι η παρουσία εξειδικευμένου προσωπικού το οποίο εξατομικεύει το πρόγραμμα γύμνασης, γνωρίζοντας τη συγκεκριμένη παθολογία του κάθε ασθενή, την ατομική του ανταπόκριση στην άσκηση, τη φαρμακευτική του αγωγή και τους προσωπικούς του στόχους. Τέλος η γύμναση πρέπει να γίνεται σε κατάλληλα διαμορφωμένη αίθουσα που να πληρεί τους κανόνες υγιεινής και να διαθέτει ασφαλή όργανα γύμνασης και εύκολα στη χρήση. Στόχος λοιπόν των προγραμμάτων γύμνασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι η βελτίωση της φυσικής επάρκειας, η μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας και τελικά η βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Ελλην. Ιατρ. 2006, 72: 183-193.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (XKA) είναι μια μοδφολογική και λειτουργική διαταραχή της καρδιάς η οποία οδηγεί σε διαφόρους βαθμούν ανικανότητα εκπλήρωσης των μεταβολικών και οξειδωτικών απαιτήσεων του οργανισμού. Συγκεκριμένα, η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει το αίμα σε βαθμό ανάλογο με τις ανάγκες του μεταβολισμού των ιστών, ιδιαίτερα κατά την ανάπτυξη μιας φυ-

σικής δραστηριότητας. Έτσι λοιπόν, ως καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να χαρακτηρισθεί ο βαθμός απόδοσης της αριστερής κοιλίας που είναι ανεπαρκής για να ανταποκριθεί στις λειτουργικές απαιτήσεις του οργανισμού ενός ατόμου για φυσική δραστηριότητα<sup>1,2</sup>.

Στο παρελθόν, εξαιτίας της δεδομένης χαμηλής λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με XKA και του φόβου ότι η άσκηση θα μπορούσε να

οδηγήσει σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, οι κλινικοί συνιστούσαν περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας στους ασθενείς. Από τις αρχές όμως του 1990, αρκετές μελέτες απέδειξαν ότι η εφαρμογή κατάλληλα διαμορφωμένων προγραμμάτων συστηματικής γύμνασης επιφέρει ευνοϊκές μεταβολές, στο σύστημα πρόσληψης, μεταφοράς και χρησιμοποίησης του  $O_2$  από τον οργανισμό, δηλαδή στην καρδιά, τους πνεύμονες και τους περιφερικούς σκελετικούς μύες, και οι οποίες οδηγούν σε βελτίωση της αερόβιας ικανότητας<sup>3</sup>. Σημαντική βελτίωση παρατηρείται στην αντοχή και στη δύναμη των σκελετικών μυών, καθώς και στην αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά κατά την ηρεμία και την υπομέγιοτης έντασης άσκηση<sup>4</sup>. Επίσης, συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της ψυχολογίας των ασθενών και στην ποιότητα ζωής τους<sup>5</sup>. Τέλος, επιβραδύνει την πορεία της αθηροσκλήρωσης και παρέχει τα γνωστά ευνοϊκά αποτελέσματα όταν συνυπάρχει υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία κ.ά.<sup>3</sup>.

Έτσι, σήμερα αναγνωρίζεται ότι η φυσική συστηματική άσκηση με τη μορφή της αποκατάστασης ή επαναδραστηριοποίησης ή «θεραπευτικής» γύμνασης αποτελεί μια συμπληρωματική θεραπευτική μέθοδο για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η οποία είναι πολύ αποτελεσματική, προσιτή και ασφαλής. Εξάλλου, η σύγχρονη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας δε στοχεύει μόνο στον περιορισμό των συμπτωμάτων, αλλά αποβλέπει στην παρεμπόδιση ή στην καθυστέρηση των καρδιακών και εξωκαρδιακών μορφολογικών και λειτουργικών διαταραχών, καθώς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

## 2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Το κύριο χαρακτηριστικό της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας είναι η αδυναμία της καρδιάς να διατηρήσει επαρκή κυκλοφορία αίματος, ώστε να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών. Στα αρχικά στάδια η αδυναμία αυτή διαπιστώνεται όταν οι μεταβολικές ανάγκες είναι αυξημένες, όπως π.χ. συμβαίνει κατά την άσκηση. Η περιορισμένη ικανότητα σωματικής άσκησης των ασθενών αποδίδεται στις διαταραχές τόσο της καρδιάς, όσο και των άλλων οργάνων στα πλαίσια του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Σημαντικό ρόλο στη μειωμένη φυσική επάρκεια παίζουν και οι παρε-

νέργειες από τη χορήγηση φαρμάκων (π.χ. β-αποκλειστών, διουρητικών). Από τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση ανάμεσα στην έκταση της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή καθορίζεται από την τιμή του κλάσματος εξώθησης και στο βαθμό μειωμένης ικανότητας άσκησης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι δεν έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της τιμής του % EF και της  $VO_2$  peak, καθώς και της διάρκειας άσκησης των ασθενών<sup>6</sup>.

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο πνευμονικός αερισμός ανά λεπτό, καθώς και η σχέση του αερισμού αυτού με την παραγωγή  $CO_2$  είναι αυξημένα στη διάρκεια μιας υπομέγιοτης άσκηση<sup>7</sup>. Στη μέγιστη άσκηση, παρόλο που οι παράμετροι αυτοί αυξάνονται ακόμη περισσότερο, η τιμή του αερισμού κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με υγιή άτομα, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αναπνευστική λειτουργία δεν είναι ο κύριος περιοριστικός παράγοντας για την άσκηση σε αυτούς τους ασθενείς. Επίσης, δεν αναφέρεται συσχέτιση ανάμεσα στον πνευμονικό αερισμό και στη μέγιστη τιμή πίεσης ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή στη δοκιμασία κόπωσης, καθώς και ανάμεσα στη μέγιστη δυνατή τιμή της πίεσης ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή και στην τιμή της  $VO_2$  peak ή στο βαθμό εκδήλωσης συμπτωμάτων, όπως η δύσπνοια και η κόπωση<sup>8</sup>. Επίσης, δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική διαταραχή της διάρκειας των αεριών<sup>7</sup>.

Η δύσπνοια και η εργάδης αναπνοή, που αποτελούν αιτίες διακοπής μιας άσκησης στο 30-40% των ασθενών, αποδίδονται στην αύξηση του λειτουργικού νεκρού χώρου, στην ελάττωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων, στη χρόνια υπέρταση των πνευμονικών φλεβών και στην πρώιμη κόπωση του διαφράγματος<sup>6</sup>. Υποστηρίζεται, τέλος, ότι η ενεργοποίηση του μυϊκού εργοαντακλαστικού κατά την άσκηση, οδηγεί διαμέσου αντανακλαστικών μηχανισμών στην αύξηση του πνευμονικού αερισμού, του τόνου του συμπαθητικού και στην ενεργοποίηση αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών<sup>9</sup>.

Ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας της ικανότητας για άσκηση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι η μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των β-αδρενεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο, εξαιτίας της εμμένουσας υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>10</sup>. Η μείωση αυτή οδηγεί σε ανεπαρκή χρονότροπη αντίδραση της καρδιάς κατά την άσκηση, καθώς και σε ελαττωμένη ινότροπη αντί-

δραση μετά από διέγερση του συμπαθητικού.

Ο κύριος όμως παράγοντας περιορισμού της φυσικής επάρχειας των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρχεια είναι οι μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές που εμφανίζονται στους περιφερικούς σκελετικούς μύες. Οι διαταραχές αυτές είναι αποτέλεσμα των επιπτώσεων τόσο του ίδιου του συνδρόμου της χρόνιας καρδιακής ανεπάρχειας, όπως η μείωση της αιμάτωσης προς τους σκελετικούς μύες, όσο και της υποκινητικότητας που χαρακτηρίζει τους ασθενείς αυτούς<sup>3,9,11</sup>. Η μειωμένη λειτουργική ικανότητα οδηγεί σε μείωση των καθημερινών φυσικών τους δραστηριοτήτων. Η υποκινητικότητα λοιπόν λειτουργεί αμφίδρομα με αποτέλεσμα να μειώνεται ακόμα περισσότερο η ικανότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρχεια για αύξηση.

Οι σημαντικότερες από τις διαταραχές που εμφανίζονται στους περιφερικούς μύες είναι:

- Η ατροφία των τύπου I και II μυϊκών ινών και, σε ορισμένες περιπτώσεις, η σχετική αύξηση των τύπου II<sub>B</sub> ινών<sup>12</sup>.
- Η μείωση της αιματικής ροής προς τους εργατικούς σκελετικούς μύες κατά την υπομέγιστη ή μέγιστη άσκηση. Η μείωση αυτή εμφανίζεται πρώιμα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρχεια και είναι αποτέλεσμα της ελαττωμένης διαφοράς πίεσης ανάμεσα στο αρτηριακό και φλεβικό σκέλος των άκρων (οδηγός πίεση), καθώς και της ανεπαρκούς αγγειοδιαστολής<sup>13</sup>.
- Η ταχεία εξάντληση της φωσφοκρεατίνης και η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξεός κατά τη μυϊκή λειτουργία, η οποία εξαρτάται κυρίως από αναερόβιους μηχανισμούς παραγωγής ενέργειας<sup>14</sup>.
- Η μείωση της έκτασης των τριχοειδών αγγείων στις μυϊκές ίνες, καθώς και του όγκου και του αριθμού των μιτοχονδρίων σε αυτές και των μιτοχονδριακών οξειδωτικών ενζύμων<sup>15</sup>.

Οι μορφολογικές αυτές διαταραχές επιφέρουν και λειτουργικές μεταβολές στους σκελετικούς μύες, οι οποίες εκδηλώνονται με τη μείωση της μυϊκής ισχύος και αντοχής.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή κατάλληλα διαμορφωμένων προγραμμάτων συ-

στηματικής γύμνασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρχεια βελτιώνει σημαντικά τη φυσική επάρχεια τους, με αποτέλεσμα να γίνονται ικανότεροι για σωματική εργασία. Η πιο χαρακτηριστική λειτουργική μεταβολή, ενδεικτική της βελτίωσης της αεροβίας ικανότητας, μετά από συστηματική άσκηση 4-6 μηνών, είναι η αύξηση της VO<sub>2</sub> max κατά 15-30%<sup>1-3</sup>. Είναι επίσης ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι το 60-80% της βελτίωσης αυτής εμφανίζεται τις πρώτες 12 εβδομάδες από την έναρξη των προγραμμάτων άσκησης<sup>15</sup>. Η αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου αποδίδεται κυρίως στις περιφερικές προσαρμογές, δηλαδή στην αύξηση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς O<sub>2</sub> στους εργατικούς μύες κατά τη μέγιστη δυνατή άσκηση και σε μικρότερο βαθμό σε κεντρικές, δηλαδή σε αύξηση του όγκου παλμού<sup>1,2,15</sup>. Από πειραματικές και κλινικές μελέτες δεν υπάρχουν σαφή συμπεράσματα αναφορικά με την επίδραση της γύμνασης στη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, τόσο κατά την ηρεμία, όσο και κατά την άσκηση. Σε έρευνες των Sullivan και συν. το 1988 και το 1989<sup>8,16</sup> αναφέρεται βελτίωση στο κλάσμα εξάνθησης μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, χωρίς να αναφερθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο σύνολο των ασθενών.

Η βελτίωση της φυσικής επάρχειας των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρχεια μετά από συστηματική γύμναση οφείλεται κυρίως στις μορφολογικές και λειτουργικές προσαρμογές που εμφανίζουν οι σκελετικοί μύες και που οδηγούν σε αύξηση της μυϊκής αντοχής και δύναμης. Συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση κατά 25% περίπου της αιματικής ροής των σκελετικών μυών των κάτω άκρων κατά τη μέγιστη δυνατή άσκηση<sup>17</sup>. Το ευνοϊκό αυτό αποτέλεσμα αποδίδεται κυρίως σε μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και λιγότερο σε αύξηση της καρδιακής παροχής<sup>8</sup>. Σημαντική είναι επίσης η αύξηση της α-v O<sub>2</sub> κατά την υπομέγιστη και μέγιστη άσκηση, που είναι αποτέλεσμα της βελτίωσης της τοπικής αιμάτωσης των σκελετικών μυών, σε συνδυασμό με την απελευθέρωση μεγαλύτερης ποσότητας O<sub>2</sub> προς τους ιστούς<sup>1,8</sup>. Ακόμη, μετά από συστηματική αερόβιου τύπου γύμναση, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 20% του όγκου των μιτοχονδρίων στις σκελετικές μυϊκές ίνες, καθώς και ανάλογη αύξηση της ποσότητας των μιτοχονδριακών ενζύμων, με αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση των μεταβολικών διεργασιών στους μύες κατά την άσκηση<sup>17,18</sup>. Η συστηματική άσκηση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρχεια

οδηγεί σε αύξηση στο αναερόβιο κατώφλι και μείωση στη συγκέντρωση του γαλακτικού οξείου του αίματος των ασθενών<sup>8</sup>. Η μείωση της παραγωγής του γαλακτικού οξείου φαίνεται ότι δε συνδέεται με την αύξηση της αιματικής οξείας τοπικά στους μύες και είναι αποτέλεσμα απευθείας των περιφερικών προσαρμογών και όχι των αιμοδυναμικών<sup>1</sup>. Όλες οι παραπάνω προσαρμογές οδηγούν σε αύξηση της αντοχής στην κόπωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ένας αντικειμενικός δείκτης της βελτίωσης της αερόβιας ικανότητας των ασθενών αποτελεί η αύξηση της χρονικής διάρκειας εκτέλεσης μιας ασκησης (π.χ. δοκιμασία κόπωσης σε δαπεδοεργόμετρο), συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή πριν από την εφαρμογή του προγράμματος γύμνασης. Οι περισσότερες έρευνες συμφωνούν ότι η χρονική διάρκεια αυξάνει κατά 26-37%<sup>15</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι η προσθήκη ασκήσεων ενδυνάμωσης, σε πρόγραμμα αποκατάστασης ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, επιφέρει, σε ικανοποιητικό βαθμό, αποκατάσταση της ατροφίας των σκελετικών μυϊκών ινών. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αύξηση της εγκάρδιας διαμέτρου των τύπου I και II μυϊκών ινών, που οδηγούν σε αύξηση της συνολικής επιφάνειας εγκάρδιας διατομής των σκελετικών μυών, κυρίως των κάτω άκρων και τελικά, σε αύξηση της μυικής δύναμης<sup>17,19</sup>.

Με τη συστηματική γύμναση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται βελτίωση και στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μετά από 24ωρη συνεχή καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και μετρήσεις των δεικτών μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability), διαπιστώθηκε ότι η συστηματική αερόβια ασκηση στους ασθενείς αυτούς, όπως συμβαίνει και στα υγιή άτομα, αυξάνει σημαντικά τη δραστηριότητα του τόνου του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά, τόσο κατά την ηρεμία, όσο και κατά την υπομέγιστη άσκηση<sup>20</sup>. Δεδομένου ότι η διαταραχή της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ιδιαίτερα η αυξημένη δραστηριότητα του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά ασθενών με ισχαιμική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου, τα ευνοϊκά αποτελέσματα της γύμνασης στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποκτούν μεγάλη σημασία και για την πρόγνωση των ασθενών αυτών.

Άλλες ευνοϊκές επιδράσεις της γύμνασης στη

χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιθανόν η αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρινής, καθώς και η βελτίωση τόσο του μέγιστου δυνατού αναπνευστικού αερισμού, όσο και της σχέσης μεταξύ αναπνευστικού αερισμού και παραγωγής  $\text{CO}_2$ <sup>3,15</sup>. Στους ασθενείς αυτούς, όπως και στους υγιείς που ασκούνται συστηματικά, παρατηρείται επιβράδυνση της πορείας της αθηροσκλήρωσης των αγγείων, λόγω της βελτίωσης που επιφέρει στο μεταβολισμό των λιπιδίων (αύξηση της υψηλής πυκνότητας και μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνικής χοληστερόλης, βελτίωση της σχέσης HDL/LDL, μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων), ενώ υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι συμβάλλει στη σταθεροποίηση ή και στην υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας<sup>21</sup>. Επίσης η γύμναση έχει ευνοϊκή δράση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (κυρίως αύξηση της ευασθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης), στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης επί υπέρτασης, καθώς και στη μείωση του σωματικού βάρους. Τέλος, σημαντικά οφέλη παρατηρούνται και στον ψυχολογικό τομέα κυρίως με την αύξηση της αυτοεκτίμησης και της αυτεπάρκειας, τη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης με συνέπεια τη βελτίωση της ποιότητας ζωής<sup>5,22</sup>.

#### 4. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΑ ΤΗΣ «ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΜΝΑΣΗΣ

Ένα πρόγραμμα θεραπευτικής γύμνασης ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια απαιτεί προσεκτικό σχεδιασμό ώστε να οδηγεί σε ωφέλιμες προσαρμογές και να μην εγκυμονεί κινδύνους. Πριν από την ένταξη στο πρόγραμμα είναι απαραίτητος ένας πλήρης κλινικής και εργαστηριακός έλεγχος της υγείας τους. Αρχικά γίνεται λεπτομερής κλινική εξέταση όλων των συστημάτων, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογράφημα ηρεμίας. Ακολουθεί η δοκιμασία κόπωσης και εργοστιομέτρηση. Σκοπός των δοκιμασιών αυτών είναι η κλινική εκτίμηση της πιθανής παρουσίας στεφανιαίας νόσου ή άλλων διαταραχών, καθώς και η εκτίμηση του βαθμού λειτουργικής ικανότητας των ασθενών για εκτέλεση σωματικού έργου. Για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων κατά την ηρεμία χρησιμοποιείται η μέθοδος της σπιρομετρίας, με την οποία καταγράφονται οι όγκοι και οι χωρητικότητες των πνευμόνων. Τέλος, απαραίτητη είναι η συνεχής 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού, για την αναζήτηση

**Πίνακας 1.** Αντενδείξεις για την ένταση σε πρόγραμμα φυσικής αποκατάστασης ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>4,19</sup>

- Επίμονη ή ασταθής στηθάγχη
- Συστολική ΑΠ ηρεμίας >200 mmHg ή διαστολική >100 mmHg
- Ορθοστατική υπόταση >20 mmHg
- Μετρίου προς σοβαρού βαθμού στένωση αορτής
- Μη ελεγχόμενες σοβαρού βαθμού διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας (3ου βαθμού AV block)
- Πτώση ST ηρεμίας >3 mm
- Ενεργός συστηματική λοίμωξη
- Οξεία περικαρδίτιδα ή μυοκαρδίτιδα
- Πρόσφατη εμβολή
- Θρομβοφλεβίτιδα
- Αρρύθμιστος σακχαρώδης διαβήτης
- Οξεία ορθοπεδικά προβλήματα

του είδους των αρρυθμιών που αποτελούν αιτία αποκλεισμού του ασθενή από το πρόγραμμα αποκατάστασης (Πίν. 1).

Πριν την έναρξη του προγράμματος είναι απαραίτητος ο έλεγχος της κλινικής εικόνας του ασθενή. Απότομες αλλαγές στο βάρος, περιφερικό οίδημα ή γενική αδιαθεσία και κόπωση, αποτελούν αντένδειξη για συμμετοχή σε πρόγραμμα γύμνασης. Επίσης, μετά το πρόγραμμα γύμνασης, πρέπει να βεβαιωθεί ότι ο ασθενής αισθάνεται καλά και μπορεί με ασφάλεια να επιστρέψει σπίτι του. Όσον αφορά στην άσκηση χωρίς επίβλεψη μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε ασθενείς που είναι χρόνια σταθεροί, χαμηλής επικινδυνότητας και με εμπειρία στη γύμναση.

Οι προτάσεις για τα είδη των ασκήσεων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλουν, αναφορικά με την ένταση, τη διάρκεια, τη συχνότητα και τον τύπο. Η επιβάρυνση στο καρδιαγγειακό σύστημα εξαρτάται από το είδος της άσκησης (π.χ. βάδισμα, ποδηλασία, κολύμβηση), από τη μεθοδολογία (ισομετρική ή ισοτονική, στατική ή διαλειμματική), από τους μύες που συμμετέχουν πιο ενεργά (μεγάλες ή μικρές μυϊκές ομάδες), από τη διάρκεια και την ένταση στην κάθε συνεδρία και από την αναλογία άσκησης / αποκατάστασης όταν η άσκηση γίνεται με διαλειμματα. Σημαντικό όρο στην επιβάρυνση των ασθενών παίζουν ακόμα και οι περιβαλλοντικές συνθήκες. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο ορθολογικός σχεδιασμός των προγραμμάτων φυσικής αποκατάστασης ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, τη φυσική του επάρκεια, τη λειτουργική ικανότητα των διαφόρων οργάνων καθώς και το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα<sup>23</sup>. Επιπρόσθετα

έχει ιδιαίτερη σημασία η φαρμακευτική αγωγή, οι προσωπικές προτιμήσεις καθώς και οι στόχοι κάθε ασθενούς. Σκοπός της αποκατάστασης είναι να επιτευχθούν οι μέγιστες δυνατές μεταβολές στους περιφερικούς μύες χωρίς να επιβαρύνεται σημαντικά το καρδιαγγειακό σύστημα.

Για να επέλθουν οι αναμενόμενες αιμοδυναμικές ανταποκρίσεις και οι προσαρμογές στους μύες, πρέπει η άσκηση να φορτίζει το μυϊκό και καρδιαγγειακό σύστημα, με επιβαρύνσεις μεγαλύτερες από αυτές που συνήθως αντιμετωπίζουν τα συστήματα αυτά κατά τις καθημερινές φυσικές δραστηριότητες των ασθενών<sup>24</sup>. Οι χαρακτήρες των ασκήσεων, όπως η ποσότητα, η ένταση, η διάρκεια και η συχνότητα, παίζουν σημαντικό ρόλο, τόσο στην ασφάλεια όσο και στην αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος αποκατάστασης. Σε ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα γύμνασης πρέπει η επιβάρυνση να προσαρμόζεται συνεχώς σε υψηλότερα επίπεδα, ανάλογα με την απόδοση. Όταν η γύμναση δεν έχει τους σωστούς χαρακτήρες και στόχους, τότε όχι μόνο είναι μη αποτελεσματική, αλλά και πολλές φορές είναι επικίνδυνη για τον ασθενή.

#### 4.1 Προθέρμανση – Αποθεραπεία

Σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης είναι απαραίτητη η φάση της προθέρμανσης καθώς έτσι επιτυγχάνεται η σταδιακή προετοιμασία του καρδιαγγειακού και μυοσκελετικού συστήματος ώστε να δεχτεί την καθορισμένη επιβάρυνση, καθώς επίσης και η ψυχολογική προετοιμασία του ασθενή για την άσκηση. Στη XKA παρουσιάζεται μια καθυστερημένη αντίδραση στην αύξηση της  $\text{VO}_{2\text{peak}}$ , στην αρχή της γύμνασης, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη απόδοση καρδιακού έργου, περιφερικής κυκλοφορίας, κατανάλωσης  $\text{O}_2$ , κ.ά.<sup>25,26</sup>. Για το λόγο αυτό στα προγράμματα αποκατάστασης η φάση της προθέρμανσης συνιστάται να πραγματοποιείται σε πολύ χαμηλή ένταση, να περιλαμβάνει αερόβια άσκηση και διατάσεις και να διαρκεί περίπου 10 min. Τέλος, η προθέρμανση μειώνει σταδιακά την επιβάρυνση και συμβάλλει ώστε να αποφευχθούν υποτασικά επεισόδια, που είναι συνηθισμένα σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και μυοσκελετικές κακώσεις.

Εξίσου σημαντική με την προθέρμανση κρίνεται και η αποθεραπεία. Στο τέλος κάθε προγράμματος συστηματικής γύμνασης προτείνονται 10 min όπου μειώνεται σταδιακά η ένταση και επα-

νέρχεται ο ασθενής σε κατάσταση ηρεμίας. Η αποθεραπεία συνιστάται να περιέχει αναπνευστικές ασκήσεις έτσι ώστε να επανέλθει ο καρδιακός σφυγμός και η αρτηριακή πίεση στις αρχικές τιμές. Απαραίτητες κρίνονται και οι διατατικές ασκήσεις καθώς μειώνουν τον κίνδυνο για κράμπες και βελτιώνουν την ελαστικότητα των μυών. Επίσης, με τις διατάσεις απομακρύνεται η ποσότητα γαλακτικού οξείος που έχει συσσωρευθεί στους σκελετικούς μύες<sup>23,27</sup>.

## 4.2 Αερόβια γύμναση

Η παθοφυσιολογία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας περιορίζει τις δραστηριότητες που επιλέγουν οι ασθενείς. Οι περισσότερες εργασίες συμφωνούν ότι οι δραστηριότητες με αερόβιο χαρακτήρα είναι οι πλέον ενδεικνυόμενες για τους ασθενείς αυτούς. Το εργομετρικό ποδήλατο συνιστάται ανεπιφύλακτα καθώς η άσκηση με αυτό μπορεί να γίνει με πολύ μικρή επιβάρυνση και με συνεχή έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, του ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Επίσης είναι ιδανικό για τη διαλειμματική μέθοδο γύμνασης. Η άσκηση, λοιπόν, σε εργοποδήλατο προτείνεται σαν απλό και κατάλληλο μέσο γύμνασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και ειδικά για αυτούς που έχουν πολύ μειωμένη λειτουργική ικανότητα, ιστορικό σοβαρών αρρυθμιών, παχυσαρκία, ορθοπεδικά ή νευρολογικά προβλήματα, κ.ά. Αντίθετα, η ποδηλασία στο ύπαιθρο δεν συνιστάται εξαιτίας των περιβαντολογικών συνθηκών που επηρεάζουν τις ανταποκρίσεις του καρδιαγγειακού συστήματος (π.χ. αέρας, ανηφόρες). Συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σταθερή κλινική εικόνα, σταδίου  $\geq II$  κατά NYHA<sup>27-29</sup>.

Ένα άλλο είδος άσκησης που προτείνεται ανεπιφύλακτα για τους ασθενείς με XKA, είναι το βάδισμα καθώς προσφέρει μεγάλη ποικιλία όσον αφορά στην ένταση. Με χαμηλές ταχύτητες, π.χ. βάδισμα  $<50 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$  αντιστοιχεί περίπου σε  $8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  και απαιτεί μικρή ανοχή στην άσκηση. Σε μεγαλύτερη ταχύτητα, π.χ. βάδισμα στα  $100 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$ , αντιστοιχεί σε  $13 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \text{ VO}_2$ , και απαιτεί αντοχή περίπου  $0,8-0,9 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1}$ <sup>27-29</sup>.

Όσον αφορά στις ασκήσεις στο νερό και την κολύμβηση για τους ασθενείς με XKA, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί η καταλληλότητά τους. Σύμφωνα με έρευνα της Meyer και συν. επειδή η βύθιση επιφέρει αύξηση του προφορτίου, μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της ευενδοτότητας της αρι-

στερής κοιλίας, γεγονός που παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια >III κατά NYHA<sup>30</sup>. Στην κολύμβηση, επίσης, παρατηρείται μια μικρή μείωση στον κορεσμό του φλεβικού οξυγόνου, γεγονός που εξηγεί γιατί οι ασθενείς αισθάνονται καλύτερα στο νερό παρόλο που η πνευμονική πίεση είναι αυξημένη. Επειδή, λοιπόν, η κολύμβηση ακόμα και σε χαμηλή ταχύτητα, προκαλεί σχετικά υψηλό αιμοδυναμικό στρες, είναι απαραίτητος ο συχνός έλεγχος των ασθενών, οι οποίοι δεν αισθάνονται την επιβάρυνση. Οι ασθενείς με XKA που δεν είναι κλινικά σταθεροί πρέπει να αποφεύγουν τη βύθιση στο νερό και την κολύμβηση. Θεραπευτικές ασκήσεις στην πισίνα (π.χ. για ορθοπεδικούς λόγους) μπορούν να επιτραπούν σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, εφόσον στηρίζονται και το νερό φτάνει έως την ξιφοειδή παρόφυση<sup>30</sup>. Η θερμοκρασία του νερού της πισίνας συνιστάται να κυμαίνεται στους  $32^\circ\text{C}$ <sup>30</sup>.

Η ένταση και η διάρκεια των ασκήσεων είναι αλληλοεξαρτώμενοι παράγοντες, η δε συχνότητα των συνεδριών εξαρτάται και από τους δύο. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στη διάρκεια και τη συχνότητα της άσκησης που εφαρμόζεται σε ασθενείς με XKA. Έτσι η διάρκεια κυμαίνεται από 10-60 min σε κάθε συνεδρία, η δε συμμετοχή από 3-7 φορές/εβδομάδα<sup>7,17,18,31</sup>. Και οι δύο αυτές μεταβλητές εξαρτώνται από την κλινική εικόνα και τη λειτουργική ικανότητα κάθε ασθενούς. Όταν επιλέγεται χαμηλή επιβάρυνση πρέπει η συνεδρία να έχει μεγαλύτερη διάρκεια ή μεγαλύτερη συχνότητα.

Σύμφωνα με τα γενικά κριτήρια συνταγογραφίας της άσκησης<sup>29</sup>, οι ασθενείς με XKA και με λειτουργική ικανότητα  $<3 \text{ METs}$  (το οποίο προσεγγίζει  $<0.5 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), έχουν σημαντικά οφέλη συμμετέχοντας σε καθημερινές συνεδρίες 5-10 min έκαστη<sup>7,30</sup>. Για όσους η λειτουργική ικανότητα κυμαίνεται από 3-5 METs, μπορεί να εφαρμοστεί πρόγραμμα 1-2 συνεδριών κάθε μέρα, διάρκειας 15 min. Στους ασθενείς που ξεπερνούν σε ικανότητα τα 5 METs, προτείνεται 3-5 συμμετοχές κάθε εβδομάδα σε πρόγραμμα διάρκειας 20-30 min<sup>31</sup>. Με την αύξηση των ασκησιογενών προσαρμογών αυξάνουν σταδιακά και οι χαρακτήρες της γύμνασης.

Οι ασθενείς με XKA θα πρέπει κατά τα αρχικά τουλάχιστον στάδια, να γυμνάζονται υπό συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και συχνό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς φέρουν ειδική τηλεμετρική συσκευή συνεχούς παρακολούθησης του καρδιακού ρυθ-

μού. Σε όσους διαπιστώνονται ισχαιμικού τύπου μεταβολές στο ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κόπωσης ή αρρυθμίες γίνεται συνεχής παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματός τους κατά τον πρώτο μήνα της αποκατάστασης. Η άσκηση θα πρέπει να τερματίζεται κάθε φορά που παρατηρείται απότομη μείωση της αρτηριακής πίεσης, στηθάγη, σημαντική κόπωση και αστάθεια, αίσθημα εξάντλησης, υπερβολική εφίδρωση, έντονη ερυθρότητα ή και σοβαρά προβλήματα νευρομυϊκού συντονισμού<sup>28</sup>.

Ως δείκτης εκτίμησης της έντασης της άσκησης συνήθως χρησιμοποιείται η % VO<sub>2</sub> peak, η % μέγιστη καρδιακή συχνότητα και η υποκειμενική εκτίμηση της κόπωσης με βάση την κλίμακα του Borg. Όσον αφορά στη VO<sub>2</sub> peak, ασκήσεις έντασης 40-80% έχουν εφαρμοσθεί με επιτυχία<sup>7,17</sup>. Έχει αποδειχτεί ότι ασθενείς με πολύ χαμηλή ανοχή στην άσκηση είχαν ευνοϊκές προσαρμογές ακόμη και σε χαμηλής έντασης γύμναση<sup>18</sup>. Επιπλέον, η επιβάρυνση που οδηγεί σε δείκτη υποκειμενικής κόπωσης <13 (<σχετικά δύσκολο) σύμφωνα με την κλίμακα του Borg, είναι ανεκτή και εφαρμόζεται με επιτυχία<sup>29,32</sup>. Ωστόσο, στη XKA η ένταση της άσκησης είναι προτιμότερο να εφαρμόζεται με βάση της VO<sub>2</sub> peak, καθώς υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που δεν μπορούν να είναι αξιόπιστοι και σαφείς χρησιμοποιώντας την κλίμακα του Borg. Ακόμη, επειδή κατά τη διάρκεια της γύμνασης η κόπωση και η δύσπνοια δεν εμφανίζονται πάντα ταυτόχρονα, πρέπει να παρακολουθούνται ξεχωριστά τα δύο αυτά συμπτώματα.

#### 4.3. Διαλειμματική αερόβια γύμναση

Σκοπός της διαλειμματικής συστηματικής γύμνασης είναι η αύξηση της επιβάρυνσης στους περιφρερικούς μύες χωρίς, όμως, ιδιαίτερη φόρτιση του καρδιαγγειακού. Αυτό επιτυγχάνεται με εκτέλεση συγκεκριμένων επαναλήψεων άσκησης, με ενδιάμεσα μικρά διαλείμματα ανάπτυσης.

Υπάρχουν πολλά είδη διαλειμματικής άσκησης που μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται η χρήση κυκλοεργόμετρου, καθώς και δαπεδοεργόμετρου. Όσον αφορά στους χαρακτήρες της γύμνασης μπορεί να εφαρμοστεί, με ένταση στο 50% της μέγιστης ικανότητας για άσκηση (MIA), εναλλαγή ποδηλασίας διάρκειας 30 sec και ενεργητικής αποκατάστασης με 10W για 60 sec<sup>33</sup>. Άλλοι συνδυασμοί άσκησης/αποκατάστασης που μπορούν να

εφαρμοστούν είναι 15/60 sec και 10/60 sec με 70% και 80% της MIA αντίστοιχα<sup>34</sup>. Κατά τη διάρκεια των αρχικών 3 πρώτων επαναλήψεων αυξάνεται σταδιακά η ένταση, έτσι ώστε στην τέταρτη επανάληψη να φτάσει στην επιθυμητή ένταση με στόχο την επίτευξη 10-12 επαναλήψεων για μια 15λεπτη συνεδρία<sup>33</sup>. Στο δαπεδοεργόμετρο συνιστάται η άσκηση και η αποκατάσταση να διαρκούν από 60 sec η κάθε μία. Στη διάρκεια της άσκησης η ταχύτητα εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα του ασθενή, που καταγράφηκε κατά τη διάρκεια παρόμοιας άσκησης στο εργοποδήλατο. Κατά την αποκατάσταση η ταχύτητα πρέπει να είναι δύο γίνεται μικρότερη<sup>35</sup>. Όπως και στο εργοποδήλατο, για τη μείωση της επιβάρυνσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία να ακολουθήσουν το πρόγραμμα «άσκηση 60 sec / αποκατάσταση 60 sec», συνιστάται πρώτα να μειώνεται η διάρκεια της άσκησης.

Συγκρίνοντας τη διαλειμματική γύμναση 30/60 sec με την αερόβια συνεχούς εντάσεως άσκηση στο 75% της VO<sub>2</sub> peak, βρέθηκε ότι κατά τη διαλειμματική το διπλό γινόμενο ήταν σημαντικά χαμηλότερο, η υποκειμενική αντίληψη της κόπωσης ήταν μικρότερη καθώς και τα επίπεδα κατεχολαμινών του πλάσματος<sup>33,34</sup>. Μόνο τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στο αίμα ήταν πιο υψηλά, γεγονός που αποδεικνύει τη μεγαλύτερη επιβάρυνση της διαλειμματικής γύμνασης στο περιφερικό σύστημα<sup>33</sup>. Αντίθετα, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αυξήθηκε το ίδιο σημαντικά και με τα δύο είδη γύμνασης<sup>36</sup>. Συμπερασματικά, η διαλειμματική γύμναση επιφέρει περισσότερες προσαρμογές στο περιφερικό σύστημα χωρίς να επιβαρύνει το καρδιαγγειακό σε σχέση με τη συνεχή αερόβια γύμναση. Για το λόγο αυτό προτείνεται ανεπιφύλακτα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

#### 4.4. Ασκήσεις με αντιστάσεις

Στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι σημαντική η μείωση της μυϊκής μάζας και της δύναμης, η οποία ευθύνεται και για τη χαμηλή λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή προγραμμάτων γύμνασης μυϊκής ενδυνάμωσης. Μέχρι τα τελευταία έτη η άσκηση με αντιστάσεις σε ασθενείς με XKA αποφεύγονται, καθώς σε πολλές έρευνες είχε βρεθεί παθολογική ανταπόκριση του καρδιαγγειακού στην ισομετρική άσκηση των άνω άκρων διάρκει-

ας  $>3 \text{ min}^{36-38}$ . Στις συγκεκριμένες μελέτες διαπιστώθηκε αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, μείωση του κλάσματος εξώθησης και υπερφόρτωση της αριστερής κοιλίας. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια άσκησης ενδυνάμωσης των κάτω άκρων με ισοτονικές επαναλήψεις χρησιμοποιώντας π.χ. 2 σετ από 10 επαναλήψεις το καθένα και με ένταση 70% της μίας μέγιστης επανάληψης, η καρδιακή συχνότητα και το διπλό γινόμενο ήταν χαμηλότερα και η συστολική αρτηριακή πίεση, το κλάσμα εξώθησης και ο συστολικός και διαστολικός όγκος ήταν παρόμοια με όσα καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια άσκησης με κυκλοεργόμετρο και με ένταση 70% της  $\text{VO}_2\text{peak}^{39}$ . Η καρδιαγγειακή επιβάρυνση που αναμένεται κατά την άσκηση με αντιστάσεις εξαρτάται όχι μόνο από τη μέθοδο που επιλέγεται και την ένταση της μυϊκής συστολής αλλά και από τις μυϊκές ομάδες που συμμετέχουν. Είναι προτιμότερο να ασκείται κάθε άκρο χωριστά και όχι και τα δύο ταυτόχρονα. Παρόλο που στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν αναμένεται αναδόμηση του μυικού συστήματος, ωστόσο μικρές μορφολογικές μεταβολές, μπορεί να βελτιώσουν την ικανότητα των ασθενών για άσκηση, καθώς και την καθημερινή τους δραστηριότητα<sup>40</sup>.

Οι ισοτονικές ασκήσεις ενδυνάμωσης προτείνονται για ασθενείς με XKA όταν συμμετέχουν μικρές μυικές ομάδες, πραγματοποιώντας μικρές δόσεις άσκησης, μικρό αριθμό επαναλήψεων και διπλάσιο χρόνο αποκατάστασης σε σχέση με την άσκηση. Στα σύγχρονα πλέον προγράμματα «θεραπευτικής» γύμνασης οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του όλου ασκησιολογίου σε αναλογία 20-40%, ενώ το υπόλοιπο αποτελεί η προθερμάνση, η αερόβιου χαρακτήρα γύμναση και η αποκατάσταση<sup>41</sup>. Τέλος, σε ασθενείς με XKA με πολύ μικρή ανοχή στην άσκηση, οι ασκήσεις με αντιστάσεις πρέπει να καλύπτουν ένα μικρό μόνο μέρος του προγράμματος συνολικού αποκατάστασης.

#### 4.5. Αναπνευστικές ασκήσεις

Στους ασθενείς με XKA η δύναμη και η αντοχή των αναπνευστικών μυών μπορεί να αυξηθούν με κατάλληλες αναπνευστικές ασκήσεις. Σύμφωνα με μελέτες σε ασθενείς με XKA και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια<sup>6,42</sup> προτείνονται αναπνευστικές ασκήσεις διάρκειας τουλάχιστον 20-30 min για 3-5 φορές την εβδομάδα. Η ένταση πρέπει να κυμαίνεται στο 25-35% της μέγιστης εισπνοής

που καταγράφηκε. Σημαντική βοήθεια προσφέρουν και οι ασκήσεις γιόγκα, καθώς βελτιώνουν τη συνεργασία των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος, και μειώνουν το ρυθμό της αναπνοής<sup>43</sup>.

#### 4.6. Εκτίμηση της προόδου του προγράμματος αποκατάστασης

Οι πρώτες ευνοϊκές επιδράσεις της γύμνασης παρατηρούνται μετά τις 4 πρώτες εβδομάδες, ενώ ο μέγιστος χρόνος που απαιτείται για επίτευξη προσαρμογών είναι 16 έως 26 εβδομάδες<sup>44</sup>. Στις πρώτες εβδομάδες της γύμνασης, τις μεγαλύτερες και ταχύτερες προσαρμογές παρουσιάζουν οι κλινικά σταθεροί ασθενείς με πολύ όμως μικρή αρχική λειτουργική ικανότητα, και όχι όσοι ξεκινούν με υψηλότερες τιμές<sup>45</sup>. Μια έγκυρη και αξιόπιστη μέθοδος αξιολόγησης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών είναι η δοκιμασία βαδίσματος των 6 λεπτών (6 minutes walking test- 6MWT). Το 6MWT είναι μια δοκιμασία πεδίου κατά την οποία ο ασθενής προσπαθεί με γρήγορο βάδισμα να καλύψει όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσταση. Η μέθοδος αυτή είναι πολύ σημαντική καθώς είναι εφικτή και πραγματοποιήσιμη ακόμα κι αν δεν υπάρχουν οργανωμένα εργαστήρια<sup>46</sup>. Επιπλέον, η διανυόμενη απόσταση σε αυτή τη δοκιμασία είναι ένας αξιόπιστος δείκτης πρόληψης της θνητότητας, σε ασθενείς με XKA<sup>47</sup>. Τέλος, η δοκιμασία αυτή σχετίζεται περισσότερο με την ένταση που χρησιμοποιούν οι ασθενείς στις καθημερινές τους δραστηριότητες.

Η διάρκεια και η ένταση της γύμνασης προσαρμόζεται βάσει των συμπτωμάτων και της κλινικής κατάστασης. Στην αρχική φάση η ένταση διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα (π.χ. 40-50% της  $\text{VO}_2\text{max}$ ) μέχρι να φτάσει η διάρκεια των ασκήσεων στα 10-15 min. Όταν αρχίζουν να εμφανίζονται οι προσαρμογές, αυξάνεται σταδιακά η διάρκεια κάθε συνεδρίας και από 10 min φτάνει άνω των 30 min. Κατόπιν αυξάνεται σταδιακά η ένταση με στόχο να φτάσει το 80% της  $\text{VO}_2\text{peak}$ . Γενικά, στην εξέλιξη ενός προγράμματος γύμνασης, πρέπει πρώτα να γίνεται αύξηση της διάρκειας της άσκησης, μετά της συχνότητας και τέλος της έντασης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα προγράμματα της σύγχρονης μεικτής γύμνασης πρέπει να περιλαμβάνουν και ασκήσεις ενδυνάμωσης με ήπιο χαρακτήρα, ενώ κρίνονται απαραίτητες και οι ασκήσεις διατήρησης της ευκαμψίας των αρθρώσεων, με τη

μορφή κυρίως των μυϊκών διατάσεων.

Το στάδιο της συντήρησης στα προγράμματα αποκατάστασης συνήθως ξεκινάει μετά τους πρώτους 6 μήνες<sup>29</sup>, πέραν των οποίων παρατηρούνται πολύ μικρές περαιτέρω βελτιώσεις<sup>46</sup>. Με τη συνέχιση ενός εξατομικευμένου προγράμματος οι ακινικά σταθεροί ασθενείς, καταφέρνουν να διατηρήσουν την ικανότητά τους για άσκηση και να καθυστερήσουν ή να μειώσουν τη μυϊκή ατροφία. Δυστυχώς, η διακοπή της γύμνασης οδηγεί σε απώλεια των ασκησιογενών προσαρμογών. Έτσι, π.χ. τα αποτελέσματα 3 εβδομάδων συστηματικής γύμνασης χάνονται μετά από 3 μόνο εβδομάδες απόχής από κάθε φυσική δραστηριότητα<sup>31</sup>. Η διατήρηση λοιπόν της γύμνασης ως μέσου θεραπείας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να είναι συνεχής για την παραμονή των ωφέλιμων αποτελεσμάτων της.

Συνοψίζοντας, διαπιστώνεται ότι υπάρχει μια ομοφωνία για τα είδη άσκησης που μπορούν να εφαρμοστούν (π.χ. αερόβια, αναπνευστική γυμναστική και άσκηση με αντιστάσεις), καθώς και για όσα δεν ενδείκνυνται να εφαρμόζονται (π.χ. αναερόβια, υψηλής έντασης άσκηση με αντιστάσεις) σε αισθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, είναι γενικά αποδεκτό ότι πρέπει να ασκούνται οι περιφερικοί σκελετικοί μύες χωρίς να επιβαρύνεται ιδιαίτερα το καρδιαγγειακό σύστημα. Ωστόσο, υπάρχει δυσκολία κατάρτισης συγκεκριμένων οδηγιών για άσκηση στη ΧΚΑ. Οι περισσότερες οδηγίες για τις κατάλληλες ασκήσεις στη ΧΚΑ βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό μελετών και σε περιορισμένο αριθμό προσεκτικά επιλεγμένων αισθενών. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, με μακροχρόνια προγράμματα «θεραπευτικής» γύμνασης, καθώς και συγκρίσεις διαφορετικών τύπων άσκησης και έντασης σε αισθενείς με πολύ μειωμένη λειτουργική ικανότητα και σύνοδα νοσήματα, που αποτελούν και την πλειοψηφία των αισθενών με ΧΚΑ. Γενικός κανόνας όμως της γύμνασης πρέπει να είναι η ασφάλεια των αισθενών, η ευχάριστη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα και η αποτελεσματικότητα της γύμνασης.

## ABSTRACT

**Koukouyou G.** Exercise training as therapy for chronic heart failure. *Hell Iatr* 2006, 72: 183-193.

Cardiac rehabilitation is established as a safe supplementary treatment method in patients with chronic heart failure (CHF). Many reports have been

published concerning the effects of exercise training on patients with CHF. However, specific guidelines for methods to be employed for this training have not been established, although some recommendations have been suggested. A model for use in CHF requires specific guidelines based on pathology and exercise tolerance of patients and allows only a few selected activities to be performed, such as walking and cycling. All patients with CHF can follow a physical rehabilitation program, unless they have serious cardiovascular problems or certain other serious diseases. Before entering a rehabilitation program all patients have to undergo a physical examination, ECG, echocardiogram, exercise test and spiroergometry. After the evaluation of their physical capacity, patients follow an exercise program with certain duration, frequency and intensity. Exercise is mostly aerobic (steady state or interval). Resistance training can also be added. Any recommendation for exercise training of CHF patients should be based on the medical record, the individual's response to exercise, and measurements obtained during cardiopulmonary exercise testing. Additionally, the patient's status including current medication, risk factor profile, behavioural characteristics, personal goals, and exercise preferences should be taken into account when exercise training is recommended. The exercise should take place in a suitably equipped room that fulfils sanitary conditions. The application of an exercise rehabilitation program to chronic heart failure patients augments their physical capacity and improves their quality of life.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pardee H. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels. New York Heart Association, New York 1955.
2. Weber K, Janicki J, Mc Elroy P. Determination of aerobic capacity and the severity of chronic cardiac and circulatory failure. *Circulation* 1987, 76 (suppl VI): 40-5.
3. Uren N, Lipkin D. Exercise training as therapy for chronic heart failure. *Br Heart J* 1992: 430-3.
4. Δεληγιάννης Α. Ιατρική της Αθλησης. Από τη θεωρία στην πράξη. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1997: 199-264.
5. Koukouyou G, Kouidi E, Iakovides A, Konstantinidou E, Kaprinis G, Deligiannis A. Quality of life, psychological and physiological changes following exercise training in patients with chronic heart failure. *J Rehabil Med* 2004, 36: 36-41.
6. Mancini D. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995, 37: 347-70.

7. Coats A, Adamopoulos S, Radaelli A, Mc Cance A, Meyer T, Bernedi L. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992, 95: 2119-31.
8. Sullivan M, Higgonbotham M, Cobb F. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: Intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988, 77: 522-9.
9. Wilson J, Martin J, Schwartz D, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: Role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984, 69: 1079-87.
10. Francis G, Goldsmith S, Cohn J. Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1982, 104: 725-31.
11. Oka R, Gortner S, Sotts N, Haskell W. Predictors of physical activity in patients with heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Jr Cardiol* 1996, 77: 159-63.
12. Koudi E, Albani M, Natsis K, et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13: 685-99.
13. Lejemtel T, Maskin C, Lucido D, Chadwick B. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986, 74: 245-51.
14. Arnolda L, Conway M, Dolecki M, Sharif H, Rajagopalan B, Ledingham J. Skeletal muscle metabolism in heart failure: a 31p nuclear magnetic resonance spectroscopy study of leg muscle. *Clin Sci* 1990, 79: 583-9.
15. Keteyian S, Brawner C, Shairer J. Exercise testing and training of patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1997, 17: 19-28.
16. Sullivan M, Higgonbotham M, Cobb F. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989, 79: 324-9.
17. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E. Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25: 1239-49.
18. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow T, Pucaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26: 975-82.
19. Shephard R. Physical activity in the treatment of congestive heart failure. *Sports Med* 1997, 23: 75-92.
20. Adamopoulos S, Ponokowski P, Cerquetani E, Rosano G, Piepoli M, Coats A. Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *Eur Heart J* 1995, 16: 1380-6.
21. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The lifestyle heart trial. *Lancet* 1990, 336: 129-33.
22. Shephard R, Kavanagh T, Mertens D. On the prediction of physiological and psychological responses to aerobic training in patients with stable congestive heart failure. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1998, 18: 45-51.
23. Working Group Report. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001, 22: 125-35.
24. Enoka RM. Muscle strength and its development: new perspectives. *Sports Med* 1988, 6:146-68.
25. Meyer, K., M. Schwaibold, R. Hajric, et al. Delayed VO<sub>2</sub> kinetics during ramp exercise: a criterion for cardio-pulmonary exercise capacity in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30: 643-8.
26. Cross, A. M.. Higginbotham. Oxygen deficit during exercise testing in heart failure: relation to submaximal exercise tolerance. *Chest* 1995, 107: 904-8.
27. Meyer K. Exercise training in heart failure: recommendations based on current research. *Med Sci Sports Exerc* Vol 2001, 33: 525-31.
28. Sietsema K, Ben-Dov I, Zhang YY. Dynamics of oxygen uptake for submaximal exercise and recovery in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994, 105: 1693-700.
29. American College of Sports Medicine. ACSM'S Guidelines for exercise testing and prescription. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 178-83.
30. Meyer K, Bucking J. Exercise in Heart Failure: Should Aqua Therapy and Swimming Be Allowed?
31. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure: results of the chronic heart failure and graded exercise study (CHANGE). *Eur Heart J* 1999, 20: 872-9.
32. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, et al. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996, 78: 1017-22.
33. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc* 1997, 29: 306-12.
34. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Physical responses to different mode of interval exercise in patients with chronic heart failure: application to exercise training. *Eur Heart J* 1996, 17: 1040-7.
35. Meyer K, Foster C, Georgakopoulos N, et al. Comparison of left ventricular function during interval versus steady-state exercise training in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998, 82: 1382-8.
36. Elkayam U, Roth A, Weber L, et al. Isometric exercise in patients with chronic advanced heart failure: hemodynamic and neurohumoral evaluation. *Circulation* 1985, 72: 975-81.
37. Kivowitz C, Parmley WW, Donoso R. Effects of isometric exercise on cardiac performance: The grip test. *Circulation* 1971, 44: 994-1002.
38. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of tight isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12: 353-8.
39. McKelvie RS, Mccartney N, Bauer TR, McDougall JD. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995, 76: 977-9.

40. Henneman E, Mendell LM. Functional organization of motoneuron pool and its inputs. In: Handbook of Physiology, J. M. Brookhart, V. B. Mountcastle, V. B. Brooks, and S. R. Geiger (Eds.). Bethesda, MD: 1981: 423-507.
41. Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2006, 8(1): 97-101.
42. Harder A, Mahler DA, Daubenspeck JA. Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1989, 111: 117-24.
43. Stanescu DC, Nemery B, Veritier C, Marecal C. Pattern of breathing and ventilatory response to CO<sub>2</sub> in subjects practicing Hatha-yoga. J Appl Physiol 1981, 51: 1625-9.
44. Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shephard JR. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 month's aerobic training. Heart 1996, 75: 42-9.
45. Meyer K, Görmandt L, Schwaibold M, et al. Predictors of response to exercise training in severe chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1997, 80: 56-60.
46. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 132(8): 919-23.
47. Hass M, Zugck C, Kubler W. The 6 minute walk test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure. Z Kardiol 89(2): 72-80.

Αλληλογραφία:

Γ. Κουκουβού  
Πτολεμαίων 5  
546 30 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:  
G. Koukouvou  
5, Ptolemeon St.  
546 30 Thessaloniki  
Greece

## Μελέτη της έκφρασης των γονιδίων πολυφαρμακευτικής αντοχής, MDR1, MRP1, LRP, BCRP σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία\*

M. Κούρτη-Αντωνίτση<sup>1,2</sup>, N. Βαβάτση-Χριστάκη<sup>2</sup>, N. Γομπάκης<sup>3</sup>,  
B. Σίδη-Φραγκανδρέα<sup>4</sup>, Δ. Κολιούσκας<sup>4</sup>, Φ. Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.

<sup>2</sup> Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

<sup>3</sup> Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.

<sup>4</sup> Παιδοογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της γονιδιακής έκφρασης μεταγράφημάτων (mRNA) των γονιδίων πολυφαρμακευτικής αντοχής (multidrug resistance, MDR) και συγκεκριμένα των MDR1, MRP1, LRP, και BCRP σε παιδιά με ΟΛΛ και η συσχέτιση των επιπέδων έκφρασής τους με τους καθιερωμένους προγνωστικούς παράγοντες, την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ή την εμφάνιση πρώιμης υποτροπής. Την ομάδα μελέτης αποτελούν συνολικά 49 παιδιά, 23 κορίτσια και 26 αγόρια, διάμεσης ηλικίας 5,5 έτη (εύρος:15μηνών έως 12,5 ετών) με ΟΛΛ που έλαβαν όλοι το χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο BFM95. Την ομάδα ελέγχου αποτελεσαν 7 παιδιά τα οποία υποβλήθηκαν σε διαγνωστική οστεομυελική βιοψία που απέβει φυσιολογική. Η έκφραση του mRNA των MDR-γονιδίων και της β-ακτίνης ως εσωτερικός μάρτυρας μελετήθηκε σε μονοπύρηνα κύτταρα του μυελού με την αντιδραση RT-PCR και κατάλληλους εκκινητές. Η έκφραση των γονιδίων μελετήθηκε με ηλεκτρονικό πρόγραμμα βάση της έντασης φθορισμού σε UV ακτινοβολία μετά από ηλεκτροφόρηση των προϊόντων PCR σε πηκτή αγαρόζης 1,5% με βρωμιούχο

αιθιδίο. Ως δείκτης έκφρασης (ΔE) των MDR-γονιδίων ορίστηκε το πηλίκο της έντασης του DNA καθενός από τα MDR-γονίδια προς αυτό της β-ακτίνης. Βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ( $p<0,05$ ) μεταξύ του ΔE των MRP και LRP μεταξύ τους καθώς και με το MDR1 γονίδιο. Η μέση τιμή του ΔE για το MDR1 γονίδιο ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη κατά την υποτροπή σε σχέση με τη διάγνωση. Οι ασθενείς με υψηλό ΔE για το MDR1 γονίδιο είχαν στατιστικώς σημαντικά δυσμενέστερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς με χαμηλό ΔE ( $p \log rank:0,03$ ). Η υψηλή έκφραση του MDR1 γονιδίου δε σχετίζοταν με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τον ανοσοφαίνότυπο, την απάντηση στην πρεδνιζόνη και την κατάταξη σε ομάδες κινδύνου κατά NCI. Η προγνωστική αξία του MDR1 γονιδίου είναι ανεξάρτητη από τους καθιερωμένους προγνωστικούς παράγοντες και συμβάλλει στη έγκαιρη αναγνώριση των παιδιών με αποτυχία επίτευξης πλήρους ύφεσης ή εμφάνιση πρώιμης υποτροπής.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 194-205.

\* Εργασία βραβευμένη στο 21ο Βορειοελλαδικό συνέδριο με το 1ο βραβείο.

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) είναι η συχνότερη κακοήθης νόσος της παιδικής ηλικίας. Αντιπροσωπεύει ένα νόσημα με ευρύ και ετερογενές φάσμα τόσο ως προς τον αιματολογικό και κλινικό φαινότυπο, όσο και ως προς τους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς της παθογένειάς της. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν επιτευχθεί υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης τα οποία αποδίδονται κυρίως στην εφαρμογή σύγχρονων πολυχημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων και στην κατάταξη των αισθενών σε ομάδες κινδύνου. Παρά όμως τη μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί στη θεραπεία των παιδιών με λευχαιμία, ένα σημαντικό ποσοστό, της τάξης του 25%, θα εμφανίσει υποτροπή μετά από την αρχική εισαγωγή σε ύφεση<sup>1</sup>. Αυτό αποδίδεται κυρίως στην εμφάνιση αντοχής των κακοηθών κυττάρων στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που αποκαλείται πολυφαρμακευτική αντοχή (multidrug resistance, MDR). Ο κυριότερος μηχανισμός της είναι η υπερέκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις αδενοτριφωσφαρικές δεσμευτικές πρωτεΐνες (ATP-Binding Cassette, ABC proteins) που λειτουργούν ως ενεργητικές αντλίες αποβολής τοξικών μεταβολιτών διαφόρων φαρμάκων, με τελικό αποτέλεσμα την ελαττωμένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών<sup>2</sup>.

Η P-170 γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) που κωδικοποιείται από το MDR1 γονίδιο είναι η πιο γνωστή ενεργητική αντλία αποβολής διαφόρων πρωτης γραμμής χημειοθεραπευτικών παραγόντων της ΟΛΛ, όπως οι ανθρακυλίνες (δοξορουβικίνη, δαούνορουβικίνη), τα αλκαλοειδή της vinca (βινκριστίνη), και οι επιποδοφύλλοτοξίνες (ετοποσίδη), προκαλώντας διασταυρούμενη αντοχή σε αυτά<sup>3</sup>. Την τελευταία δεκαετία έχουν αναγνωριστεί και άλλοι MDR μηχανισμοί όπως η υπερέκφραση της πρωτεΐνης πολλαπλής αντοχής (Multiple Resistance Protein, MRP), προϊόν του MRP1 γονιδίου που προκαλεί αντοχή στο ίδιο φάσμα φαρμάκων όπως η P-gp συμπεριλαμβανομένου όμως και της μεθοτρεξάτης και η πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) που κωδικοποιείται από το BCRP γονίδιο και προκαλεί αντοχή στη μεθοτρεξάτη, τη δαούνορουβικίνη, τη δοξορουβικίνη και τη μιτοξαντρόνη<sup>4,5</sup>. Μια άλλη πρωτεΐνη που δεν ανήκει στις ABC-πρωτεΐνες αλλά εμπλέκεται στο μηχανισμό εμφάνισης φαρμακευτικής αντοχής είναι η πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του πνεύμονα (Lung Resistance Protein, LRP) που κωδικοποιείται από

το LRP γονίδιο και δρα ελαττώνοντας τη συγκέντρωση χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως οι ανθρακυλίνες και η βινκριστίνη στον πυρήνα των κυττάρων, εμποδίζοντας τη δράση τους<sup>6</sup>.

Η πλειοψηφία των μελετών αναφορικά με την έκφραση των MDR1, MRP1, BCRP και LRP γονίδιων και την προγνωστική τους αξία έχει διεξαχθεί είτε σε ενήλικες είτε σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Κατά συνέπεια, οι διαθέσιμες πληροφορίες για τη σημασία τους στην παιδική ΟΛΛ είναι αρκετά περιορισμένες και αντικρουόμενες. Επιπλέον, δεν υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία εργασία που να μελετά την έκφραση και προγνωστική αξία ολών των παραπάνω MDR γονιδίων ταυτόχρονα.

Η παρούσα ερευνητική και προοπτική μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό τη μελέτη της γονιδιακής έκφρασης μεταγραφήμάτων (mRNA) των MDR-γονιδίων και συγκεκριμένα των MDR1, MRP1, LRP, και BCRP σε παιδιά με ΟΛΛ και τη συσχέτιση των επιπέδων έκφρασής τους με τους καθιερωμένους προγνωστικούς παράγοντες, την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ή την εμφάνιση πρώιμης υποτροπής.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Την ομάδα μελέτης αποτελούν συνολικά 49 παιδιά, 23 κορίτσια και 26 αγόρια με ΟΛΛ που έλαβαν όλοι ομοιογενώς το χημειοθεραπευτικό συνεργατικό πρωτόκολλο ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 95, (BFM95) και το οποίο περιλαμβάνει ανθρακυλίνες, βινκριστίνη, και μεθοτρεξάτη δηλαδή υποστρώματα δράσης των MDR-πρωτεΐνών<sup>7</sup>. Οι ασθενείς αυτοί αντιπροσωπεύουν τον παιδικό πληθυσμό της Βορείου Ελλάδος με ΟΛΛ, οι οποίοι διεγνώσθησαν και αντιμετωπίστηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και στο Παιδοογκολογικό Τμήμα του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης τους ήταν 18 μήνες (εύρος: 6-36 μήνες). Για κάθε παιδί συμπληρώνοταν ειδικό πρωτόκολλο στο οποίο υπήρχαν δημιογραφικά καθώς και κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία κατά την αρχική διάγνωση της νόσου. Τα δημιογραφικά και κλινικά στοιχεία ήταν το ονοματεπώνυμο του παιδιού, ο τόπος διαμονής του, το φύλο, η ημερομηνία γέννησης, η ημερομηνία εισαγωγής στη κλινική, η ημερομηνία διάγνωσης της νόσου και έναρξης της θεραπείας, τα κυρίαρχα συμπτώματα εισαγωγής και η τυχόν ύπαρξη ηπατομεγαλίας, σπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας, η συμμετοχή ή μη των όρχεων ή του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ). Τα εργαστηριακά ευρήματα ήταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιριδίων κατά τη διάγνωση, η τιμή της αιμοσφαιρίνης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, και η τιμή της LDH. Επιπλέον, συμπληρώνοταν η μορφολογική και ανοσολογική ταξινόμηση του νοσήματος καθώς επίσης στοιχεία που αφορούσαν στην προείδοπο της νόσου, όπως η επίτευξη ή μη ύφεσης την 33<sup>η</sup> ημέρα, η τυχόν υποτροπή, ο χρόνος και η θέση εμφά-

**Πίνακας 1. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών**

<b>Ηλικία</b>	
Διάμεση(εύρος)	5,5 (15 μήνες-12,5 έτη)
<b>Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)</b>	
( $\times 10^9/L$ )	
Διάμεση τιμή (εύρος)	15,9 (2,9-500,2)
<50 $\times 10^9/L$	41(83,7%)
$\geq 50 \times 10^9/L$	8(16,3%)
<b>Αιμοσφαιρίνη (g/dl)</b>	
Διάμεση τιμή (εύρος)	8,45 (2,5-13)
<b>Αριθμός αιμοπεταλίων (<math>\times 10^3/L</math>)</b>	
Διάμεση (εύρος)	80 (9-549)
<b>LDH (IU/L)</b>	
Διάμεση τιμή (εύρος)	900 (138-12.320)
<1000IU/L	26 (53,1%)
$\geq 1000IU/L$	23 (46,9%)
<b>Ηπατομεγαλία (&gt;3 cm υπό το πλευρικό τόξο)</b>	20 (40,8%)
<b>Σπληνομεγαλία (&gt;3 cm υπό το πλευρικό τόξο)</b>	21 (42,8%)
<b>Λεμφαδενοπάθεια</b>	16 (32,6%)
<b>Ανοσοφαινότυπος</b>	
Προ-Β ΟΛΛ	12 (24,5%)
Κοινή ΟΛΛ	31 (63,3%)
Τ-ΟΛΛ	6 (12,2%)
<b>Ανταπόκριση στην πρεδνιζόνη</b>	
Καλή Απάντηση	37 (75,6%)
Φτωχή Απάντηση	12 (24,4%)
<b>NCI ταξινόμηση</b>	
Σταθερού κινδύνου	
(WBC<50 $\times 10^9/L$ και ηλικία 1≤10 ετών)	31(63,2%)
Υψηλού κινδύνου	
(WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ ή ηλικία $\geq 10$ ετών)	18(36,7%)

νισής της, ο θάνατος, ο χρόνος και η αιτία θανάτου, ο χρόνος διακοπής της θεραπείας και η τελευταία επίσκεψη για επανέλεγχο. Από τους ασθενείς της μελέτης μας, κανείς δεν είχε συμμετοχή των όρχεων ή του Κ.Ν.Σ κατά τη διάγνωση της νόσου, ενώ τα υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών περιγράφονται στον πίνακα 1.

Η διάγνωση της λευχαιμίας τέθηκε σύμφωνα με τα μορφολογικά κατά FAB κριτήρια και ανοσοφαινοντυπικά σύμφωνα με τις προτάσεις της Ευρωπαϊκής Ομάδας για την ανοσολογική ταξινόμηση των λευχαιμιών (European Group for the Immunological Characterization of Leukemia, EGIL)<sup>8,9</sup>. Τέσσερις ασθενείς μελετήθηκαν κατά την αρχική διάγνωση και κατά την εμφάνιση της πρώτης μυελικής υποτροπής. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 7 παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, τα οποία υποβλήθηκαν σε διαγνωστική οστεομυελική βιοψία που απέβει φυσιολογική. Η πλήρης ύφεση ορίστηκε σύμφωνα με τις προτάσεις της ομάδας BFM95, ως η παρουσία <5% βλαστικών κυττάρων στο μυελό των οστών την 33<sup>η</sup> ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας. Μυελική υποτροπή ορίστηκε επίσης σύμφωνα με την ομάδα BFM95, ως η παρουσία >25% βλαστικών κυττάρων στο μυελό των οστών<sup>7</sup>. Ως προς το χρόνο εμφάνισής της, πρώτη μυελική υποτροπή ορίστηκε η εμφάνιση της σε διάστημα μηδότερο των 18 μηνών από τη διάγνωση της ή περισσότερο από 18 μήνες άλλα λιγότερο από 6 μήνες από την ολοκλήρωσή της<sup>7</sup>.

Το υλικό της μελέτης αποτελούσαν δείγματα μυελού

από 49 ασθενείς κατά τη διάγνωση της νόσου και πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, για την ανάλυση των MDR1, MRP1, LRP γονιδίων και από 31 ασθενείς για το BCRP γονίδιο. Μελετήθηκαν επίσης 31 ζεύγη δειγμάτων μυελού που ελήφθησαν κατά τη διάγνωση και κατά την 33<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας και 4 ζεύγη δειγμάτων κατά τη διάγνωση και την υποτροπή της νόσου, για το MDR1, MRP1, LRP και BCRP γονίδιο. Όλα τα δείγματα υποβάλλονταν αμέσως ή μέσα σε 3 ώρες το αργότερο σε διαδικασία διαχωρισμού των μονοπύρηνων κυττάρων με φυγοκέντρηση βαθμίδωσης πυκνότητας με το διάλυμα Ficoll-Hypaque (Sigma Diagnostics). Το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων ήταν >80% σε όλα τα δείγματα ασθενών όπως καθορίστηκε από τη μελέτη κυτταρικών μυελικών επιχρισμάτων μετά από χρώση κατά May-Grünwald-Giemsa. Ακολουθούσε αμέσως η εκχύλιση του RNA.

### Αντίδραση RT-PCR

Το κυτταρικό ίζημα υποβάλλονταν περαιτέρω σε διαδικασία εκχύλισης του RNA με το αντιδραστήριο TRIzol®LS (Invitrogen, Life Technologies) ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το αντιδραστήριο αυτό αποτελεί ένα μονοφασικό διάλυμα ισοθειοκυανικής φαινόλης και γονανιδίνης που προκαλεί λύση των κυττάρων και διαχωρισμό των κυτταρικών στοιχείων από το πυρηνικό οξύ, διατηρώντας ακέραιο το RNA<sup>10</sup>. Μετά από ποσοτικό προσδιορισμό φασματοφωτομετρικά του RNA ακολουθούσε η διαδι-

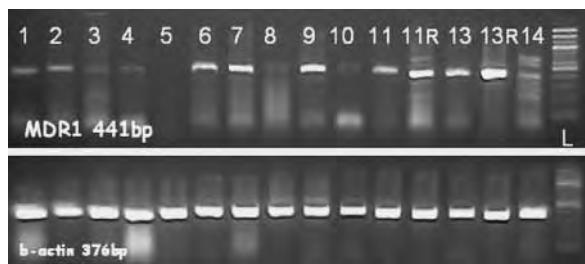
κασία σύνθεσης του c-DNA (συμπληρωματικού προς το εξαχθέν RNA). Η αντίδραση γινόταν σε αποστειρωμένο σωληνάριο eppendorf με τελικό σίγκο 20 μl που περιείχε 200 μονάδες της Superscript III Ανάστροφης Μεταγραφάσης (Invitrogen, Life Technologies), 4 μl ρυθμιστικό διάλυμα 5X First-Strand Buffer, 10 mM dNTP Mix, 400 μονάδες RNaseOUT (Invitrogen, Life Technologies), 0,1 M DTT και 200 ng τυχαία εξαμερή, σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας<sup>11</sup>. Το παρασκευασθέν c-DNA αποτελούσε το υπόστρωμα της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) για την ανίχνευση της έκφρασης των MDR-γονιδίων. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκαν 2 μl c-DNA και 48 μl PCRmix που περιείχε 5 μl 10X ρυθμιστικό διάλυμα [200 mM Tris-HCl (pH 8.4), 500 mM KCl], 1,5 μl 50 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 μl 10 mM dNTP Mix, 1 μl από τον καθένα εκκινητή, 0,5 μl Taq-Polymerase (Invitrogen, Life Technologies) και 38 μl DEPC H<sub>2</sub>O. Η εκτίμηση της ποιότητας του c-DNA έγινε με μεγέθυνση του γονιδίου της β-ακτίνης ως εσωτερικού μάρτυρα καθώς πρόκειται για ένα γονίδιο που βρίσκεται σε αφθονία σε όλους τους ιστούς. Για κάθε γονίδιο σχεδιάστηκε ειδικό πρωτόκολλο εφαρμογής της PCR που πραγματοποιούνταν σε ειδικές συνθήκες για καθένα γονίδιο ξεχωριστά. Για την β-ακτίνη, το MDR1, το MRP1, το LRP το BCRP περιελάμβανε ένα αρχικό στάδιο αποδιάταξης (denaturation) στους 94 °C για 2 min. Εν συνεχείᾳ, για τη β-ακτίνη ακολουθούσαν 30 κύκλοι αποδιάταξης (94 °C για 45 sec), υβριδισμού των εκκινητών (annealing) (54 °C για 45 sec), επιμήκυνσης των εκκινητών (extension) (72 °C για 90 sec) και ένα τελικό στάδιο τελικής επιμήκυνσης (72 °C για 10 min). Για τα MDR1, MRP, LRP, BCRP ακολουθούσαν 35 κύκλοι αποδιάταξης (94 °C για 45 sec), υβριδισμού των εκκινητών (annealing) (55 °C για 60 sec για το MDR1, 54°C για 60sec για τα MRP, LRP, BCRP), επιμήκυνσης των εκκινητών (extension) (72 °C για 90 sec) και ένα τελικό στάδιο τελικής επιμήκυνσης (72 °C για 10 min).

Οι εκκινητές επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα και ήταν οι εξής<sup>5,12,13</sup>:

για το MDR1	5'-GTG GTG TCA CAG GAA GAG AT-3'
(441bp)	5'-TAC AGT CAG AGT TCA CTG GC-3'
για το MRP1	5' TGG GAC TGG AAT GTC ACG-3'
(260bp)	5'AGG AAT ATG CCC CGA CTT C-3
για το LRP	5'GTC TTC GGG CCT GAG CTG GTG TCG-3'
(240bp)	5'CTT GGC CGT CTC TTG GGG GTC CTT-3'
για το BCRP	5'-TTA GGA TTG AAG CCA AAG G-3'
(446bp)	5'-TAG GCA ATT GTG AGG AAA ATA-3'
& για τη β-ακτίνη	5'-CGT GAC ATT AAG GAG AAG CTG TG-3'
(376bp)	5'-GCTCAGGAGGAGCAATGA TCTTGA-3'

Η έκφραση των γονιδίων μελετήθηκε με ηλεκτρονικό πρόγραμμα βάση της έντασης φθορισμού σε υπεριώδη ακτινοβολία μετά από ηλεκτροφόρηση των προϊόντων PCR σε πηκτή αγαρόζης 1,5% με βρωμιούχο αιθίδιο (Εικ. 1). Ως δείκτης έκφρασης (ΔE) των MDR-γονιδίων ορίστηκε το πηλίκο της έντασης του DNA καθενός από τα MDR-γονίδια προς αυτό της β-ακτίνης.

Η διεξαγωγή του πειραματικού μέρους της παρούσας εργασίας έγινε στο Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας του Α.Π.Θ.



**Εικ. 1.** Αντιπροσωπευτική φωτογραφία σε τράπεζα υπεριώδους ακτινοβολίας των προϊόντων της PCR μετά από ηλεκτροφόρηση σε 1,5% πηκτή αγαρόζης με βρωμιούχο αιθίδιο. Οι στήλες 1-11, 13, 14 αντιπροσωπεύουν τα προϊόντα της PCR για το MDR1 γονίδιο και τη β-ακτίνη, κατά τη διάγνωση και οι στήλες 1IR και 13R, κατά την υποτροπή, αντίστοιχα. L: δείκτης μοριακών βαρών.

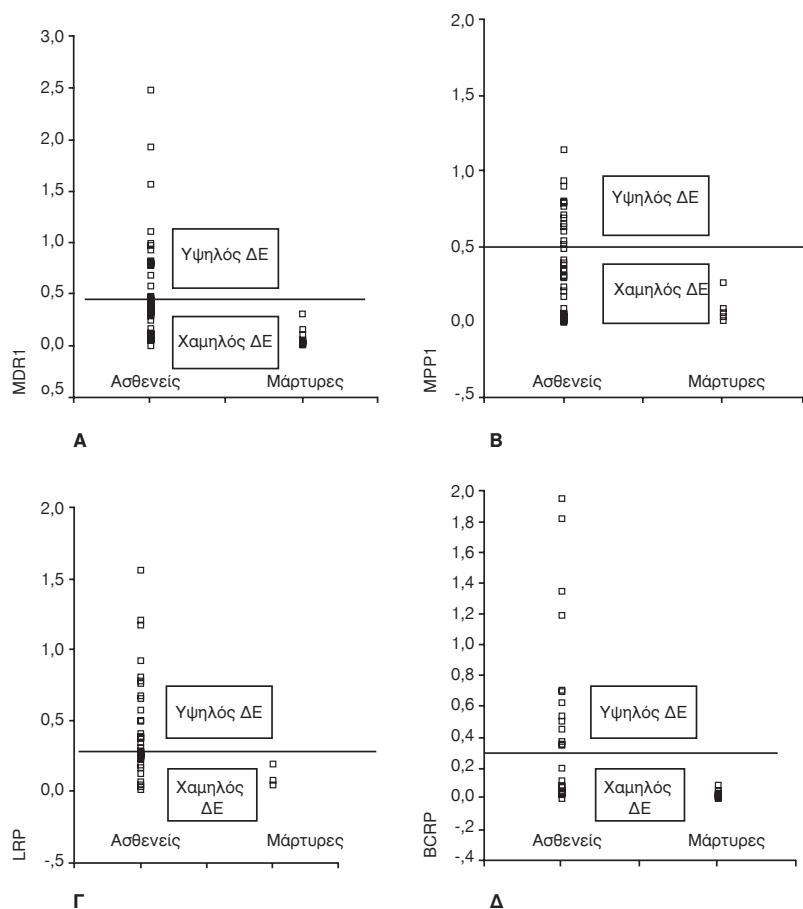
### Στατιστική ανάλυση

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες με κριτήριο τη διάμεση τιμή του δείκτη έκφρασης για καθένα MDR-γονίδιο, σε αυτούς με υψηλή έκφραση των οποίων ο δείκτης έκφρασης ήταν μεγαλύτερος ή ίσος της διάμεσης τιμής και σε αυτούς με χαμηλή έκφραση με δείκτη έκφρασης μικρότερο της διάμεσης τιμής<sup>14</sup>. Επιπλέον, ανάλογα με τους καθιερωμένους προγνωστικούς παράγοντες που εξέφραζαν κατά την ημερομηνία της διάγνωσης ταξινομήθηκαν σε διάφορες ομάδες όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Οι διαφορές των χλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων ανάμεσα στις υποκατηγορίες των ασθενών μελετήθηκαν με τη δοκιμασία  $\chi^2$  και το Mann Whitney U test και η ανάλυση της συσχέτισης με τη δοκιμασία Spearman's rank test.

Η εκτίμηση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης (event-free survival, EFS) έγινε με την μέθοδο Kaplan-Meier<sup>15</sup>. Η ελεύθερης νόσου επιβίωση υπολογίστηκε από την ημερομηνία της διάγνωσης μέχρι την ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης για έλεγχο ή μέχρι την ημερομηνία που υπήρχε συμβάν. Ως συμβάν ορίστηκε η αποτυχία για επίτευξη πλήρους ύφεσης την 33<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας (αποτυχία θεραπείας εφόδου, ανθεκτική λευχαιμία), και η υποτροπή. Οι διαφορές στα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των διαφόρων ομάδων των ασθενών εκτιμήθηκαν με το 2-sided log-rank test<sup>16</sup>. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το πακέτο "SPSS for windows", (Statistical Package for Social Sciences, version 10.0),

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η διάμεση τιμή του ΔE για το MDR1, MRP1, LRP και BCRP γονίδιο ήταν 0,35 (εύρος: 0,01-2,49), 0,49 (εύρος: 0,02-1,14), 0,27 (εύρος: 0,01-1,57) και 0,33 (εύρος: 0,01-1,95), αντίστοιχα. Υψηλός ΔE για το MDR1, MRP1, LRP και BCRP γονίδιο βρέθηκε σε 18 (36,7%), 24 (49%), 23 (46,7%), και 14 (32,2%) ασθενείς αντίστοιχα. Επιπλέον, η έκφραση των MDR-γονιδίων ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς της μελέτης μας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα διαγράμματα



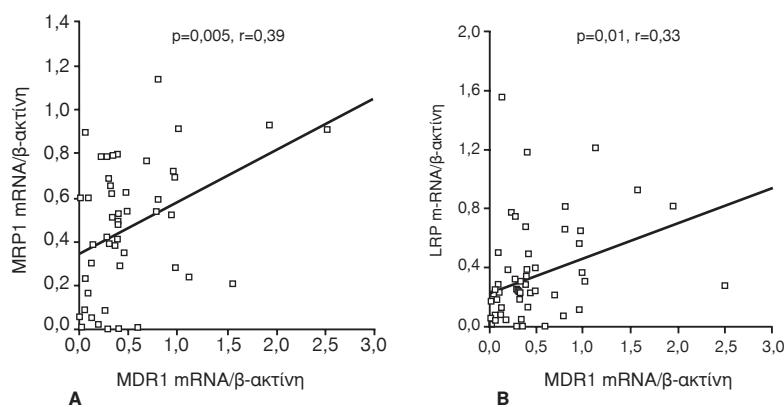
**Εικ. 2.** Στικτό διάγραμμα της διασποράς των τιμών του ΔΕ για το MDR1 (A), MRP1 (B), LRP (Γ) και BCRP (Δ) στους ασθενείς της μελέτης μας και στην ομάδα ελέγχου. Η συνεχής γραμμή υποδεικνύει τη διάμεση τιμή του ΔΕ.

διασποράς των τιμών για καθένα από τα MDR-γονίδια μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου φαίνονται στην εικόνα 2.

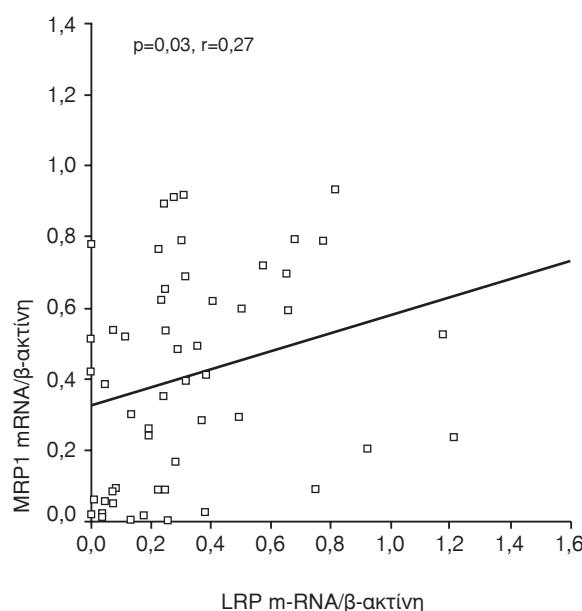
Στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του ΔΕ του γονιδίου MRP1 και LRP

καθώς και καθενός από τα MRP1 και LRP γονιδία με το ΔΕ του MDR1 ( $p<0,05$ ) (Εικ. 3, 4).

Η συχνότητα του υψηλού ή χαμηλού ΔΕ για καθένα από τα MDR-γονίδια δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ομάδων των ασθενών

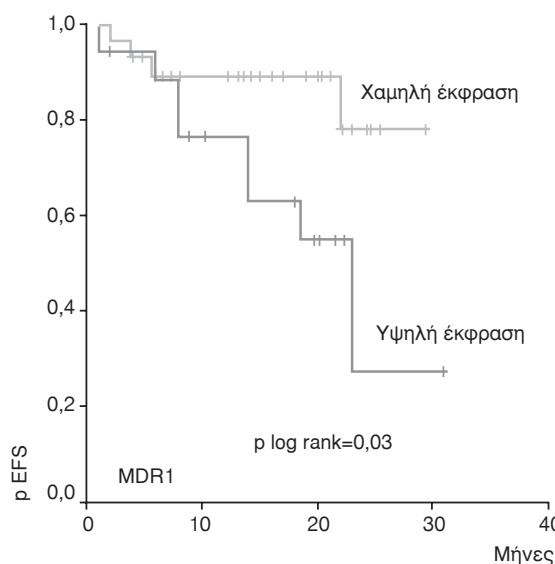


**Εικ. 3.** Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των ΔΕ καθενός από τα MRP1 (A) και LRP (B) γονίδια με το MDR1 γονίδιο στα βλαστικά κύτταρα των ασθενών της μελέτης μας.



**Εικ. 4.** Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των ΔΕ των *MRP1* και *LRP* γονιδίων στα βλαστικά κύτταρα των ασθενών της μελέτης μας.

με βάση τους καθιερωμένους προγνωστικούς παραγόντες. Ήταν, λοιπόν, ο ΔΕ ανεξάρτητος των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών όπως ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ( $</\geq 50 \times 10^3/L$ ), η τιμή της LDH ( $</\geq 1000 IU/L$ ), η καλή ή κακή ανταπόκριση στη χορήγηση πρεδνιζό-



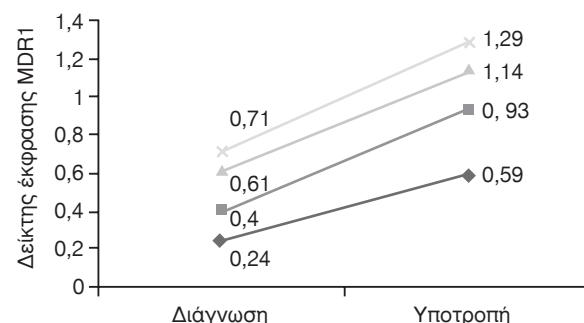
**Εικ. 5.** Διάγραμμα της Kaplan Meier ανάλυσης της πιθανότητας ελεύθερης νόσου επιβίωσης (pEFS) ανάμεσα στους ασθενείς με υψηλό και χαμηλό ΔΕ για το *MDR1* γονίδιο.

νης, η ταξινόμηση κατά NCI σε ομάδα υψηλού ή χαμηλού κινδύνου και ο Β- ή Τ-κυτταρικής αρχής ανοσοφαντύπος.

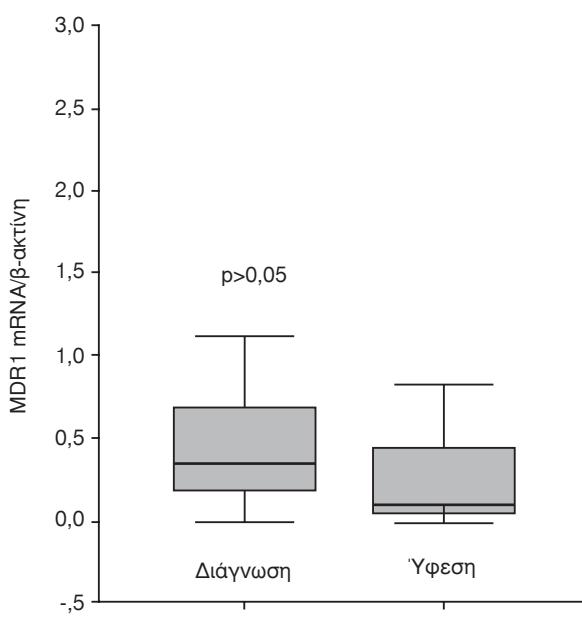
Η έκφραση του *MDR1* γονιδίου βρέθηκε ότι έχει σημαντική επίδραση στην έκβαση των ασθενών της μελέτης μας. Έτσι λοιπόν, η πιθανότητα ελεύθερης νόσου επιβίωσης των ασθενών με υψηλό ΔΕ ήταν 55,56% δηλαδή στατιστικά σημαντικά δυσμενέστερη σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλό ΔΕ και πιθανότητα EFS 86,7% ( $p \log rank: 0,03$ ) (Εικ. 5). Μεταξύ των 18 ασθενών με υψηλό ΔΕ για το *MDR1* γονίδιο, 4 (22,2%) εμφάνισαν πρώιμη μυελική υποτροπή ενώ άλλοι 4 (22,2%) δεν είχαν πλήρη έφεση την 33<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας.

Τα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με υψηλό και χαμηλό ΔΕ για τα *MRP1* και *BCRP* δε διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το εύρημα ότι οι ασθενείς με υψηλό ΔΕ για το *LRP* γονίδιο εμφάνιζαν μια τάση για χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης και δυσμενέστερη έκβαση σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλό ΔΕ, η διαφορά δύως δεν ήταν στατιστικά σημαντική [EFS: 80,77% έναντι 69,57%, αντίστοιχα ( $p \log rank: 0,21$ )].

Η ανάλυση της έκφρασης του *MDR1* γονιδίου μεταξύ των ζευγών των δειγμάτων των ασθενών που ελήφθησαν κατά τη διάγνωση και την υποτροπή της νόσου, έδειξε ότι ο ΔΕ ήταν σημαντικά υψηλότερος κατά την υποτροπή της νόσου σε σχέση με τη διάγνωση της νόσου (Εικ. 6). Επιπλέον, μεταξύ των 31 ζευγών των δειγμάτων κατά τη διάγνωση και κατά την πλήρη ύφεση της νόσου, ο ΔΕ του *MDR1* γονιδίου ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος κατά την ύφεση της νόσου σε σχέση με τη διάγνωση (Εικ. 7).



**Εικ. 6.** Διάγραμμα τιμών του ΔΕ των *MDR1* γονιδίου στα 4 κατά ζεύγη δείγματα διάγνωσης και υποτροπής των ασθενών της μελέτης.



**Εικ. 7.** Box plot διάγραμμα του  $\Delta E$  των MDR1 γονιδίου στα 31 κατά ζεύγη δείγματα διάγνωσης και πλήρους ύφεσης των ασθενών της μελέτης μας.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων, η κατάταξη των ασθενών σε ομάδες κινδύνου με βάση αυτούς, και η ανάλογη ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών είχε ως αποτέλεσμα τα ποσοστά επιβίωσης παιδιών με ΟΛΛ να κυμαίνονται σήμερα έως 80%.<sup>17</sup> Παρ’ όλα αυτά όμως περίπου 25-30% των παιδιών θα υποτροπιάσουν<sup>1</sup>. Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι η ανάλυση των χαρακτηριστικών αυτών των ασθενών δείχνει ότι ένας σημαντικός αριθμός αυτών ανήκει στην ομάδα βασικού και ενδιάμεσου κινδύνου όπως αυτή προκύπτει με βάση τους καθιερωμένους προγνωστικούς παραγόντες. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ομάδας του BFM90, 50% των υποτροπών παρουσιάστηκαν στους ασθενείς με κοινή ΟΛΛ και 70% ανάμεσα στους ασθενείς με καλή ανταπόκριση στη πρεδνιζόνη<sup>18</sup>. Όλα αυτά υποδηλώνουν ότι η χρήση των καθιερωμένων προγνωστικών παραγόντων αδυνατεί να προβλέψει επαρκώς τον κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι η υποτροπή της ΟΛΛ είναι η τέταρτη συχνότερη κακοήθης νόσος της παιδικής ηλικίας με συχνότητα εμφάνισης 9,3 νέες περιπτώσεις ανά  $10^6$  παιδιά ετησίως<sup>19</sup>. Η συχνότητά της είναι παρόμοια με αυτή των συμπαγών όγκων και υψηλότερη από αυτή της ΟΜΛ στα παιδιά<sup>20</sup>. Η πρόγνωση της όμως είναι εξαιρετικά δυ-

σμενής και κυμαίνεται από 8-65%<sup>17</sup>. Η διακύμανση αυτή σχετίζεται με τον τύπο υποτροπής με βάση το χρόνο εμφάνισής της. Έτσι, λοιπόν, οι πρώιμες υποτροπές εμφανίζουν τη χειρότερη πρόγνωση με ποσοστά που δεν ξεπερνούν το 10%<sup>19</sup>. Αντίθετα οι απώτερες υποτροπές με ποσοστά επιβίωσης έως 65% έχουν μεν καλύτερη αλλά αντικειμενικά δυσμενή πρόγνωση σε σχέση με τις πρώιμες υποτροπές<sup>17</sup>.

Η διαφορά των ποσοστών επιβίωσης μεταξύ των πρώιμων και απώτερων υποτροπών αντανακλά τη σχέση μεταξύ του τύπου της υποτροπής και του παθογενετικού μηχανισμού της. Οι απώτερες υποτροπές θεωρείται ότι προκύπτουν από λευχαιμικά κύτταρα που λαθοριστούν σε θέσεις καταφύγια και εξαπλώνονται ξανά όταν σταματήσει η πίεση της χημειοθεραπείας<sup>21</sup>. Αντίθετα, οι πρώιμες υποτροπές οφείλονται σε ελλιπή κάθαρση του μυελού από λευχαιμικούς κλώνους ανθεκτικούς στη θεραπεία<sup>21</sup>.

Η πολυφαρμακευτική αντοχή (multidrug resistance, MDR) αποτελεί την κυριότερη αιτία εμφάνισης πρώιμης υποτροπής. Η υπερέκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης ή του πυρήνα και λειτουργούν ως αντλίες αποβολής των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ελαττώνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωσή τους και τελικά και την αποτελεσματικότητά τους, αντιπροσωπεύει τον κυριότερο μηχανισμό της πολυφαρμακευτικής αντοχής. Αν και έχουν διερευνηθεί διάφοροι μηχανισμοί σε κυτταρικές σειρές, η κλινική τους σημασία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η έκφραση m-RNA μεταγραφημάτων σε έναν ομοιογενή πληθυσμό με ποσοστό μεγαλύτερο του 80% σε βλάστες κατά τη διάγνωση της νόσου, ώστε τα αποτελέσματά μας να αντανακλούν ένα υπαρκτό βιολογικό φαινόμενο.

Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί το MDR1 γονίδιο στους ενιήλικες με οξεία λευχαιμία είναι συχνή και κυμαίνεται από 22% έως 47% και σχετίζεται με την αποτυχία επίτευξης πλήρους ύφεσης και χαμηλό ποσοστό επιβίωσης<sup>22,23</sup>. Στην παιδική ΟΛΛ τα δημιοւμένα ποσοστά έκφρασης κυμαίνονται από 14% έως 50% των ασθενών<sup>24,25</sup>. Σε αντιστοιχία με αυτά τα ευρήματα, υψηλή έκφραση του MDR1 γονιδίου στη μελέτη μας βρέθηκε σε 18 ασθενείς ποσοστό που αντιστοιχεί σε 36,7% των ασθενών.

Σε αρκετές μελέτες παιδιών με ΟΛΛ τα αυξημένα επίπεδα της έκφρασης της P-gp είτε σε επίπεδο πρωτεΐνης, είτε σε επίπεδο mRNA μεταγρα-

φημάτων όπως επίσης και η αυξημένη λειτουργικότητα της P-gp σχετίζονται με σημαντικά δυσμενή έκβαση<sup>24,26-28</sup>. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των ανωτέρω ερευνών, στη μελέτη μας τα παιδιά με υψηλό δείκτη έκφρασης (ΔΕ) για το MDR1 γονιδίο είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ελεύθερης νόσου επιβίωσης σε σχέση με τα παιδιά με χαμηλό ΔΕ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αν και η υψηλή έκφραση του MDR1 γονιδίου προέκυψε ότι είναι δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, δε σχετίζονταν με την έκφραση άλλων καθιερωμένων δυσμενών προγνωστικών παραγόντων όπως ο αυξημένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιριδών, η αυξημένη τιμή της LDH, ο T-κυτταρικής αρχής ανοσοφαινότυπος, η κατάταξη σε ομάδα υψηλού κινδύνου και η κακή απάντηση στη πρεδνιζόνη. Κατά συνέπεια, το εύρημα αυτό ενισχύει την προγνωστική ισχύ της υψηλής έκφρασης του MDR1 γονιδίου και συνηγορεί ότι η προγνωστική του αξία είναι ανεξάρτητη από άλλα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Επιπλέον, το εύρημα αυτό έχει επιβεβαιωθεί και σε άλλες μελέτες<sup>1,29</sup>.

Θα πρέπει επιπλέον να τονίσουμε ότι ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι κατά την υποτροπή της νόσου βρέθηκε αυξημένη η έκφραση του MDR1 γονιδίου σε σχέση με τη διάγνωση της νόσου. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των Tafuri και συν., οι οποίοι κατά την υποτροπή της νόσου αναφέρουν αυξημένη αποβολή της χρωστικής Rhodamine, η οποία χρησιμοποιείται για τη μελέτη του φαινομένου της MDR<sup>27</sup>. Είναι σε αντιστοιχία επίσης με τα αποτελέσματα των μελετών των Dhooge και συν., και Wuchter και συν., σύμφωνα με τα οποία διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα της P-gp σε δείγματα κατά την υποτροπή σε σχέση με δείγματα ασθενών που βρίσκονταν σε συνεχιζόμενη πλήρη ύφεση<sup>24,28</sup>. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν καταδεικνύουν προγνωστική αξία στην υπερέκφραση του MDR1 γονιδίου<sup>25,28-30</sup>. Αυτά τα αντικρουόμενα αποτέλεσματα αντανακλούν τις διαφορετικές μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί στη μελέτη του φαινομένου της πολυνφαρμακευτικής αντοχής σε επίπεδο πρωτεΐνης, λειτουργικότητας της πρωτεΐνης, έκφρασης mRNA μεταγραφημάτων του γονιδίου με μεθόδους όπως η ανοσοϊστοχημεία, η κυτταρομετρία ροής και η RT-PCR αντίδραση αντίστοιχα. Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων στην ανοσοϊστοχημεία και κυτταρομετρία ροής εμφανίζει χαμηλή ειδικότητα διότι μπορεί να ανι-

χνεύει μη ειδικούς επιτόπους της πρωτεΐνης, δίνοντας διασταυρούμενες αντιδράσεις, ενώ επιπλέον εμφανίζει χαμηλό ποσοστό επαναληψιμότητας των αποτελεσμάτων<sup>31</sup>. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία της PCR αντίδρασης η οποία πλεονεκτεί των υπολοίπων σε ευαισθησία και ειδικότητα. Όσον αφορά στην ειδικότητά της, οι εκκινητές επιλέχθηκαν προσεκτικά και ήταν αυστηρώς ειδικοί για καθένα γονίδιο, ενώ η ευαισθησία της κυμαίνεται σε ικανότητα ανίχνευσης ενός κυττάρου που εξέφραζε το καθένα γονίδιο σε  $10^4$ - $10^6$  φυσιολογικά κύτταρα<sup>32</sup>.

Η MRP πρωτεΐνη ανήκει στην οικογένεια των ABC-πρωτεΐνων με δράση μεταφορέων φαρμάκων και κωδικοποιείται από το γονίδιο MRP1 που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16<sup>33</sup>. Σε φυσιολογικούς ανθρώπινους ιστούς εκφράζεται στα μονοπόρηγα κύτταρα του αίματος. Αναφορικά με την έκφραση μεταγραφημάτων mRNA στην ΟΛΛ, οι υπάρχουσες μελέτες είναι σπάνιες. Σε συμφωνία με αυτές τις μελέτες βρέθηκε αυξημένη έκφραση του MRP1 γονιδίου στην παιδική ΟΛΛ σε σχέση με τα φυσιολογικά μονοπόρηγα κύτταρα<sup>14,34</sup>.

Σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ, υπερέκφραση του MRP1 γονιδίου έχει αναφερθεί σε 17% έως 30% των περιπτώσεων χωρίς τα επίπεδα έκφρασης του να συσχετίζονται με την έκβαση των ασθενών<sup>22,23</sup>. Στην παρούσα μελέτη αυξημένα επίπεδα έκφρασης του MRP1 γονιδίου βρέθηκαν σε 49% των ασθενών που είναι σε συμφωνία με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα των λιγοστών μελετών αναφορικά με την παιδική ΟΛΛ<sup>13,14</sup>. Επιπλέον, δεν προέκυψε στατιστική σημαντική επίδραση της υπερέκφρασης του MRP1 γονιδίου στην πρόγνωση των ασθενών. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα των Sauerbrey και συν., σύμφωνα με τα οποία δε βρέθηκε καμιά συσχέτιση μεταξύ υπερέκφρασης κατά τη διάγνωση και της επιβίωσης, καθώς και των Plas-schaert και συν., και Kakihara και συν., που επίσης δε βρήκαν δυσμενή επίδραση της υπερέκφρασης του MRP1 γονιδίου στην επιβίωση με μεθοδολογία κυτταρομετρίας ροής και RT-PCR αντίστοιχα<sup>12,14,34</sup>. Επιπρόσθετα, σε αντιστοιχία με τους Sauerbrey και συν., και Den Boer και συν., στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε στατιστική σημαντική διαφορά των επιπέδων έκφρασης των mRNA μεταγραφημάτων του γονιδίου μεταξύ αρχικής διάγνωσης και υποτροπής<sup>14,30</sup>. Αν και σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται αυξημένη έκφραση του

MRP1 γονιδίου σε ασθενείς με προ-Β ΟΛΔ, στα υπό μελέτη δείγματα ασθενών δεν προέκυψε καμιά συσχέτιση με τις κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους<sup>12,13</sup>.

Αν και η LRP πρωτεΐνη περιγράφηκε σε κυτταρικές σειρές με ενδογενή αντοχή στη δοξοδυνατική και τη βινκριστίνη, χωρίς ταυτόχρονη έκφραση της P-gp, οι πληροφορίες σχετικά με την κλινική της σημασία στην παιδική ΟΛΔ είναι περιορισμένες<sup>35</sup>. Τα ποσοστά έκφρασής της όπως αυτά προέκυψαν από την ανάλυση των αποτελέσμάτων μας είναι σε αντιστοιχία με αυτά των άλλων δημοσιευμένων μελετών<sup>13,14</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημά της μελέτης μας, σύμφωνα με το οποίο οι ασθενείς με αυξημένη έκφραση του LRP γονιδίου εξέφραζαν μια τάση για δυσμενέστερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλή έκφραση, χωρίς όμως αυτή η διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική. Αντίστοιχα είναι και τα δημοσιευμένα αποτελέσματα άλλων μελετών στην παιδική ΟΛΔ, στις οποίες αναφέρεται αφενός μεν χαμηλότερη πιθανότητα των ασθενών με αυξημένη έκφραση να παραμείνουν σε πλήρη ύφεση αφετέρου δε η έκφραση της LRP πρωτεΐνης κατά την υποτροπή της νόσου να είναι αυξημένη σε σχέση με τη διάγνωση<sup>36,37</sup>. Σε μελέτες με ενήλικες ασθενείς με ΟΜΛ η προγνωστική σημασία της υπερέκφρασης της LRP ήταν πιο ξεκάθαρη και σχετίζονταν με δυσμενή πρόγνωση σε στατιστικώς σημαντικό επίπεδο<sup>38,39</sup>. Αυτό πιθανόν να σχετίζεται με το γεγονός ότι σε αυτές τις μελέτες περιλαμβάνονταν ασθενείς με δευτεροπαθή ή με υποτροπή ΟΜΛ. Επιπλέον, δε θα πρέπει να παραβλέψουμε το γεγονός ότι τόσο η τοξικότητα του θεραπευτικού πρωτοκόλλου που χρησιμοποιήθηκε στους ασθενείς αυτών των μελετών όσο και το είδος των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, παιζει σημαντικό ρόλο στην τελική έκβαση των ασθενών. Λαμβάνοντας, λοιπόν, υπόψιν όλους αυτούς τους παράγοντες και κυρίως την ετερογένεια μεταξύ ΟΛΔ και ΟΜΛ μπορεί κανείς να ερμηνεύσει τη διαφορά των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών.

Αξίζει επίσης να σημειώσουμε ότι στην παρούσα μελέτη προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των MRP1 και LRP γονιδίων μεταξύ τους. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων μελετών και εξηγείται εν μέρει, αν λάβουμε υπόψιν ότι και τα δύο γονίδια εδράζονται στο ίδιο χρωμόσωμα 16<sup>13,14,41</sup>. Επιπλέον, σε άλλες μελέτες με κυτταρικές σειρές, οι οποίες εμ-

φάνιζαν το φαινόμενο της πολυφαρμακευτικής αντοχής χωρίς όμως να εκφράζουν την P-gp, έχει αναφερθεί ταυτόχρονη έκφραση των MRP1 και LRP γονιδίων<sup>40,41</sup>. Εκτός από τη θετική συσχέτιση των MRP1 και LRP γονιδίων μεταξύ τους, προέκυψε και θετική συσχέτιση μεταξύ καθενός από τα προαναφερθέντα γονίδια και του γονιδίου MDR1. Αν και σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών, ο παθογενετικός μηχανισμός της ταυτόχρονης έκφρασης των ανωτέρω γονιδίων δεν έχει διευκρινιστεί<sup>39,41-44</sup>.

Η BCRP πρωτεΐνη είναι το πιο πρόσφατα ανακαλυφθέν μέλος της οικογένειας των ABC πρωτεϊνών και είναι υπεύθυνη για το φαινότυπο της πολυφαρμακευτικής αντοχής στην MCF7 κυτταρική σειρά στην οποία παρατηρήθηκε μια ATP-εξαρτημένη ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκεντρωσης των ανθρακυλινών σε απουσία έκφρασης των άλλων γνωστών ABC πρωτεϊνών<sup>45</sup>. Η έκφρασή της και η προγνωστική της αξία έχει αναλυθεί σε αρκετούς συμπαγείς όγκους και στην ΟΜΛ<sup>5,46</sup>. Στην παιδική ΟΛΔ όμως, οι μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι πολύ περιορισμένες<sup>47,48</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, το γονίδιο BCRP εκφράζεται στη δική μας σειρά ασθενών με παιδική ΟΛΔ, το ποσοστό όμως των παιδιών με υψηλή έκφραση ήταν χαμηλότερο σε σχέση με αυτό των υπολοίπων γονιδίων. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με τις άλλες 2 μελέτες στην παιδική ΟΛΔ<sup>47,48</sup> στις οποίες αναφέρονται χαμηλά ποσοστά έκφρασης του BCRP γονιδίου τα οποία μάλιστα είναι χαμηλότερα από αυτά που έχουν αναφερθεί στην παιδική ΟΜΛ<sup>49</sup>.

Στην παρούσα μελέτη δεν προέκυψε συσχέτιση της υψηλής έκφρασης του BCRP γονιδίου και της έκβασης των ασθενών. Το παραπάνω εύρημα είναι σε αντιστοιχία με τα αποτελέσματα των άλλων μελετών<sup>47,48</sup>, σύμφωνα με τα οποία δεν αποδόθηκε προγνωστική αξία στην έκφραση του BCRP γονιδίου.

Το φαινόμενο της πολυφαρμακευτικής αντοχής στην κλινική πράξη έχει αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια σαν μια όλο και πιο συχνή και δυσμενής πραγματικότητα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς και οι ογκολόγοι στην εφαρμογή της θεραπείας των κακοηθειών. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν με πρωτοπαθή αντοχή κατά την αρχική διάγνωση της νόσου ή να αναπτύξουν αντοχή στη διάρκεια της θεραπείας ή κατά την υποτροπή της νόσου (επίκτητη αντοχή)<sup>50</sup>.

Στην παρούσα μελέτη αποδείξαμε ότι η αυξη-

μένη έκφραση του γονιδίου MDR1 κατά τη διάγνωση, που δηλώνει πρωτοπαθή αντοχή, είναι ένας δυσμενής προγνωστικός παράγοντας και σχετίζεται άμεσα με τη μη επίτευξη πλήρους ύφεσης ή την εμφάνιση υποτροπής. Εκτός όμως αυτού, αποδειξαμε ότι και κατά τη φάση της υποτροπής της νόσου (δευτεροπαθής αντοχή) η έκφραση του γονιδίου MDR1 ήταν αυξημένη σε σχέση με τη διάγνωση της νόσου. Έτσι, λοιπόν, η πολυφαρμακευτική αντοχή στην παιδική ΟΛΔ είναι ένα υπαρκτό και αναγνωρίσιμο βιολογικό φαινόμενο και αποτελεί μια από τις πρωταρχικές αιτίες της θεραπευτικής αποτυχίας. Επιπλέον, σύμφωνα με το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών καλύψαμε το φαινόμενο των πρώιμων υποτροπών, οι οποίες, όπως ήδη αναφέραμε, έχουν τη δυσμενέστερη πρόγνωση και είναι αυτές που κατεξοχήν σχετίζονται με το φαινόμενο της πολυφαρμακευτικής αντοχής. Η αναγνώριση και κυρίως η αναστροφή αυτού του φαινομένου αποτελεί έναν από τους κυριότερους στόχους του σχεδιασμού των μελλοντικών θεραπευτικών σχημάτων.

Είναι, λοιπόν, αδήριτη η ανάγκη της αναγνώρισης των μηχανισμών πολυφαρμακευτικής αντοχής έναντι των οποίων θα χρησιμοποιηθούν αναστρεπτικοί παράγοντες με αυστηρή ειδικότητα στόχου μέσα από καλά ελεγχόμενες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, ώστε να επιτευχθεί ο κοινός και απότερος στόχος όλων παιδιάτρων και αιματολόγων που συνίσταται στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των παιδιών με ΟΛΔ μέσα από λιγότερο τοξική και κυρίως εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

## ABSTRACT

**Kourti M, Vavatsi N, Gombakis N, Sidi V, Kolioukas D, Athanasiadou F. Study of multidrug resistance gene expression MDR1, MRP1, LRP, BCRP in children with acute lymphoblastic leukemia. Hell Iatr 2006, 72: 194 - 205.**

The aim of this prospective study was the analysis of expression of mRNA of genes implicated in the mechanism of multi-drug resistance, such as MDR1, MRP1, BCRP and LRP, in relation with response to induction chemotherapy and relapse, their correlation with each other, as well as with pretreatment laboratory and clinical characteristics. We prospectively studied 49 children with ALL (26 boys and 23 girls) with median age of 5.5 years (range: 15 months to 12.5 years), treated with the

BFM95 chemotherapy protocol. As controls we used bone marrow (BM) mononuclear cells from 7 children who underwent a bone marrow biopsy for diagnostic purposes and was negative for leukemia. Total RNA was isolated from BM samples at initial diagnosis with an excess of 90% leukemic blasts and at relapse. The expression of MDR- genes and the housekeeping b-actin gene was detected by RT-PCR using the appropriate primers. The relative mRNA expression of each MDR-gene was calculated using the following formula: Expression Index (EI) = MDR-gene product /b-actin PCR product. Statistically significant correlation was found between the EI of MRP or LRP with each other and with MDR1 ( $p < 0.05$ ). We found significantly higher mean EI for MDR1 at relapse in four paired samples, as compared with at diagnosis. High EI for the MDR1 gene was found in 18 patients (36.7%) and their prognosis was significantly worse compared with those with low EI (Event free survival: 55.56% vs 86.67%,  $p$  logrank=0.03). High MDR1 gene expression was independent of initial white blood cell count, immunophenotype, NCI risk classification and prednisone response. The prognostic value of MDR1 expression is independent of other established prognostic variables. Its evaluation in childhood ALL at diagnosis might contribute to early identification of patients at risk for early relapse or failure to achieve complete remission.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Moerloose B, Swerts K, Benoit Y, Laureys G, Loey T. The combined analysis of P-glycoprotein expression and activity predicts outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003, 20: 381-91.
2. Kartner, N. and Ling, V. Multidrug resistance in cancer. Scientific American 1989, 260: 44-51.
3. Tsuruo T. Mechanisms of multidrug resistance and implications for therapy. Japanese Journal of Cancer Research 1988, 79: 285-96.
4. Lautier D, Canitrot Y, Deeley RG, Cole SPC. Multidrug resistance mediated by the multidrug resistance protein (MRP) in acute leukemia. Leukemia 1994, 8: 2163-8.
5. Ross DD, Karp JE, Chen TT, Doyle LA. Expression of breast cancer resistance protein in blast cells from patients with acute leukemia. Blood 2000, 96: 365-8.
6. Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, et al. Overexpression of a 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. Cancer Res 1993, 53: 1475-9.
7. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term

- results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000, 14: 2205-22.
8. *Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976, 33: 451-8.
  9. *Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al.* Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, 9: 1783-6.
  10. *Chomczynski P, Sacchi N.* Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987, 162: 156-9.
  11. *Kotewicz ML, D'Alessio JM, Driftmier KM, Blodgett KP, Gerard GF.* Cloning and overexpression of Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase in *Escherichia coli*. *Gene* 1985, 35(3): 249-58.
  12. *Kakihara T, Tanaka A, Watanabe A, et al.* Expression of multidrug resistance related genes does not contribute to risk factors in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ped Int* 1999, 41: 641-647.
  13. *Ogretmen B, Barredo J, Ahmad S.* Increased expression of Lung Resistance-related protein and Multidrug Resistance-associated protein messenger RNA in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Ped Hem Onc* 2000, 22: 45-9.
  14. *Sauerbrey A, Voigt A, Wittig S, Hafer R, Zintl F.* Messenger RNA analysis of the Multidrug Resistance related protein (MRP1) and the Lung Resistnace Protein in de novo and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymph* 2002, 43: 875-9.
  15. *Kaplan EL, Meier P.* Nonparametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Ass* 1958, 52: 457.
  16. *Mantel N.* Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966, 50: 163.
  17. *Roy A, Cargill A, Love S, et al.* Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia-lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Hematol* 2005, 130: 67-75.
  18. *Schrappe M.* Evolution of BFM trials. *Ann Hematol*. 2004, 83 Suppl 1: S121-3.
  19. *Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, et al.* Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse—the Children's Cancer Group Experience. *Cancer* 1998, 82: 1387-95.
  20. *Chessells J.* Relapsed lymphoblastic leukemia: a continuing challenge. *Br J Hematol* 1998, 102: 423-38.
  21. *Den Boer ML, Harms DO, Pieters R, et al.* Patient stratification based on prednisolone-vincristine-asparaginase resistance profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003, 21: 3262-68.
  22. *Tafuri A, Gregorj C, Petrucci MT, et al.* MDR1 protein expression is an independent predictor of complete remission in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2002, 100: 974-981.
  23. *Damiani D, Michelutti A, Michieli, et al.* P-glycoprotein, lung resistance-related protein and multidrug resistance-associated protein in de novo adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J Haematol* 2002, 116: 519-27.
  24. *Dhooge C, DeMoerloose B, Laureys G, et al.* Expression of multidrug transporter P-glycoprotein is highly correlated with clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymph* 2002, 43: 309-14.
  25. *Kanerva J, Tiirkainen M, Mäkipernaa A, et al.* Initial P-glycoprotein expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: no evidence of prognostic impact in follow up. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001, 18: 27-36.
  26. *Goasguen JE, Dossot JM, Fardel O, et al.* Expression of the multidrug resistance-associated P-glycoprotein (P-170) in 59 cases of de novo acute lymphoblastic leukemia: prognostic implications. *Blood* 1993, 81: 2394-2398.
  27. *Tafuri A, Sommaggio A, Burba L, et al.* Prognostic value of rhodamine-efflux and MDR-1/P-170 expression in childhood acute leukemia. *Leuk Res* 1995, 19: 927-931.
  28. *Wuchter C, Karawajew L, Ruppert V, et al.* Clinical significance of P-glycoprotein expression and function for response to induction chemotherapy, relapse rate and overall survival in acute leukemia. *Haematologica* 2000, 85: 711-21.
  29. *Dhooge C, Moerloose B, Laureys G, et al.* P-glycoprotein is an independent prognostic factor predicting relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of a 6-year prospective study. *Br J Haematol* 1999, 105: 676-83.
  30. *den Boer M, Pieters R, Kazemier M, et al.* Relationship between major Vault Protein/Lung Resistance Protein, Multidrug Resistance-Associated Protein, P-Glycoprotein expression, and drug resistance in childhood leukemia. *Blood* 1998, 91: 2092-98.
  31. *Filipits M, Suchomel RW, Lechner K, Pirker R.* Immunocytochemical detection of the multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein in acute myeloid leukemia: impact of antibodies, sample source and disease status. *Leukemia* 1997, 11: 1073-77.
  32. *Taylor JJ, Middleton PG.* The molecular genetic analysis of gene rearrangements in acute lymphoblastic leukemia. In: *Bailliere Clinical Hematology*. London: Baillière Tindall 1991, 4: 695-713.
  33. *Cole S, Bhardwaj G, Gerlach J, et al.* Overexpression of a transporter gene in a multigrug resistance human lung cancer cell line. *Science* 1992, 258: 1650-6.
  34. *Plasschaert S, Vellenga E, de Bont E, et al.* High functional P-glycoprotein activity is more often present in T-cell acute lymphoblastic leukemic cells in adults than in children. *Leuk Lymph* 2003, 44: 85-95.
  35. *Izquierdo MA, Shoemaker RH, Flens MJ, et al.* Overlapping phenotypes of multidrug resistance among panels of human cancer-cell lines. *Int J Cancer* 1996, 65: 230.
  36. *Den Boer M, Pieters R, Kazemier K, et al.* Relationship between the intracellular daunorubicin concentration, expression of major vault protein/lung resistance protein and resistance to anthracyclines in childhood acute lymphoblastic leukemia", *Leukemia* 1999, 12: 2023-30.
  37. *Volm M, Stammler G, Zintl F, et al.* Expression of lung

- resistance-related protein (LRP) in initial and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia”, *Anticancer Drugs* 1997, 8: 662-65.
38. *List A, Spier C, Grogan T, et al.* Overexpression of the major vault transporter protein lung-resistance protein predicts treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996, 87: 2464-9.
39. *Filipits M, Pohl G, Stranzl T, et al.* Expression of the lung resistance protein predicts poor outcome in de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1998, 91: 1508-13.
40. *Slovak ML, Ho JP, Bhardwaj G, et al.* Localization of a novel multidrug resistance-associated gene in the HT1080/DR4 and H69AR human tumor cell lines”, *Cancer Res* 1993, 53: 3221-25.
41. *Flens M, Izquierdo MA, Scheffer GL, et al.* Immunohistochemical detection of the multidrug resistance-associated protein MRP in human multidrug-resistant tumour cells by monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1994, 54: 4557-63.
42. *Michieli M, Damiani D, Ermacora A, et al.* P-glycoprotein, Lung Resistance-related Protein and Multidrug Resistance associated Protein in de novo acute non-lymphocytic leukemias: biological and clinical implications. *Br J Haematol* 1999, 104: 328-35.
43. *Lepelley P, Poulain S, Grardel N, et al.* Expression of lung resistance protein and correlation with other drug resistance proteins and outcome in myelodysplastic syndromes. *Leuk. Lymph* 1998, 29: 547-51.
44. *Legrand O, Simonin G, Beauchamp-Nicoud A, et al.* Simultaneous activity of MRP1 and Pgp is correlated with in vitro resistance to daunorubicin and with in vivo resistance in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1999, 94: 1046-56.
45. *Doyle LA, Yang W, Abruzzo L, et al.* A multi-drug resistance transporter from human MC7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95: 156-65.
46. *Steinbach D, Sell W, Voigt A, et al.* BCRP gene expression is associated with a poor response to remission induction therapy in childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002, 16: 1443-47.
47. *Stam R, van den Heuvel-Eibrink M, den Boer M, et al.* Multidrug resistance genes in infant acute lymphoblastic leukemia. Ara-C is not a substrate for the breast cancer resistance protein. *Leukemia* 2004, 18: 78-83.
48. *Sauerbrey A, Sell W, Steinbach D, et al.* Expression of the BCRP gene (ABCG2/MXR/ABCP) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br. J. Haematol* 2002, 118: 147-50.
49. *Steinbach D, Sell W, Voigt A.* BCRP gene expression is associated with poor response to remission induction therapy in childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002, 16: 1443-47.
50. *Arceci R.* Can multidrug resistance mechanisms be modified? *Br J Haematol* 2000, 110: 285-91.

*Αλληλογραφία:*

M. Κούρτη-Αντωνίτση

Σακελλαρίδη 25

54248 Θεσσαλονίκη

Greece

*Corresponding author:*

M. Kourtzi-Antonitsi

Sakellaridi 25

54248 Thessaloniki

Greece

## Η χειρουργική των παθήσεων των επινεφριδίων

Α. Καμπαρούδης<sup>1</sup>, Π. Πετράς<sup>1</sup>, Σ. Δούμα<sup>2</sup>, Κ. Πετίδης<sup>2</sup>,  
Χ. Ζαμπούλης<sup>2</sup>, Θ. Γερασιμίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ε' Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ.

<sup>2</sup> Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Με σκοπό την αναφορά των προβλημάτων και των αποτελεσμάτων της χειρουργικής αντιμετώπισης νοσημάτων των επινεφριδίων παρουσιάζουμε τους ασθενείς που αντιμετωπίσαμε. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη 22 ασθενών, 6 ανδρών και 16 γυναικών που στο διάστημα 2002-2005 υποβλήθηκαν σε 26 επινεφριδεκτομές (20 ετερόπλευρες, 2 αμφοτερόπλευρες και 2 επανεγχειρήσεις για συμπληρωματική επινεφριδεκτομή). Η νόσος ήταν καλοίθησ σε 18 (81,81%) με φαιοχρωμοκύτταμα 9, σύνδρομο Cushing 2, αλδοστερόνωμα 1, ανενεργός μάζα 6 (αδενώματα 4, μυελολιπώματα 2). Κακοίθησ ήταν σε 4 (18,18%) με φαιοχρωμοκύτταμα 1, σύνδρομο Cushing 1 και ανενεργός μάζα σε 2. Μετά την κατάλληλη προεγχειρητική προετοιμασία η χειρουργική προσπέλαση για την πραγματοποίηση των παραπόνω επινεφριδεκτομών έγινε σε 13 με πλάγια οσφυοκοιλιακή τομή σε 2 με αμφοτερόπλευρη και σε 5 με ετερόπλευρη υποπλεύρια τομή, ενώ 4 ασθενείς αντιμετωπίσθηκαν με λαταρροσκοπική προ-

σέγγιση. Επιπλέον απαιτήθηκε σε ένα ασθενή νεφρεκτομή, σε ένα σπληνεκτομή και περιφερική παγκρεατεκτομή σε 2, ενώ σε ένα ασθενή έγινε συγχρόνως εντερεκτομή για στρωματικό δύκο του λεπτού εντέρου. Διεγχειρητικά οι ασθενείς με φαιοχρωμοκύτταμα παρουσίασαν παροδικές αιμοδυναμικές διαταραχές που αντιμετωπίσθηκαν επιτυχώς. Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο 2 (9,09%) ασθενείς, παρουσίασαν επιπλοκές και επαναχειρουργήθηκαν, ένας με αιμορραγία και ένας με ισχαιμική νέκρωση της αριστεράς κολικής καμπής. Ο χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας κυμάνθηκε από 4-60 ημέρες χωρίς άμεση μετεγχειρητική θνητότητα. Συμπερασματικά, η επινεφριδεκτομή συνοδεύεται από ελάχιστες επιπλοκές όταν υπάρχει η κατάλληλη προεγχειρητική και διεγχειρητική προσέγγιση του ασθενή και η εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση, ενώ το τελικό θεραπευτικό όφελος εξαρτάται από την πρωτοπαθή νόσο.

Ελλην. Ιατρ. 2006, 72: 206-212.

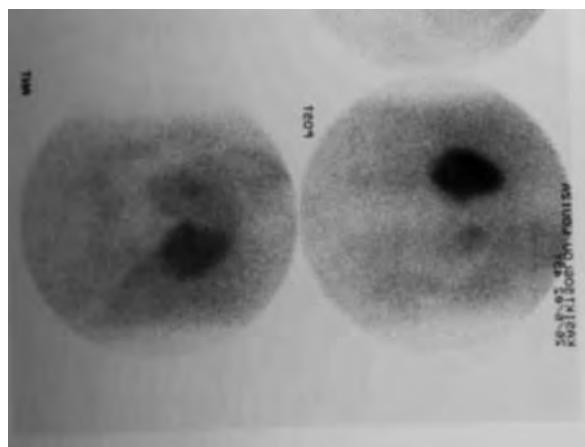
### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παθήσεις των επινεφριδίων εμφανίζονται με τη μορφή υπερπλασίας ή διόγκωσης της φλοιώδους ή της μυελώδους μοίρας, που μπορούν να αυξήσουν το μέγεθός τους μέχρι και 100 φορές. Εκδηλώνονται είτε με την μορφή υπερεκκριτικού συνδρόμου, όπως του συνδρόμου Conn (υπερέκκριση αλδοστερόνης), ή του συνδρόμου Cushing (υπερέκκριση κορτιζόλης) ή του ανδρογεννητικού συνδρόμου (υπερέκκριση ανδρογεννητικών ορμονών) ή του φαιοχρωμοκυττώματος (υπερέκκριση αδρεναλίνης ή νοραδρεναλίνης) ή με άτυπα σημεία (άλ-

γος) ή τέλος ανευρίσκονται τυχαία σε απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία) που γίνονται για άλλους λόγους<sup>1-4</sup> (Εικ. 1, 2). Με την ευρεία χρήση της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός τυχαίως ανευρισκομένων δύκων των επινεφριδίων (ινσιντενταλώματα), που στο 60% είναι ανενεργά αδενώματα, στο 7,2% υποκλινικά φαιοχρωμοκυττώματα, στο 6,6%, υποκλινικό σύνδρομο Cushing, ή αλδοστερονώματα (2,4%), στο 3,1% κακοήθη νεοπλάσματα, στο 3,6% μυελολιπώματα



**Εικ. 1.** Αξονική τομογραφία αμφοτερόπλευρης βλάβης.



**Εικ. 2.** MIBG αμφοτερόπλευρης βλάβης.

και κύστεις ή γαγγλιονευρώματα (8,1%)<sup>1-4</sup>. Οι περισσότερες των περιπτώσεων απαιτούν χειρουργική θεραπεία εκτός ίσως του αλδοστερονώματος, του μυελολιπώματος και των κύστεων που σε πρώτη φάση και εφόσον τεκμηριωθεί η διάγνωση αντιμετώπιζονται συντηρητικά. Η χειρουργική αντιμετώπιση είντε με την κλασική ανοικτή προσπέλαση είντε με τη λαπαροσκοπική ή ενδοσκοπική προσέγγιση αποσκοπεί στην αφαίρεση του επινεφριδίου μετά της συνυπάρχουσας παθολογικής εξεργασίας αν και σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρων βλαβών ή υποτροπών κυρίως επί κληρονομικών συνδρόμων (MEN-2, σύνδρομο Hippel-Lindau (VHL), NF-1) προτείνεται η μερική επινεφριδεκτομή<sup>5,6</sup>.

Σημαντικοί παράγοντες στη χειρουργική των επινεφριδίων είναι ο προεγχειριτικός προσδιορισμός της φύσης της νόσου, η κατάλληλη προεγχειριτική προετοιμασία του ασθενούς και η εντατική διεγχειριτική και μετεγχειριτική παρακολούθηση γιατί η ορμονοεκριτική υπόσταση αυτών των καταστάσεων μπορεί να οδηγήσει σε οξείες και δυνητικά επικίνδυνες αιμοδυναμικές και μεταβολικές διαταραχές<sup>7,8</sup>.

Με σκοπό την αναφορά των προβλημάτων και των ιδιαιτεροτήτων της χειρουργικής θεραπείας των παθήσεων των επινεφριδίων παρουσιάζουμε τους ασθενείς που αντιμετωπίσαμε.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη 22 ασθενών, 6 ανδρών και 16 γυναικών ηλικίας από 22-69 ετών (μέση ηλικία 45 έτη), που στο διάστημα 2002-2005 υποβλήθηκαν σε 26 επινεφριδεκτομές, 20 ετερόπλευρες (9 δεξιά και 11 αριστερά), 2 αμφοτερόπλευρες και 2 επανεγχειρήσεις για συμπληρωματική επινεφριδεκτομή. Η νόσος ήταν καλοήθης σε 18 (81,81%) με φαιροχρωμοκύτταρα σε 9, σύνδρομο Cushing σε 2, αλδοστερόνωμα σε 1 και ανενεργός μάζα σε 6 (αδένωμα 4, μυελού-

πωμα 2). Κακοήθης ήταν σε 4 (18,18%) με φαιροχρωμοκύτταρα σε έναν, σύνδρομο Cushing σε έναν και ανενεργό μάζα σε 2. Από τους κακοήθεις όγκους 3 εντοπίζόταν στην φλοιώδη μοίρα και ένας στην μυελώδη μοίρα του επινεφριδίου. Στους ασθενείς με αλδοστερόνωμα ο λόγος της χειρουργικής αντιμετώπισης ήταν η απροθυμία ή αδυναμία του αρρώστου στην μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, ενώ σε αυτούς με μυελούπωμα ή κύστεις η αύξηση του μεγέθους του όγκου.

Μετά την κατάλληλη προεγχειριτική προετοιμασία η εγχειριτική τομή προσπέλασης στην οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς για να πραγματοποιηθούν οι παραπάνω επινεφριδεκτομές ήταν: σε 13 η πλάγια οσφυοκοιλιακή τομή, σε 2 η αμφοτερόπλευρη και σε 5 η ετερόπλευρη υποπλεύρια τομή. Με λαπαροσκοπική προσέγγιση αντιμετωπίσθηκαν 4 ασθενείς (ένας αριστερά και τρεις δεξιά). Ειδική προεγχειριτική προετοιμασία ήταν απαραίτητη στους ασθενείς με φαιροχρωμοκύτταρα που περιελάμβανε πλήρη καρδιολογική εκτίμηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπεριηχοκαρδιογράφημα, επαρκή αντιπερτασική αγωγή με εκλεκτικούς α1-ανταγωνιστές (κυρίως Doxazocin), συνήθως σε συνδυασμό με β-blockers (atenolol), που άρχιζε τονάλχιστον 10-15 ημέρες πριν από την επέμβαση καθώς και προεγχειριτική αύξηση του ενδαγγειακού όγκου με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (1-2 lit κυρισταλλικά διαλύματα, 2 μονάδες φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και 0-2 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά ανάλογα με την προεγχειριτική τιμή του αιματοκρίτη) με σκοπό την διόρθωση της υποογκαιμίας που προκαλείται από τη δράση των υψηλών επιπέδων των κατεχολαμινών. Στην περίπτωση των αλδοστερονώματων χορηγείτο σπρόνοιλακτόνη και όταν ήταν αναγκαίο ενδοφλέβιως διάλυμα καλίου για την διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Στην περίπτωση του συν Cushing ή της αμφοτερόπλευρης αφαίρεσης των επινεφριδίων χορηγείτο ως υποκατάσταση Hydrocortisone (100 mg IV διεγχειριτικά, 150 mg την ημέρα της επέμβασης, 150 mg/24ωρο τις τρεις πρώτες μετεγχειριτικές ημέρες και εν συνεχείᾳ ελάττωση της δόσης κατά 50 mg ανά ημέρα, ενώ από την 3η μετεγχειριτική ημέρα αρχίζει και η από τον στόματος αγωγή με Hydrocortisone (20+10 mg). Πριν από την έναρξη του χειρουργείου τοποθετείτο αρτηριακή γραμμή για την συνεχή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, κεντρικός φλεβικός καθετήρας για την μέτρηση της ΚΦΠ, ενώ διεγχειριτικά χορηγείτο sodium nitroprusside για την αντιμετώπιση των υπερτασικών κρίσεων κατά τη



**Εικ. 3.** Διεγχειρητική εικόνα αφαίρεσης δεξιού επινεφριδίου με ανοικτή διαπεριτοναϊκή προσπέλαση.

διάρκεια της επέμβασης. Η πλάγια οσφυοκοιλιακή προσπέλαση ήταν εξωπεριτοναϊκή και απαιτούσε την αφαίρεση τμήματος της 11ης ή 12ης πλευράς, ενώ στην υποπλεύριο λαπαροτομία ήταν απαραίτητη η κατάσπαση της δεξιάς ή αριστεράς κοιλικής καμπής προκειμένου να προσεγγισθεί το αντίστοιχο επινεφρίδιο. Τέλος οι αμφοτερόπλευρες βλάβες αντιμετωπίσθηκαν με αμφοτερόπλευρο υποπλεύρια τομή (Εικ. 3).

Η λαπαροσκοπική προσέγγιση γινόταν με τοποθέτηση του ασθενούς σε πλάγια θέση (θέση νεφρεκτομής) και χοησιμοποίηση 4 trocars (ένα στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή 2 cm κάτωθεν του πλευρικού τόξου, ένα παρά το έξω χειλός του σύστοιχου ορθού κοιλιακού μυός, ένα στην μέση μασχαλιαία γραμμή άνωθεν της δεξιάς ή αριστεράς κοιλικής καμπής και ένα στην οπίσθια μασχαλιαία γραμμή στο ίδιο περίπου τον ύψος με το προηγούμενο). Η διάμετρος των trocars ήταν 10



**Εικ. 4.** Εγχειρητικό παρασκεύασμα (αλδοστερόνωμα) λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής.

και 12 mm και η ενδοπεριτοναϊκή πίεση 12 mmHg (Εικ. 4). Σε 5 ασθενείς απαιτήθηκε αφαίρεση παρασκείμενων οργάνων και συγκεκριμένα έγινε σε ένα ασθενή νεφρεκτομή, σε ένα σπληνεκτομή, σε 2 περιφερική παγκρεατεκτομή και σε ένα εντερεκτομή για στρωματικό δύγκο του λεπτού εντέρου. Διεγχειρητικά οι ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα παρουσίασαν παροδικές αιμοδυναμικές διαταραχές που αντιμετωπίσθηκαν επιτυχώς. Από τα καλούμενα νεοπλάσματα το μεγαλύτερο είχε μέγεθος  $12 \times 10 \times 6$  cm και ήταν μυελολίπωμα ενώ το μικρότερο  $2,8 \times 2$  cm και ήταν φαιοχρωμοκύττωμα (Πίν. 1). Από τα κακοήθη το μεγαλύτερο είχε μέγεθος  $17 \times 10 \times 3$  cm ενώ το μικρότερο  $6 \times 6,5 \times 5$  cm (Πίν. 2). Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο 2 (9,09%) ασθενείς, παρουσίασαν επιπλοκές, ένας αιμορραγία που επαναχειρουργήθηκε το πρώτο 24ωρο και ένας ισχαμική νέκρωση της αριστεράς κοιλικής καμπής που επαναχειρουργήθηκε την 12η μετεγχειρητική

**Πίνακας 1.** Ιστολογικά χαρακτηριστικά καλοήθων νεοπλασμάτων των επινεφριδίων. Με έντονη (bold) σημείωση των αριθμών χαρακτηρίζεται η μεγαλύτερη βλάβη (μυελολίπωμα) και η μικρότερη (φαιοχρωμοκύττωμα).

α/α	Βάρος γρ.	Διαστάσεις εκ.	Ιστολογικός τύπος
1		<b><math>8 \times 7 \times 4</math></b>	Φαιοχρωμοκύττωμα
2	5	$4 \times 3 \times 1$	Αδένωμα του φλοιού
3	37	$6 \times 4 \times 2.5$	Φαιοχρωμοκύττωμα
4	<b>30</b>	<b><math>12 \times 10 \times 6</math></b>	Μυελολίπωμα
5	193	$10 \times 7.5 \times 5$	Φαιοχρωμοκύττωμα
6	55	$4.5 \times 3.7 \times 1.5$	Φαιοχρωμοκύττωμα
7	24	$7 \times 4 \times 2.2$	Διάχυτη και οζώδης υπερπλασία του φλοιού
8	70	$8 \times 5 \times 3$	Αδένωμα του φλοιού
9	20	$7 \times 2.3 \times 0.6$	Φαιοχρωμοκύττωμα
10	42	$6 \times 4 \times 3$	Αδένωμα του φλοιού
11	200	$7 \times 6 \times 1.5$	Φαιοχρωμοκύττωμα
12		$3.5 \times 2.1 \times 1.3$	Αδένωμα του φλοιού
13		$6 \times 4$	Παραγαγγλώμα
	25	$4 \times 3.8$	Παραγαγγλώμα
	4	<b><math>2.8 \times 2</math></b>	Φαιοχρωμοκύττωμα
14	15	$4 \times 3 \times 2.5$	Αλδοστερόνωμα
15	35	$7 \times 4.8$	Φαιοχρωμοκύττωμα
16	195	$10 \times 4.5$	Φαιοχρωμοκύττωμα
17	34	$6 \times 3.5$	Αδένωμα του φλοιού
18	55	$8.5 \times 8 \times 3$	Μυελολίπωμα

Πίνακας 2. Ιστολογικά χαρακτηριστικά κακοήθων νεοπλασμάτων των επινεφριδίων.

a/a	Διαστάσεις όγκου: cm	Βάρος όγκου: gr	Νεκρώσεις	Ατυπίες	Πυρηνοκινησίες	Κάψας	Διήθηση Αγγείων	Περ. ιστού
1	10 × 7 × 4	170	+	+	+	+	+	+
	1.7 × 1 × 1	7	+	+	+	+	+	+
2	12 × 12 × 5		+	+				
3	17 × 10 × 3	300	+	+	+	+	+	
4	6 × 6.5 × 5	120	+	+	+	+		+

ημέρα. Ο χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας κυμάνθηκε από 4-60 ημέρες χωρίς άμεση μετεγχειρητική θνητότητα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το 1926 ο Cesar Roux στη Ελβετία και ο Charles Mayo στις ΗΠΑ εκτέλεσαν τις πρώτες επιτυχείς επεμβάσεις για παθήσεις των επινεφριδίων (ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή για φαιοχρωμοκύττωμα). Έκτοτε διάφορες τροποποιήσεις έγιναν στην παραδοσιακή επινεφριδεκτομή, πολλές από τις οποίες περιελάμβαναν αλλαγές στην τομή και την προσπέλαση ώστε να μεγιστοποιηθεί η έκθεση των όγκων και να μειωθεί η νοσηρότητα. Ο Joseph Petelin το 1992 πρώτος περιέγραψε την ελάχιστα επεμβατική χειρουργική των επινεφριδίων, ο Ganger την ίδια χρονιά ανακοίνωσε την πλάγια διακοιλιακή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή και οι Janatchek et al. το 1998 ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν ότι είναι εφικτή η μερική λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή με διατήρηση του υγιούς ιστού σε αμφοτερόπλευρους όγκους επινεφριδίων σε 3 ασθενείς<sup>5,6</sup>.

Η ανοικτή διαπεριτοναϊκή προσπέλαση γίνεται είτε με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη υποπλεύρια τομή ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης, είτε με μέση υπερυπομφάλιο τομή, με κατάσπαση της σύστοιχης κολικής καμπτής. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται δεξιά στην παρασκευή της κάτω κοιλης φλέβας και αριστερά στην ουρά του παγκρέατος. Ενδείκνυται σε μεγάλους όγκους ή σε καταστάσεις που απαιτείται συναφαίρεση τμημάτων παρακείμενων οργάνων. Σε μεγάλους όγκους του δεξιού επινεφριδίου αρκετοί χοησμοποιοί θωρακοκοιλιακή τομή που τους παρέχει καλύτερο χειρουργικό πεδίο<sup>1,3,4,9</sup>. Η εξωπεριτοναϊκή προσπέλαση γίνεται με οπίσθια οσφυϊκή τομή, με τον ασθενή σε πρηνή θέση ή με πλάγια οσφυοκοιλιακή στο ύψος της 11<sup>ης</sup> ή 12<sup>ης</sup> πλευράς τμήμα των οποίων και αφαιρείται. Ενδείκνυται για ετερόπλευρες βλάβες με πλεονεκτήματα την εύκολη προσπέλαση του επινεφριδίου σε ασθενείς με επεμβάσεις στην περιτοναϊκή κοιλό-

τητα, την ταχύτερη κινητοποίηση και σίτιση του ασθενούς, την αποφυγή ενδοπεριτοναϊκών λοιμώξεων, την ελάττωση της πιθανότητας κάκωσης ενδοπεριτοναϊκού οργάνου, την μείωση του μετεγχειρητικού πόνου και του χρόνου νοσηλείας.

Η ενδοσκοπική προσέγγιση έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια σαν μέθοδος εκλογής για την αφαίρεση των καλόγθων όγκων διαμέτρου μικρότερης των 6 cm, αν και φαίνεται ότι αυτό εξαρτάται από την εμπειρία του χειρουργού αφού έχει αναφερθεί αφαίρεση μυελολιπωμάτων διαμέτρου μεγαλύτερης των 15 cm, αρκεί να είναι τεκμηριωμένος ο καλογήθης χαρακτήρας των όγκων. Πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η μικρότερη διεγχειρητική απώλεια αίματος, ο λιγότερος μετεγχειρητικός πόνος με σημαντική μείωση των απαιτούμενων αναλγητικών, η ελάττωση του χρόνου μετεγχειρητικής νοσηλείας, η ταχύτερη επιστροφή των ασθενών στην καθημερινή δραστηριότητα, το καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα και το μειωμένο συνολικό κόστος νοσηλείας. Ο χρόνος της επέμβασης σήμερα είναι λιγότερο από 2 ώρες και ο συνήθης χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας 24-48 ώρες. Ενδείκνυται σε αλδοστερονώματα (Εικ. 4), σε σύνδρομο Cushing (αδένωμα, υπερπλασία), σε φαιοχρωμοκυττώματα (σποραδικό ή οικογενές) σε μυελολιπωμα και σε κυστικές βλάβες, ενώ αντενδείκνυται σε όγκους με τοπική διήθηση ή λεμφαδενικές μεταστάσεις. Προηγούμενη νεφρεκτομή, σπληνεκτομή, ηπατεκτομή ή επινεφριδικός όγκος μεγάλων διαστάσεων (>10-12 cm) ή μεταστατικός αποτελούν σχετικές αντενδείξεις της λαπαροσκοπικής προσέγγισης<sup>1,3,4,10,11</sup>. Γίνεται με πρόσθια ή πλάγια διαπεριτοναϊκή (Λαπαροσκοπική) προσπέλαση και με πλάγια ή οπίσθια εξωπεριτοναϊκή (Ενδοσκοπική) προσπέλαση. Σε ευρεία χρήση είναι η πλάγια διαπεριτοναϊκή προσπέλαση με τον ασθενή σε θέση δύμια με αυτήν της ανοικτής πλάγιας οσφυοκοιλιακής προσέγγισης λόγω της τεχνικής ευκολίας της, του ευρύτερου χειρουργικού πεδίου και των πλεονεκτήματα την εύκολη προσπέλαση των επινεφριδίου σε ασθενείς με επεμβάσεις στην περιτοναϊκή κοιλό-

επί του όγκου να είναι ελάχιστοι και προσεκτικοί και η αναγνώριση και απολίνωση της επινεφριδικής φλέβας να γίνεται νωρίς<sup>1,4,11</sup>. Από τους ασθενείς μας στο 59% (13/22) η επινεφριδεκτομή έγινε με πλάγια οσφυοκοιλιακή τομή, στο 9,1% (2/22) με αμφοτερόπλευρη υποπλεύρια τομή, στο 13,6% (3/22) με ετερόπλευρη υποπλεύρια τομή και στο 18,2% (4/22) με διατερόπλευρη πλάγια λαπαροσκοπική προσέγγιση, (ένα μυελολίπωμα, ένα αλδοστερόνωμα και δύο ανενεργή αδενώματα.

Συζητήσιμος είναι η μερική επινεφριδεκτομή κυρίως στην περίπτωση των οικογενών φαιοχρωμοκυττωμάτων και των αλδοστερονωμάτων. Αρκετοί ασθενείς έχουν κληρονομικά φαιοχρωμοκυττώματα που συνδέονται με την MEN 2, VHL και NF-1 με αυξημένη πιθανότητα σύγχρονης ή μετάχρονης πολλαπλής ή αμφοτερόπλευρης εντόπισης. Στο MEN-2 και το VHL η συχνότητα αμφοτερόπλευρης νόσου είναι 50% και 40-60% αντίστοιχα<sup>4,5,10-12,16</sup>. Επίσης οι Brunt et al αναφέρουν 33% εμφάνιση φαιοχρωμοκυττωμάτων στην αντίθετη πλευρά στην 5ετία<sup>10</sup>. Η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή έχει ως αποτέλεσμα την εφ' όρου ζωής υποκατάσταση με στεροϊδικές οδιμόνες και τον κίνδυνο αδισονικής κρίσης. Έτσι η μερική ή υφολική επινεφριδεκτομή με αφαίρεση μόνο του τμήματος του αδένα που περιέχει τον όγκο, έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή της εφόρου ζωής υποκατάστασης με οδιμόνες, την ελάττωση του κινδύνου μιας θανατηφόρας αδισονικής κρίσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η μερική επινεφριδεκτομή είναι εφικτή και λαπαροσκοπικά τα τελευταία χρόνια. Μεγάλη βοήθεια στην τεχνική αυτή προσφέρει το ενδοσκοπικό υπεροχιγράφημα για την εντόπιση του όγκου και των ορίων του κυρίως σε μικρά αλδοστερονώματα (1-2 cm), το ψαλίδι των υπερήχων, η διπολική διαθερμία, οι ανκτήρες αιμόστασης (endoclips) και η κόλα ινικής για την αναίμακτη διατομή και παρασκευή του πολύ αγγειοβριθούς επινεφριδικού ιστού<sup>5,6,10,12</sup>. Η αιμόσταση πρέπει να είναι ιδιαίτερα καλή γιατί το πνευμοπεριόναιο αναστέλλει την αιμορραγία με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισής της άμεσα μετεγχειρητικά. Υποχρεωτικά πρέπει να διατηρηθεί η αιμάτωση του εναπομείναντος υγιούς ιστού, άρα είναι απαραίτητη η ακεραιότητα της επινεφριδικής αρτηρίας και της φλέβας εκτός και αν ο όγκος εντοπίζεται πλησίον των κεντρικών αγγείων και ο υγιής ιστός προς τα έξω ή κεφαλικά της βλάβης<sup>5,6,10-12</sup>. Σε μία ασθενή μας με λαπαροσκοπική προσέγγιση αρχικά έγινε μερική επινε-

φριδεκτομή με διατήρηση του κεφαλικού τμήματος του αδένα, λόγω όμως αμφιβολιών πλήρους αφαίρεσης της βλάβης αφαιρέθηκε άμεσα με μικρή υποπλεύρια τομή και το εναπομένον τμήμα, ενώ σε άλλη με αμφοτερόπλευρο φαιοχρωμοκυττώμα έγινε πλήρης εκτομή του αριστερού επινεφριδίου με συναφαίρεση κεντρικότερα ευρισκόμενου παραγαγγλιώματος και μερική εκτομή του δεξιού επινεφριδίου.

Οι πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκοι των επινεφριδίων, διακρίνονται σε φλοιοεπινεφριδικά καρκινώματα και σε κακοήθη φαιοχρωμοκυττώματα. Τα φλοιοεπινεφριδικά καρκινώματα εμφανίζονται συνήθως μεταξύ 5<sup>ης</sup> - 7<sup>ης</sup> δεκαετίας, είναι συχνότερα στις γυναίκες (Α/Γ-½), έχουν μεγάλες διαστάσεις (μέση διάμετρος 12 cm) και απουσία τυπικών ενοχλημάτων. Κατά τον χρόνο της διάγνωσης το 50% των ασθενών έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις στους πνεύμονες, το ήπαρ ή αλλού και η εκτομή του όγκου με αφαίρεση των μεταστάσεων είναι η μόνη θεραπευτική μέθοδος που μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση η οποία φτάνει τα 5 έτη μόνο στο 25%, ενώ η μέση επιβίωση προσεγγίζει μόνο τους 25 μήνες. Κακοήθεια ανευρίσκεται στο 2,4%-26% των φαιοχρωμοκυττωμάτων<sup>1,4,6,10,13-15</sup>. Η προεγχειριτική διάγνωση είναι πολύ δύσκολη ανεξάρτητα των στοιχείων που παρέχουν αρκετές απεικονιστικές εξετάσεις όπως η Αξονική Τομογραφία και η Μαγνητική Τομογραφία με την T2 συχνότητα. Αν και κατά την εγχείρηση η ανεύρεση διήθησης παρακείμενων ιστών και οργάνων είναι ισχυρή ένδειξη κακοήθειας αυτή τεκμηριώνεται μόνο με την ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων που είναι ο υψηλός αριθμός πυρηνοκινησιών, οι περισσότερες των 5 μιτώσεις ανά 50 οπτικά πεδία, οι άπτυξη μιτώσεις, η παρουσία εωσινοφιλικών κυττάρων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75%, η διάχυτη αρχιτεκτονική σε ποσοστό μεγαλύτερο του 33%, οι μικροσκοπικές νεκρώσεις και η διήθηση της κάψας και των αγγείων. Γενικά φαιοχρωμοκυττώματα με διάμετρο >8 cm έχουν υψηλή πιθανότητα κακοήθειας. Προς το παρόν αποδεκτή μέθοδος χειρουργικής αντιμετώπισης είναι η με ανοικτή προσπέλαση επινεφριδεκτομή και μόνο σε χειρουργούς με ικανή εμπειρία θεωρείται ασφαλής η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή. Σε μεταστατικούς όγκους των επινεφριδίων η λαπαροσκοπική-ενδοσκοπική προσέγγιση είναι αποδεκτή για όγκους μικρών διαστάσεων<sup>1,2,4,6,10,13,15</sup>. Οι 4 ασθενείς μας με κακοήθη νόσο των επινεφριδίων αντιμετωπίσθηκαν με ανοικτή

προσέγγιση διαπεριτοναϊκά ή εξωπεριτοναϊκά και σε 1 επόκειτο για φαιωχρωμοκύττωμα, σε 1 για σ.Cushing και σε 2 για αδενοκαρκίνωμα.

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επινεφριδεκτομή χρειάζονται ιδιαίτερη προεγχειρητική προετοιμασία και εντατική διεγχειρητική και μετεγχειρητική παρακολούθηση. Έτοις για το φαιωχρωμοκύττωμα επιβάλλεται η λεπτομερής προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση, η επαρκής αντιυπερτασική αγωγή με εκλεκτικούς α<sub>1</sub>-αντιαγωνιστές σε συνδυασμό με αναστολείς των β υποδοχέων (εμείς συνήθως χορηγούμε Doxazocin και atenolol) που αρχίζει 10-15 ημέρες πριν την εγχείρηση προκειμένου να αποφευχθούν τα αποτελέσματα της δράσης των κατεχολαμινών που απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες κυρίως στην διεγχειρητική φάση από τους χειρουργικούς χειρουργούς. Επίσης με τη χορήγηση των κατάλληλων πιστοτήτων, άμεσα προεγχειρητικά κρυσταλλοειδών (1-2lt) και κολλοειδών διαλυμάτων (πλάσμα, αίμα) προλαμβάνεται και αντιμετωπίζεται η διεγχειρητική (μετά την αφαίρεση του επινεφριδίου) και άμεση μετεγχειρητική υποογκαιμία<sup>1,3,7,8</sup>. Στην περίπτωση του αλδοστερονώματος χορηγούνται σπιρονολακτόνη και διαλύματα καλίου για την διόρθωση της υποκαλαιμίας ενώ στο σύνδρομο Cushing απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος<sup>1,6,7,14</sup>. Οι διεγχειρητικές αρρυθμίες συνήθως αντιμετωπίζονται με την χορήγηση λιδοκαΐνης και προπανολόλης και οι υπερτασικές κρίσεις με νιτροπρωσικό νάτριο. Διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά απαιτείται εντατική αιμοδυναμική παρακολούθηση (ΚΦΠ, ΑΠ, ΗΚΓ, ωριαία διούρηση, κορεσμός οξυγόνου) προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Στην περίπτωση της αιμοτερόπλευρης αφαίρεσης των επινεφριδίων χορηγείται ενδοφλέβια Hydrocortison την ημέρα της επέμβασης και τις 3 μετεγχειρητικές ημέρες που στη συνέχεια αντικαθίσταται με την από του στόματος χορήγηση<sup>2,7</sup>.

Συμπερασματικά, η επινεφριδεκτομή συνοδεύεται από ελάχιστες επιπλοκές όταν υπάρχει η κατάλληλη προεγχειρητική και διεγχειρητική προσέγγιση του ασθενή και η εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση, ενώ το τελικό θεραπευτικό όφελος εξαρτάται από την πρωτοπαθή νόσο. Οι οδομνικά ενεργείς φλοιοεπινεφριδικές βλάβες πρέπει να αφαιρούνται. Κάθε όγκος ενεργός ή όχι με μέγεθος >6 cm έχει αυξημένη πιθανότητα κακοήθειας και ως εκ τούτου η ανοικτή προσπέλαση θεω-

ρείται η καλύτερη προσέγγιση. Όμως η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει τη μελλοντική θεραπεία εκλογής αφού συνοδεύεται από ελάχιστες επιπλοκές και μικρότερη νοσηλεία.

## ABSTRACT

**Kambaroudis A, Petras P, Douma S, Petidis K, Zampoulis C, Gerasimidis Th.** Surgical treatment of adrenal tumors. Hell Iatr 2006, 72: 206-212.

In this study, we present our experience with the surgical management of adrenal diseases. It is a retrospective study of 22 patients, 6 men and 16 women, that underwent 26 adrenalectomies (20 ipsilateral, 2 bilateral and 2 operations for recurrence) from the year 2002 until 2005. In 18 patients (81,81%) the disease was benign with pheochromocytoma in 9, Cushing syndrome in 2, an aldosterone producing adenoma in 1 and an inactive mass in 6 patients (4 adenomas, 2 myelolipomas). The disease was malignant in 4 patients (18,18%), of whom 1 had a pheochromocytoma, 1 had Cushing syndrome and 2 had an inactive mass. After the appropriate preoperative management, the incisions performed were: 13 extra-abdominal lateral approaches with an incision parallel to the 11th or 12th rib, 2 bilateral and 5 ipsilateral subcostal incisions, while 4 patients were treated with laparoscopic approach. Supplementary nephrectomy was performed in 1 patient, splenectomy in 1 patient and peripheral pancreatectomy in 2. Furthermore, in one patient concomitant enterectomy for stomal tumor was required. Intraoperatively, the patients with pheochromocytoma presented transient hemodynamic abnormalities that were treated successfully. In the immediate postoperative period, 2 patients (9.09%), presented complications (1 had hemorrhage and 1 had ischemic necrosis of the left colic flexure) and were reoperated. The postoperative hospital stay ranged from 4 days to 60 days, without immediate postoperative mortality. Adrenalectomy presents few complications when there is appropriate preoperative and intraoperative management and intense postoperative care, while the final therapeutic benefit depends on the primary disease.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Townsend C, Beauchamp D, Evers M, Mattox K. Sabiston Textbook of Surgery. 17th edition 2004: 1035-70.
2. Norton J Bollinger R, Chang A, et al. Surgery. Basic Science and Clinical Evidence 2001: 897-917.

3. Jarolim L, Breza J, Wunderlich H. Adrenal tumors. Eur Urol 2003; 43: (Curric Urol I-X).
4. Saunders B, Doherty G. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. Lancet Oncol 2004, 5: 718-26.
5. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, et al. Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. Surgery 2003, 134: 1066-72.
6. Jeschke K, Janetschek G, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique and results. Urology 2003, 61: 69-72.
7. Kinney M, Narr B, Warner M. Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardioth Vasc Anesth 2002, 16: 359-69.
8. Brouwers F, Lendres J, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. Reviews Endocr & Metab Disord 2003, 4: 121-8.
9. Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma. EJSO 2004, 30: 444-9.
10. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, Kawa G, Muguruma K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. Biomed Pharmacother 2002, 56: 132s-8s.
11. Nambirajian T, Leeb K, Neumann H, Graubner U. Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumors in patients with hereditary pheochromocytoma. Europ Urol 2005, 47: 622-6.
12. Diner E, Franks M, Behari A, Linehan M, McClellan W. Partial adrenalectomy: the national cancer institute experience. Urology 2005, 66: 19-23.
13. Γερασιμίδης Θ, Καμπαρούδης Α, Καρβουνάρης Δ, Φαρδέλας Ι, Αντωνόπουλος Β, Καραμάνος Δ, Δούμα Σ, Ζαμπούλης Χ, Χαροπούλης Φ. Κακοήθη νεοπλάσματα των επινεφριδίων. Γαληνός 2000, 42: 615-25.
14. Harris D, Au-Yong I, Basnyat P, Sadler G, Wheeler M. Review of surgical management of aldosterone secreting tumors of the adrenal cortex. EJSO 2003, 29: 467-74.
15. Pasieka J. What's new in general surgery: Endocrine surgery. J Am Coll Surg 2004, 199: 437-45.
16. Elder E, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 2005, 89: 193-201.

*Αλληλογραφία:*

Α. Καμπαρούδης  
Σωκράτους 16  
561 23 Αμπελόκηποι  
Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Α. Kambaroudis  
16 Sokratous St.  
561 23 Thessaloniki  
Greece

## Η επίδραση της γύμνασης στη λειτουργική ικανότητα ασθενών με υπολειμματική σχιζοφρένεια

Χ. Σίπκα<sup>1</sup>, Ε. Κουϊδή<sup>1</sup>, Θ. Λιούρα<sup>2</sup>, Δ. Κανδύλης<sup>2</sup>,  
Ι. Καπρίνης<sup>2</sup>, Α. Δεληγιάννης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Εργαστήριο Αθλητιατρικής ΤΕΦΑΑ – ΑΠΘ

<sup>2</sup> Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Τα άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια παρουσιάζουν πολύ μειωμένη λειτουργική ικανότητα που οφείλεται στη φύση της ασθένειας, στη φαρμακευτική αγωγή, στο οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον και ίσως και στην έλλειψη σωματικής άσκησης. Ελάχιστες πληροφορίες υπάρχουν για την επίδραση της συστηματικής γύμνασης στην απόδοση για σωματικό έργο στους ασθενείς αυτούς. Σκοπός της εργασίας ήταν να μελετηθεί η δυνατότητα εφαρμογής ενός 6μηνου προγράμματος συστηματικής γύμνασης σε ασθενείς με υπολειμματική σχιζοφρένεια και να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της στο επίπεδο της φυσικής επάρκειας τους. Στη μελέτη συμμετείχαν 40 ασθενείς, 32 άντρες και 8 γυναίκες, ηλικίας  $58 \pm 16$  ετών, που διέμεναν σε ψυχιατρική δομή. Στην αρχή και στο τέλος της μελέτης όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο της λειτουργικής τους ικανότητας καθώς και σε ψυχομετρικές δοκιμασίες. Μετά από την αρχική αξιολόγηση οι ασθενείς διαιρέθηκαν τυχαία σε δύο ισάριθμες ομάδες, την ομάδα Α που συμμετείχε στο πρόγραμμα γύμνασης και την ομάδα Β που αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου. Κατά την έναρξη της μελέτης δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Μετά το τέλος του εξάμηνου προγράμματος, στην

ομάδα Α παρατηρήθηκε βελτίωση στην εξάλεπτη δοκιμασία βασίσματος κατά 28,7% ( $p < 0,05$ ), μείωση του χρόνου στη δοκιμασία της ανύψωσης και του βαδίσματος κατά 19,1% ( $p < 0,05$ ), στην δοκιμασία κάθισμα-όρθια θέση-κάθισμα κατά 30,3% ( $p < 0,05$ ) και στο βάδισμα σε τέσσερα τετράγωνα κατά 23,6% ( $p < 0,05$ ). Επίσης διαπιστώθηκε βελτίωση της απόδοσης στη λαβή ράβδου με το ένα χέρι κατά 23,7% ( $p < 0,05$ ) και στην επίτευξη της μεγαλύτερης διάστασης των κάτω άκρων κατά 28,4% ( $p < 0,05$ ). Αντίθετα, δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση στη δοκιμασία της ισορροπίας. Τέλος, βελτιώθηκε η σφαιρική εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας κατά 9,4% και μειώθηκαν σημαντικά τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα κατά 10,2% ( $p < 0,05$ ). Δεν παρατηρήθηκε καμία ασκησιογενής επιπλοκή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στην ομάδα Β δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή σε καμία από τις παραπάνω δοκιμασίες. Συμπεραίνεται τελικά ότι τα προγράμματα συστηματικής γύμνασης επιφέρουν σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας των σχιζοφρενών ασθενών και θα πρέπει να αποτελούν συμπληρωματική παρέμβαση στη συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ελλην. Ιατρ. 2006, 72: 213-220.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχιζοφρένεια θεωρείται χρόνια ψυχιατρική νόσος που έχει, ανάλογα με το χρόνο εξέλιξής της, καθορισμένες ιλινικές εκδηλώσεις και συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με τα δύο

γνωστότερα ταξινομικά συστήματα (DSM-IV και ICD-10)<sup>1</sup>. Θεωρείται «τραγική» ασθένεια, η οποία συνήθως εμφανίζεται στις αρχές της εφηβείας<sup>2</sup>. Επιδημιολογικές έρευνες δείχνουν ότι εμφανίζεται σε ποσοστό που κυμαίνεται στο 0,10-0,14%

του συνολικού πληθυσμού<sup>3</sup>.

Ακόμα και στις μιρφές της νόσου με την ευνοϊκότερη εξέλιξη, οι εκδηλώσεις της ασθενείας προκαλούν σημαντικά προβλήματα στο σχιζοφρενίη, την οικογένειά του και τον κοινωνικό του περιγυρό, που σχετίζονται με την κοινωνική απομόνωση του ασθενή, τη μειωμένη λειτουργική ικανότητα του και τον περιορισμό της αυτονομίας του<sup>4</sup>. Ένα από τα σημαντικότερα κλινικά χαρακτηριστικά των χρόνιων σχιζοφρενών ασθενών είναι η μειωμένη λειτουργική ικανότητα που είναι αποτέλεσμα πολλών οργανικών, ψυχικών και κοινωνικών παραμέτρων, της μειωμένης έως και σημαντικά περιορισμένης φυσικής δραστηριότητας, της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν καθώς και της ίδιας της ασθενείας<sup>5-7</sup>. Επίσης, αρκετές έρευνες αποδεικνύουν τη σημαντική βιολογική φθορά που υφίστανται οι ενδονοσοκομειακοί ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια, ακόμα και τους πρώτους μήνες της διαμονής τους μέσα σε θεραπευτική κοινότητα<sup>8,9</sup>.

Η γύμναση φαίνεται να έχει συμπληρωματική αξία στη θεραπεία των ασθενών. Μπορεί να αποτελέσει μια από τις καταλληλότερες και πιο οικονομικές λύσεις συμπληρωματικής θεραπευτικής προσέγγισης και φροντίδας στους χρόνιους σχιζοφρενείς ασθενείς και φαίνεται να συμβάλλει στην ψυχο-κοινωνική επανένταξη και αποκατάσταση τους<sup>10</sup>. Ωστόσο, στις περισσότερες ψυχιατρικές δομές συμπεριλαμβάνεται στη θεραπευτική διαχείριση της σχιζοφρένειας η φαρμακοθεραπεία, η ψυχοθεραπεία, η κοινωνιοθεραπεία και ίσως και σε πολύ περιορισμένο βαθμό η φυσιοθεραπευτική αγωγή και αγνοείται ο ρόλος του γυμναστή και η συμβολή της άσκησης στη βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών.

Σκοπός λοιπόν της παρούσης μελέτης ήταν η αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής καθώς και των επιδράσεων ενός εξάμηνου προγράμματος συστηματικής γύμνασης στη λειτουργική ικανότητα και στην ψυχοπαθολογική εικόνα σχιζοφρενών ασθενών.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν 42 ασθενείς που έπασχαν από υπολειμματική σχιζοφρένεια, 33 άντρες και 9 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 57,9 έτη ( $s=15,9$ ). Όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης διέμεναν σε ενδιάμεσες δομές προστατευμένης στέγασης. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίαζε αντένδειξη για τη συμμετοχή του στο πρόγραμμα άσκησης (Πίν. 1). Κατά τη διάρκεια της έρευνας οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν αμετάβλητα την φαρμακευτική τους αγωγή και να ακολουθούν το ημερήσιο πρόγραμμα γυ-

**Πίνακας 1.** Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από το πρόγραμμα γύμνασης

- 
1. Παντελής έλλειψη συνεργασίας
  2. Κρίση, υποτροπή της πάθησης
  3. Πολύ χαμηλός δείκτης νοημοσύνης
  4. Σοβαρού βαθμού καρδιαγγειακή πάθηση
  5. Σοβαρή μυοσκελετική πάθηση
  6. Σακχαρώδης διαβήτης μη ελεγχόμενος
  7. Ενεργός λοίμωξη
- 

χο-εκπαίδευσης. Καθόλη τη διάρκεια του προγράμματος υπήρχε σταθερή παρατήρηση και εποπτεία των ομαδικών και εξατομικευμένων δραστηριοτήτων όλων των ασθενών και στενή συνεργασία γυμναστή, ιατρών, νοσηλευτών και άλλων συνεργατών.

Αρχικά έγινε κλινοεργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας.

Στη συνέχεια οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις παρακάτω δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας:

### 1. Δοκιμασία βαδίσματος 6 min σε επίπεδο (6 minute walk test)

Η δοκιμασία αυτή θεωρείται από τις πιο αξιόλογες για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας ασθενών με μειωμένη φυσική επάρκεια<sup>11</sup>. Οι ασθενείς κλήθηκαν να βαδίσουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσταση στη χρονική διάρκεια των έξι λεπτών σε ένα διάδομο 15 μέτρων<sup>12</sup>.

### 2. Ανύψωση και βάδισμα (time up and go)

Χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της ταχύτητας βαδίσματος<sup>13</sup>. Κατά την δοκιμασία αυτή ζητήθηκε από τον ασθενή να σηκωθεί από την καθιστή θέση, να βαδίσει με γρήγορο ρυθμό μια απόσταση έξι μέτρων και να ξανακαθίσει<sup>14</sup>.

### 3. Κάθισμα-όρθια θέση-κάθισμα (sit to stand to sit test)

Χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της δύναμης των κάτω άκρων. Ο δοκιμαζόμενος έπρεπε να έρθει στην άσκηση και αυτό να επαναληφτεί δέκα φορές, χωρίς τη βοήθεια των χεριών<sup>15,16</sup>.

### 4. Ισορροπία στο ένα πόδι (one leg stand)

Η δοκιμασία αυτή αποτελεί την πιο απλή, σύντομη και εύκολη εφαρμοζόμενη μέθοδο για την εκτίμηση της ισορροπίας<sup>17</sup>. Ο ασθενής πραγματοποιούσε μια ισορροπία στο ένα πόδι, σε αυτό που επέλεγε ο ίδιος, χωρίς να αγγίξει κάποιο σταθερό σημείο, ώστε να βοηθείται από κάπου.

### 5. Λαβή ράβδου με το ένα χέρι (hand staff test)

Σκοπός της συγκεκριμένης δοκιμασίας ήταν να εκτιμηθεί ο συντονισμός ματιού και χεριού και ο χρόνος αντίδρασης του ασθενή. Ο ασθενής καλούνταν να πιάσει μια ράβδο την οποία ο εξεταστής άφηνε να πέσει από ένα συγκεκριμένη ύψος. Η απόδοση μετροήθηκε με βάση μια συγκεκριμένη αριθμητική κλίμακα πάνω στην ράβδο (ανά 10 εκ.).

### 6. Βάδισμα σε τέσσερα τετράγωνα (four square step test)

Η συγκεκομιένη δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί ο προσανατολισμός και η ταχύτητα βαδίσματος<sup>18</sup>. Για να εκτελεστεί η δοκιμασία ο εξέταστης σχημάτιζε στο δάπεδο τέσσερα τετράγωνα. Ο ασθενής έπρεπε να βαδίσει μέσα στα τετράγωνα όσο το δυνατόν πιο γρήγορα. Το βάδισμα έπρεπε να εκτελεστεί προς κάθε τετράγωνο που σχηματίζοταν, δύο φορές, ώστε να εκτελεστεί βάδισμα προς όλες τις κατεύθυνσεις.

### 7. Μεγαλύτερη διάσταση των κάτω άκρων (maximal step length)

Με αυτή τη δοκιμασία εκτιμήθηκε η μεγαλύτερη απόσταση βαδίσματος του ασθενή και η ευλυγισία του. Ξεκινώντας από την θέση της προσοχής και κρατώντας σταθερό το ένα πόδι, ο ασθενής βάδιζε προς τα εμπόδια, πίσω και πλάγια, επιχειρώντας να πραγματοποιήσει μεγάλη διάσταση των κάτω άκρων. Ο μέσος όρος των τιμών που επιτεύχθηκαν από τις τρεις προσπάθειες (προς εμπόδιο, πίσω και πλάγια) χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης ευλυγισίας.

Επίσης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις παρακάτω ψυχομετρικές δοκιμασίες:

#### 1. Εξέταση της νοητικής κατάστασης (mini mental state examination)

Με την κλίμακα αυτή αξιολογήθηκε η νοητική κατάσταση. Στο πρώτο μέρος της κλίμακας ελέγχεται ο προσανατολισμός, η μνήμη και η προσοχή. Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει εξέταση της δυνατότητας για κατονομασία, κατανόηση και εκτέλεση προφορικών και γραπτών εντολών, αυθόρυμη γραφή και αντιγραφή<sup>19</sup>. Η εξέταση αυτή προηγήθηκε των άλλων μετρήσεων, έγινε σε όλους τους ασθενείς και αποτέλεσε κριτήριο για την εισαγωγή τους στην έρευνα.

#### 2. Σφαιρική εκτίμηση της λειτουργικότητας (global assessment functioning)

Με τη βοήθεια της κλίμακας αυτής αξιολογείται ένας συνδυασμός ψυχιατρικών, κοινωνικών, προσωπικών και επαγγελματικών στοιχείων<sup>20</sup>. Η κλίμακα αξιοθείται από το 0 έως το 100 ανάλογα με τη λειτουργικότητα του ατόμου, όπου το 0 δείχνει τη χαμηλότερη λειτουργικότητα και το 100 την υψηλότερη<sup>21</sup>. Βαθμολογία μικρότερη του 50 δείχνει μειωμένη λειτουργικότητα. Η συμπλήρωση έγινε με τη βοήθεια ψυχιάτρου και ψυχολόγου και η απάντηση αντανακλούσε την κατάσταση του ασθενή κατά τη δεδομένη εκείνη στιγμή.

#### 3. Κλίμακα θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (positive and negative syndrome scale)

Αποτελείται από τριάντα ερωτήσεις από τις οποίες οι επτά εκφράζουν θετικά συμπτώματα, οι επτά αρνητικά και οι υπόλοιπες δεκαέξι ερωτήσεις αφορούν την γενική ψυχο-παθολογία. Επίσης, λαμβάνεται υπόψη το άθροισμα και η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων<sup>22,23</sup>. Μειωμένη βαθμολογία δηλώνει καλύτερη κατάσταση του ασθενή.

Οι ίδιες μετρήσεις και η συμπλήρωση των κλιμάκων επαναλήφθηκαν στο τέλος της έρευνας, δηλαδή μετά τους έξι μήνες.

Οι 42 ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα, διαιρέθηκαν τυχαία σε δύο ισοδύναμες ομάδες: Στην ομάδα Α, την οποία αποτέλεσαν 21 ασθενείς (15 άντρες και 6 γυναίκες) και οι οποίοι συμμετείχαν στο πρόγραμμα γύμνασης και στην ομάδα Β, την οποία αποτέλεσαν 21 ασθενείς (18 άντρες και 3 γυναίκες) που δεν ασκήθηκαν, αλλά ακολούθησαν τον συνήθη καθημερινό τρόπο διαβίωσης τους. Ωστόσο, δύο ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ο ένας διέκοψε την γύμναση και ο άλλος (ομάδα Β) υποτροπίασε σημαντικά.

Η γύμναση των ασθενών πραγματοποιήθηκε σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους της δομής στην οποία διέμεναν. Το πρόγραμμα γύμνασης διήρκησε συνολικά έξι μήνες. Η συχνότητα που εκτελούνταν ήταν τρεις φορές την εβδομάδα. Η διάρκεια αρχικά ήταν είκοσι λεπτά και στη συνέχεια αυξήθηκε έως και σαράντα λεπτά. Η διάρκεια της συνεδρίας δεν ξεπέρασε τα σαράντα λεπτά, καθότι υπήρχε η δυσκολία της συνεχούς παρακολούθησης και συμμετοχής των ασθενών, λόγω αδυναμίας συγκέντρωσης της σκέψης τους. Η ένταση αυξήθηκε προοδευτικά και προσαρμόστηκε στον κάθε ασθενή ανάλογα με τις ικανότητες του.

Κατά τις πρώτες εβδομάδες οι ασθενείς εκτελούσαν απλές ασκήσεις για την ανάπτυξη των δεξιοτήτων, όπως του συγχρονισμού, της γνώσης της πλευρικότητας του σώματος, του προσανατολισμού, της ισορροπίας και του ρυθμού. Επίσης υποβάλλονταν σε άσκηση αερόβιου χαρακτήρα χαμηλής και μέτριας έντασης, όπως απλό βάδισμα και άσκηση σε κυκλοεργόμετρο. Διατατικές ασκήσεις και ασκήσεις ευλυγίσιας γίνονταν στην αρχή της κάθε συνεδρίας. Μετά τον πρώτο μήνα γύμνασης και ενώ αυξανόταν σταδιακά η ένταση, η αερόβια άσκηση γινόταν κυρίως μέσω της μουσικό-κινητικής αγωγής και των παραδοσιακών χορών. Στόχος δεν ήταν τόσο η εκμάθηση των χορών με την έννοια της σωστής εκτέλεσης της χορογραφίας αλλά η απόκτηση και η καλλιέργεια του ρυθμού, η εκτέλεση απλών βημάτων και κινήσεων με βάση τον ρυθμό. Παιχνίδια με μπάλες διαφόρων μεγεθών πραγματοποιήθηκαν επίσης σε όλη τη διάρκεια της εφαρμογής του προγράμματος γύμνασης.

Αίτια διακοπής της άσκησης ήταν η έκδηλη κόπωση, η ζάλη, καθώς επίσης και η εμφάνιση επιθετικής συμπτεριφοράς.

Για τη στατιστική ανάλυση των χαρακτηριστικών των ασθενών χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική, όπου προσδιορίστηκαν οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των παραμέτρων. Η συγκριτική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με την ανάλυση της διακύμανσης δύο παραγόντων, με επαναλαμβάνομενες μετρήσεις στον χρόνο (two-way anova). Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS, Version 12. Ως επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε το  $p < 0,05$ .

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που τελικά ολοκλήρωσαν τη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Από τους ασθενείς της ομάδας Α κανένας δεν παρουσίασε κάποια επιπλοκή ή επιδείνωση της κατάστασης της ασθένειας του, εξαιτίας της γύμνασης. Μάλιστα οι ασθενείς της ομάδας Α συμμετείχαν στο 80% των συνεδριών της γύμνασης.

**Πίνακας 2.** Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης

	Ομάδα Α n=20	Ομάδα Β n=20
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	54±16,9	61,3±14,6
ΥΨΟΣ (cm)	165,1±11,1	169,3±12,9
ΒΑΡΟΣ (kg)	67,9±16,3	68,9±12,8
ΕΤΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ	25,5±18,7	28,9±19,5

Χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική.

Από τα αποτελέσματα των ψυχομετρικών δοκιμασιών, που χρησιμοποιήθηκαν, δε διαπιστώθηκαν διαφορές στις αρχικές μετρήσεις μεταξύ των δύο ομάδων. Από τα αποτελέσματα μεταξύ αρχικών και τελικών μετρήσεων, διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα Α τα θετικά συμπτώματα στην κλίμακα PANNS μειώθηκαν κατά 13,8%, τα αρνητικά κατά 11,5%, το συνολικό άθροισμα των συμπτωμάτων κατά 10,2% και η γενική ψυχοπαθολογία κατά 7,4%, ενώ δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση για την κλίμακα GAF ( $p>0,05$ ). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο τέλος της

μελέτης στην ομάδα Β (Πίν. 3).

Από τα αποτελέσματα των λειτουργικών δοκιμασιών, κατά την έναρξη της έρευνας, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Κατά τις τελικές μετρήσεις διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στις περισσότερες από τις λειτουργικές δοκιμασίες για την ομάδα Α. Συγκεκριμένα, η απόδοση στην εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος βελτιώθηκε κατά 28,7% ( $p<0,05$ ) ενώ η δύναμη των κάτω άρων κατά 30,3% ( $p<0,05$ ). Παράλληλα παρατηρήθηκε αύξηση στην ταχύτητα βαδίσματος κατά 19,1% ( $p<0,05$ ), βελτίωση στην ευλυγίσια κατά 28,4% ( $p<0,05$ ), μείωση του χρόνου αντίδρασης κατά 23,7% ( $p<0,05$ ), βελτίωση του προσανατολισμού κατά 23,6% ( $p<0,05$ ) και της ισοδροπίας κατά 19,1%, η οποία τελευταία δε θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αντίθετα, στην ομάδα Β δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις λειτουργικές δοκιμασίες που εκτέλεσαν οι ασθενείς της (Πίν. 4).

**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα ψυχομετρικών δοκιμασιών των ασθενών της μελέτης

	Έναρξη		6 μήνες μετά	
	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Α	Ομάδα Β
GAF	51,9±20,1	47,1±21,8	56,8±18,4	49,2±19,7
PANNS POS.	16,6±5,5	17,8±6,8	14,3±4,9*	17,4±6
PANNS NEG.	25,9±11	23,8±10,3	22,9±9,7*	23±9,8
PANNS GEN.	43,8±14,3	42±13,3	40,3±11,6*	41,7±12,1
PANNS TOT.	86,4±27,4	83,7±28,1	77,5±23,1*	82,1±26,4

$p<0,05^*$

GAF: Σφαιρική εκτίμηση της λειτουργικότητας (Global Assessment Functioning)

PANNS POSITIVE: Κλίμακα θετικών συμπτωμάτων, PANNS NEGATIVE: Κλίμακα αρνητικών συμπτωμάτων

PANNS GENERAL: Κλίμακα Γενικής Ψυχοπαθολογίας, PANNS TOTAL: Άθροισμα συμπτωμάτων

Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση της διακύμανσης δύο παραγόντων, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον χρόνο (two-way Anova).

**Πίνακας 4.** Αποτελέσματα λειτουργικών δοκιμασιών των ασθενών της μελέτης

	Έναρξη		6 μήνες μετά	
	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Θλεπτό βάδισμα (m)	246,7±87,8	234,3±62,5	317,7±107,8*	228,2±59,4
Ανύψωση και βάδισμα (sec)	9,1±3,2	9,8±2,6	7,3±2,5*	9,8±2,5
Κάθισμα-όρθια θέση-κάθισμα (sec)	32,3±15,8	29,5±9	22,5±7,8*	30,8±8,2
Ισορροπία (sec)	15,8±41	6,7±17,8	18,9±53,9	5,7±16,4
Λαβή ράβδου (cm)	64,7±24,5	66±20,6	49,3±17,6*	71,7±13,4
Βάδισμα σε 4 τετράγωνα (sec)	21,8±10	24,6±9,1	16,6±7,6*	25,0±9,0
Μεγαλύτερη διάσταση κάτω άκρων (cm)	66,1±15,6	67,4±23,8	84,9±30,8*	64,1±20,8

$p<0,05^*$

Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση της διακύμανσης δύο παραγόντων, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον χρόνο (two-way Anova).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι οι χρόνιοι υπολειμματικοί σχιζοφρενείς ασθενείς δύνανται να συμμετέχουν με ασφάλεια σε ένα συστηματικό πρόγραμμα γύμνασης με αερόβιες κυρίως ασκήσεις και παιγνιώδη χαρακτήρα και να αποκομίζουν σημαντικά οφέλη.

Η βαθμολογία της κλίμακας της σφαιρικής εκτίμησης της λειτουργικότητας (GAF), στην αρχή της έρευνας, δηλώνει την παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων της ασθενειας, καθώς και σημαντικών διαταραχών στη λειτουργική ικανότητα και στην κοινωνικοποίηση των ασθενών. Μετά το τέλος της μελέτης, η ομάδα που συμμετείχε στη γύμναση παρουσίασε σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν. Ωστόσο, από τις τιμές της δεύτερης μέτρησης φαίνεται ότι οι διαταραχές αυτές παραμένουν ακόμη σε ικανό βαθμό. Για την αξία των δοκιμασιών που εφαρμόστηκαν για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με σχιζοφρένεια δεν υπάρχουν αρκετές σχετικές μελέτες. Οι Fogarty και συν. προτείνουν την εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος ως σημαντική μέθοδο αξιολόγησης της φυσικής κατάστασης και της λειτουργικής απόδοσης σε σχιζοφρενείς ασθενείς<sup>24</sup>. Η εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος χρησιμοποιήθηκε επίσης για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ενός προγράμματος γύμνασης στη μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών<sup>25</sup>. Οι τιμές που έχουν παρατηρηθεί σε υγιεις ανθρώπους αναφορικά με την εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος είναι περίπου 576 μέτρα για άντρες και 494 μέτρα για γυναίκες ηλικίας περίπου 60 ετών<sup>26</sup>. Αν γίνει σύγκριση των τελικών τιμών των ασθενών (άντρες 326,8 μέτρα και γυναίκες 296,5 αντίστοιχα) με τις αντίστοιχες των υγιών ατόμων φαίνεται ότι οι ασθενείς με υπολειμματική σχιζοφρένεια υστερούν σημαντικά ως προς τη λειτουργική ικανότητα τους.

Η εξάμηνη γύμναση των ασθενών οδήγησε σε αύξηση της ικανότητας για βάδιση κατά 30%. Η βελτίωση αυτή αποδίδεται σε αύξηση τόσο της γενικής αντοχής όσο και της μυϊκής αντοχής και της δύναμης των μυών των κάτω άκρων. Ανάλογη αύξηση της λειτουργικής ικανότητας διαπιστώθηκε σε μελέτες ασθενών με χρόνιες παθήσεις και με πολύ μειωμένη αρχική φυσική επάρκεια, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια, στη χρόνια νεφροική ανεπάρκεια και σε άλλες παθήσεις<sup>27-29</sup>.

Τη μειωμένη λειτουργική ικανότητα των ασθενών στην αρχή της μελέτης αποδεικνύουν τα αποτελέσματα και των υπόλοιπων δοκιμασιών.

Πιο συγκεκριμένα, οι αρχικές τιμές στη δοκιμασία της ανύψωσης και του βαδίσματος, της ενδυνάμωσης των κάτω άκρων και της ευλυγισίας, στη μελέτη μας, θεωρούνται χαμηλές συγκριτικά με αναφερόμενες αντίστοιχες τιμές υγιών ατόμων<sup>30,31</sup>. Σχετικά με τη δοκιμασία του προσανατολισμού και της ταχύτητας βαδίσματος αξίζει να αναφερθεί ότι η αρχική μετρητή περιορίστηκε όχι τόσο από την ταχύτητα βαδίσματος όσο από το πρόβλημα του προσανατολισμού. Τέλος, η αρχική τιμή όλων των ασθενών στη δοκιμασία της λαβής ράβδου με το ένα χέρι δείχνει τη δυσκολία και αδυναμία των ασθενών στην γρήγορη και άμεση αντίδραση σε κάποιο ερέθισμα. Οι χαμηλές αρχικές τιμές σε όλες τις δοκιμασίες αποδίδονται κυρίως στη μυική αδυναμία των κάτω άκρων των ασθενών, στην υποκινητικότητα τους και τη δυσκολία που αντιμετωπίζουν σε απλές και καθημερινές δραστηριότητες. Το πρόγραμμα γύμνασης επέφερε θετικά αποτέλεσμα για την ομάδα που ασκήθηκε στις περισσότερες από τις δοκιμασίες αυτές. Έτσι παρατηρήθηκε βελτίωση της ευλυγισίας των ασθενών και αύξηση της δύναμης των κάτω άκρων. Είναι σημαντικό ότι η τελική τιμή στη δοκιμασία της ταχύτητας βαδίσματος κυμάνθηκε στο ίδιο περίπου επίπεδο με αυτή υγιών ατόμων ίδιας ηλικίας με το δείγμα μας<sup>32</sup>. Σημαντική ήταν και η βελτίωση που παρατηρήθηκε στο χρόνο αντίδρασης, και ταυτόχρονα στην ικανότητα του προσανατολισμού. Αντίθετα, η ικανότητα ισορροπίας των ασθενών παρέμεινε περιορισμένη και μετά το πρόγραμμα γύμνασης. Ένας λόγος για τη μη σημαντική βελτίωση της ικανότητας της ισορροπίας ήταν η ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν. Η ισορροπία αποτελείται από μια δεξιότητα που καλλιεργείται σε νεαρή ηλικία και πιθανόν τα περιορισμένα αποτελέσματα της δοκιμασίας να αποδίδονται στην αδυναμία των ατόμων να αναπτύξουν τη συγκεκριμένη δεξιότητα κατά αυτήν την ηλικία.

Με την κλίμακα θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (PANNS) που συμπληρώθηκε στην αρχή και στο τέλος της έρευνας αξιολογήθηκε η κατάσταση της ψυχοπαθολογίας των ασθενών. Στη μελέτη μας, οι αρχικές τιμές όλων των ατόμων έδειξαν την παρουσία εμφανών θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων, τα οποία και τους κατέταξαν σε μια αρκετά σοβαρή ψυχοπαθολογική κατάσταση. Μετά το εξάμηνο πρόγραμμα γύμνασης διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων για την ομάδα που ασκήθηκε. Αντίθετα, οι τιμές για τα άτομα που δεν ασκήθηκαν παρέμειναν χα-

μηλές. Η σημαντική βελτίωση της ψυχοπαθολογίας τους θα μπορούσε να αποδοθεί στο εφαρμοζόμενο πρόγραμμα γύμνασης, σε συνδυασμό με τη συνολική ψυχο-εκπαίδευση των ασθενών και τη θεραπευτική τους αγωγή. Η αύξηση της σωματικής απόδοσης των ασθενών με τη γύμναση, η ανάπτυξη του αισθήματος αυτεπάρκειας αλλά και η συχνή επικοινωνία με τους γυμναστές πιθανόν να αποτέλεσαν την αιτία της βελτίωσης αυτής.

Τα προγράμματα γύμνασης που έχουν προταθεί ως τώρα για τους συγκεκριμένους ασθενείς είναι αερόβιας μορφής, μέτριας έντασης και διάρκειας. Ως καταλληλότερα προγράμματα έχουν αναφερθεί αυτά που περιλαμβάνουν απλές αεροβικές ασκήσεις, όπως άσκηση σε εργοποδήλατο, βάδισμα, κολύμβηση καθώς και διατατικές ασκήσεις<sup>33</sup>. Το απλό τρέξιμο θεωρείται μια πολύ εφικτή άσκηση για σχιζοφρενείς ασθενείς<sup>34</sup>. Οι περισσότερες εργασίες προτείνουν άσκηση μέτριας έντασης, με συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα και διάρκεια τριάντα έως πενήντα λεπτά, ενώ άλλες συνιστούν άσκηση πέντε φορές την εβδομάδα<sup>35-37</sup>. Το εξάμηνο πρόγραμμα γύμνασης που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη περιλαμβάνει μέτριας έντασης αερόβια άσκηση, με συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα. Η διάρκεια κατά την έναρξη του προγράμματος ήταν είκοσι λεπτά και στη συνέχεια έφτανε τα σαράντα λεπτά. Ο χαρακτήρας της γύμνασης εξαρτιόταν σε μεγάλο βαθμό από τη διάθεση των ασθενών και την κατάσταση στην οποία βρίσκονταν τη δεδομένη μέρα. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην ποικιλία των ασκήσεων ώστε να διατηρείται το ενδιαφέρον των ασθενών, καθώς και στην ένταση τους για να αποτραπούν τραυματισμοί.

Η συμμετοχή των ασθενών στο πρόγραμμα γύμνασης είναι εκ των πραγμάτων δύσκολη, δεδομένου του είδους της ασθένειας. Από το ένα μέρος οι διάφορες εξάρσεις της νόσου που παρουσιάζουν οι ασθενείς και από το άλλο η απόσυρση τους, που τους οδηγεί σε κοινωνική απομόνωση, είναι γεγονότα που επηρεάζουν τη συμμετοχή τους στα διάφορα προγράμματα γύμνασης.

Συμπερασματικά, η γύμναση βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με υπολειμματική σχιζοφρένεια, ενώ πιθανόν έχει και ευνοϊκές ψυχολογικές επιπτώσεις. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι παρόμοια μελέτη αναφορικά με τις επιπτώσεις της γύμνασης στη φυσική επάρκεια και ψυχολογία των ασθενών με σχιζοφρένεια δεν αναφέρεται στην προσιτή τουλάχιστον βιβλιογραφία.

Έτσι, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να τεκμηριωθούν τα αποτελέσματα αυτά και να διερευνηθούν και άλλες ευνοϊκές επιδράσεις της γύμνασης στους σχιζοφρενείς ασθενείς, ώστε να αποτελέσει αυτή αναπόσπαστο τμήμα της συνολικής θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου.

## ABSTRACT

**Sipka Ch, Kouidi E, Lioura Th, Kandilis D, Kaprinijs J, Deligiannis A.** The effects of an exercise training program on the functional capacity of schizophrenic patients. Hell Iatr 2006; 72: 213 - 220.

Schizophrenic patients have low functional capacity mainly due to the nature of the disease, the pharmacological treatment, the family and social environment and perhaps, due to the absence of physical activity in their lifestyle. There is little information about the influence of systematic exercise on the physical capacity of these patients. The aim of the study was to examine the possibility to put into practice a six-month exercise program for schizophrenic patients and to evaluate the results of this program on the functional capacity of the patients. Forty patients, 32 men and 8 women, with mean age  $58 \pm 16$  years, participated in the study. All subjects underwent functional and psychological tests before and after the 6-month study. After initial testing, patients were randomized into two equal groups: group A, participated in an exercise training program and group B served as controls. At the beginning of the study, all patients had similar means for all measures without any statistical significant differences. After the 6-month exercise program, the maximum distance walked in the 6-minute walking test was increased by 28.7% ( $p < 0.05$ ), the time required for the get up and go test was reduced by 19.1% ( $p < 0.05$ ), the time required for the sit-to stand-to sit test was reduced by 30.3% ( $p < 0.05$ ) and the mean time required for the four square step test was reduced by 23.6% ( $p < 0.05$ ). There was also an improvement in the hand staff grip test by 23.7% ( $p < 0.05$ ) and in the maximal step length test by 28.4% ( $p < 0.05$ ) for the exercised group. There was no statistical significant change in the one leg stand test. The global assessment of functional capacity was also increased by 9.4% and the positive and negative symptom scale by 10.2% ( $p < 0.05$ ). There was no complication as a result of the exercise training program. Also, there was no statistical significant difference in any test para-

meter after the study period in the control group. The results demonstrate that exercise training programs improve the functional capacity of schizophrenic patients and should be recommended as a complementary therapeutic modality.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Andreasen NC. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia (review). *Lancet* 1995, 346: 477-81.
2. Andreasen NC. Understanding the causes of schizophrenia. *N Eng J Med* 1999, 340: 645-7.
3. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc* 2000, 250: 274-85.
4. Brown S, Birthwhistle J, Roe L. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999, 29: 697-701.
5. Joslyn D, Hutzell RR. Temporal disorientation in schizophrenic and brain damaged patients. *Am J Psych* 1979, 136: 1220-2.
6. Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999, 25: 291-307.
7. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, et al. Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48: 618-24.
8. Harvey PD, Parella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res* 1999a, 35: 77-84.
9. Harvey PD, Silverman JM, Mohs RC, et al. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry* 1999b, 45: 32-40.
10. Pelham TW, Campagna PD, Ritvo G, Birnie WA. The effects of exercise therapy on clients in a psychiatric rehabilitation program. *Psychosocial Rehabil J* 1993, 16: 75-84.
11. Singh S. The use of field walking tests for assessment of functional capacity in patients with chronic airways obstructions. *Physiotherapy* 1992, 78: 102-4.
12. Enright PL. The six minute walk test. *Respiratory Care* 2003, 48: 783-5.
13. Lafont C, Costes-Salon MC, Dupui P. Reply to the timed up and go test is a useful predictor of falls in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc* 1998, 46: 929-35.
14. Podsiadlo D, Richardson S. The timed up and go: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991, 39: 142-8.
15. Bohannon R. Sit-to-stand test for measuring performance of lower extremity muscles. *Percep Mot Skills* 1995, 80: 163-6.
16. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med* 1985, 78: 77-81.
17. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1997, 45: 735-8.
18. Dite W, Temple VA. A clinical test of stepping and change of direction to identify multiple falling older adults. *Arch Phys Med Rehabil* 2002, 83: 1566-71.
19. Φουντούλακης K, Τσολάκη M, Χατζή E, Κάζης A. Mini mental state examination: Στάθμιση του στον ελληνικό πληθυσμό σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. *Εγκέφαλος* 1994, 31: 93-102.
20. Moos R, Nichol A, Moos B. Global assessment of functioning ratings and the allocation and outcomes of mental health services. *Psychiatric Services* 2002, 53: 730-7.
21. Endicott J, Spitzer R, Fleiss J. The global assessment scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976, 33: 766-71.
22. Kay S, Fisbein A, Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANNS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987, 13: 261-76.
23. Kay S, Opler L, Lindenmayer J. The positive and negative syndrome scale (PANNS): rationale and standardization. *Br J Psychiatry* 1989, 155: 59-65.
24. Fogarty M, Happell B, Pinikahana J. The benefits of an exercise program for people with schizophrenia: a pilot study. *Psychiatric Rehabil J* 2004, 28: 173-6.
25. Archie S, Wilson JH Osborne S, Hobbs H, McNiven J. Pilot study: access to fitness facility and exercise levels in olanzapine-treated patients. *Can J Psychiatry* 2003, 48: 628-32.
26. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1384-7.
27. Working Group Report. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001, 22: 37-45.
28. Butland RJ, Pang J, Gross ER. Two, six and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982, 284: 1607-8.
29. Kadirkar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997, 16: 313-9.
30. Lin MR, Hwang H, Hu M. Psychometric comparisons of the timed up and go, one-leg stand, functional reach, and Tinetti balance measures in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc* 2004, 52: 1343-8.
31. Thompson M, Medley A. Performance of community dwelling elderly on the timed up and go test. *Phys Occup Ther Geriatr* 1995, 13: 17-30.
32. Cho B, Scarpace D, Alexander NB. Tests of stepping as indicators of mobility, balance and fall risk in balance-impaired older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004, 52: 1168-73.
33. Faulkner G, Biddle S. Exercise as an adjunct treatment for schizophrenia: A review of the literature. *J Mental*

- Health 1999, 8: 441-57.
34. *Hannaford CP, Harrell EH.* Psychophysiological effects of a running program on depression and anxiety in a psychiatric population. *Psychol Rec* 1988, 38: 37-48.
35. *Hailova B, Basnysen Z.* Kinesiotherapy using two different types of exercises in curing schizophrenic patients. *Physical Activity for Life: East and West, South and North* 1995: 426-429. International Society for Comparative PE and Sport. Proceedings of the 9th Biennial Conference, 1994, Prague. Aachen, Germany: Meyer and Meyer Verlag.
36. *Killoran A, Cavill N, Walker A.* Who needs to know what? An investigation of the characteristics of the key target groups for the promotion of physical activity in England. In A. Killoran, P. Fentem, C. Caspersen (Eds.), *Moving on: International perspectives on promoting physical activity* London: Health Education Authority 1995: 149-69.
37. *Pelham TW, Campagna PD.* Benefits of exercise in psychiatric rehabilitation of persons with schizophrenia. *Can J Rehab* 1991, 4: 159-68.

*Αλληλογραφία:*

Χ. Σίπκα  
Θερμοπύλων 22  
542 48 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Ch. Sipka  
Thermopylon 22  
542 48 Thessaloniki  
Greece

## Επίδραση οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα στην εξέλιξη των ιστικών βλαβών του εντέρου μετά από οξεία ισχαιμία-επαναιμάτωση (πειραματική μεθότη)

Α. Ντίνας<sup>1</sup>, Σ. Ηλιάδης<sup>2</sup>, Γ. Παπαγεωργίου<sup>2</sup>, Α. Καμπαρούδης<sup>1</sup>,  
Χ. Σπυρίδης<sup>1</sup>, Γ. Πιτούλιας<sup>3</sup>, Θ. Γερασιμίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ε Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

<sup>3</sup> Β Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματά», Θεσσαλονίκη

**Περιληφθη.** Σκοπός της πειραματικής αυτής μελέτης είναι ο έλεγχος της επίδρασης της ενδοαυλικής χορήγησης οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα (Ο.Φ.), στο εντερικό τοίχωμα κουνελιών μετά από οξεία ισχαιμία-επαναιμάτωση (Ι/Ε). Ο έλεγχος της επίδρασης του οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα στις βλάβες που προκλήθηκαν μετά την ισχαιμία-επαναιμάτωση μελετήθηκαν με μέτρηση της μαλονικής διαλδεύδης (MDA) σε ιστό εντέρου κουνελιού. Χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 20 πειραματόζωα που χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες των 5 πειραματοζώων κατά ομάδα. Ομάδα Α: ομάδα ελέγχου με λαπαροτομία και λήψη βιοψιών. Ομάδα Β: οξεία ισχαιμία-επαναιμάτωση. Ομάδα Γ: οξεία ισχαιμία-επαναιμάτωση και χορήγηση οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα 30 min πριν από την πρόκληση της ισχαιμίας. Ομάδα Δ: οξεία ισχαιμία-επαναιμάτωση και χορήγηση οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα μία ώρα μετά την πρόκληση της ισχαιμίας. Η οξεία ισχαιμία διαρκείας δύο ωρών επιτεύχθηκε με απο-

κλεισμό της άνω μεσοεντερίου αρτηρίας με αγγειολαβίδα και συνοδεύτηκε σε όλες τις ομάδες από επαναιμάτωση μιας ώρας με ταυτόχρονη άρση του αποκλεισμού. Για τον έλεγχο της MDA ελήφθηκαν ολοτοιχωματικές βιοψίες του εντερικού τοιχώματος με την έναρξη της επαναιμάτωσης (120 min από την έναρξη της ισχαιμίας) στα 150 min και 180 min μετά την πρόκληση της ισχαιμίας. Από την πρώτη εκτίμηση προκύπτει, ότι τα επίπεδα των τιμών της MDA ήταν σημαντικά χαμηλότερα στις ομάδες Γ και Δ, όπου χορηγήθηκε ο Ο.Φ. σε σχέση με την ομάδα Β ( $p<0,05$ ). Μεταξύ των ομάδων χορήγησης του Ο.Φ. φαίνεται ότι υπάρχει διαφορά στις τιμές της MDA με καλύτερες εκείνες της ομάδας Γ. (Bonferroni test). Φαίνεται ότι η χορήγηση του Ο.Φ. 30 min πριν από την πρόκληση της ισχαιμίας προκαλεί μείωση στις τιμές της MDA και αποτελεί έμμεση απόδειξη των μικρότερων βλαβών στο εντερικό τοίχωμα μετά από Ι/Ε.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 221 - 227.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία εντερική ισχαιμία παραμένει μια σημαντική πρόκληση για τον κλινικό γιατρό αν και έχουν περάσει σχεδόν 150 χρόνια από την πρώτη περιγραφή της. Παρόλη τη δραγαία εξέλιξη στις διαγνωστικές μεθόδους και την κατανόηση της λειτουργίας του κυττάρου σε βιοχημικό επί-

πεδο, ελάχιστα έχει αλλάξει η φυσική εξέλιξη του συνδρόμου. Η νοσηρότητα και θνησιμότητα συνεχίζει να παραμένει σε υψηλά επίπεδα 60-70%<sup>1</sup>.

Το κύριο αίτιο που οδηγεί σε πλήρη εκδήλωση των βλαβών ισχαιμίας-επαναιμάτωσης είναι η ιστική υποξεία. Η υπόθεση ότι το οξυγόνο μπορεί

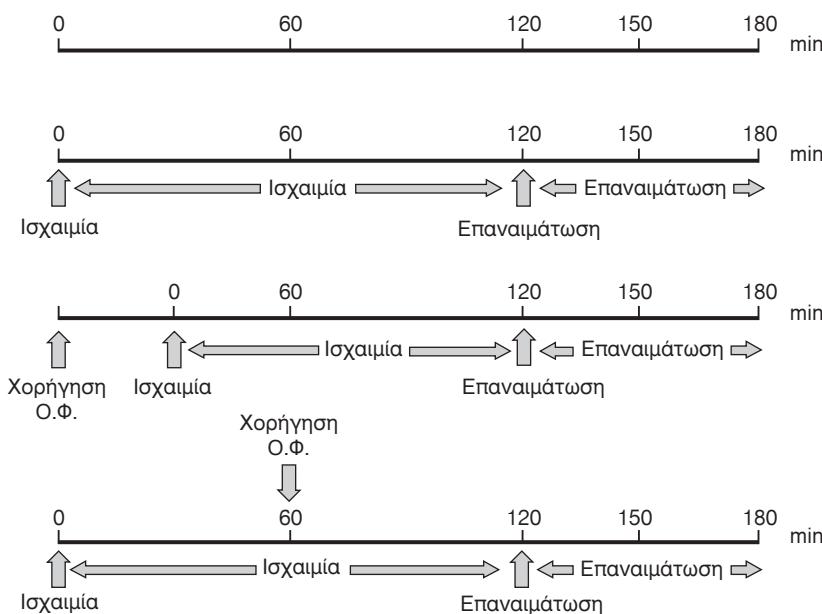
να μεταφερθεί στο πρόσφατα ισχαιμικό έντερο θα μείωνε στο ελάχιστο τα καταστροφικά αποτελέσματα της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης<sup>2</sup>.

Οι φθοριοάνθρακες προσφέρουν ένα μοναδικό μέσο μεταφοράς οξυγόνου, έχοντας μεγάλη ικανότητα διαλυτότητας οξυγόνου, δεν είναι τοξικοί και είναι βιοχημικά ανενεργοί. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά τους καθιστούν ιδανικό μέσο μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς.

Η πειραματική αυτή μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να εξεταστεί αν η ενδοσυλική χορήγηση οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα θα μπορούσε να προστατεύσει τον εντερικό βλεννογόνο από τις βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Ο προσδιορισμός των βλαβών που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες κατά την ισχαιμία-επαναιμάτωση έγινε με την μέτρηση της μαλονικής διαλδεύδης (MDA).

**Πίνακας 1.** Περιγραφή των ομάδων της πειραματικής εργασίας

Ομάδα	Είδος	Εγχειρ/κότρημα	Είδος χειρ/κής επέμβασης	Χορήγηση Ο.Φ.	Χρόνος βιοψίας
A	Ελέγχου	Λαπαροτομία + Βιοψίες	Οξεία Ισχαιμία (2h) + Επαναιμάτωση(1h)	OXI	Έναρξη I, 60m,
B	Πειρ/κή	Λαπαροτομία + Βιοψίες	Οξεία Ισχαιμία (2h) + Επαναιμάτωση(1h)	OXI	Έναρξη I, 60m,
Γ	Πειρ/κή	Λαπαροτομία + Βιοψίες	Οξεία Ισχαιμία (2h) + Επαναιμάτωση(1h)	NAI 30 min πριν Ισχαιμία	Έναρξη I, 60 m, 120 m, 150 m, 180 m
Δ	Πειρ/κή	Λαπαροτομία + Βιοψίες	Οξεία Ισχαιμία (2h) + Επαναιμάτωση(1h)	NAI 30 min μετά Ισχαιμία	Έναρξη I, 60m, 120 m, 150 m, 180 m



**Εικ. 1.** Διάγραμμα ροής της πειραματικής μελέτης (κατά σειρά οι ομάδες Α, Β, Γ και Δ).

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την πραγματοποίηση αυτής της πειραματικής μελέτης χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 20 κουνέλια ράτσας New Zealand και των δύο φύλων, βάρους 2,5-3,5 kg. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις διατάξεις του N. 1197/81- αρθ. 4 “Περί προστασίας των ζώων”. Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες των 5 (Πίν. 1).

Η οξεία ισχαιμία διαιρείται δύο ωρών επιτεύχθηκε με αποκλεισμό της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (Α.Μ.Α.) με αγγειολαβίδα ενώ στη συνέχεια έγινε σε όλες τις ομάδες επαναιμάτωση μιας ώρας με άρση του αποκλεισμού. Για τον έλεγχο της MDA ελήφθηκαν ολοτοιχωματικές βιοψίες του εντερικού τοιχώματος με την έναρξη της επαναιμάτωσης τόσο στα 30 όσο και στα 60 min μετά την επαναιμάτωση (Εικ. 1).

## Περιγραφή της πειραματικής διάταξης

Μετά από ολονύχτια νηστεία, τα πειραματόζωα αναισθητοποιήθηκαν σε απόλυτα ήσυχο περιβάλλον, με ενδομυϊκή χορήγηση συνδυασμού υδροχλωρικής κεταμίνης (IMALGENE 1000, MERIAL) σε δόση 20 mg/kg και με υδροχλωρική ξυλα-

ξίνη (ROMPUN 2%, BAYER) 2 mg/kg. Στη συνέχεια η αναισθησία διατηρήθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση πεντοβαρβιτάλης 2 mg/kg/h (σε διάλυμα στάγδην Sodium Chloride 0,9%-60 ml/h) από φλέβα του αυτιού.

Ακολουθούσε μέση λαπαροτομία, αφού πρώτα πραγματοποιήθηκε αντισηψία με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10% και παρασκευή της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (A.M.A) αμέσως μετά την έκφυση της από την κοιλιακή αιωτή. Σύνφωνα με το πειραματικό πωτόκολλο, η πρόσκληση της ισχαιμίας επιτεύχθηκε με την χορήγηση αιγγειολαβίδας (Scalcan, St. Paul, MN, USA) στην (A.M.A) χωρίς απολύωση της αντίστοιχης μεσεντερίου φλέβας. Η επιβεβαίωση της ισχαιμίας γινόταν ψηλαφητικά με εξάλειψη των σφρύξεων στην A.M.A, καθώς και με τη χορήγη Doppler και καταγραφή της απώλειας δροής. Ένας ακόμη έμμεσος δείκτης ισχαιμίας υπήρξε το γεγονός του κυανόλευκου χρώματος του λεπτού εντέρου. Με μικρή διόδεδακαδακτυλοτομή διεκβαλλόταν και προωθείτο προς το έντερο λεπτός καθετήρας, δια μέσου του οποίου χορηγούνταν ο οξυγόνωμένος φθοριοάνθρακας. Ο ρυθμός χορήγησης ήταν 20 ml/h με μικρή διαποτή της χορηγήσης τις στιγμές λήψης των βιοψιών. Η οξυγόνωση του χορηγούμενου φθοριοάνθρακα, έγινε με τη μέθοδο Sloviter-Muckerji<sup>4,5</sup>, με τελική περιεκτικότητα σε φθοριοάνθρακα 100%.

Το κοιλιακό τοίχωμα με το πέρας της επέμβασης συγκλείσταν με συνεχή ραφή nylor 3/0 προς αποφυγή απώλειας υγρών και ηλεκτρολιτών. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και μετά από κάθε λήψη των προς εξέταση ιστοτεμαχίων. Η επαναμάτωση μετά την αφαίρεση της αιγγειολαβίδας στο τέλος των 2 h, επιβεβαιωνόταν εκ νέου, τόσο ψηλαφητικά, δύο και με τη χορήγη Doppler. Μακροσκοπικά επανερχόταν η φυσιολογική χροιά του εντέρου αμέσως μετά την άρση της αιγγειολαβίδας. Οι βιοψίες έγιναν με την λήψη ολοτοιχωματικών ιστοτεμαχίων, διαμέτρου 0,5 εκ. που λαμβανόταν από το αντιμεσεντερικό χείλος του λεπτού εντέρου, από 5 διαφορετικές θέσεις λήψης, στα χρονικά διαστήματα των 0 min (αμέσως μετά την αναισθησία), 60 min, 120 min, (χρόνος επαναμάτωσης), 150 min και 180 min από τον χρόνο 0. Η 1<sup>η</sup> θέση λήψη ήταν στο τμήμα που απείχε από το πέρας του δωδεκαδακτύλου 10-20 cm με επίκεντρο τα 15 cm. Η 3<sup>η</sup> στα 50-60 cm, η 4<sup>η</sup> στα 70-80 cm και η 5<sup>η</sup> στα 90-100 cm με επίκεντρα τα 55, 75 και 95 cm αντίστοιχα.

Με αυτό τον τρόπο μελετήθηκαν οι ιστολογικές αλλοιώσεις σε συνολικό μήκος εντέρου 100 cm που αντιπροσωπεύουν πάνω από τα 2/3 από το συνολικό μήκος του λεπτού εντέρου των πειραματοζώων. Η σύγκλειση, με ράμψια Dexon 3/0 του χάσματος του εντερικού τοιχώματος από τη λήψη των παρασκευασμάτων γινόταν με διατήρηση της συνέχειας του εντερικού αυλού ώστε να εξασφαλίζεται η απρόσκοπη ελεύθερη δροή του εντερικού περιεχομένου καθώς και του χορηγούμενου διαλύματος.

Το κοιλιακό τοίχωμα μετά τις λήψεις των ιστοτεμαχίων συγκλείσταν με συνεχή ραφή nylor 3/0 για την αποφυγή απώλειας υγρών και θερμότητας από το πειραματόζωο. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και μετά από κάθε λήψη των προς εξέταση ιστοτεμαχίων. Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων, στα πειραματόζωα χορηγούνταν ενδοφλέβις διάλυμα 0,9% NaCl με ρυθμό χορήγησης 60 ml/h. Στο τέλος των πειραμάτων τα κουνέλια θυσιαζόταν με ενδοφλέβια χορήγηση πεντοβαρβιτάλης.

## Φθοριοάνθρακες

Οι φθοριοάνθρακες άρχισαν να χρησιμοποιούνται πειραματικά εδώ και τέσσερις δεκαετίες περίπου λόγω της ιδιότητάς τους που είναι η υψηλή ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. Μία από τις πρώτες μελέτες υπήρξε, το 1966, των Clark and Gollan<sup>6</sup>. Σε αυτή την εργασία τους, οι συγγραφείς έδειξαν ότι ο ποντικός μπορούσε να επιβιώσει επί μακρό χρονικό διάστημα «αναπνέοντας» μέσα σε οξυγονωμένο διάλυμα φθοριοάνθρακα.

Έπειτα έχει παραχθεί και χρησιμοποιείται ευρύτατα η 2<sup>η</sup> γενιά τους με κύριο εκπρόσωπο το Oxygent<sup>TM</sup> (Alliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, CA, USA)<sup>7</sup>. Εκτός από τα πειραματικά μοντέλα μελέτης (ισχαιμίας, καρδιοχειρουργικής, συντήρησης μοσχευμάτων, αντιμετώπισης του ARDS) έχουν χρησιμοποιηθεί και στην κλινική πράξη. Είναι ευρύτατα διαδεδομένη η χορήγη τους στην οφθαλμική χειρουργική, στις μεταμοσχεύσεις και σαν «υποκατάστατο» του αίματος στις μεταγγίσεις<sup>7-13</sup>.

Οι φθοριοάνθρακες ως μέσο μεταφοράς οξυγόνου προσφέρουν αρκετά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τη χορήγηση του σε υγρή ή αέρια μορφή. Αποβάλλονται κυρίως από τον εκπνεύμενο αέρα όταν χορηγούνται ενδοφλέβινος, ενώ ελάχιστη ποσότητα ανευρίσκεται στα ούρα και τα κόπρανα<sup>3</sup>. Δεν παρουσιάζουν οιδιότητες και όταν χορηγούνται ενδοαντικά απορροφούνται ελάχιστα από το έντερο. Το μικρό τους έγκλεισμα και η μεγάλη τους πυκνότητα έχουν ως αποτέλεσμα την ταχεία διέλευση τους μέσω του εντερικού αυλού και έτσι δεν προκαλούν διάταση του εντέρου. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα τους είναι ότι μπορούν να μεταφέρουν 23 με 24 ml O<sub>2</sub>/100 ml, όταν εκτεθούν σε O<sub>2</sub> περιεκτικότητας 95%, το οποίο είναι ίσο με την περιεκτικότητα του αίματος σε O<sub>2</sub> σε μερική πίεση PO<sub>2</sub> 100mmHg (20 ml/100 ml)<sup>7-10,14</sup>.

Στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε ο φθοριοάνθρακας Perfluorog<sup>®</sup> (purified-perfluoro-n-octane >99,9%). Πρόκειται για φθοριοάνθρακα με ευθεία αλυσίδα και μοριακό βάρος 438 kD (CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CF<sub>3</sub>). Το μόριο αυτό έχει εξαιρετική κημική και θερμική σταθερότητα εξαιτίας του δεσμού μεταξύ άνθρακα και φθορίου (487 kJ/mol). Επίσης, είναι κημικά και βιολογικά ανενεργό, αδιάλυτο στο νερό, στα ιονικά διαλύματα και στους κοινούς οργανικούς διαλύτες. Το Perfluorog<sup>®</sup> είναι ένα καθαρό υγρό που δεν περιέχει συντηρητικά ή άλλα συστατικά.

## Προσδιορισμός MDA

Η μέθοδος στην οποία στηρίζεται ο προσδιορισμός της MDA είναι των Μπότζογλου και Παπαγεωργίου (1995)<sup>15</sup> και περιλαμβάνει τα εξής: 2 g ιστού του λεπτού εντέρου αμέσως μετά την βιοψία μεταφέρονται σε υγρό άζωτο και μετά σε βαθιά κατάψυξη (-70°C). Στη συνέχεια και αφού γίνει απόψυξη του ιστού τα 2 g ιστού μεταφέρονται σε σωληνάριο που περιέχει 5 ml υδατικό διάλυμα τριχλωροξινού οξεός (TCA) 5% και 0,5 ml μεθανόλη, στην οποία είναι διαλυμένο 0,5 gr/lit βιοτυλιωμένο υδροξυτολουσόλιο (BHT). Το περιεχόμενο του σωληναρίου ομογενοποιείται σε ομογενοποιητή Polytron για 30sec και στην συνέχεια ακολουθεί φυγοκέντρηση του σωληναρίου για 10 min στις 3000 rpm. Η στερεή στοιβάδα του πυθμένα απορρίπτεται, ενώ από την υπεροχειμένη υδατή λαμβάνεται δείγμα 2,5 ml και μεταφέρεται σε σωληνάριο που περιέχει 2,5 ml θειοβαρβιτουρικού οξεός

(TBA) 0,8%. Μετά από ανακίνηση σε Vortex και θέρμανση σε υδατόλουτρο στους 70°C για 30 min, το σωληνάριο ψύχεται κάτω από νερό της βρύσης και το διάλυμα φασματοφωτομετρείται στην περιοχή 400-650 nm έναντι τυφλού. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της MDA διενεργείται μετά από διαφροική επεξεργασία της 3<sup>rd</sup> παραγώγου (Derivative) του εν λόγω φάσματος και μέτρηση της χαρακτηριστικής κορυφής που εμφανίζεται στα 521 nm. Η συγκέντρωση της MDA στα δείγματα εκφραζόταν σε nmols/g ιστού.

### Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Bonferroni test. Όλες οι τιμές της MDA εκφράστηκαν σαν μέση τιμή ± SD. Τιμές του p<0,05 θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση τιμή της MDA στην ομάδα ελέγχου A ήταν στα 120 min 1,869 ± 0,977, στα 150 min 2,696 ± 1,486 και στα 180 min 3,696 ± 1,769 (από την έναρξη της ισχαιμίας). Στην ομάδα B της I-E χωρίς χορόγηηση Ο.Φ. τα επίπεδα της MDA ήταν στα 120 min 4,021 ± 1,516, στα 150 min 5,794 ± 1,321 και στα 180 min 5,476 ± 1,321. Στις ομάδες I-E με χορόγηηση του Ο.Φ. Γ και Δ, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της MDA σε σχέση κυρίως με την ομάδα B (p<0,05). Συγκεκριμένα, στην ομάδα Γ είχαμε στα 120 min 1,142 ± 0,377, στα 150 min 1,033 ± 0,307 και στα 180 min 0,592 ± 0,354. Τέλος στην ομάδα Δ οι τιμές της MDA ήταν στα 120 min 4,092 ± 0,742 στα 150 min 2,741 ± 0,703 και στα 180 min 2,376 ± 0,354 (Πίν. 2, 3).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην έρευνα των βλαβών του εντέρου μετά από

ισχαιμία-επαναιμάτωση, καθώς και των τρόπων αντιμετώπισης τους. Σημαντική έρευνα γίνεται στην πρόληψη των ιστικών βλαβών μελετώντας διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες, δεσμευτές των ελευθέρων ριζών (scavengers), συμπληρώματα οξειδών του αζώτου, γλουταμίνης και γλυκίνης, καθώς και θεραπειών του συμπληρώματος και των λευκών αιμοσφαιρίων, χωρίς άμως ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>16-19</sup>.

Σε κυτταρικό επίπεδο η ισχαιμία προκαλεί δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, μείωση του ATP, απώλεια της ομοιόστασης των ιχνοστοιχείων και ενδοκυττάρια οξειδωση. Αυτά έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές της κυτταρικής διαπερατότητας και ενεργοποίηση των προτεασών και λιπασών. Στους ιστούς παρατηρείται ενδιάμεσο οιδημα, δημιουργία φυσαλίδων στην επιφάνεια των κυττάρων, εσχαροποίηση των λαχνών του εντέρου και αιμορραγία του βλεννογόνου. Αν δεν επέλθει άμεση επαναιμάτωση ακολουθεί ο κυτταρικός θάνατος και κατά συνέπεια η ιστική νέκρωση που επεκτείνεται ολοτοιχωματικά από το βλεννογόνο προς τον ορογόνο<sup>2,20-22</sup>.

Ενώ η επαναιμάτωση είναι αναγκαία για τη βιωσιμότητα του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να καταλύσει μια σειρά αντιδράσεων που οδηγούν στην ιστική βλάβη. Η επαναφορά του οξυγόνου στους ίσχαιμους ιστούς οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που προκαλούν άμεση κυτταρική καταστροφή διαμέσου της λιπιδικής υπεροξειδωσης και προάγουν τη μαζική άθροιση στο εντερικό τοίχωμα πολυμορφοπόρων. Αυτά, με τη σειρά τους, παράγουν ελεύθερες ριζες και προκαλούν ενεργοποίηση των κυτταροκινών (TNF-α, IL-1, IL-6) και των πρωτεασών. Αποτέλεσμα όλων αυ-

**Πίνακας 2.** Μέση τιμή της μαλονικής διαλδεύδης (MDA) στο εντερικό τοίχωμα του κουνελιού ανά ομάδα στους διάφορους χρόνους μετά την επαναιμάτωση.

	A	B	Γ	Δ
120	1,869±0,977	4,021±1,516	1,142±0,377	4,092±0,742
150	2,696±1,486	5,794±1,321	1,033±0,307	2,741±0,704
180	3,696±1,769	5,476±1,321	0,592±0,354	2,376±0,354

**Πίνακας 3.** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα (μέση τιμή±SD) ανά ομάδα σύγκρισης. Σε όλες τις ομάδες το p<0,05.

	A <sub>120</sub>	A <sub>150</sub>	A <sub>180</sub>	B <sub>120</sub>	B <sub>150</sub>	B <sub>180</sub>
SD	0,9776	1,4867	1,7691	1,5165	1,3218	2,0160
MEAN	1,8698	2,6961	3,6960	4,0211	5,7940	5,4761
	Γ <sub>120</sub>	Γ <sub>150</sub>	Γ <sub>180</sub>	Δ <sub>120</sub>	Δ <sub>150</sub>	Δ <sub>180</sub>
SD	0,3778	0,3071	0,3545	0,7424	0,7034	0,4066
MEAN	1,1420	1,0331	0,5922	4,0926	2,7417	2,3769

τών είναι μια φλεγμονώδης αλυσιδωτή αντίδραση που προκαλεί επιπλέον αποσταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης, αύξηση της κυτταρικής διαπερατότητας, ευαισθησία στα εντερικά παθογόνα μικρόβια και τελικά απώλεια της εντερικής βιωσιμότητας<sup>22-24</sup>.

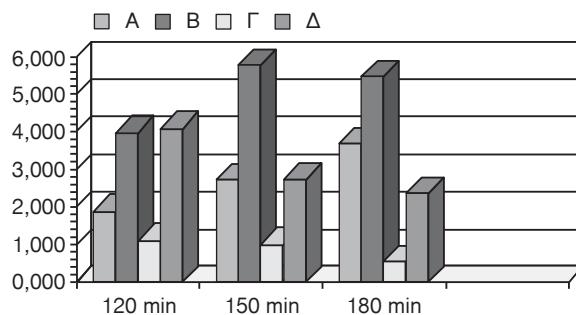
Η MDA είναι ένα τελικό προϊόν της λιπιδικής υπεροξείδωσης και αποτελεί μια πολύ γνωστή παραγάμετρο για τον καθορισμό της αύξησης των ελευθερών ριζών οξυγόνου στο εντερικό τοίχωμα<sup>16</sup>.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοαυστική χορήγηση του οξυγόνου προστατεύει τον βλεννογόνο του εντέρου και μειώνει το ποσοστό θνητιμότητας σε πειραματικά μοντέλα<sup>25-28</sup>. Όμως ο μηχανισμός μεταφοράς του οξυγόνου με αυτές τις μεθόδους είναι κλινικά ανέφικτος λόγω της ανεπιθύμητης διάτασης του εντέρου και διαταραχών που προσέρχονται από την ανταλλαγή υγρών και ηλεκτρολογιτών<sup>14</sup>.

Διάφορες πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοαυστική χορήγηση του οξυγονωμένου φθιριοάνθρακα προστατεύει το βλεννογόνο του εντέρου από τις βλάβες ισχαιμίας, καθώς και από εκείνες της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Οι περισσότερες εργασίες χρησιμοποιούν διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες στην μελέτη τους. Οι Tazuke Y και συν. καθώς και οι Gunel E και συν. έδειξαν ότι τόσο η παρεντερική χορήγηση αλανίνης-γλουταμίνης όσο και της βιταμίνης C μειώνουν τις βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, εξετάζοντας ιστολογικά τον βαθμό νέκρωσης του εντέρου<sup>17,29</sup>. Το ίδιο έδειξαν και οι Gao C και συν. οι οποίοι μελετώντας την δράση υπεροξυγονωμένου διαλύματος ενδοαυστικά στο έντερο διαπίστωσαν βελτίωση των βλαβών στα μιτοχόνδρια των εντερικών κυττάρων<sup>28</sup>. Τέλος, οι εργασίες των O'Donnell KA και συν., Oldham KT και συν. και Papadimitriou DK και συν. εξετάζουν τις βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης σε συνδυασμό με την ενδοαυστική χορήγηση του Ο.Φ. σε συνάρτηση με τον βαθμό νέκρωσης του εντέρου και παρατηρούν σημαντική μείωση τους<sup>25-27</sup>.

Η μελέτη μας δείχνει ότι στις ομάδες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης όπου χορηγήθηκε Ο.Φ., δηλαδή στις ομάδες Γ και Δ, οι μέσες τιμές της μαλονικής δυαλδεύδης (MDA) είναι σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με την ομάδα B, όπου πραγματοποιείται ισχαιμία-επαναιμάτωση χωρίς τη χορήγηση Ο.Φ. ( $p<0.05$ ) (Εικ. 2). Μεταξύ των ομάδων Γ και Δ οι τιμές της MDA είναι χαμηλότερες στην ομάδα Γ, όπου ο Ο.Φ. χορηγήθηκε 30 min πριν την

Μέση τιμή MDA nmol/g ιστού



Εικ. 2. Οι μέσες τιμές της μαλονικής διαλδεύδης (MDA) είναι σημαντικά χαμηλότερες στις ομάδες Γ και Δ, σε σχέση με την ομάδα B, όπου πραγματοποιείται ισχαιμία-επαναιμάτωση χωρίς χορήγηση Ο.Φ. ( $p<0,05$ ).

πρόκληση της ισχαιμίας, γεγονός που είναι αναμενόμενο. Μεταξύ της ομάδας ελέγχου A και της ομάδας Δ δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p<0,05$ ). Από αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται ότι όταν το οξυγόνο χορηγείται μία ώρα μετά την πρόκληση της ισχαιμίας προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση των ελευθέρων ριζών από ότι όταν χορηγείται πριν από την πρόκληση της ισχαιμίας. Η επιπλέον αύξηση των ελευθέρων ριζών στην ομάδα Δ σε σχέση με την ομάδα Γ, οφείλεται στη μεγαλύτερη ιστική βλάβη που προκαλείται κυρίως από την επαναιμάτωση λόγω πιθανότατα της αύξησης της ποσότητας οξυγόνου που λειτουργεί ως υπόστρωμα για την παραγωγή περαιτέρω ενεργών οξειδωτικών μέσων και την μετανάστευση των πολυμορφοπόρηνων στο εντερικό τοίχωμα. Θα περίμενε κανείς το αποτέλεσμα να είναι ακριβώς το αντίθετο αφού υποστηρίζουμε ότι η προσφορά οξυγόνου μειώνει τις βλάβες επαναιμάτωσης. Αντίθετα, η προστατευτική ιδιότητα της προσφοράς του οξυγόνου φαίνεται στην ομάδα Γ, όπου το οξυγόνο χορηγείται πριν από την πρόκληση της ισχαιμίας. Το γεγονός αυτό εξηγείται πιθανόν από το ότι η προσφορά οξυγόνου πριν από την ισχαιμία ελαχιστοποιεί τις βλάβες που αυτή προκαλεί στο εντερικό τοίχωμα, αφού έτσι δεν προκαλούνται μη αναστρέψιμες βλάβες. Έτσι ελαχιστοποιούνται και οι βλάβες επαναιμάτωσης.

Όμως εκεί που φαίνεται καλύτερα η προστατευτική δράση του Ο.Φ. είναι στην ομάδα Δ. Το πειραματικό μοντέλο της ομάδας Δ προσομοιάζει περισσότερο σε πραγματικές συνθήκες όπου ο ασθενής παρουσιάζεται στα επείγοντα ιατρεία εφόσον έχει ήδη εγκατασταθεί κάποιος βαθμός ισχαιμικής βλάβης. Σε αυτή την περίπτωση η ευεργετική

δράση της χορήγησης του Ο.Φ. αποδεικνύεται από τις τιμές της MDA μετά την επαναμάτωση που είναι μειωμένες στα 150 min και στα 180 min σε σύγκριση με την ομάδα Β και την ομάδα Α αντίστοιχα. Συγκρίνοντας μάλιστα τις τιμές της MDA στα 180 min μεταξύ της ομάδας Δ και της ομάδας Α, βλέπουμε ότι στην ομάδα του Ο.Φ. υπάρχει μια μικρή βελτίωση παρόλο που δεν είναι στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά των συγγραφέων που χρησιμοποιούν τον Ο.Φ. στις μελέτες τους παρόλο που στην δική μας χρησιμοποείται ως έμμεσος δείκτης των βλαβών ισχαιμίας-επαναμάτωσης η MDA. Έτσι, στην κλινική πράξη η πιθανότητα παράτασης της εντερικής βιωσιμότητας σε ασθενή με εικόνα οξείας εντερικής ισχαιμίας, μέσω ρινογαστρικού καθετήρα και ενδοαυλικής χορήγησης οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί μπορεί να μειώσει την έκταση της αναγκαίας εντερεκτομής με όλα τα γνωστά πλεονεκτήματα που αυτή συνεπάγεται.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η ενδοαυλική χορήγηση οξυγονωμένου φθοριοάνθρακα ελαττώνει τις επιπτώσεις της οξείας ισχαιμίας και επαναμάτωσης του λεπτού εντέρου που προκαλείται από οξεία απόφραξη της Α.Μ.Α και άρση αυτής. Τα αποτελέσματα είναι σαφώς καλύτερα όταν η έναρξη της χορήγησης γίνεται πριν την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας. Όμως τέτοιες συνθήκες μπορούν προς το παρόν να πραγματοποιηθούν σε πειραματικά πρότυπα.

## ABSTRACT

*Ntinas A, Iliadis S, Papageorgiou G, Kambaroudis A, Spiridis CH, Pitoulas G, Gerasimidis Th. The effect of oxygenated perfluorocarbons (PFCs) in the evolution of intestinal injuries after acute ischemia-reperfusion. Hell Iatr 2006, 72: 221-227.*

The aim of this study was to evaluate the effect of oxygenated Perfluoron on the intestinal viability in an experimental model of acute ischemia-reperfusion (I/R) in rabbits. The effect of liquid perfluorocarbons (PFCs) was evaluated by measuring malondialdehyde (MDA) tissue levels. Twenty rabbits were divided in four groups of five: sham-operated controls (group A), acute ischemia-reperfusion (group B), acute ischemia-reperfusion plus infusion of oxygenated Perfluoron 30 min before the ischemic period (group C), and acute ischemia-reperfusion plus infusion of oxygenated Perfluoron 30 min before the reperfusion period (group D). Rabbits were subjected to ischemia

by clipping the superior mesenteric artery (SMA) for 120 min. Reperfusion was achieved by releasing the clip for 60 min. Intestinal biopsies were taken immediately after release of the clip, and at 30 and 60 min. The mean MDA levels were significantly lower in groups C and D compared to group B ( $p<0,05$ ). MDA levels were lower in group C (Bonferroni test). These data indicate that administration of PFCs 30 min before the ischemic period results in a decrease of MDA levels, a marker of oxidant injury, probably ameliorating the injuries in the gut after I/R.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Taylor LM, Moneta GL, Porter JM. Treatment of acute intestinal ischemia caused by arterial occlusions In: Rutherford vascular surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2001, 1512-9.
2. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. Crit Care Med 1993, 21: 1376-1386
3. Faithful SN. Second generation fluorocarbons. Adv Exp Med Biol 1992, 317: 441-52.
4. Sloviter HA. The safety and efficacy of perfluorochemical emulsions as blood substitutes. Biomater Artif Cells Artif Organs 1988, 16: 459-61.
5. Sloviter HA, Muckerji B. Prolonged retention in the circulation of emulsified lipid-coated perfluorochemicals. Prog Clin Biol Res 1983, 122: 181-7.
6. Clark LC, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science 1966, (152): 1755-6.
7. Lowe KC, Ferguson E. Benefit and risk perceptions in transfusion medicine: blood and blood substitutes. J Intern Med 2003, 253(5): 498-507.
8. Riess JG. Oxygen carriers ("blood substitutes") – raison d'être, chemistry, and some physiology. Chemical Reviews 2001, (101): 2797-919.
9. Lowe KC. Engineering blood: synthetic substitutes from fluorinated compounds. Tissue Engineering 2003, 9 (3): 389-99.
10. Wolfson MR, Shaffer TH. Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: Ventilation and beyond. Paediatric Respiratory Reviews 2005, (6): 117-27.
11. Lowe KC. Fluorinated blood substitutes and oxygen carriers. J Fluorine Chem 2001, 109: 59-65.
12. Lowe KC. Perfluorochemical respiratory gas carries: benefits to cell culture systems. J Fluorine Chem 2002, 118: 19-26.
13. Kenneth C. Lowe. Fluorinated blood substitutes and oxygen carriers. Journal of Fluorine Chemistry 2001, 109 (1): 59-65.
14. Riess JG. Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery. Biomater Art Cells Immob Biotech 1992 , 20: 183-202.
15. Botsoglou NA, Fletouris DJ, Papageorgiou GE, Vassilopoulos VN, Mantis AJ, Trakatellis AG. Rapid, sensitive,

- and specific thiobarbitouric acid method for measuring lipid peroxidation in animal tissue, food, and feedstuff samples. *J Agric Food Chem* 1994, 42(4): 1931-7.
16. *Rangan U, Bulkey GB*. Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull* 1993, 49: 700-18.
  17. *Tazuke Y, Wasa M, Shimizu Y, Wang HS, Okada A*. Alanine-glutamine supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2005, 123: 75.
  18. *Lee MA, McCauley RD, Kong SE, Hall JC*. Influence of glycine on intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1997, 26: 361.
  19. *Mallick IH, Yang WX, Winslet MC, Seifalian AM*. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004, 49: 1359.
  20. *Zimmerman BJ, Granger DN*. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992, 72: 441-52.
  21. *Grace PA*. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surgery* 1994 May, 81(5): 637- 47.
  22. *Korthius RJ, Granger DN*. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clin Cardiol* 1993, 16 (4 Suppl 1): 119.
  23. *Collard CD, Gelman S*. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *Journal of Pathology* 2000, 190 (3): 255-66.
  24. *Parks DA, Granger DN*. Contributions of ischemia-reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986, 250: 749-53.
  25. *O'Donnell KA, Caty MG, Zheng S, Rossman JE, Azizkhan RG*. Oxygenated intraluminal perfluorocarbon protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1997, 32 (2): 361-5.
  26. *Oldham KT, Guise KS, Gore D, Gourley WK, Lobe TE*. Treatment of intestinal ischemia with oxygenated intraluminal perfluorocarbons. *J Surg* 1987, 153 (3): 291-4.
  27. *Papadimitriou DK, Pitoulas GA, Kotakidou RE, Alvanou-Achparaki AE, Kaidoglou-Anagnostopoulou EN*. Prolongation of the intestinal viability using oxygenated perfluorocarbon in an experimental model of acute intestinal ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 28: 636-41.
  28. *Gao C, Xu L, Chai W, Sun X, Zhang H, Zhang G*. Amelioration of intestinal ischemia-reperfusion injury with intraluminal hyperoxygenated solution: Studies on structural and functional changes of enterocyte mitochondria. *Journal of Surgical Research* 2005, 129 (2): 298-305.
  29. *Gunel E, Caglayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M*. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *J Pediatr Surg* 1998, 33 (10): 1536-9.

*Αλληλογραφία:*

Α. Ντίνας  
Π. Χόρν 4  
542 49 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

A. Ntinas  
P. Xorn 4  
54249 Thessaloniki  
Greece

## Ιατρική εκπαίδευση

Χαρίσιος Μπουντούλας, MD, PhD

Καθηγητής Παιδολογίας/Καρδιολογίας και Φαρμακευτικής,

The Ohio State University (Ομότιμος)

Αντεπιστέλλον Μέλος Ακαδημίας Αθηνών

Διευθυντής Κέντρου Κλινικής Έρευνας και Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου

Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Πρόεδρος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Ως πανεπιστημιακός δάσκαλος και Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας που έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ιατρική εκπαίδευση για τέσσερις δεκαετίες σε ιατρικές σχολές της Ελλάδος και των ΗΠΑ και με συμμετοχή από υπεύθυνες οργανωτικές θέσεις σε ποικιλά μετεκπαιδευτικά προγράμματα, εκθέτω ορισμένες απόψεις για την “Ιατρική Εκπαίδευση” στη χώρα μας. Οι προτάσεις που υποβάλλονται για αλλαγές στη προπτυχιακή εκπαίδευση, στη λήψη ειδικότητας και στη συνεχή διαβίσιο εκπαίδευση πιστεύω πως θα συμβάλουν ουσιαστικά στη βελτίωση του επιπέδου των ιατρών χωρίς επιπλέον οικονομική επιβάρυνση.

Προκειμένου ο ιατρός να πετύχει το σκοπό του, ο οποίος είναι να προστατεύει την υγεία του συνανθρώπου του, πρέπει να διαθέτει άριτια εκπαίδευση. Η εκπαίδευση του ιατρού ξεκινάει πριν από την εισαγωγή του στην ιατρική σχολή, τυπικά δύος αρχίζει με την εισαγωγή του σε αυτή και συνεχίζεται μέχρι το τέλος της επαγγελματικής του σταδιοδοσίας.

### Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗ-ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΥ ΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Η καλή ιατρική εκπαίδευση πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα των ιατρικών σχολών, των ακαδημαϊκών ιατρικών κέντρων, των επιστημονικών εταιρειών, των μεταπτυχιακών εκπαιδευτικών προγραμμάτων και γενικώς όλων των φορέων που

ασχολούνται με το εν λόγω αντικείμενο. Κατά συνέπεια, τα ιατρικά προγράμματα εκπαίδευσης, για να εναρμονισθούν με τις ανάγκες της αεναντης εξέλιξης της τεχνολογίας και της “ιατρικής τέχνης”, επιβάλλεται να ανανεώνονται συνεχώς. Όλοι όσοι είναι υπεύθυνοι για αυτές τις αλλαγές θα πρέπει να έχουν ένα κοινό στόχο: την πληρούστερη και αποτελεσματικότερη εκπαίδευση των ιατρών που θα τους βοηθήσει να αντιμετωπίζουν καλύτερα τον ασθενή τους και θα τους διευκολύνει να προσαρμόζονται στη συνεχή εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης-ιατρικής τέχνης.

Το αποτέλεσμα κάθε εκπαιδευτικού συστήματος κατά μεγάλο ποσοστό εξαρτάται από την ποιότητα των Δασκάλων και Μαθητών. Είναι εύκολο να αλλάξει κανείς τη δομή στα εκπαιδευτικά προγράμματα, είναι δύως πολύ πιο δύσκολο να δημιουργήσει αποτελεσματικούς Δασκάλους. Όπως είχε πει και ο Henry Adams, “Ο δάσκαλος δημιουργεί για τη αιωνιότητα, ποτέ δεν μπορεί να ξέρει πού σταματά η επιλογή του”. Κατά συνέπεια, σε κάθε ιατρική σχολή θα πρέπει να έχει καθορισθεί ο τρόπος επιλογής και διαχρονικής αξιολόγησης Δασκάλων και Μαθητών. Η επιλογή αξιόλογων Δασκάλων και όσο το δυνατόν καλύτερων Μαθητών (υπό την ευρεία έννοια) θα πρέπει να αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο των εκπαιδευτικών προγραμμάτων. Εκπαιδευτές, εκπαιδευόμενοι και νομοθέτες δεν πρέπει να έχουν την ψευδαίσθηση ότι η ποιότητα της εκπαίδευσης εξαρτάται μόνον από τη δομή των εκπαιδευτικών προγραμμάτων.

Καθήκον λοιπόν των υπευθύνων για την ιατρική εκπαίδευση (και κατ' επέκταση για οποιαδήποτε εκπαίδευση) είναι να επιλέξουν αξιόλογους Δασκάλους. Ταυτόχρονα, προκειμένου να πετύχει κανείς τον πρωταρχικό στόχο της άριστης εκπαίδευσης, είναι εξίσου ή ίσως και πιο σημαντικό να επιλέξει τους καλύτερους δυνατόν Μαθητές, ανεξάρτητα από τη δομή του εκπαιδευτικού προγράμματος, το τελικό αποτέλεσμα (δηλαδή η εκπαίδευση) θα είναι άριστο γιατί τίποτα δεν μπορεί να υποκαταστήσει τον αξιόλογο δάσκαλο και τον χαρισματικό μαθητή.

### ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ο αριθμός των φοιτητών που εισάγεται στις ιατρικές σχολές της χώρας (ασχέτως αν αυτές είναι δημόσιες ή ιδιωτικές) θα πρέπει να καθορίζεται αφενός μεν από τον αριθμό που είναι δυνατόν να εκπαιδευθεί επαρκώς, αφετέρου και από τον αριθμό των ιατρών που χρειάζεται η χώρα. Στις ιατρικές σχολές μεταξύ των φοιτητών πρέπει να καλλιεργείται η ευγενής άμιλλα. Οι καλύτεροι από αυτούς πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να καταλάβουν στο μέλλον καλύτερες θέσεις όπως γίνεται σε άλλους τομείς, π.χ. στον αθλητισμό. Με αυτόν τον τρόπο ο φοιτητής της ιατρικής θα συνειδητοποιήσει ότι η πολύ καλή κατάρτισή του θα είναι το κύριο κριτήριο που θα τον βοηθήσει να επιτύχει στο μέλλον το στόχο του.

Η ποιότητα της εκπαίδευσης που παρέχεται από τις ιατρικές σχολές είναι δυνατόν να ελεγχθεί από την ποιότητα των ιατρών που αποφοιτούν από αυτές. Κατά συνέπεια, η αξιολόγηση των ιατρών πρέπει να είναι όχι μόνο αξιοκρατική αλλά και σε Πανελλήνια κλίμακα, ώστε να υπάρχει σύγκριση μεταξύ των διαφόρων ιατρικών σχολών. Οι φοιτητές κατά τη διάρκεια των σπουδών τους στις ιατρικές σχολές (το ίδιο ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη σχολή) θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις που θα γίνονται με τις ίδιες συνθήκες σε Πανελλήνια κλίμακα, τουλάχιστον δύο φορές. Η πρώτη θα γίνεται μετά την περιόδου των μαθημάτων των βασικών επιστημών εφ' όλης της ύλης, και η δεύτερη εξέταση το τελευταίο εξάμηνο του τελευταίου έτους, επίσης εφ' όλης της ύλης των κλινικών μαθημάτων. Για να αρχίσει την κλινική εκπαίδευση ο φοιτητής θα πρέπει να έχει περάσει το πρώτο μέρος των εξετάσεων και για να αποφοιτήσει από την ιατρική σχολή θα πρέπει να έχει συμπληρώσει

επιτυχώς και τα δύο τμήματα αυτών. Με αυτόν τον τρόπο θα γίνεται αντικειμενική αξιολόγηση όλων των ιατρικών σχολών της Ελλάδος, ασχέτως αν είναι δημόσιες ή ιδιωτικές, καθώς και αξιολόγηση τόσο των εξεταζομένων όσο και των διδασκόντων. Επιπλέον, οι εξετάσεις θα είναι “απρόσωπες” και κατά τεκμήριο πιο δίκαιες. Όλοι έχουν δικαίωμα να σπουδάσουν ιατρική όπου θέλουν και όποτε θέλουν, οι απόφοιτοι όμως των διαφόρων ιατρικών σχολών (ιδιωτικών, δημοσίων, εξωτερικού, κτλ.), προκειμένου να ασκήσουν το επάγγελμα της ιατρικής στην Ελλάδα, θα πρέπει να δίνουν και τα δύο τμήματα των εξετάσεων σε πανελλήνια κλίμακα (ίδιες ερωτήσεις, ημέρες, κτλ.), ακριβώς όπως θα δίνουν οι φοιτητές των ιατρικών σχολών της Ελλάδος. Αν η εκπαίδευση μιας Ιατρικής Σχολής δεν είναι καλή, τότε οι φοιτητές της θα έχουν πολύ μεγάλο ποσοστό αποτυχίας στις Πανελλήνιες εξετάσεις και δε θα μπορούν ποτέ να αποκτήσουν το πτυχίο της Ιατρικής. Με αυτόν τον τρόπο θα είναι δυνατόν να γίνεται αναθεώρηση του εκπαιδευτικού προγράμματος με σκοπό τη βελτίωσή του.

### ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

Η πλήρωση των θέσεων για την απόκτηση ειδικότητας θα πρέπει να γίνεται με αξιοκρατικά κριτήρια. Οι καλύτεροι φοιτητές πρέπει να έχουν προτεραιότητα στις καλύτερες θέσεις και να αρχίζουν την ειδικότητα χωρίς αναμονή. Τα κριτήρια αυτά μπορούν εύκολα να καθορισθούν μετά από εποικοδομητική συζήτηση μεταξύ των φοιτητών ιατρικής, των ιατρικών σχολών, της Πολιτείας και όλων όσων έχουν σχέση με τη μεταπτυχιακή εκπαίδευση. Η συνέπεια θα είναι οι ιατροί να ειδικεύονται πριν χάσουν τα πιο παραγωγικά χρόνια της ζωής τους περιμένοντας να έλθει η σειρά τους για ειδικότητα, παράλληλα δε, θα δίνει ένα ερεθίσμα στους φοιτητές για να βελτιώνουν τις επιδόσεις τους. Ο συνολικός αριθμός των ειδικευομένων θα πρέπει να καθορίζεται από τις ανάγκες που υπάρχουν στη χώρα μας για τη συγκεκριμένη ειδικότητα, και από τον αριθμό των ειδικευομένων ιατρών που είναι σε θέση να εκπαιδεύσει επαρκώς κάθε νοσοκομείο.

Προκειμένου να καθορισθεί και να εφαρμοσθεί ενιαίο πρόγραμμα εκπαίδευσης σε όλη τη χώρα, θα πρέπει όλοι οι ειδικευόμενοι να αρχίζουν την ειδικότητά τους τη ίδια σταθερή ημερομηνία κάθε χρόνο. Θα πρέπει επίσης να είναι προκαθορισμένη η ύλη που θα διδάσκεται ο ειδικευομένος κάθε χρόνο μέχρι την ολοκλήρωση της ειδικότητάς

του. Τέλος, οι εξετάσεις για την απόκτηση του τίτλου της ειδικότητας θα πρέπει να γίνονται ταυτόχρονα και σε Πανελλήνια αλίμακα. Με αυτόν τον τρόπο θα είναι δυνατή η σύγκριση της απόδοσης των ειδικευομένων από τα διάφορα νοσοκομεία και κατ' επέκταση της εκπαιδευτικής ικανότητας και της απόδοσης των διδασκόντων, καθώς και των νοσηλευτικών ιδρυμάτων της χώρας γενικότερα. Δεδομένου ότι όλοι οι ειδικευομένοι θα αρχίζουν και θα περατώνουν την ειδικότητα συγχρόνως, οι εξετάσεις πρέπει να γίνονται μόνο μία φορά το χρόνο, όπως γίνεται και με τις εισαγωγικές εξετάσεις στις ιατρικές σχολές.

### ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Η ιατρική επιστήμη εξελίσσεται αενάως. Από τη στιγμή που ο ιατρός θα τελειώσει την ειδικότητα του μέχρι το τέλος της επαγγελματικής του σταδιοδοσίας, η ιατρική θα αλλάζει συνεχώς. Κατά συνέπεια, ο ιατρός θα πρέπει να ανανεώνει τις γνώσεις του με συνεχιζόμενα μετεκπαιδευτικά προγράμματα που θα πρέπει να είναι καθορισμένα και συντονισμένα. Σε αυτά θα είναι απαραίτητο να παρουσιάζονται οι σπουδαιότερες εξελίξεις που έχουν πραγματοποιηθεί σε κάθε τομέα της ιατρικής, ώστε να βοηθήσουν στην επιτυχία της αποστολής του ιατρού.

Βεβαίως, είναι γνωστό ότι όλα τα παραπάνω εφαρμόζονται επί δεκαετίες στις ΗΠΑ και χώρες της Ευρώπης με επιτυχία, και φυσικά είναι δυνατόν να εφαρμοσθούν και στη χώρα μας, αρκεί να υπάρξει η βούληση και η διάθεση για αγαστή συνεργασία όλων όσων εμπλέκονται στην ιατρική εκπαίδευση.

### ABSTRACT

**Boudoulas H.** Medical education. *Hell Iatr* 2006, 72: 228 - 230.

### Αλληλογραφία:

Χ. Μπουντούλας

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας

Αθηνών (ΠΙΕΑΑ)

Σωρανού του Εφεσίου 4

115 27 Αθήνα

### Corresponding author:

H. Boudoulas

Foundation for Biomedical

Research of the Academy of Athens

4, Soranou Efesiou Str.

115 27 Athens

Greece

## Η χρήση πρόσθετων μελών στην αρχαία Ελλάδα και Ρώμη

Σ. Καραβασιλειάδου<sup>1</sup>, Γ. Δελιόπουλος<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Τμήμα Προϊστορικής Αρχαιολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ,  
Τμήμα Ιστορίας-Αρχαιολογίας, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Με το παρόν άρθρο γίνεται προσπάθεια να παρουσιαστούν συνοπτικά τα αρχαιολογικά ευρήματα και οι αναφορές των αρχαίων πηγών για τη χρήση πρόσθετων μελών στην αρχαία Ελλάδα και Ρώμη. Περιπτώσεις ακρωτηριασμού και χρήσης πρόσθετων μελών απαντώνται σε μύθους διάφορων πολιτισμών ήδη από την απώτερη προϊστορία (Αίγυπτος, Ινδία, Προκολομβιανή Αμερική, αρχαία Ελλάδα). Στην αρχαία ελληνική και ρωμαϊκή γραμματεία υπάρχουν αρκετές τέτοιες αναφορές

(Ηέροδος, Αριστοφάνης, Λουκιανός, Πλίνιος ο Πρεσβύτερος, Μαρτιάλης, Κέλσος). Στη Ρώμη οι ιατροί έκαναν τους ακρωτηριασμούς, ενώ την κατασκευή και τοποθέτηση πρόσθετων μελών είχαν αναλάβει τεχνίτες ξύλινων και ορειχάλκινων αντικειμένων. Από τα πενιχρά αρχαιολογικά ευρήματα ξεχωρίζουν το ξύλινο πόδι σε τάφο της αρχαίας πόλης Κάπουουας, καθώς και γέφυρες από δόντια ανθρώπων και ζώων μέσα σε ετρουσκικούς τάφους. Ελλην Ιατρ 2006, 72: 231 - 236.

Η χρήση πρόσθετων μελών ξεκινά με την αυγή της ιατρικής σκέψης και συμπορεύεται με τις παραλληλες εξελίξεις της ιατρικής επιστήμης και γενικότερα του πολιτισμού. Η χρήση πρόσθετων μελών εκτός από τις πρακτικές και αισθητικές εκφράζει και ικανοποιεί δύο θεμελιώδεις ανάγκες του ανθρώπου: αυτήν για ολοκλήρωση και συμπλήρωση των ατελειών και την ανάγκη να αντιμετωπίσει με όλα τα μέσα κάθε αρρώστια και αδυναμία του, όσο αναπόδραστη και αν φαντάζει. Δεν είναι εξάλλου τυχαίο το γεγονός ότι σε κάποιους πολιτισμούς το ακρωτηριασμένο μέλος θα βόσταν και όταν πέθαινε ο ακρωτηριασμένος, το ξέθαβαν για να το θάψουν με το υπόλοιπο σώμα, ώστε ο νεκρός να βρίσκεται ολόκληρος στο επέκεινα<sup>1</sup>.

Η χρήση πρόσθετων μελών αφορά στην τοποθέτηση τεχνητών μελών με στόχο τη βελτίωση της καθημερινότητας και της λειτουργικότητας ατόμων με απώλειες στα άνω ή/ και κάτω άκρα. Τα πρόσθετα μέλη πρέπει να συνδυάζουν τα κατάλ-

ληλα υλικά, τον κατάλληλο σχεδιασμό και κατασκευή, ώστε να ανταποκρίνονται στις λειτουργικές ανάγκες των ατόμων. Οι ανάγκες αυτές είναι περιπλοκες και διαφοροποιούνται για τα άνω και κάτω άκρα. Για παράδειγμα, τα πρόσθετα μέλη στα κάτω άκρα πρέπει να παρέχουν σταθερότητα στο βάδισμα και τη στάση, απορρόφηση των κραδασμών και ένα ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα. Τα τεχνητά μέλη στα άνω άκρα (Εικ. 1) πρέπει να παρέχουν κυρίως την ικανότητα διαφόρων καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως της λαβής, της ανύψωσης βάρους, της γραφής, κ.ά.

Οι παραπάνω βασικές αρχές για τη χρήση πρόσθετων μελών παραμένουν κατά βάση ίδιες και ανακυκλώνονται από την προϊστορία ως και σήμερα. Αυτά που ουσιαστικά διαφοροποιούνται είναι οι μέθοδοι και οι τεχνολογικές εξελίξεις, που επιτρέπουν σήμερα την πραγματοποίηση ανεφάρμοστων κατά το παρελθόν ιδεών και προσπαθειών.



*Εικ. 1. Σύγχρονο τεχνητό χέρι.*

### ΤΑ ΠΡΟΣΘΕΤΑ ΜΕΛΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΪΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΪΣΤΟΡΙΑ

Ήδη από τα προϊστορικά χρόνια οι άνθρωποι, που έχαναν τα δόντια ή κάποιο από τα άκρα τους εξαιτίας μιας αρρώστιας (γάγγραινα, λέπρα, φυματίωση), ενός ατυχήματος, μιας πολεμικής συμπλοκής ή ακρωτηριάζονταν στα πλαίσια θρησκευτικών τελετουργιών, επιχειρούσαν να τα αντικαταστήσουν με τεχνητά μέλη. Δυστυχώς η έλλειψη γραπτών πηγών



*Εικ. 2. Αποτύπωμα παλάμης από το σπήλαιο Cargas στα γαλλικά Πυρηναία.*

στους προϊστορικούς πολιτισμούς μας αναγκάζει να καταφύγουμε στα πενιχρά υλικά κατάλοιπα.

Το πρωιμότερο αρχαιολογικό εύρημα με ένδειξη ακρωτηριασμού είναι ένας ανθρώπινος σκελετός στο Smithsonian Institution από τη σπηλιά **Shanidar στο Ιράκ**, ηλικίας 45.000 ετών, όπου διαπιστώθηκε ακρωτηριασμός του δεξιού χεριού λίγο πάνω από τον αγκώνα<sup>2</sup>. Επίσης, στις **βραχογραφίες** της Ανώτερης Παλαιολιθικής στη δυτική Ευρώπη έχουν βρεθεί αποτυπώματα χεριών με ακρωτηριασμένα δάκτυλα (Εικ.2). Ο γάλλος προϊστοριολόγος Leroi-Gourhan ωστόσο διαφωνεί, θεωρώντας ότι πρόκειται για διπλωμένα και όχι ακρωτηριασμένα δάκτυλα<sup>1</sup>. Ανάλογες μεταγενέστερες τοιχογραφίες από το **Νέο Μεξικό** έχουν αποδοθεί σε θρησκευτικές τελετουργίες αυτο-ακρωτηριασμού για τον κατευνασμό των θεών.

Η **Rig-Veda**, ένα αρχαίο ινδικό ποίημα γραμμένο στα σανσκριτικά και χρονολογημένο μεταξύ 3500 π.Χ. και 1800 π.Χ., αναφέρει την ιστορία της βασιλισσας Visphila, η οποία έχασε το πόδι της και αφού της τοποθετήθηκε ένα σιδερένιο πόδι, επέστρεψε στη μάχη<sup>2</sup>.

Οι πρώτες αρχαιολογικές ενδείξεις χοήσης πρόσθετων μελών εντοπίζονται στην **Αίγυπτο**, όπου τα πρόσθετα μέλη ήταν από ίνες και μάλλον κατασκευάζονταν από τους ταφικούς ιερείς για την ταφή και όχι για χρήση εν ζωή<sup>3</sup>. Την παραπάνω άποψη έρχεται ωστόσο να αντικρούσει η εύρεση ενός ξύλινου μεγάλου δαχτύλου ποδιού σε μούμια του τέλους της 2<sup>ης</sup> και των αρχών της 1<sup>ης</sup> χιλιετίας π.Χ. (Εικ. 3). Η μούμια ανήκει σε γυναίκα και ο ακρωτηριασμός έλαβε χώρα όσο ζούσε, για αυτό και γύρω από το πρόσθετο δάχτυλο αναπτύχθηκε μαλακός ιστός. Η πρόσδεση μάλιστα του ξύλινου δαχτύλου στο υπόλοιπο πόδι έγινε με τη βοήθεια



*Εικ. 3. Τεχνητό ξύλινο δάχτυλο από αιγυπτιακή μούμια σε τάφο των Θηβών.*



*Εικ. 4. Αγγείο του πολιτισμού Moche με τη μορφή του Aia Paec.*

δερμάτινων κορδονιών<sup>4</sup>.

Πρόσθετα μέλη χρησιμοποιούσαν και στον προκολομβιανό **πολιτισμό Moche** του Περού, όπως διαπιστώνει κανείς από τις απεικονίσεις των αγγείων. Επίσης, ο θεός των Αζτέκων Tezcatliloca, ο θεός της δημιουργίας και της εκδίκησης και ο θεός-ιαγουάρος των Moche Aia Paec (Εικ. 4) παριστάνονται ως ακρωτηριασμένοι<sup>5</sup>.

#### ΤΑ ΠΡΟΣΘΕΤΑ ΜΕΛΗ ΣΤΗΝ ΑΡΧΑΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΙ ΡΩΜΑΪΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Η πιο γνωστή περίπτωση χρήσης πρόσθετων μελών στην αρχαία ελληνική μυθολογία αφορά στον **Πέλοπα** (Εικ. 5). Είναι γνωστό το μακάβριο δείπνο του πατέρα του, Τάνταλου, ο οποίος έσφαξε και προσέφερε τον Πέλοπα ως δείπνο στους θεούς για να δοκιμάσει τη σοφία τους. Οι τελευταίοι όμως κατάλαβαν τι συνέβη και δεν έφαγαν με εξαίρεση τη Δήμητρα, η οποία απορροφήμενη από τη λύπη της για το χαμό της Περσεφόνης έφαγε τον ώμο του ήρωα. Όταν λοιπόν οι θεοί επανέφεραν τον Πέλοπα στη ζωή, ο Δίας αντικατέστησε τον ώμο του ήρωα με ένα ελεφαντοστέινο υποκατάστατο<sup>6</sup>.

Στην αρχαία ελληνική και λατινική γραμματεία αναφέρονται αρκετές περιπτώσεις χρήσης πρόσθετων μελών. Ο **Ηγησίστρατος ο Ηλείος**, μά-



*Εικ. 5. Απεικόνιση του Πέλοπα με την Ιπποδάμεια, καθώς ξεφεύγουν από τον Οινόμαο, πάνω στο τέθριππο του Ποσειδώνα (Από αρχικό ερυθρόμορφο αμφορέα του τέλους του 5ου π.Χ. αιώνα, Arezzo, Museo Nazionale Archeologico 1460).*

ντης στην υπηρεσία των Περσών, στην αφήγηση του Ήροδότου για τα Περσικά συνελήφθη από τους Σπαρτιάτες πριν από τη μάχη των Πλαταιών (479 π.Χ.) και φυλακίσθηκε αλυσόδετος για να εκτελεστεί. Ο Ηγησίστρατος όμως ακρωτηρίασε μέρος του ποδιού του, ώστε να ελευθερωθεί από τα δεσμά του και στη συνέχεια αντικατέστησε το ακρωτηριασμένο μέλος με ένα ξύλινο πόδι, καταφέροντας να ταξιδέψει για 30 μίλια πριν τον συλλάβουν και τον αποκεφαλίσουν<sup>7</sup>.

Ο **Αριστοφάνης** στις Όρνιθες αναφέρεται σε έναν ηθοποιό με τεχνητό πόδι. Ο **Λουκιανός** το 2<sup>ο</sup> μ.Χ. αιώνα αναφέρεται σε έναν πλούσιο άνδρα από την Ασία, ο οποίος έχασε και τα δυο του πόδια από κρυοπαγήματα. Τα αντικατέστησε όμως με ξύλινα τεχνητά.

Ο **Πλίνιος ο Πρεσβύτερος** αναφέρει την περίπτωση του Μάρκου Σέργιου Σίλου, ενός βετεράνου του δεύτερου Καρχηδονιακού πολέμου (218 –201 π.Χ.), ο οποίος είχε χάσει στον πόλεμο το δεξί του χέρι και το αντικατέστησε με ένα σιδερένιο. Με αυτό τον τρόπο κατάφερε να συμμετάσχει σε πολλές άλλες πολεμικές επιχειρήσεις. Ωστόσο, δεν μπόρεσε να γίνει ιερέας, καθώς απαιτούνταν δύο φυσιολογικά χέρια για αυτό το αξίωμα.

Ο **Μάρκος Βαλέριος Μαρτιάλης**, θωμαίος επιγραμματογράφος του 1<sup>ου</sup> μ.Χ. αιώνα, μιλάει σε κάποια επιγράμματά του περιπαικτικά για γυναικες που αγόραζαν τεχνητά δόντια, όπως στον παρακάτω σατιρικό του στίχο:

«Τη νύχτα βγάζεις τα δόντια σου, όπως το μεταξένιο σου φόρεμα.»

Λεπτομερείς περιγραφές ακρωτηριασμού διαθέτουμε από τον **Κέλσο**, περίφημο θωμαίο ιατρό του 1<sup>ου</sup> μ.Χ. αιώνα (Εικ. 6). Αναφέρει ότι σε περίπτωση γάγγραινας ακρωτηριάζεται το τμήμα που έχει προσβληθεί με ένα νυστέρι. Υπογραμμί-



Εικ. 6. Απεικόνιση του Κέλσου από την έκδοση του *De medicina* (Φλωρεντία 1478).

ζει μάλιστα ότι είναι καλύτερο να αφαιρεθεί υγιες ιστός παρά να μείνει ιστός που έχει υποστεί γάγγραινα. Στη συνέχεια κόβεται το οστό με ένα πριόνι και η άκρη του οστού ομαλοποιείται για να τραβηγχτεί το δέρμα πάνω από αυτή. Ο Κέλσος μας δίνει και εκτεταμένες οδηγίες για την εξαγωγή δοντιού. Αναφέρει ότι πρώτα από όλα το δόντι πρέπει να αποκολληθεί από το ούλο και στη συνέχεια, καθώς κουνιέται, να αφαιρεθεί με τα δάκτυλα ή



Εικ. 7. Λαβίδα για εξαγωγή οστών (οστάγρα).

μια λαβίδα (Εικ. 7). Αν το δόντι είναι πολύ σάπιο, συστίνει πρώτα το γέμισμά του με μολύβι και μετά την αφαίρεσή του. Ο Κέλσος παρέχει οδηγίες και για την εξαγωγή κάποιου οστού ή ρίζας με τη βοήθεια λαβίδας κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Αναφορές στον ακρωτηριασμό κάνουν και δύο γνωστοί ρωμαίοι χειρουργοί, ο **Ηλιόδοντος** και ο **Αρχιγένης**. Προκαλεί ωστόσο έκπληξη το γεγονός ότι παρά τις λεπτομερείς πληροφορίες των ρωμαίων ιατρών για τον ακρωτηριασμό και την εξαγωγή δοντιών, δε μας δίνουν καθόλου πληροφορίες για τον τρόπο τοποθέτησης των πρόσθετων μελών. Τέτοιες πληροφορίες απουσιάζουν γενικώς στην αρχαία γραμματεία, ίσως γιατί η τοποθέτηση των πρόσθετων μελών δεν αποτελούσε αντικείμενο των ιατρών της εποχής.

### ΑΡΧΑΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΣΘΕΤΩΝ ΜΕΛΩΝ

Δυστυχώς, παραμένουν ισχνές οι αρχαιολογικές ενδείξεις χρήσης πρόσθετων μελών. Ειδικά χειρουργικά εργαλεία δε σώζονται, ούτε σύνολα τεχνητών δοντιών. Τα πρόσθετα άνω και κάτω άκρα ήταν ξύλινα, οπότε η διατήρησή τους στάθηκε αδύνατη. Η μοναδική εξαίρεση είναι ένα **ξύλινο πόδι** μήκους 39 εκ., το οποίο βρέθηκε μέσα σε τάφο **της αρχαίας πόλης Κάπουας**, βόρεια της Νεάπολης (Εικ. 8). Ο τάφος χρονολογείται γύρω στα 300 π.Χ. Το ξύλινο πόδι εκτεινόταν από τον αστράγαλο ως το γόνατο και ήταν καλυμμένο με δύο λεπτά προστηλωμένα ορειχάλκινα ελάσματα. Η Κάπουα ήταν εξάλλου γνωστό κέντρο επεξεργασίας του ορειχάλκου εκείνη την εποχή. Τα ορειχάλκινα ελάσματα μάλιστα μοιάζουν στο σχήμα με περικνημίδες.



Εικ. 8. Χάρτης της κεντρικής Ιταλίας.

Η περίτεχνη κατασκευή των ελασμάτων ενδεχομένως παραπέμπει σε τεχνίτες ξύλινων και ορειχάλκινων αντικειμένων, οι οποίοι είχαν αναλάβει την κατασκευή των πρόσθετων μελών. Έτσι, ερμηνεύεται και η απουσία ιατρικών αναφορών στα πρόσθετα μέλη.

Το πόδι είχε κοῖλα το πάνω και το κάτω μέρος του, ώστε να προσαρτηθεί σε αυτό το πάνω μέρος του ποδιού και το όπου υποκατάστατο του ποδιού κάτω από τον αστράγαλο. Το κάτω μέρος του ποδιού θα μπορούσε να είναι ξύλινο και να μην έχει σωθεί ή από πολύτιμο μέταλλο και να κλάπηκε από τυμβωρύχους. Ένα ορθογώνιο κομμάτι σιδήρου, που βρέθηκε στο κάτω μέρος του τεχνητού ποδιού, ίσως να χρησίμευε ως στήριγμα. Το τεχνητό πόδι συγκρατιόταν με τη βοήθεια σιδερένιων ράβδων στο πάνω μέρος του και ενός σκοινιού, που περνούσε μέσα από τρύπες στο πάνω μέρος των ράβδων και δενόταν γύρω από το πόδι. Επιπλέον, μια ορειχάλκινη ταινία πρέπει να βοηθούσε στη συγκράτηση.

Δυστυχώς, το πόδι της Κάπουνας καταστράφηκε κατά το βομβαρδισμό του Βασιλικού Κολεγίου

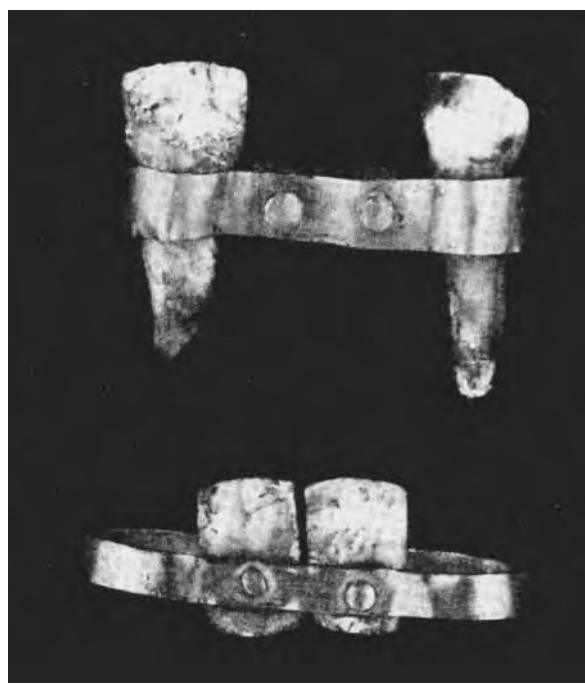


*Eik. 9. Αντίγραφο του τεχνητού ποδιού της Κάπουνας.*

του Λονδίνου, όπου είχε εν τω μεταξύ μεταφερθεί, από τη γερμανική αεροπορία το Μάιο του 1941. Έτσι το μόνο που σώζεται σήμερα είναι ένα αντίγραφό του στο Μουσείο Επιστημών του South Kensington (Εικ. 9).

Όσον αφορά την αιτία απώλειας του ποδιού μπορούν να γίνουν διάφορες υποθέσεις. Η Κάπουνα του 300 π.Χ. βρισκόταν σε συνεχείς πολεμικές συγκρούσεις με τις ορωμαϊκές λεγεώνες κατά τους σαμνιτικούς πολέμους του β' μισού του 4<sup>ου</sup> π.Χ. αιώνα. Οι κάτοικοι της ήταν άγαποι και τις μονομαχίες, τις οποίες συνήθιζαν να παρακολουθούν ακόμη και στα συμπόσια τους. Μήπως λοιπόν πρόκειται για κάποιο θύμα τέτοιων μονομαχιών; Η τελευταία υπόθεση μοιάζει λιγότερο πιθανή, αν σκεφτούμε την περίτεχνη διακόσμηση του τεχνητού ποδιού και τα κτερίσματα του τάφου. Επρόκειτο για έναν εύπορο πολίτη, ο οποίος μπορούσε να διαθέσει τα χρήματα για ένα τέτοιο προσεγμένο τεχνητό μέλος. Όσον αφορά στη λειτουργικότητά του, οι κινήσεις γίνονταν με κάποιο δεκανίκι και προσεκτικά, καθώς η πρόσδεση του τεχνητού μέλους δεν ήταν απόλυτα ασφαλής.

Επτός από το παραπάνω εύρημα, στους ετρουσκικούς τάφους έχουν βρεθεί και δόντια ανθρώπων και ζώων, προσαρτημένα σε χρυσές ταινίες και με πριονισμένες τις οιζες τους (Εικ. 10), τα οποία τοποθετούνταν δίπλα σε υγιή δόντια.



*Eik. 10. Δόντια προσαρτημένα σε χρυσές ταινίες από ετρουσκικούς τάφους.*

Ακόμη, σε ένα θραύσμα ρωμαϊκού αγγείου απεικονίζεται ένας καθιστός λυράρης, ο οποίος έχει στη θέση του κάτω δεξιού ποδιού ένα ξύλινο πόδι, χωρίς όμως να μοιάζει σε αυτό της Κάπουας<sup>8</sup>.

Συμπερασματικά, πιστεύουμε ότι η μελλοντική έρευνα θα φέρει στο φως και άλλες αρχαιολογικές ενδείξεις για τη χρήση πρόσθετων μελών στην αρχαιότητα και έτσι θα διαφανεί ευκρινέστερα η εξέλιξη της ιατρικής. Εξάλλου, σε πολλές περιπτώσεις οι ιατρικές επιτεύξεις των ανθρώπων του απώτερου παρελθόντος δε διέφεραν δραματικά από αυτές του σύγχρονου ανθρώπου. Η ιστορία της ιατρικής δείχνει ότι αυτό που ουσιαστικά διαφέρει σήμερα είναι η εξελιγμένη ιατρική τεχνολογία για την αντιμετώπισή τους.

## ABSTRACT

**Karavasiliadou S, Deliopoulos G. Limb prosthetics in ancient Greece and Rome. Hell Iatr 2006; 72: 231-236.**

In this article it is attempted to present synoptically the archaeological finds and the accounts of prosthetics in ancient Greece and Rome. The use of limb amputation and prosthetics is found in myths of various ancient civilizations (Egypt, India, pre-colombian America, ancient Greece). There are also plenty of accounts in the classical Greek and Roman literature (Herodotus, Aristophanes, Lucian, Pliny the Elder, Martial, Celsus). In ancient Rome doctors dealt with amputation, while craftsmen with expertise in working metal and wood dealt with prosthetics. The Capua wooden leg and the bridges of animal and human teeth from Etruscan tombs are the most important of the few related archaeological finds.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Padula PA, Friedmann LW. Acquired amputation and prostheses before the sixteenth century, Angiology 1987, 38: 133-41.
2. Wilson A, Bennet J. Limb Prosthetics. 6th ed. New York: Demos Publications, 1978.
3. Leroi-Gourhan A. Οι θρησκείες της προϊστορίας, Μετ. N. Διανέρης. Αθήνα: Εκδόσεις Καρδαμίτσα, 1993: 147-8.
4. Friedmann Lawrence W. The psychological rehabilitation of the amputee. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1978.
5. Birchard K. Ancient Egyptian prosthetics found: Early case shows surgery for diabetic complications. Medical Post, March (13), 2001.
6. Nerlich A, Zink A. Paläopathologische untersuchungen in der nekropole von theben-west: leben und krankheit im alten Ägypten. Bayerisches Ärzteblatt 2001, 8: 373-6.
7. Sanders GT. Amputation Prosthetics. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1986.
8. Κνοιακίδης B, Κώνστας H. (γεν. επιμ.). Μεγάλη Εγκυκλοπαίδεια Νόμπελ, τομ. 9: 3316.
9. Ηρόδοτος. Καλλιόπη, 37.
10. Bliquez LJ. Classical Prosthetics. Archaeology 1984; 36 (5): 25-9.

Αλληλογραφία:

Σ. Καραβασιλειάδου  
Λαζάρου Τσάμη 59 – Πυλαία  
543 52 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Karavasiliadou  
59, Lazarou Tsami St. – Pilea  
543 52 Thessaloniki  
Greece

## R831X μετάλλαξη του ανδρογονικού υποδοχέα σε περίπτωση συνδρόμου πλήρους αντίστασης στα ανδρογόνα με αμαρτωματώδεις όρχεις

Π.Κ. Ηλιάδου<sup>1</sup>, Δ.Γ. Γουλής<sup>1</sup>, Α. Παπανικολάου<sup>2</sup>, Ι. Γεωργίου<sup>3</sup>,  
Α. Χατζηκυριακίδου<sup>3</sup>, Σ. Γέρου<sup>4</sup>, Β. Παυλίδου<sup>4</sup>,  
Ι.Ν. Μπόντης<sup>1</sup>, Ι. Παπαδήμας<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»

<sup>2</sup> Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

<sup>3</sup> Εργαστήριο Γενετικής, Β' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

<sup>4</sup> Ιατρικά Εργαστήρια «Ανάλυση», Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Θήλυ, 18 ετών παραπέμφθηκε στη Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής για πρωτοπαθή αμηνόρροια. Πριν από ένα έτος έγινε ανεπιτυχής προσπάθεια πρόκλησης εμμηνορυσίας με διαδοχική χορήγηση τόσο προγεσταγόνου, όσο και συνδυασμού οιστρογόνου και προγεσταγόνου. Πριν από τρεις μήνες υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης πυελικού όγκου. Κατά την κλινική εξέταση η γυναίκα εμφάνιζε φυσιολογικό φαινότυπο θήλεος, με ελαττωμένη όμως δευτερογενή τρίχωση και πλήρη απουσία τρίχωσης στις μασχάλες. Η γυναικολογική εξέταση έδειξε παρουσία βραχέος κόλπου με απουσία μήτρας. Ο ορμονικός έλεγχος αποκάλυψε πολύ υψηλά για γυναίκα επίπεδα τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνης. Ο καρυότυπος ήταν 46,XY. Στον απεικονιστικό έλεγχο διαπιστώθηκε απουσία των παραγώγων των πόρων του Müller και παρουσία δύο μορφωμάτων στο ύψος των έσω στομίων των βουβωνι-

κών πόρων. Διενεργήθηκε δεύτερη χειρουργική επέμβαση για αφαίρεση των μορφωμάτων, όπου η ιστολογική εξέταση κατέδειξε «αμαρτωματώδεις όρχεις». Με βάση τα ευρήματα αυτά τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου πλήρους αντίστασης στα ανδρογόνα (σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων). Ο γενετικός έλεγχος απέδειξε μια R831X μετάλλαξη στο εξόνιο 7 του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα. Η δυναμική δοκιμασία των κυττάρων Sertoli κατέδειξε υψηλά επίπεδα ανασταλτίνης-Β και ανασταλτικής των πόρων του Müller ορμόνης πριν και μετά τη διέγερση με ανασυνδυασμένη FSH. Στην ασθενή χορηγήθηκε θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα. Το σύνδρομο των θηλεοποιητικών όρχεων αποτελεί σπάνιο αίτιο πρωτοπαθούς αμηνόρροιας. Οι όρχεις πρέπει να αφαιρούνται καθώς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εξαλλαγής.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 237-241.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Θήλυ, 18 ετών παραπέμφθηκε στη Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής λόγω πρωτοπαθούς αμηνόρροιας. Πριν ένα έτος έγινε προσπάθεια πρόκλησης εμμηνορυσίας με διαδοχική χορήγηση τόσο νοραιθιστερόνης, όσο και συν-

δυασμού βαλεριανικής οιστραδιόλης και νοργεστρέλης χωρίς επιτυχία. Πριν από τρεις μήνες σε υπερηχογραφικό έλεγχο εντοπίσθηκε πυελική μάζα. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης της μάζας (επέμβαση-1), η οποία διαγνώσθηκε σύμφωνα με την ιστολογική εξέτα-

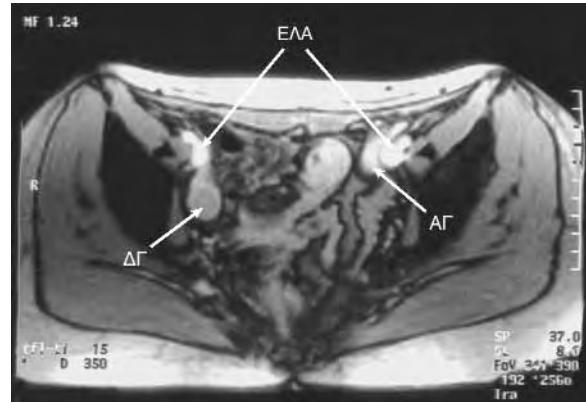
ση ως «κυսταδενόνωμα ωθήκης».

Ο ορμονικός έλεγχος πριν την επέμβαση-1 ήταν: θυλακιτρόπος ορμόνη (FSH) 0,3 mIU/ml, ωχιρινοποιητική ορμόνη (LH) 7,9 mIU/ml και τεστοστερόνη (T) 1290 ng/dl (φυσιολογικές τιμές: 20-80 ng/dl για γυναίκες, 300-900 ng/dl για άνδρες). Μετά την επέμβαση-1 τα επίπεδα FSH και LH αυξήθηκαν (15,9 mIU/ml και 39,4 mIU/ml αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της T ελαττώθηκαν σημαντικά (557 ng/dl). Οι βασικές τιμές οιστραδιόλης ( $E_2$ ), προλακτίνης, θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, ελεύθερης τριωδοθυρονίνης και ελεύθερης θυροξίνης ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Ο καρυστύπος ήταν 46,XY. Σε αυτή τη χρονική στιγμή, η γυναίκα παρατέμφηκε στη Μονάδα μας για περαιτέρω διερεύνηση.

Η αισθενής είχε γεννηθεί μετά από εγκυμοσύνη χωρίς επιπλοκές με φυσιολογικά έξω γεννητικά όργανα θήλεος. Εκτός από την πρωτοπαθή αμηνόρροια, το ατομικό ιστορικό της ήταν ελεύθερο. Η φυσική εξέταση έδειξε φαινότυπο θήλεος, με φυσιολογικά έξω γεννητικά όργανα, αραιή τρίχωση στο εφήβιασι και πλήρη απονοσία τρίχωσης στις μασχάλες. Η γυναικολογική εξέταση αποκάλυψε την παρουσία βραχέος και τυφλά απολήγοντος κόλπου και την απονοσία τραχιώλου και μήτρας. Δε διαπιστώθηκε ύπαρξη κήλης ή άλλης ψηλαφητής μάζας στις βουβωνικές χώρες. Τα επίπεδα της διυδροτεστοστερόνης (DHT) ήταν υψηλά (55,1 ng/dl - φυσιολογικές τιμές: 5,0-22,0 ng/dl). Η δυναμική δοκιμασία των κυττάρων Sertoli (μέτρηση των επιπέδων της αναστατίνης-B ορού και της αναστατίνης των πόρων του Müller ορμόνης πριν και 24 και 48 ώρες μετά τη χορήγηση 300 IU ανθρώπινης ανασυνδυασμένης FSH υποδοσίων) έδειξε βασική τιμή αναστατίνης-B 238 pg/ml και τιμές 219 pg/ml στις 24 ώρες και 157 pg/ml στις 48 ώρες μετά τη διέγερση (εύρος φυσιολογικών βασικών τιμών όπως εκτιμήθηκαν στη Μονάδα μας σε ένα δείγμα 15 φυσιολογικών ανδρών: 80-180 pg/ml). Τα βασικά επίπεδα της αναστατίνης των πόρων του Müller ορμόνης (AMH) ήταν 10,27 ng/ml και μετά τη διέγερση 11,53 ng/ml και 11,95 ng/ml στις 24 ώρες και στις 48 ώρες αντίστοιχα. Ο απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία (MRI – Εικ. 1) επιβεβιάωσε την απονοσία μήτρας και σαλπίγγων και την παρουσία δύο ενδοκοιλιακών μορφωμάτων (με τη μορφή συμπαγούς ιστού χωρίς εικόνα ωθυλακίων) στο ύψος των έσω στομίων των βουβωνικών πόρων.

Σε αυτό το στάδιο ετέθη ως πιθανή διάγνωση αυτή του συνδρόμου πλήρους αντίστασης στα ανδρογόνα (complete androgen insensitivity syndrome – παλαιότερος όρος: σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων), με βάση το θήλιο φαινότυπο, τα υψηλά επίπεδα T και DHT, την απονοσία των παραγώγων των πόρων του Müller και τον καρυστύπο 46,XY. Το μόνο χαρακτηριστικό που απέμενε για να επιβεβαιωθεί για την οριστική διάγνωση του συνδρόμου ήταν η παρουσία όρχεων. Έτσι, για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς, η αισθενής παρατέμφηκε για αμφοτερόπλευρη γοναδεκτομή (επέμβαση-2).

Η επέμβαση-2 έγινε με λαπαροτομία. Διεγχειρητικά επιβεβαιώθηκε η απονοσία μήτρας και σαλπίγγων και εντοπίστηκαν και αφαιρέθηκαν τα δύο μορφώματα. Τα ιστολογικά ευρήματα από την επέμβαση-1 επανεκτιμήθηκαν συγκριτικά με την ιστοπαθολογική εξέταση των αφαιρεθέντων κατά την επέμβαση-2 μορφωμάτων. Η τελική ιστολογική διά-



**Εικ. 1.** MRI κάτω κοιλίας-πυέλου μετά την επέμβαση-1 και πριν την επέμβαση-2. ΑΓ: αριστερή γονάδα, ΔΓ: δεξιά γονάδα, ΕΛΑ: έξω λαγόνια αγγεία. Το ημισελήνοειδές σχήμα της αριστερής γονάδας, σε αντίθεση με το κυκλικό της δεξιάς, καθώς και το διαφορετικό τους σήμα, πιθανόν να οφείλονται στην αφαίρεση ορχικού ιστού από την αριστερή γονάδα κατά την επέμβαση-1.

γνωση ήταν «αμαρτωματώδεις δόρχεις». Το ορχικό παρέγχυμα είχε αντικατασταθεί από οξίδια με αμαρτωματώδη υφή, μεταξύ των οποίων υπήρχε ινώδης συνδετικός ιστός. Τα οξίδια αποτελούνταν από άωρα σπερματικά σωληνάρια επενδυμένα με άωρα κύτταρα Sertoli, απορροκυτταρικό διάμεσο ιστό, παρόμοιο με στρώμα ωθήκης και άφθονα κύτταρα Leydig. Τα άωρα σπερματικά σωληνάρια περιείχαν σπάνια σπερματογόνια. Τα κύτταρα Sertoli και Leydig ήσαν θετικά για τις ανοσοϊτοχημικές χρωστίσεις της αναστατίνης και της καλρετινής αντίστοιχα. Η διερεύνηση με τη χρώση της πλακούντιακής αλκαλικής φωσφατάσης για παρουσία άτυπων σπερματογονών ήταν αρνητική. Μία απλή ορώδης κύστη και ένας όγκος με μικροσκοπικά χαρακτηριστικά λειομυϊδωμάτος συμφύνονταν με τον αριστερό όρχι. Το μεγαλύτερο μέρος του αριστερού όρχεως είχε αφαιρεθεί κατά την επέμβαση-1.

Μετά την επέμβαση-2, τα επίπεδα FSH ορού της γυναίκας ήταν 36,8 mIU/ml, LH 58,7 mIU/ml, T <20 ng/dl, οιστραδιόλης ( $E_2$ ) 31,3 pg/ml, αναστατίνης-B 14 pg/ml και AMH 1,41 ng/ml.

Απομονώθηκε DNA από τα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αύματος και απολούθησε έλεγχος (screening) για μεταλλάξεις και των οκτώ εξονίων του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ανάλυσης πολυμορφισμού μονόκλωνης διαμόρφωσης (Single Strand Conformation Polymorphism - SSCP). Οι ασυνήθεις ζώνες που παρατηρήθηκαν κατά την ηλεκτροφορόση στο εξόνιο 7 του γονιδίου οδήγησαν σε ανάλυση της ακολουθίας του DNA (sequencing) με τον αυτοματοποιημένο αναλυτή απολούθιας ABI 3700. Βρέθηκε μία εστιακή μετάλλαξη στο κωδίκιο 831 του εξόνιου 7 (αντικατάσταση της κυτοσίνης από θυμίνη), με αποτέλεσμα την αντικατάσταση του κωδικίου της αργινίνης από κωδίκιο τερματισμού.

Τα γενετικά και ιστολογικά ευρήματα επιβεβαιώσαν τη διάγνωση του συνδρόμου πλήρους αντίστασης στα ανδρογόνα. Χορηγήθηκε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με συζευγμένα οιστρογόνα (Premarin<sup>®</sup>) 0,625 mg ημερησίως.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα είναι μια σπάνια διαταραχή (περίπου 1: 20.000 γεννήσεις αρρένων)<sup>1</sup>, κληρονομούμενη μέσω X-φυλοσύνδετου υποτελούς γονιδίου, που χαρακτηρίζεται από καρυότυπο 46,XY, παρουσία όρχεων και φυσιολογική παραγωγή και μεταβολισμό ανδρογόνων. Προκαλείται από βλάβη του ανδρογονικού υποδοχέα, που οδηγεί σε πλήρη ή μερική αντίσταση στα ανδρογόνα με ποικιλή φαινοτυπική έκφραση. Άτομα με την πλήρη μορφή του συνδρόμου έχουν εξω γεννητικά όργανα θήλεος, ενώ αυτά με τη μερική μορφή έχουν μεγάλη ετερογένεια στην εμφάνιση των εξω γεννητικών οργάνων. Σε περιπτώσεις μερικής μορφής όπου οι γονάδες δεν έχουν κατέλθει στο όσχεο, η γοναδεκτομή είναι αναγκαία για την εξάλειψη του κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής<sup>2</sup>.

Το γονίδιο του ανδρογονικού υποδοχέα βρίσκεται στη χρωμοσωματική περιοχή Xq11-q12. Περισσότερες από 300 μεταλλάξεις του έχουν ανευρεθεί σε περιπτώσεις του συνδρόμου αντίστασης στα ανδρογόνα, όπως πλήρεις και μερικές γονιδιακές ελλείψεις, εστιακές μεταλλάξεις και προσθήκες ή ελλείψεις μικρού αριθμού βάσεων<sup>3</sup>. Η σχέση μεταξύ του είδους και του σημείου της μεταλλαξής με το είδος της διαταραχής στη σύνδεση των ανδρογόνων με τον ανδρογονικό υποδοχέα δεν είναι σαφώς καθορισμένη<sup>4</sup>. Η προγεννητική διάγνωση και η απόφαση για το φύλο ανατροφής περιπλέκονται από την ακλινική ετερογένεια του φαινοτύπου για μία συγκεκριμένη μετάλλαξη.

Στη δική μας περίπτωση βρέθηκε μία γνωστή μετάλλαξη (R831X) με τη μέθοδο SSCP. Η μέθοδος αυτή μπορεί να ανιχνεύσει μεταλλάξεις ακόμη και μήκους μιας μόνο βάσης<sup>4</sup> και σε περίπτωση που τα προϊόντα της δείξουν ανώμαλη διαμόρφωση ακολουθείται από άμεση ανάλυση της πρωταγούς δομής της αλληλουχίας του DNA (sequencing). Το γονίδιο του ανδρογονικού υποδοχέα περιλαμβάνει οκτώ εξόνια, εκ των οποίων το εξόνιο 1 κωδικοποιεί την αμινοτελική περιοχή του υποδοχέα που εμπλέκεται στη μεταγραφή γονιδίων-στόχων, τα εξόνια 2 και 3 κωδικοποιούν την περιοχή που συνδέεται με το DNA και τα εξόνια 4-8 κωδικοποιούν την καρβοξυτελική περιοχή που συνδέεται με τα ανδρογόνα. Στη δική μας περίπτωση η εστιακή μετάλλαξη R831X στην περιοχή σύνδεσης του υποδοχέα με τα ανδρογόνα οδήγησε σε κωδίκιο τερματισμού και πρόωρη διακοπή της σύνθεσης της πρωτεΐνικής αλύσου. Στο κωδίκιο

831 έχουν ανευρεθεί οι μεταλλάξεις R831X, R831Q και R831L στην πλήρη μορφή του συνδρόμου αντίστασης στα ανδρογόνα (Βάση Δεδομένων Μεταλλάξεων του Ανδρογονικού Υποδοχέα, <http://www.mcgill.ca/androgendb/>, 18/3/2006). Η μετάλλαξη R831X έχει περιγραφεί σε ασθενή 14 ετών με πρώιμη εμφάνιση αμαρτώματος όρχεως<sup>5</sup>.

Άτομα με την πλήρη μορφή του συνδρόμου αντίστασης στα ανδρογόνα παρουσιάζονται για πρώτη φορά σε διάφορες ηλικίες, καθώς ο χρόνος διάγνωσης έχει μεταβληθεί κατά τα τελευταία 50 έτη, εξαιτίας της αύξησης της ακλινικής υποψίας για την πάθηση. Ένας συχνός τρόπος εμφάνισης είναι η παρουσία σε κορίτσια βουβωνοκήλης, συχνά αμφοτερόπλευρης, κατά την παιδική ηλικία<sup>4</sup>. Μερικά κορίτσια, που παραμένουν αδιάγνωστα κατά την παιδική ηλικία, παρουσιάζονται μετά την εφηβεία με πρωτοπαθή αμηνόρροια, όπως στη δική μας περίπτωση. Καρυοτυπικά άρρενα άτομα με την πλήρη μορφή του συνδρόμου αντίστασης στα ανδρογόνα έχουν εξω γεννητικά όργανα θήλεος, αραιή ή πλήρως απούσα τρέχωση στις μασχάλες και το εφήβαιο, τυφλά απολήγοντα κόλπο (βραχύ ή σπανιότερα φυσιολογικού μήκους), απουσία μήτρας και φυσιολογική ανάπτυξη των μαστών κατά την εφηβεία. Οι όρχεις μπορεί να βρίσκονται σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της φυσιολογικής πορείας καθόδου τους στο όσχεο (ενδοκοιλιακοί, στις βουβωνικές χώρες ή στα μεγάλα χείλη του αιδοίου). Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχουν υπολείμματα των πόρων του Müller ή του Wolff ή των παραγώγων τους<sup>6</sup>.

Συνήθως τα άτομα με πλήρη μορφή του συνδρόμου αντίστασης στα ανδρογόνα μετά την εφηβεία έχουν αυξημένα επίπεδα LH ορού, φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα FSH, επίπεδα T αντίστοιχα με αυτά φυσιολογικών ανδρών και ανώτερα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων<sup>7</sup>. Μετά τη γοναδεκτομή παρατηρείται αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων LH και FSH, γεγονός ενδεικτικό της παρουσίας αρνητικής παλίνδρομης ούθμισης της υποθαλαμικής έκκρισης GnRH από κάποιο παράγοντα ορχικής προέλευσης σε άτομα με αντίσταση στα ανδρογόνα. Στη δική μας ασθενή σημειώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων LH και FSH μετά την επέμβαση-1, κατά την οποία ένα μεγάλο μέρος του αριστερού όρχεως αφαιρέθηκε. Επιπρόσθετη αύξηση σημειώθηκε μετά την πλήρη αμφοτερόπλευρη γοναδεκτομή (επέμβαση-2).

Με τα έως σήμερα δεδομένα της διεθνούς βι-

βιλιογραφίας, αυτή είναι η πρώτη αναφορά διενέργειας δυναμικής δοκιμασίας κυττάρων Sertoli σε σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα. Όπως αναμένεται, τα βασικά επίπεδα ανασταλτίνης-B ορού υπερβαίνουν αυτά των φυσιολογικών ανδρών, κατ' αναλογία με τα επίπεδα των γοναδικών στεροειδών<sup>8</sup>. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά της πλήρους λειτουργίας των κυττάρων Sertoli παρά την αμαρτωματώδη υφή των όρχεων και ενδεικτικά του γεγονότος ότι τα κύτταρα Sertoli βρίσκονται σε μεγιστηριανή διέγερση, καθώς η χρονήση rHFSH δεν προκάλεσε περαιτέρω αύξηση της ανασταλτίνης-B. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η χρόνια διέγερση με γοναδοτροπίνες μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης σε σύνδρομο πλήρους αντίστασης στα ανδρογόνα<sup>9</sup>. Τα επίπεδα της ανασταλτικής των πόρων του Müller ορμόνης (anti-müllerian hormone - AMH), που είναι αποκλειστικό παράγωγο των κυττάρων Sertoli, έχουν επίσης βρεθεί αυξημένα κατά την εφηβεία σε πλήρη μορφή του συνδρόμου, πιθανόν λόγω της έλλειψης δράσης της τεστοστερόνης, που είναι ο κύριος αναστολέας της AMH<sup>10</sup>.

Σε άτομα με σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα είναι συχνότερη η εμφάνιση νεοπλασμάτων των όρχεων, αν και οι σειρές που υπάρχουν στη βιβλιογραφία είναι μικρές και είναι ασαφές αν η επίπτωση είναι μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται στην απλή κρυψοφρογία<sup>2</sup>. Τα νεοπλάσματα από γεννητικά κύτταρα είναι συνήθως χαμηλού βαθμού κακοήθειας, όπως η ενδοσωληναριακή νεοπλασία από γεννητικά κύτταρα (παλαιότερη ονομασία: καρκίνωμα *in situ*), όμως έχουν αναφερθεί περιστασιακά και σεμινώματα (γνωστά και ως γερμινώματα ή δυσγερμινώματα), κυρίως μετά την εφηβεία<sup>11</sup>. Η νεότερη τέτοια ασθενής ήταν 14 ετών<sup>12</sup>. Οι περισσότερες όμως περιπτώσεις είναι άνω των 30 ετών, καθώς ο κύνδυνος ανάπτυξης κακοήθους νεοπλάσματος από γεννητικά κύτταρα αυξάνει βαθμαία από περίπου 3% στην ηλικία των 20 σε 30% στην ηλικία των 50 ετών<sup>11</sup>. Νεοπλάσματα από μη γεννητικά κύτταρα είναι επίσης χαμηλού βαθμού κακοήθειας, με πιο συχνά τα αδενώματα κυττάρων Sertoli ή κυττάρων Leydig. Τα αδενώματα από κύτταρα Sertoli είναι συχνά, εμφανιζόμενα στο 23% των περιπτώσεων<sup>13</sup>. Αν και τα αδενώματα από κύτταρα Leydig είναι λιγότερο συχνά, η υπεροπλασία των κυττάρων Leydig είναι συχνό εύρημα, καθώς η χρόνια διέγερση από τις ενδογενείς γοναδοτροπίνες μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην πρόωληση της υπεροπλασίας και της

ακόλουθης νεοπλασίας<sup>9</sup>. Μικτοί όγκοι καλοήθους συμπεριφοράς, όπως τα αμαρτώματα, που περιέχουν γεννητικά κύτταρα, κύτταρα Leydig και κύτταρα Sertoli, απαντώνται συχνά, όπως στη δική μας περίπτωση<sup>13</sup>. Η ανασταλτίνη και η καλρετινίνη<sup>14</sup> χρησιμοποιήθηκαν για ανοσοϊστοχημική χρώση των κυττάρων Sertoli και Leydig αντίστοιχα και φαίνεται ότι είναι πολύ χρήσιμοι δείκτες φυσιολογικού και νεοπλασματικού ορχικού ιστού. Τέλος, η συνύπαρξη αμαρτωμάτων των όρχεων με παραορχικό λειομύωμα, όπως στην περίπτωση μας, φαίνεται να είναι εξαιρετικά σπάνιο εύρημα<sup>15</sup>.

Συμπερασματικά, περιγράψαμε την περίπτωση θήλεος, 18 ετών με πρωτοπαθή αμηνόρροια και πυελική μάζα. Το σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη διερεύνηση κάθε περίπτωσης πρωτοπαθούς αμηνόρροιας. Πέρα από τα ήδη καλά περιγεγραμμένα κλινικά και ορμονικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, φαίνεται ότι και τα βασικά και μετά διέγερση επίπεδα ανασταλτίνης-B είναι υψηλά. Η γοναδεκτομή πρέπει να προγραμματίζεται εγκαίρως προς εξάλειψη του κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής, καθώς οι όγκοι των όρχεων εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε άτομα με πλήρη μορφή αντίστασης στα ανδρογόνα. Τέλος, σημειώνεται ιδιαίτερα η πολύ προσεκτική ψυχολογική αντιμετώπιση και υποστήριξη των ασθενών και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος. Είναι ίσως μία από τις σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει διεθνής ομοφωνία ότι δεν πρέπει να αποκαλύπτεται στην ασθενή η ακριβής φύση του προβλήματος.

## ABSTRACT

*Iliadou PK, Gouli DG, Papanikolaou A, Georgiou I, Xatzikyriakidou A, Gerou S, Pavlildou V, Bontis IN, Papadimas I. R831X mutation of the androgen receptor gene in a case of complete androgen insensitivity syndrome with hamartomatous testicles. Hell Jatr 2006; 72: 237-241.*

An 18-year-old female was referred to the Unit of Reproductive Endocrinology due to primary amenorrhea. A year before her referral, a progestogen challenge test and combined administration of estrogen and progestogen failed to induce menstrual bleeding. Three months before her referral, she underwent surgical removal of a pelvic mass. The physical examination revealed normal female external genitalia, sparse pubic hair and absence of axillary hair. The gynecological examination revealed a short

blind vagina pouch and absence of cervix and uterus. Serum testosterone and dihydrotestosterone levels were extremely high. Karyotype was that of normal male (46,XY). The transabdominal ultrasound, CT and MRI scans confirmed the absence of uterus and fallopian tubes and revealed two testis-like gonads located at the internal opening of the inguinal canals bilaterally. The patient was referred for bilateral gonadectomy. The pathology report was that of "hamartomatous testes". The histological findings confirmed the diagnosis of complete androgen insensitivity syndrome (former nomenclature: testicular feminization). Mutation screening of the androgen receptor gene revealed an R831X mutation in exon 7 of the gene. A Sertoli-cell dynamic test showed elevated basal and stimulated serum inhibin-B and anti-müllerian hormone levels. The patient was started on hormone replacement therapy with conjugated estrogen. Complete androgen insensitivity syndrome is a rare cause of primary amenorrhea. Gonadectomy must be planned to eliminate the risk of gonadal malignancy.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bangsbøll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 63-6.
2. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16: 271-321.
3. Gottlieb B, Levaslaiho H, Beitel LK, Lumbroso R, Pinsky L, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 234-8.
4. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 658-65.
5. Chen CP, Chern SR, Chen BF, Wang W, Hwu YM. Hamartoma in a pubertal patient with complete androgen insensitivity syndrome and R(831)X mutation of the androgen receptor gene. *Fertil Steril* 2000; 74: 182-3.
6. Hannema SE, Scott IS, Hodapp J, et al. Residual activity of mutant androgen receptors explains Wolffian duct development in the Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5815-22.
7. Melo KFS, Mendonca BB, Billerbeck AEC, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of Androgen Insensitivity Syndrome in a Brazilian cohort: Five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3241-50.
8. Kubini K, Zachmann M, Albers N, et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 134-8.
9. Jockenhövel F, Rutgers JKL, Mason JS, Griffin JE, Swerdloff RS. Leydig cell neoplasia in a patient with Reifenstein syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101: 365-70.
10. Rey R, Mebarki F, Forest MG, et al. Anti-Müllerian Hormone in children with Androgen Insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 960-4.
11. Manuel M, Katayama KP, Jones Jr HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 293-300.
12. Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 530-1.
13. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathological study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10: 126-44.
14. Augusto D, Leteurtre E, De La Taille A, Gosselin B, Leroy X. Calretinin: A valuable marker of normal and neoplastic Leydig cells of the testis. *Appl Immunohistochem Mol Morph* 2002; 10: 159-62.
15. Krichen Makni S, Mnif Hachicha L, Ellouze S, et al. Feminizing testicular syndrome with multiple hamartomas and bilateral paratesticular leiomyomas. *Rev Med Interne* 2005; 26: 980-3.

*Αλληλογραφία:*

Δ.Γ. Γουλής  
Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής  
Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική  
Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου  
Περιφερειακή Οδός, Ν. Ευκαρπία  
546 03 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

D.G. Goulis  
Unit of Reproductive Endocrinology  
First Department of Obstetrics and Gynecology  
Papageorgiou General Hospital  
Ring Road, Nea Efkarpia  
546 03 Thessaloniki  
Greece

## Το ανεύρυσμα της σπληνικής αρτηρίας

Δ. Παπαδημητρίου, Χ. Λαζαρίδης, Γ. Πιτούλιας,  
Σ. Κούτσιας, Κ. Καπούλας, Ε. Ασλανίδου

Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Β' Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Τα ανευρύσματα της σπληνικής αρτηρίας αποτελούν το 60% του συνόλου των σπλαγχνικών ανευρυσμάτων. Η επίπτωσή τους στο γενικό πληθυσμό είναι 0,098%, αλλά πρόσφατα παρουσιάζεται μια αύξηση στη συχνότητα διάγνωσής τους, πιθανώς λόγω των καλύτερων διαγνωστικών τεχνικών. Είναι κυρίως εκφυλιστικής ή φλεγμονώδους αιτιολογίας και οι συνυπάρχουσες αθηρο-

σκληρωτικές αλλοιώσεις είναι συνήθως δευτερογενείς. Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενούς με ανεύρυσμα της σπληνικής αρτηρίας που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με διαπεριτοναϊκή προσπέλαση και σύντομη ανασκόπηση της πρόσφατης σχετικής βιβλιογραφίας.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 242-245.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ανευρύσματα της σπληνικής αρτηρίας αποτελούν το 60% του συνόλου των σπλαγχνικών ανευρυσμάτων και απαντώνται συχνότερα σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ( $\alpha/\gamma:1/4$ )<sup>1</sup>. Η συχνότητα τους σε νεκροτομικές μελέτες κυμαίνεται από 0,098% του γενικού πληθυσμού έως 10,4% σε ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ ήταν τυχαίο αγγειογραφικό εύρημα στο 0,78% μιας μελέτης 3600 ασθενών<sup>2</sup>. Παρά τη σπανιότητά τους οι νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι επέτρεψαν την πρώιμη αλλά και τη συχνότερη διάγνωση ασυμπτωματικών ανευρυσμάτων της σπληνικής αρτηρίας<sup>3</sup>. Το πιο συχνό αίτιό τους είναι η ινοδυσπλασία και κυρίως η δυσπλασία του μέσου αρτηριακού χιτώνα. Καταστάσεις που σχετίζονται με τη δημιουργία των ανευρυσμάτων αυτών είναι η πυλαία υπέρταση και το ιστορικό πολλαπλών τοκετών μέσω των αιμοδυναμικών και ορμονικών μεταβολών που προκαλούν και το τραύμα<sup>2,4</sup>. Επίσης, άλλη κατηγορία αιτίων είναι οι φλεγμονώδεις διαδικασίες με προεξάρχοντα τα μυκωτικά και τα μετά παγκρεατίτιδα ανευρύσματα της σπληνικής αρτηρίας. Παρά το γεγονός ότι πολύ συχνά συνυπάρχουν αθηροσκλη-

ρωτικές αλλοιώσεις, αυτό συμβαίνει συνήθως ως δευτερογενής διαδικασία μετά τη δημιουργία του ανευρύσματος και σπάνια αποτελεί το πρωτογενές αίτιο δημιουργίας του<sup>1-4</sup>.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η ασθενής, 66 ετών, στα πλαίσια διερεύνησης επεισοδίου αιματούριας υπεβλήθη σε αξονική τομογραφία κοιλίας η οποία απεκάλυψε σεν τυχαίο εύρημα την ύπαρξη ανευρύσματος της σπληνικής αρτηρίας διαμέτρου 2,2 εκ. με τοιχωματικό θρόμβο και την απουσία άλλου ενδοκοιλιακού ανευρύσματος ή οποιασδήποτε άλλης παθολογικής οντότητας (Εικ. 1). Η ασθενής παραπέμφθηκε στο τμήμα μας για την αντιμετώπιση του ανευρύσματος της σπληνικής αρτηρίας. Από το ιστορικό της έπασχε από στεφανιαία νόσο και αρτηριακή υπέρταση για τα οποία βρισκόταν σε αγωγή. Στην προσθιοπίσθια ακτινογραφία κοιλίας ήταν ορατή ωσειδής επασθέτωση στο αριστερό υποχόνδριο που αντιστοιχούσε στο ανεύρυσμα της σπληνικής αρτηρίας. Η ασθενής ήταν ασυμπτωματική ως προς το ανεύρυσμα και από την κλινική εξέταση ήταν χωρίς ευρήματα ανευρυσματικής ή στενοαποφρακτικής νόσου σε άλλη αγγειακή θέση με κνημοβραχιόνιο δείκτη 1,1 και στα δύο κάτω άκρα. Υπεβλήθη σε εκλεκτική ενδαρπησιακή αγγειογραφία η οποία κατέδειξε ότι το ανεύρυσμα ήταν σακοειδές, εντοπιζόταν στην εγγύς μοίρα της σπληνικής αρτηρίας σε απόσταση 5 cm από την έκφυση της με απουσία έκφυσης αρτηριακών κλάδων από τον ανευρυ-



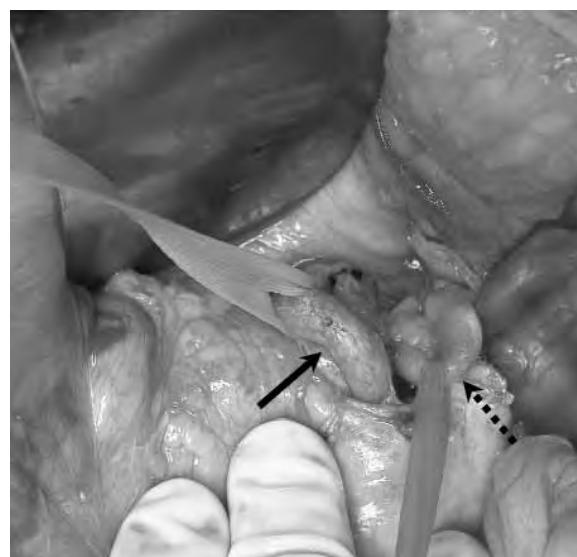
**Εικ. 1.** Αξονική τομογραφία που δείχνει την παρουσία του ανευρύσματος της σπληνικής αρτηρίας.

σματικό σάκο. Η σπληνική αρτηρία παρουσίαζε εκσεσημασμένη δολίχωση ενώ περιφερικότερα, στις πύλες του σπληνός, υπήρχε ένα δεύτερο μικρό σακκοειδές ανευρύσμα (διαμέτρου <0,5 εκ.). (Εικ. 2). Επίσης η υπονεφρική κοιλιακή αιορτή παρουσίαζε εκσεσημασμένη δολίχωση χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα (Εικ. 3). Η ασθενής υπεβλήθη σε εμβολιασμό κατά τον πνευμονικόκου 48 ώρες πριν την επέμβαση.

Η χειρουργική αντιμετώπιση του ανευρύσματος έγινε με μέση υπερυπομάλιο λαπαροτομία και διαπεριτοναϊκή προσπέλαιση. Μετά διατομή του γαστροκολικού συνδέσμου παρασκευάσθηκε η σπληνική αρτηρία, κεντρικά και περιφερικά του ανευρύσματος. Το ανεύρυσμα εντοπίζόταν στο κάτω χείλος της οπίσθιας επιφάνειας του παγκρέατος (Εικ. 4). Αυτό σε συνδυασμό με τη δεδομένη απουσία αγγειογραφικά έκφυσης πλάγιων κλάδων από τον ανευρυσματικό σάκο οδήγησε στην



**Εικ. 3.** Αγγειογραφία που δείχνει την εκσεσημασμένη δολίχωση της υπονεφρικής μοίρας της κοιλιακής αιορτής.



**Εικ. 4.** Διεγχειριστική φωτογραφία. Τα βέλη δείχνουν την κεντρική και την περιφερική (διακεκομμένο) του ανευρύσματος μοίρα της σπληνικής, όπου τοποθετήθηκαν και οι απολινώσεις.



**Εικ. 2.** Εκλεκτική αγγειογραφία που δείχνει τη διπλή ελίκωση της σπληνικής αρτηρίας και την παρουσία του σακκοειδούς ανευρύσματος (βέλος) και ενός μικρότερου περιφερικά (διακεκομμένο βέλος).

απόφαση να απολινωθεί η σπληνική αρτηρία κεντρικότερα και περιφερικότερα του ανευρύσματος χωρίς ανευρυσματεκτομή και αποκατάσταση της ορθόδοξης ροής της αρτηρίας.

Η ασθενής κινητοποιήθηκε την 3η ημέρα και έλαβε εξιτήριο την 7η μετεγχειρητική ημέρα αφού πρώτα υπεβλήθη σε μαγνητική αγγειογραφία της αιορτής και των σπλαγχνικών κλάδων που κατέδειξε την απουσία σκιαγράφησης του ανευρύσματος και την παρουσία παλίνδρομης ροής στο περιφερικό κολόβωμα της σπληνικής αρτηρίας (Εικ. 5). Η ασθενής στην παρακολούθηση της μετεγχειρητικής της πορείας δεν παρουσίασε ευρήματα λειτουργικής ασπληνίας ή παγκρεατικής αντίδρασης.



**Εικ. 5.** Μαγνητική αγγειογραφία (μετεγχειρητική) που δείχνει την απουσία σκιαγράφησης του ανευρύσματος και την παλινδρομή αιμάτωση του περιφερικού κολοβώματος της σπληνικής αρτηρίας (βέλος).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ανευρύσματα της σπληνικής αρτηρίας είναι συνήθως ασυμπτωματικά και μόνο στο 20% των ασθενών εμφανίζονται συμπτώματα όπως δυσφορία στο επιγάστριο ή στο αριστερό υποχόνδριο, έμετοι ή ναυτία<sup>5</sup>. Ο κίνδυνος ωήξης του ανευρύσματος της σπληνικής ανέρχεται στο 3-10% και η θνητότητα στους ασθενείς αυτούς στο 25%-36% σε αντίθεση με τη μόλις 0,5% θνητότητα της εκλεκτικής αντιμετώπισής τους<sup>3,5</sup>. Ο κίνδυνος της ωήξης σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος του ανευρύσματος, την κύηση και την παρουσία πυλαίας υπέρτασης, κίρρωσης ή ηπατικής μεταμόσχευσης<sup>1,3,4</sup>. Η θνητότητα σε περίπτωση ωήξης κατά την κύηση ξεπερνά το 70% για την μητέρα και το 95% για το έμβρυο<sup>3</sup>.

Οι ενδείξεις της εκλεκτικής χειρουργικής αντιμετώπισης σε σχέση με το μέγεθος του ανευρύσματος της σπληνικής αρτηρίας παραμένουν αμφιλεγόμενες. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες προτείνεται να αντιμετωπίζονται τα ασυμπτωματικά ανευρύσματα διαμέτρου >2 cm. Επίσης, ανεξάρτητα από το μέγεθος τους απόλυτη ένδειξη αντιμετώπισης υπάρχει σε συμπτωματικούς ασθενείς, σε

έγκυες ή νέες γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ηπατική μεταμόσχευση<sup>3,4</sup>.

Στις σύγχρονες επεμβατικές επιλογές αποκατάστασης του ανευρύσματος της σπληνικής εκτός από την κλασική ανοικτή επέμβαση θα πρέπει να προστεθούν η ενδαγγειακή χειρουργική και η λαπαροσκοπική αντιμετώπιση. Η συχνότερα προτεινόμενη «ανοικτή» προσπέλαιση περιλαμβάνει την μέση λαπαροτομία και τη διαπεριτοναϊκή προσέγγιση με διατομή του γαστροκολικού συνδέσμου και διάνοιξη του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου. Άλλες σπανιότερα χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις είναι η υψηλή διαμέσου του ελάσσονος επιπλόου σε κεντρική εντόπιση του ανευρύσματος και η χαμηλή με διατομή του γαστροκολικού συνδέσμου και διάνοιξη του εγκαρδίου μεσοκόλου για τις περιπτώσεις που το ανεύρυσμα εντοπίζεται όπισθεν του κάτω χειλούς του παγκρέατος. Μετά την προσέγγιση του ανευρύσματος οι επιλογές αντιμετώπισής του είναι η απολίνωση του, η ανευρυσματεκτομή με ή συνηθέστερα χωρίς αρτηρίας και η σπληνεκτομή. Σε εντόπιση του ανευρύσματος στην εγγύς ή μέση μοίρα της σπληνικής αρτηρίας προτιμάται η κεντρική και περιφερική του ανευρυσματικού σάκκου απολίνωση της σπληνικής ή η ανευρυσματεκτομή εφόσον είναι εφικτή. Η αποκατάσταση της σπληνικής αρτηριακής ωήξης δεν είναι απαραίτητη λόγω του πλούσιου παραπλευρού δικτύου με τις βραχείες γαστρικές αρτηρίες. Σε εντόπισή του στο άπω τμήμα της σπληνικής η ανευρυσματεκτομή με σπληνεκτομή είναι η αντιμετώπιση εκλογής<sup>3,5,6</sup>.

Οι ενδαγγειακές τεχνικές περιλαμβάνουν τον εμβολισμό με σφαιρίδια ή σπειράματα που είναι εφικτός σε μικρά σχετικά και σακκοειδή ανευρύσματα της σπληνικής και τον αποκλεισμό του ανευρυσματικού σάκκου από την κυκλοφορία χρησιμοποιώντας μια κεκαλυμμένη ενδαγγειακή πρόθεση (stent graft). Οι περιορισμοί της μεθόδου με τη χρήση ενδοπρόθεσης είναι η ιδιαίτερα οξεία γωνία έκφυσης της σπληνικής αρτηρίας, η μικρή διάμετρος και η ελικοειδής πορεία του αγγείου που δυσκολεύουν τον εκλεκτικό καθετηριασμό και στη συνέχεια την προώθηση της ενδοπρόθεσης. Είναι προφανές ότι η ενδαγγειακές τεχνικές είναι ελκυστικότερες σε κεντρικότερες εντοπίσεις του ανευρύσματος όπως και σε ασθενείς υψηλού διεγχειρητικού κινδύνου για την κλασική επέμβαση αλλά εμπεριέχουν τον κίνδυνο περιφερικού εμβολισμού και ανάπτυξης σπληνικού εμφράκτου<sup>7-9</sup>.

Η λαπαροσκοπική χειρουργική προσφέρει την δυνατότητα απολίνωσης ή και εκτομής του ανευρύσματος με τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση του ασθενούς, ωστόσο οι περιορισμοί της μεθόδου είναι το ιστορικό προηγούμενων ενδοκοιλιακών επεμβάσεων και η εντόπιση του ανευρύσματος στις πύλες του σπληνός ή σε στενή συνάφεια με το παγρεατικό παρεγχυμα<sup>10-12</sup>.

Στην περίπτωση της δικής μας ασθενούς η εκστημασμένη δολίχωση της σπληνικής αρτηρίας καθώς και η εντόπιση του ανευρύσματος όπισθεν του κάτω χειλούς του παγκρέατος πρόσκριναν την αντιμετώπισή του με την κλασική «ανοικτή» προσπέλαση. Για τους ίδιους λόγους προτιμήθηκε η απλή κεντρική και περιφερική απολίνωση του ανευρύσματος σε σχέση με την εκτομή του που θα απαιτούσε την εργώδη παρασκευή του με χειρισμούς επί του παγκρεατικού παρεγχυματος. Η μετεγχειρητική αγγειογραφία κατέδειξε τον επιτυχή αποκλεισμό του ανευρύσματος από την κυκλοφορία και την ικανοποιητική αιμάτωση του σπληνός από το παρόπλευρο δίκτυο. Η μετεγχειρητική πορεία υπήρξε ομαλή χωρίς ευδήματα λειτουργικής ασπληνίας ή παγκρεατικής αντίδρασης. Ο προληπτικός ευβολιασμός κατά του πνευμονιοκόκκου κορίθηκε αναγκαίος παρά τον προεγχειρητικό επεμβατικό σχεδιασμό για την κάλυψη της ασθενούς στην περίπτωση λειτουργικής ασπληνίας ή σπληνεκτομής.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η κλασική «ανοικτή» χειρουργική εξακολουθεί να προσφέρει τη δυνατότητα επιτυχούς αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων της σπληνικής αρτηρίας χωρίς τους περιορισμούς των εναλλακτικών ήσσονος βαρύτητας μεθόδων, παράλληλα με μικρή σχετικά επιβάρυνση του ασθενούς.

## ABSTRACT

**Papadimitriou D, Lazaridis Ch, Pitoulas G, Koutsias S, Kapoulas K, Aslanidou E.** Splenic artery aneurysm. Hell Iatr 2006, 72: 242-245.

Splenic artery aneurysms represent 60% of all splanchnic aneurysms. Their incidence in general population is 0.098%, but recently there is an increased recognition of these vascular lesions, probably because of better diagnostic techniques. The most common underlying etiologic factor is a degenerative or inflammatory process and atherosclerotic wall changes are coincidental and secondary. We report a case of a patient with splenic artery aneurysm that was

treated surgically through a transperitoneal approach and present a short review of the recent literature.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dave SP, Reis ED, Hossain A, Taub PJ, Kerstein MD, Holler LH. Splenic artery aneurysm in the 1990s. Ann Vasc Surg, 2000, 14: 223-9.
2. Upchurch GR, Zelenock GB, Stanley JC. Splanchnic artery aneurysms In Rutherford's Vascular Surgery. Philadelphia Elsevier Saunders, 2005, 1565-69.
3. Abbas MA, Stone WM, Fowl RJ, et al. Splenic artery aneurysms: two decades experience at Mayo Clinic. Ann Vasc Surg, 2002, 16: 442-9.
4. Lee PC, Rhee RY, Gordon RY, Fung JJ, Webster MW. Management of splenic artery aneurysms: the significance of portal and essential hypertension. J Am Coll Surg, 1999, 189: 483-90.
5. Tochii M, Ogino H, Sasaki H, et al. Successful surgical treatment for aneurysm of splenic artery with anomalous origin. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 11: 346-9.
6. Migliara B, Lipari G, Mansueti GC, Riva F, Baggio E. Managing anomalous splenic artery aneurysm: a review of the literature and report of two cases. Ann Vasc Surg 2005, 19: 546-52.
7. Karaman K, Onat L, Sirvanci M, Olga R. Endovascular stent graft treatment in a patient with splenic artery aneurysm. Diagn Interv Radiol 2005, 11: 119-21.
8. Moyer HR, Hiramoto JS, Wilson MW, Reddy P, Messina LM, Schneider DB. Stent-graft repair of a splenic artery aneurysm. J Vasc Surg 2005, 41: 897.
9. Yoon HK, Lindh M, Uher P, Lindblad B, Ivancev K. Stent-graft repair of a splenic artery aneurysm. Cardiovasc Interv Radiol 2001, 24: 200-3.
10. Reardon PR, Otah E, Craig ES, Matthews BD, Reardon MJ. Laparoscopic resection of splenic artery aneurysms. Surg Endosc 2005, 19: 488-93.
11. Muscari F, Bossavy JP, Chauffour X, Ghouti L, Barret A. Laparoscopic exclusion of a splenic artery aneurysm-a case report. Vasc Endovascular Surg 2003, 37: 297-300.
12. Area MJ, Gagner M, Heniford BT, Sullivan TM, Beven EG. Splenic artery aneurysms: methods of laparoscopic repair. J Vasc Surg 1999, 30: 184-8.

Αλληλογραφία:

Γ.Α. Πιτούλιας  
Εθνικής Αμύνης 41  
546 35 Θεσσαλονίκη  
2310 963243

Corresponding author:

Γ.Α. Pitoulas  
Ethnikis Aminis 41,  
546 35 Thessaloniki  
Greece

## Θωρακική ακτινομύκωση ομοιάζουσα με καρκίνο πνεύμονα

Π. Ανδρικάκος<sup>1</sup>, Δ. Πάτση<sup>2</sup>, Π. Στρατόπουλος<sup>2</sup>, Χ. Ψαχούλια<sup>3</sup>, Θ. Παναγιωτακόπουλος<sup>2</sup>, Μ. Μυλωνά<sup>4</sup>, Π.Α. Δημόπουλος<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ακτινολογικό Εργαστήριο Ειδικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Δυτικής Ελλάδος (ΕΝΝΘΔΕ)

<sup>2</sup> Α' Πνευμονολογική Κλινική Ειδικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Δυτικής Ελλάδος (ΕΝΝΘΔΕ)

<sup>3</sup> Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής και Κυτταρολογίας, Ιατρική Σχολή Πατρών

<sup>4</sup> Ακτινολογικό Εργαστήριο Πανεπιστημίου Πατρών

**Περιληψη.** Παρουσιάζεται η περίπτωση 64χρονου άνδρα, ο οποίος εισήχθη στο νοσοκομείο για διερεύνηση μάζας δεξιού πνεύμονα που αποκαλύφθηκε τυχαία σε ακτινολογικό έλεγχο κοιλίας και θεωρήθηκε ως κακοήθεια. Το υλικό της διαδερμικής παρακέντησης όμως απέδειξε την παρουσία πνευ-

μονικής ακτινομύκωσης. Συζητούνται η συχνότητα, τα χαρακτηριστικά της νόσου και η δύσκολη διαγνωστική της προσέγγιση. Τονίζεται η αξία της διαδερμικής παρακέντησης.

Ελλην Ιατρ 2006, 72: 246 - 249.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θωρακική ακτινομύκωση μιμείται διάφορα πνευμονικά νοσήματα από πνευμονία και φυματίωση μέχρι βρογχογενές καρκίνωμα. Συνεπώς, στην πλειονότητα των ασθενών η διάγνωση τίθεται με καθυστέρηση, έως εικοσιτέσσερις μήνες και συνήθως μετά από χειρουργική επέμβαση.

Η περίπτωση παρουσιάζεται, επειδή περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία που δεν εγείρουν εύκολα την υπόνοια τής νόσου. Η διαδερμική παρακέντηση απέδειξε και σε αυτή την περίπτωση την αξία της στην τελική διάγνωση.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής ηλικίας 64 ετών, μη καπνιστής, με ιστορικό σακχαρούδους διαβήτη, επισκέφθηκε παθολόγο λόγω εμέτων και άλγους στο δεξιό υποχόνδριο. Στη διερεύνηση της κοιλίας, το μεν υπερηχογράφημα ήταν αρνητικό, η δε υπολογιστική τομογραφία είχε ως τυχαίο εύρημα μάζα στο μέσο λοβό του δεξιού πνεύμονα. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε ανομοιο-

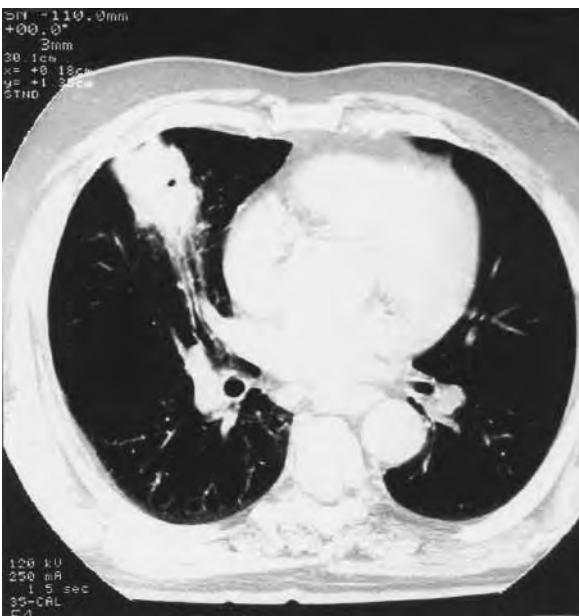
γενή σκίαση στο δεξιό πνεύμονα (Εικ. 1). Ακολούθησε υπολογιστική τομογραφία η οποία επιβεβαώσε την ύπαρξη πρόσθετου συμπαγούς ιστού με περιοχές τήξης στο μέσο λοβό, διαστάσεων 3,7×4,2 εκ., που είχε ακανόνιστο σχήμα και βρισκόταν σε επαφή με το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, χωρίς να το διηθεί. Η μάζα συνδεόταν με ταινιοειδή στοιχεία με τη σύστοιχη πύλη (Εικ. 2). Ο ασθενής εισήχθη για διερεύνηση.

Κατά τη λήψη του ιστορικού ανέφερε ότι πλην του άλγους και των εμέτων δεν παρουσίασε κανένα άλλο σύμπτωμα όπως πυρετό, βήχα, απόχρεμψη, δύσπνοια, αιμόπτυση ή απώλεια βάρους. Ο αιματολογικός έλεγχος, ο σπιρομετρικός και τα αέρια αίματος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική. Στη βρογχοσκόπηση δεν προέκυψαν ευρήματα απόφραξης ή διμήθησης του βλεννογόνου. Στην κυτταρολογική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία κακοήθειας, αλλά και οι καλλιέργειες των βρογχικών εκκρίσεων και των πτυέλων μετά βρογχοσκόπηση για μυκοβακτηρίδια φυματιώσεως και για κοινά μικρόβια ήταν αρνητικές.

Ος πιθανότερη διάγνωση θεωρήθηκε το βρογχογενές καρκίνωμα. Με σκοπό τον καθορισμό του ιστολογικού τύπου, έγινε καθοδηγούμενη διαδερμική παρακέντηση (Εικ.



**Εικ. 1.** Η ανομοιογενής σκίαση στον δεξιό πνεύμονα ασαφοποεί την δεξιά καρδιακή παρανφή και το έσω τμήμα του ημιδιαφράγματος.

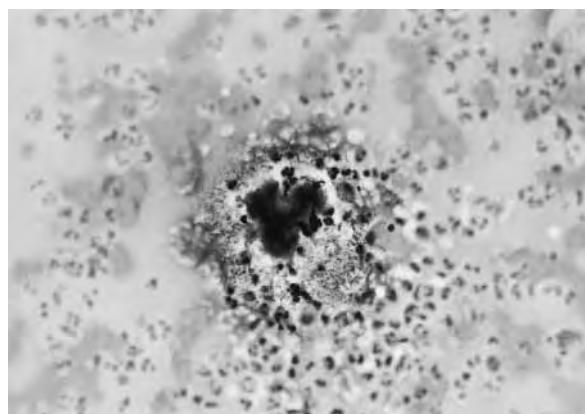


**Εικ. 2.** Συμπαγής μάξα με περιοχές τήξης στον μέσο λοβό, σε επαφή με το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα.

3), στο υλικό της οποίας παρατηρήθηκαν αρκετά πολυμορφοπυρόγηνα, λίγα ιστιοκύτταρα και τυπικές αποικίες ακτινομυκήτων. Η κυτταρολογική διάγνωση ήταν συμβατή με φλεγμονή από ακτινομύκητες (Εικ. 4). Καλλιέργεια του υλικού για



**Εικ. 3.** Διαδερμική καθοδηγούμενη παρακέντηση της μάξας.



**Εικ. 4.** Καθοδηγούμενη διαδερμική παρακέντηση-κυτταρολογικό επίχρισμα: ακτινομύκητες (Παπανικολάου χρώση X 400).

ακτινομύκητες δεν έγινε.

Στον ασθενή δόθηκε θεραπεία με αμιοξυκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ 2gr / 24h per os για 4 μήνες. α επανέλεγχος μετά πάροδο ενός μήνα έδειξε ακτινολογική βελτίωση (Εικ. 5) και μετά το πέρας της αγωγής πλήρη ίαση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακτινομύκωση είναι μια σπάνια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, που χαρακτηρίζεται από χρόνια διαπύηση, σχηματισμό συριγγίων με έξοδο πυώδους υλικού που περιέχει «κίτρινα κοκκία θείου» (τα οποία είναι αποικίες του ακτινομύκητα)<sup>1-3</sup>.

Παθογόνοι παραγόντες είναι οι ακτινομύκητες, ιδίως ο *Actinomycetes israelii*. Πρόκειται για μη οξεαντοχα, αναερόβια, Gram(+) βακτήρια, νηματοειδή και μη σπορογόνα, που δε βρίσκονται ελεύθερα στη φύση, αλλά απαντώνται στη φυσιολογική χλωρίδα του στοματοφάρυγγα ανθρώπων



*Εικ 5. Παρατηρείται μείωση των διαστάσεων και του βαθμού σκιερότητας της αλλοίωσης.*

και ζώων και σπάνια γίνονται παθογόνα<sup>2,4</sup>.

Ο ακτινομύκητας προκαλεί τραχηλοπροσωπική νόσο σε ποσοστό 55%, κοιλιακή στο 20%, θωρακική στο 15%, ενώ σε ποσοστό 10% αφορά σε διάφορα όργανα (εγκέφαλο, δέρμα, άκρα)<sup>1,4</sup>. Προσβάλλει τα θωρακικά όργανα δια μέσου του στοματοφάρυγγα, προκαλώντας συνήθως βρογχοπνευμονική νόσο<sup>3-5</sup>.

Η κλινική εικόνα της πνευμονικής νόσου περιλαμβάνει συμπτώματα από το αναπνευστικό όπως βήχα, πλευριτικό πόνο, αιμόπτυση και δύσπνοια, αλλά και γενικά συμπτώματα όπως πυρετό, ανορεξία, απώλεια βάρους, νυχτερινούς ιδρώτες και κακουχία<sup>3-5</sup>.

Η ακτινολογική εικόνα της πνευμονικής βλάβης μπορεί να πάρει τη μορφή μάζας, πνευμονίας, μονήρους δύνου ή κοιλοτικού σχηματισμού. Τα δριά της δεν έχουν ανατομικούς φραγμούς. Συχνή είναι η συμμετοχή του υπεζωκότα με πάχυνση, ενώ σε παραμελημένες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει πλευριτική συλλογή, εμπύημα, προσβολή παρακείμενου οστού ή δημιουργία συριγγίου<sup>2,4,6</sup>.

Η διαφορική διάγνωση της θωρακικής ακτινομύκωσης περιλαμβάνει αρκετά νοσήματα, όπως εμμένουσα πνευμονία, πνευμονική φυματίωση,

κακοήθη όγκο, αγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegeiner), σταφυλοκοκκική λοίμωξη, νοκαρδίωση, ιστοπλάσμωση και μυκήτωμα<sup>2,6,7</sup>.

Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώνεται με την αναγνώριση των τυπικών μικροοργανισμών στη Gram χρώση και στην καλλιέργεια υλικού απ' ευθείας από τους βρόγχους και όχι από τα πτύελα. Η σπανιότητα της νόσου όμως, και το γεγονός ότι δεν την υποπτεύεται κανείς εύκολα έχει ως αποτέλεσμα να μη γίνονται καθόλου καλλιέργειες ή να γίνονται με λανθασμένο τρόπο<sup>1,8</sup>. Παθογνωμονική είναι η ανεύρεση, στην ιστοπαθολογική ή και κυτταρολογική εξέταση, αποικιών ακτινομυκήτων, που έχουν εμφάνιση άμορφων ή ομοιόμορφων συμπαγών αθροίσεων πυκνότερων στο κέντρο. Στις αθροίσεις παρατηρούνται πολλαπλοί νηματοειδείς οργανισμοί, διακλαδιζόμενοι μεταξύ τους, σε οξεία γωνία, που εκτείνονται προς την περιφέρεια ή ενίστε υπάρχουν διάσπαρτοι στο υπόστρωμα. Στα επιχρύσματα μπορεί να παρατηρηθούν και κοκκία θείου. Το υλικό για την διάγνωση της νόσου λαμβάνεται από παροχέτευση συριγγίου, βρογχοκυψελιδικό έκτλυμα (BAL), διαβρογχική βιοψία ή αναρρόφηση με βελόνη (Wang Needle Aspiration), brushing και κατευθυνόμενη διαδερμική παρακέντηση. Συνήθως όμως, η διάγνωση τίθεται με βιοψία μετά θωρακοτομή<sup>8-10</sup>.

Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει αντιβιοτικά δραστικά έναντι του μικροοργανισμού όπως πενικιλίνη, χλωραμφαινικόλη, τετρακυλίνες, ερυθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, υπενέμη, στρεπτομυκίνη ή μια κεφαλοσπορίνη. Στις σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί συνδυασμός αντιβιοτικής θεραπείας και χειρουργικής αντιμετώπισης με εξαίρεση νεκρωμένων ιστών και συριγγίων, παροχέτευση εμπυήματος ή αποστήματος και θεραπεία προσβεβλημένου οστού<sup>9</sup>. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η αντιμικροβιακή θεραπεία κατά κανόνα περιλαμβάνει αρχικά ενδοφλέβια χορήγηση για 2 έως 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από *per os* θεραπεία για τουλάχιστον 6 έως 12 μήνες. Η παραδοσιακή όμως αυτή θεώρηση δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη για όλες τις περιπτώσεις θωρακικής ακτινομύκωσης, αλλά θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την έκταση της νόσου και την κλινική και ακτινολογική ανταπόκριση του ασθενούς στην αγωγή<sup>7,10</sup>.

Στην περίπτωσή μας, το ελεύθερο ιστορικό του ασθενούς, πλην του ήπιου σαχχαρώδους διαβήτη, τα ευρήματα των ακτινολογικών εξετάσεων, αλλά και η έλλειψη σημείων και συμπτωμάτων

ύποπτων για άλλη νόσο, έκαναν τη διάγνωση της κακοήθειας σχεδόν βέβαιη. Η απουσία ευρημάτων στη βρογχοσκόπηση καθώς και οι αρνητικές κυτταρολογικές εξετάσεις των βρογχιών εκκρίσεων οδήγησαν στη λήψη υλικού με κατευθυνόμενη διαδερμική παρακέντηση.

## ABSTRACT

**Andrikakos P, Patsi D, Stratopoulos P, Psahoulia H, Panagiotakopoulos Th, Mylona M, Dimopoulos PA.**

**Thoracic actinomycosis simulating lung cancer.**

*Hell Iatr 2006, 72: 246 - 249.*

We report the case of a 64 year old man who was admitted to the hospital for evaluation of a lung mass noted on CT scan. The most likely diagnosis seemed to be lung cancer. The final diagnosis was pulmonary actinomycosis and it was established by the specimens obtained from CT-guided fine needle aspiration. The frequency and the characteristics of the disease, its difficult diagnostic approach and the important contribution of fine needle aspiration are discussed.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ming-Jang Hsieh, Hui-Ping Liu, Jen-Ping Chang, Chau-Hsiung Chang. Thoracic Actinomycosis. *Chest* 1993, 104: 366-70.
2. Tedder M, Wolfe W. Actinomycosis and nocardial infections. *Chest Surgery Clinics of North America* 1993, 3(4): 653-70.
3. Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomycosis. *Eur Respir J* 2003, 21: 545-51.
4. Tastepen A, Ulasan N, Liman S, Demircan S, Uzar A. Thoracic Actinomycosis. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 1998, 14: 578-83.
5. Suratt B, Welsh C. A 48-Year-Old smoker with cough and weight loss. *Chest* 2000, 118: 239-41.
6. Sarodia B, Farver C, Erzurum S, Maurer J. A young man with two large lung masses. *Chest* 1999, 116: 814-8.
7. Jaechol Choi, Won-Jung Koh, Tae Sung Kim, et al. Optimal duration of iv and oral antibiotics in the treatment of thoracic actinomycosis. *Chest* 2005, 128: 2211-7.
8. Bakhtawar I, Schaefer R, Salia N N. Utility of wang needle aspiration in the diagnosis of actinomycosis. *Chest* 2001, 119: 1966-8.
9. Dalhoff K, Wallner S, Finck C, Gatermann S, Wiebmann K. Endobronchial actinomycosis. *Eur Respir J* 1994, 7: 1189-91.
10. Ossorio M, Fields C, Byrd R, Roy T. Thoracic Actinomycosis and Human Immunodeficiency Virus Infection. *South Med J* 1997, 90: 1136-8.

*Αλληλογραφία:*

Π. Ανδρικάκος  
Γηροκομείου 118  
262 26 Πάτρα  
2610-622597

*Corresponding author:*

P. Andrikakos  
Gyrokomiou 118  
262 26 Patra  
Greece

**Νευροχειρουργική: κριτική και πρακτική προσέγγιση**

Φ. Τσιτσόπουλος

Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. / 2005,  
Σελ. 368.

Το βιβλίο του Καθηγητή κ. Φίλιππου Τσιτσόπουλου «Νευροχειρουργική: κριτική και πρακτική προσέγγιση» αποτελεί ολοκληρωμένη εξέλιξη παλαιοτέρων πονημάτων του ιδίου και είναι προϊόν της τριακονταετούς πείρας του από τη σχέση του με τους φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Οι φοιτητές είναι το βασικό αναγνωστικό κοινό, που είχε υπόψη του ο συγγραφέας κατά την εκπόνηση του συγγράμματος.

Η γενική εντύπωση είναι ότι έχει στόχο να καταστίσει εύληπτα και προσιτά τα σύνθετα και πολύπλοκα προβλήματα, που αντιμετωπίζει η σύγχρονη νευροχειρουργική. Δεν αναλίσκεται σε ανάλυση σε βάθος ειδικών θεμάτων για μην ξεφύγει από τον κύριο στόχο.

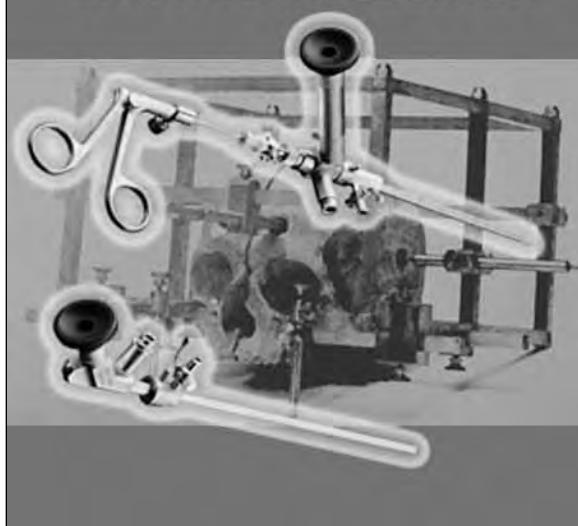
Τα παραπάνω φαίνονται καθαρά από τη διάταξη της ύλης, την αρμολόγηση των κεφαλαίων και την οπτική αισθητική της σελιδοποίησης, με χαρακτηριστική την πλούσια εικονογράφηση και την εκτεταμένη χρήση πινάκων και διαγραμμάτων.

Το αρχικό γενικό μέρος καλύπτει την πρακτική και εφαρμοσμένη φυσιολογία του ΚΝΣ, καθώς και καταστάσεις, που αποτελούν τον κοινό τελικό παρανομαστή πολλών παθολογικών οντοτήτων ποικίλης αιτιολογίας, όπως είναι η ενδοκρανιακή υπέρταση και υπόταση, το εγκεφαλικό οίδημα, ο υδροκέφαλος, η κωματώδης κατάσταση και ο εγκεφαλικός θάνατος. Επίσης γίνεται αναφορά στη σχέση του ΚΝΣ με τα άλλα συστήματα.

Σε ειδικό μέρος αναλύονται διεξοδικά οι πάθησεις του ΚΝΣ, που αποτελούν το αντικείμενο της νευροχειρουργικής ειδικότητας. Οι κακώσεις του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης, τα νεοπλάσματα, οι αγγειακές παθήσεις, οι λοιμώξεις και οι επιπλοκές τους, οι εκφυλιστικές παθήσεις της σπονδυλικής στήλης, καθώς και οι συγγενείς

Φίλιππος Δ. Τσιτσόπουλος

**ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ  
ΚΡΙΤΙΚΗ ΚΑΙ  
ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**



διαμαρτίες. Σε χωριστά κεφάλαια αναπτύσσονται οι χειρουργικές βλάβες των περιφερικών νεύρων, τα νευροχειρουργικά προβλήματα της τρίτης ηλικίας και, πιο διεξοδικά, η λειτουργική νευροχειρουργική με την αντιμετώπιση της επιληψίας, του πόνου, της νόσου του Πάρκινσον και της σπαστικότητας.

Στα υπόλοιπα τμήματα του βιβλίου η αναφορά των εγχειρητικών τεχνικών, της φιλοσοφίας που διέπει την ειδικότητα, των συνθηκών και προοπτικών της στη χώρα μας, καθώς και η παρουσίαση της επείγουσας νευροχειρουργικής και της σχέσης της με το παθολογοανατομικό εργαστήριο παίρνουν ιδιαίτερα προσωπικό χαρακτήρα. Είναι κεφάλαια, που δεν ανευρίσκονται συνήθως σε παρόμοια συγγράμματα και αντικατοπτρίζουν την οπτική γωνιά του συγγραφέα, εκφράζοντας την εμπειρία του από τη μακροχρόνια ενασχόλησή του με το αντικείμενο.

Η βιβλιογραφία είναι συνολική, εμπεριστατωμένη, αλλά όχι εξαντλητική, γιατί απευθύνεται κατεξοχήν σε φοιτητές, αλλά και σε νεαρούς νευρο-

χειρουργούς και ειδικευομένους, που βεβαίως θα πρέπει να επεκταθούν και σε άλλα συγγράμματα.

Διαφωνίες μπορούν να διατυπωθούν αναφορικά με την ελληνική απόδοση ορισμένων αγγλοσαξονικών όρων, όπως και με επιμέρους τακτικές ή προτεινόμενες λύσεις, ιδιαίτερα σε τομείς, στους οποίους δεν υπάρχει ξεκάθαρη οδός αντιμετώπισης, αλλά είναι ήσσονος σημασίας.

Συμπερασματικά, αξίζει κάθε έπαινος στον συγγραφέα, γιατί, παράλληλα με την πλήρη κάλυψη της σύγχρονης νευροχειρουργικής και της στε-

νής σχέσης της με τις τεχνολογικές εξελίξεις, καταφέρνει να ξεφύγει από το τυπικό και ψυχρό σύγγραμμα. Δεν διστάζει να καταθέσει την προσωπική άποψή του, και να προκαλεί έτσι το ενδιαφέρον όχι μόνο των φοιτητών και νέων νευροχειρουργών, αλλά και πεπειραμένων συναδέλφων, εντός και εκτός των στενών ορίων της ειδικότητας.

Κωνσταντίνος Πολυζωΐδης  
Καθηγητής Νευροχειρουργικής ΑΠΘ

Η Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης οργανώνει το

## **22ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο**

στο Ξενοδοχείο Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη  
19 – 21 Απριλίου 2007

Το Συνέδριο περιλαμβάνει Διαλέξεις (Ομιλίες), Στρογγυλά Τραπέζια,  
Workshops, interactive συνεδριάσεις, categorical courses και  
Ελεύθερες Ανακοινώσεις.

Ημερομηνία Υποβολής Περιλήψεων **31 Ιανουαρίου 2007**

Ηλεκτρονική Υποβολή περιλήψεων στην ιστοσελίδα [www.diastasitravel.gr](http://www.diastasitravel.gr)

Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης, Δημοσθένους 4, Θεσσαλονίκη,  
[www.ieth.gr](http://www.ieth.gr), Τηλ.: 2310 277956, Fax: 2310 229751

Διάσταση Travel: K. Καραμανλή 24, 546 39 Θεσσαλονίκη,  
Τηλ.: 2310 889244, 2310 889245, Fax: 2310 889246, e-mail: [diastasi@diastasitravel.gr](mailto:diastasi@diastasitravel.gr)

Η Ιατρική Εταιρεία Αθηνών οργανώνει το

## **33ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

στο Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα  
2 – 5 Μαΐου 2007

Το Συνέδριο περιλαμβάνει Διαλέξεις, Διεταιρικές Συζητήσεις,  
Στρογγυλά Τραπέζια, Συμπόσια, Κλινικά Φροντιστήρια, Σεμινάρια  
και Ελεύθερες Ανακοινώσεις.

Ημερομηνία Υποβολής Περιλήψεων **12 Ιανουαρίου 2007**

Μαιάνδρου 23, 115 28 Αθήνα – [www.mednet.gr](http://www.mednet.gr) – 23, Meandrou str., GR-115 28 Athens, Greece  
Τηλ.: +3 210 7211845 – Fax: +3 210 7215082 – E-mail: [iea@mednet.gr](mailto:iea@mednet.gr)