

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 73 • Τεύχος 4
Οκτώβριος – Δεκέμβριος 2007

Περιεχόμενα

<i>Στρογγυλή τράπεζα</i>	257	Λοιμώξεις και χειρουργική του παχέος εντέρου Εισαγωγή <i>Θ. Γερασιμίδης</i>
	259	Χρήση των αντιβιοτικών στη χειρουργική του παχέος εντέρου <i>A. Καμπαρούδης</i>
	266	Λοιμώξεις και χειρουργική του παχέος εντέρου Μετεγχειρητικές λοιμώξεις <i>Δ. Τσαντήλας</i>
	272	Οξεία εκκολπωματίτιδα <i>Σ. Μεταλλίδης</i>
	277	Ειδικά φλεγμονώδη νοσήματα παχέος εντέρου και η θέση της Χειρουργικής <i>X. Σπυρίδης</i>
<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	290	Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Σύγχρονα δεδομένα <i>X. Λαφάρας, E. Μανδαλά</i>
	299	Η επιδημιολογία του αλκοολισμού στην Ελλάδα <i>Θ.Ι. Δαρδαβέσης</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	310	Η προγνωστική αξία της CRP και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων στην ενδονοσοκομειακή έκβαση του οξείου εμφράγματος του μυοκαρδίου <i>Γ. Γιαννόγλου, A. Μάντζιαρη, B. Διοιλιάν, I. Νούσκας, G. Παρχαρίδης, Γ. Λουρίδας</i>
	321	Διαχρονική μελέτη της επίδρασης της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών της Πτολεμαΐδας <i>Α. Σιχλετίδης, Δ. Χλωρός, A. Τριανταφύλλου, B. Εναγγελλόπουλος, Δ. Σπυράτος, A. Τσιότσιος, Θ. Κωνσταντινίδης, Δ. Πατάκας</i>
	328	Η εκτίμηση των μεταβολών του 15-F_{2t}-ισοπροστανίου στο πλάσμα των χρονίως ουραμικών ασθενών <i>I. Καραμούζης, A. Τσιάντος, M. Καραμούζης, Στ. Ηλιάδης, Γ. Παπαγεωργίου, N. Βαβάτση-Χριστάκη, Δ. Γρέκας</i>
	335	Ανάπτυξη ευμεγέθους όγκου του μαστού μετά από επίδραση της τερατογόνου και φυτοπροστατευτικής ουσίας Cycloheximide στην κύηση επιμύων. Ιστοχημική & ανοσοϊστοχημική μελέτη ταυτοποίησης Α και Β οιστρογονικών υποδοχέων <i>E.-N. Εμμανονήλ-Νικολούση, E. Φράγκου, E. Νικολούσης, M.-E. Μάνθου, Θ. Παπαμήτσου, X. Γούλα, Σ. Μασουρίδου, X. Λικάρτσης, X. Λαζαρίδης, A. Μάνθος</i>
<i>Αλληλογραφία</i>	342	
<i>Ενρετήριο θεμάτων</i>	348	
<i>Ενρετήριο συγγραφέων</i>	350	

Helleniki Iatriki

Volume 73 • No 4
October – December 2007

Contents

<i>Round table</i>	257	Infections and colorectal surgery Introduction <i>Gerasimitis Th.</i>
	259	The use of antibiotics in colorectal surgery <i>Kambaroudis A.</i>
	266	Colorectal surgery and postsurgical infections <i>Tsantilas D.</i>
	272	Acute diverticulitis <i>Metallidis S.</i>
	277	Inflammatory bowel diseases and the surgical view <i>Spyridis Ch.</i>
<i>Brief reviews</i>	290	The renin-angiotensin system (RAS). Modern aspects <i>Lafaras C, Mandala E.</i>
	299	The epidemiology of alcoholism in Greece <i>Dardavessis Th.</i>
<i>Investigative papers</i>	310	The prognostic value of CRP and other laboratory parameters in the inhospital outcome of acute myocardial infarction <i>Giannoglou G, Mantzari A, Dislian V, Nouskas I, Parcharidis G, Louridas G.</i>
	321	Diachronic study of the influence of environmental pollution on children's respiratory health in Ptolemaida, Greece <i>Sichletidis L, Chloros D, Triantafillou A, Evagelopoulos V, Spyros D, Tsitsios A, Konstantinidis T, Patakas D.</i>
	328	Evaluation of the 15-F_{2t}-isoprostane changes in the plasma of chronic uremic patients <i>Karamouzis I, Triantos A, Karamouzis M, Iliadis St, Papageorgiou G, Vavatsi-Christaki N, Grekas D.</i>
	335	Enormous rat breast tumor development after cycloheximide treatment on pregnancy. Histochemical and immunohistochemical A and B estrogenic receptors identification <i>Emmanouil-Nikoloussi E.-N, Frangou H, Nikoloussis E, Manthou M.-E, Papamitsou Th, Goula Ch, Massurides S, Likartsis Ch, Lazaridis Ch, Manthos A.</i>
<i>Coresponding</i>	342	
<i>Subject index</i>	348	
<i>Author index</i>	350	

Λοιμώξεις και χειρουργική του παχέος εντέρου

Συντονιστής: Θ. Γερασιμίδης

- Εισηγητές: **Α. Καμπαρούδης**, Χρήση των αντιβιοτικών στη χειρουργική του παχέος εντέρου
Δ. Τσαντήλας, Μετεγχειρητικές λοιμώξεις
Σ. Μεταλίδης, Εκκολπωματίδα
Χρ. Σπυρίδης, Ειδικά φλεγμονώδη νοσήματα του παχέος εντέρου και η θέση της χειρουργικής

Πραγματοποιήθηκε την 22/6/07 στο πλαίσιο της 8ης Πανελλήνιας Επιστημονικής Συνάντησης του Ελληνικού Κολλεγίου Χειρουργών

Εισαγωγή

Θωμάς Γερασιμίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Η χειρουργική του παχέος εντέρου, όπως γενικά το σύνολο της χειρουργικής, παρουσίασε τεράστια εξέλιξη κατά τα τελευταία πενήντα χρόνια προσφέροντας θεραπευτικές λύσεις σε πληθώρα νοσημάτων, αλλά και συνοδευόμενη από μετεγχειρητικές επιπλοκές μεταξύ των οποίων κυρίως θέση κατέχουν οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Η λοιμώξη του χειρουργικού τραύματος, το μετεγχειρητικό απόστημα και η μετεγχειρητική περιτονίτιδα είντε ως αποτέλεσμα διαφυγής μιας αναστόμωσης ή ενοφθαλμισμού μικροβίων και οι νοσοκομειακές λοιμώξεις με τη μορφή της πνευμονίας ή της ουρολοίμωξης ή της λοιμώξης κεντρικού φλεβικού καθετήρα αυξάνουν τις ημέρες μετεγχειρητικής νοσηλείας τουλάχιστον κατά μια εβδομάδα και το κόστος νοσηλείας κατά 20%, ενώ η σημπτική κατάσταση στην οποία μπορεί να

καταλήξουν αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου, όταν ο ασθενής μεταφερθεί στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Η προεγχειρητική βελτίωση παραγόντων και καταστάσεων που επηρεάζουν θετικά την πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής λοιμώξης, η αυστηρή εφαρμογή των κανόνων αστψίας και αντιστψίας και η βασισμένη σε κανόνες χορήγηση αντιβιοτικών κατά την περιεγχειρητική περίοδο θα ελαττώσουν το συνολικό ποσοστό των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους θα μειώσουν το μέγεθος της νοσηρότητας και θνητότητας που τις συνοδεύουν.

Το θέμα της **χρήσης των αντιβιοτικών στην χειρουργική του παχέος εντέρου** θα αναπτύξει ο κ. Απόστολος Καμπαρούδης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Αριστοτελείου Πανεπιστη-

μίου Θεσσαλονίκης και των **μετεγχειρητικών λοιμώξεων** ο κ. Δημήτριος Τσαντήλας, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής του Αριστοτελείου Πανιστημίου Θεσσαλονίκης.

Όμως υπάρχουν και πρωτογενείς λοιμώξεις του παχέος εντέρου που σε κάποια φάση της εξελιξής τους θα απαιτήσουν χειρουργική παρέμβαση. Η πιο συχνή είναι η **εκκολπωματίτιδα** που αφορά κυρίως άτομα μεγάλης ηλικίας. Τη θέση της χειρουργικής σ' αυτή την κατάσταση θα παρουσιάσει ο κ. Συμέων Μεταλίδης Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης της Α' Παθολογικής Κλινικής

του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Τέλος τα **ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του παχέος εντέρου**, η ελκώδης κολίτιδα και η τυμηατική εντερίτιδα ή νόσος του Crohn, αν και καταστάσεις σχετικά σπανιότερες, ταλαιπωρούν σε μακροχρόνια βάση άτομα της παραγωγικής ηλικίας και αρκετές φορές παρουσιάζουν επιπλοκές που αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Το πού θα παρέμβει ο χειρουργός θα το περιγράψει ο κ. Χαράλαμπος Σπυρίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Χρήση των αντιβιοτικών στη χειρουργική του παχέος εντέρου

Απόστολος Καμπαρούδης

Ε Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις είναι οι συχνότερα απαντώμενες επιπλοκές στους χειρουργικούς αργώστους. Η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος (1-40%), που η συχνότητά της εξαρτάται κυρίως από το είδος της εγχειρησης, η πνευμονική λοίμωξη (10%), και η λοίμωξη των ουροφόρων οδών (5%), αποτελούν τις κυριότερες εξ αυτών, ενώ η σημπτική κατάσταση στην οποία μπορεί να οδηγήσουν, είναι η πλέον συχνή αιτία θανάτου των χειρουργικών ασθενών στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.¹

Η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος, επιπλής και εν τω βάθει, είναι η τρίτη σε σειρά συχνότητας αναφερθείσα νοσοκομειακή λοίμωξη (10% των νοσοκομειακών λοιμώξεων) και αυξάνει τις ημέρες μετεγχειρητικής νοσηλείας κατά μία εβδομάδα και το κόστος νοσηλείας κατά 10-20%.² Στις περισσότερες των περιπτώσεων αρχίζει διεγχειρητικά με επιμόλυνση του χειρουργικού πεδίου από μικροβιακά στελέχη του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα ή των βλεννογόνων του ασθενούς. Πολύ λιγότερες είναι οι εξωγενείς επιμολύνσεις από τη χλωρίδα του δέρματος ή της μύτης των μελών της χειρουργικής ομάδας. Ο κίνδυνος εξέλιξης αυτής της επιμόλυνσης σε λοίμωξη εξαρτάται από το μέγεθος ρύπανσης του χειρουργικού πεδίου. Προκειμένου να γίνει ευκολότερα κατανοητή αλλά και αντιμετωπίσιμη αυτή η κατάσταση το 1964 ο Altemeier et al³ και το National Research Council πρότειναν μία κατάταξη των χειρουργικών επεμβάσεων σε καθαρές, δυνητικά μολυσμένες, μολυσμένες και ρυπαρές, με βάση τον βαθμό επιμόλυνσης του χειρουργικού πεδίου.

Η κατάταξη αυτή έκτοτε θεωρείται και η βάση για την προτεινόμενη περιεγχειρητική χορήση των αντιβιοτικών σε ότι, αφορά το είδος και τη διάρκεια χορήγησης.

Σύμφωνα λοιπόν με την κατάταξη αυτή η εκλεκτική χειρουργική του παχέος εντέρου εντάσσεται στις δυνητικά μολυσμένες εγχειρήσεις, ενώ η επείγουσα χειρουργική στις μολυσμένες και ρυπαρές. Η πρώτη αναφορά στη χορήση αντιμικροβιακής προφύλαξης στις εγχειρήσεις του παχέος εντέρου έγινε από τους Garlock και Saley το 1939⁴ όταν σε σειρά 21 ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική κολεκτομή και χορηγήθηκε από τους στόματος σουλφαταμίδη, διαπίστωσαν μόνο μία λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος. Από το 1940 η από τους στόματος ή παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών υποδεικνύεται ως πολύ κατάλληλος χειρισμός για την προφύλαξη από τη λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος, ενώ από το 1975 και μετά υπάρχουν συμπεράσματα αξιόπιστων μελετών που αποδεικνύουν ότι η περιεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών ελαττώνει στατιστικά σημαντικά τη θνητότητα και τη νοσηρότητα των χειρουργικών επεμβάσεων του παχέος εντέρου.⁵ Μια σημαντική μετα-ανάλυση 26 κλινικών μελετών που εκτιμούσαν τον ρόλο της αντιμικροβιακής προφύλαξης στη χειρουργική του παχέος εντέρου και δημοσιεύθηκαν από το 1965 έως και το 1980 έδειξε ελάττωση της συχνότητας λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος από 36% στο 22% και της θνητότητας από 11,2% σε 4,5%.⁶ Ανάλογες μελέτες παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα με μείωση της συχνότητας λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος από 40%⁷ όπου δεν χρησιμοποιήθηκαν

αντιβιοτικά, στο 11%⁸ όπου χρησιμοποιήθηκε αντιμικροβιακή προφύλαξη. Με τα δεδομένα αυτά οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν είναι ηθικό και δεοντολογικά ορθό να συμπεριλαμβάνονται σε μελλοντικές έρευνες οι μάδες ασθενών που υποβάλλονται σε εγχειρήσεις του παχέος εντέρου, χωρίς αντιμικροβιακή προφύλαξη. Έτσι το 1992 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων (SIS-E) συντάσσει τους πρώτους κανόνες – συστάσεις για τη χοήση των αντιβιοτικών στην περιεγχειρητική περίοδο και καθορίζει τον ορισμό της περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης ως τη βραχείας διάρκειας, όχι μεγαλύτερης των 24 ωρών, χορήγηση αντιβιοτικών στην περιεγχειρητική περίοδο, πριν από τον ενδεχόμενο μικροβιακό ενοφθαλμισμό του χειρουργικού τραύματος, που ως στόχο έχει όχι την αποστείρωση του χειρουργικού πεδίου αλλά την ενίσχυση και διευκόλυνση των ενδογενών αμυντικών μηχανισμών στην καταστολή της ανάπτυξης και δράσης των μικροβίων στο τραύμα και έχει απόλυτη ένδειξη στις δυνητικά μολυσμένες εγχειρήσεις στις οποίες υπάγονται και οι εκλεκτικές εγχειρήσεις του παχέος εντέρου.⁹

Ποια όμως πρέπει να είναι τα χαρακτηριστικά των αντιμικροβιακών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη των εγχειρήσεων του παχέος εντέρου;

Η μικροβιακή χλωρίδα του παχέος εντέρου είναι μικτή με επικράτηση των αναεροβίων (10^9 – 10^{11} μικροοργανισμοί/γραμμάριο κοπράνων) έναντι των αεροβίων στελεχών (10^6 - 10^8 μικροοργανισμοί / γραμμάριο κοπράνων). Από τα ανερόβια μικρόβια τα κυριότερα και τα πλέον παθογόνα είναι τα βακτηριοειδή με κύριο εκπρόσωπο το *Bacteroides Fragilis*, οι *Peptostreptococc* και το *Clostridium*, ενώ από τα αερόβια η *E. Coli*, η *Klebsiella* και το *Enterobacter*. Διάνοιξη του αυλού του παχέος εντέρου οδηγεί σε μόλυνση της περιτοναϊκής κοιλότητας με πάνω από 400 είδη μικροβίων. Όμως οι συνήθως πολυμικροβιακές λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου των εγχειρήσεων του παχέος εντέρου προκαλούνται από συγκεκριμένους αερόβιους [Gram(-) βάκιλλους: *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*] και αναερόβιους μικροοργανισμούς (*Bacteroides Fragilis*). Ως εκ τούτου τα αντιβιοτικά που θα χρησιμοποιηθούν πρέπει να έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι Gram(-) αερόβιων και αναεροβίων στελεχών με ιδιαίτερη προσοχή στην κάλυψη του *Bacteroides Fragilis*¹⁰⁻¹².

Το 1998 οι Song και Glenny⁸ παρουσιάζουν μια συστηματική ανασκόπηση 147 σχετικών κλινικών μελετών που δημοσιεύθηκαν από το 1984 μέχρι το 1995, στην οποία επαναβεβαιώνουν τη θετική επίδραση της περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης στη μείωση της συχνότητας της λοιμωξης του χειρουργικού τραύματος στην εκλεκτική χειρουργική του παχέος εντέρου, αλλά και την ανάγκη επιλογής των κατάλληλων αντιβιοτικών, λέγοντας ότι σχήματα με μόνη τη μετρονιδαζόλη ή τη δοξυκλίνη, ή την πιπερακιλίνη, ή την από του στόματος χορήγηση νεομυκίνης μαζί με ερυθρομυκίνη είναι αναποτελεσματικά. Επίσης συμπεραίνουν ότι η χοήση νέων και ισχυροτέρων αντιβιοτικών δεν βελτιώνει περισσότερο τα αποτελέσματα, κάτι που επιβεβαιώνουν και οι Zanella¹³ και Mosimann¹⁴ σε ανάλογες κλινικές μελέτες τους. Δηλαδή δεν υπάρχουν στοιχεία που να αναγνωρίζουν κάποιο αντιβιοτικό ή σχήμα αντιβιοτικών ως το καλύτερο στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη των εκλεκτικών χειρουργικών επεμβάσεων του παχέος εντέρου. Μέσα από τις αναφερθείσες μελέτες προκύπτει η ιδιαίτερη σημασία της φαρμακοκινητικής των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών και ο χρόνος και η οδός χορήγησής των διότι το καλύτερο αποτέλεσμα προκύπτει όταν τα αντιβιοτικά βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς του χειρουργικού πεδίου και στον ορό κατά τη διάρκεια της εγχειρήσης. Τα αντιβιοτικά λοιπόν που προτείνονται για την περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη της εκλεκτικής χειρουργικής του παχέος εντέρου πρέπει να έχουν:

- Ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα,
 - Υψηλή δραστικότητα έναντι αερόβιων και αναερόβιων μικροβιακών στελεχών,
 - Ελάχιστη τοξικότητα,
 - Μικρή πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών και
 - Ελάχιστο οικονομικό κόστος^{1,2}
- και ως τέτοια προτείνονται σε μονοθεραπεία τα:

Amoxycillin + Clavulanic acid ή

Ampicillin + Sulbactam ή

Ertapenem

ενώ σε συνδυασμό τα:

Κεφαλοσπορίνες β' γενιάς + μετρονιδαζόλη ή

Κεφαλοσπορίνες β' γενιάς + γενταμυκίνη.

Σε ασθενείς με αλλεργία στα β-λακταμικά

αντιβιοτικά προτείνεται η χορήγηση

Clindamycin + Gentamycin^{8,9,13-15}.

Η ενδοφλέβια χορήγηση θεωρείται αυτή που παρέχει τα καλύτερα επίπεδα φαρμάκου σε σύντομο και ελεγχόμενο χρόνο. Μάλιστα αν και από αρκετούς χειρουργούς προτιμάται η από του στόματος χορήγηση των αντιβιοτικών τόσο η American Society of Colon and Rectal Surgeons των USA,^{15,16} όσο και οι Espin – Basay et al.¹⁷ θεωρούν ότι στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη καθολική πρακτική είναι πλέον η ενδοφλέβια οδός χορήγησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων.¹⁸

Τέλος τα αντιβιοτικά που έχουν επιλεγεί για τη χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγούνται αμέσως πριν από την εγχείρηση, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, για να υπάρχουν ικανά επίπεδα στο πλάσμα και στους ιστούς κατά την διάρκεια της εγχείρησης και τις πρώτες 6-12 ώρες μετά το τέλος της. Η χορήγησή τους ώρα ή ώρες πριν από το χειρουργείο ή μετεγχειρητικά ουδεμία επίπτωση έχει στην πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξης του χειρουργικού τραύματος. Ως εκ τούτου μια ενδοφλέβια δόση εφόδου (διπλάσια της κανονικής) κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία είναι αρκετή στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη της εκλεκτικής χειρουργικής του παχέος εντέρου. Αν όμως η διάρκεια της επεμβάσεως ξεπερνά τις 2-3 ώρες ή η απώλεια αίματος ή ορού είναι μεγάλη τότε απαιτείται επανάληψη διεγχειρητικής δόσης από το επιλεγέν αντιβιοτικό.^{1,13,15-17}

Από την ανάλυση μελετών που διερεύνησαν παράγοντες που επηρεάζουν τη συχνότητα λοιμώξης του χειρουργικού τραύματος προέκυψε ότι:

- η μεγάλη ηλικία (>70 ετών),
- ο τύπος και η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης,
- η μετάγγιση αίματος,
- η ανασοκαταστολή,
- η συνύπαρξη συστηματικών νοσημάτων ή καταστάσεων (Σακχαρώδης Διαβήτης, Χρόνια Νεφροκή Ανεπάρκεια, Κακοήθεια, Καταπληξία),
- η γενική κατά ASA score κατάσταση,
- η κακή θρέψη και
- η διάρκεια της προεγχειρητικής νοσηλείας.

Είναι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο λοιμώξης στις εκλεκτικές εγχειρήσεις του παχέος εντέρου.¹⁹⁻²⁵ Σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου επιβάλλεται χορήγηση διεγχειρητικής δόσης, εφόσον η διάρκεια της επέμβασης είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο της ημίσειας ζωής του αντιβιοτικού, αλλά και συνέχιση της

χορήγησης μέχρις ότου καλυφθεί το πρώτο 24ώρο. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι συνέχιση της χορήγησης αντιβιοτικών πέραν των 24 ωρών μειώνει τον κίνδυνο λοιμώξης του χειρουργικού τραύματος, ενώ μπορεί να δράσει θετικά στην εμφάνιση ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών, ενώ σε άτομα με μεγάλο χρόνο προεγχειρητικής νοσηλείας ή ιστορικό πρόσφατης νοσηλείας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η μικροβιακή χλωρίδα του χώρου νοσηλείας.^{13,14}

Η εφαρμογή της λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενης χειρουργικής έχει μεταβάλει τη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπεία πολλών καλοίθων και κακοήθων καταστάσεων του παχέος εντέρου. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 πολλές επεμβάσεις στο παχύ έχουν εκτελεσθεί λαπαροσκοπικά. Τα πλεονεκτήματα αυτής της ελάχιστα επεμβατικής μεθόδου περιλαμβάνουν λιγότερο πόνο, μικρότερη ποσότητα αναλγητικών, μικρότερη περίοδο παραλυτικού ειλεού, ελαττωμένο χρόνο νοσηλείας και καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα. Ακόμη λόγω της μικρότερης τραυματικής βλάβης που προκαλεί σε σχέση με την ανοιχτή χειρουργική, η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού είναι καλύτερη με αποτέλεσμα μικρότερο ποσοστό λοιμώξης. Παρά ταύτα λόγω μη ύπαρξης μεγάλων προοπτικών συγκριτικών μελετών που αφορούν την περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη στην λαπαροσκοπική χειρουργική του παχέος εντέρου, εφαρμόζονται οι ίδιες αρχές με την ανοικτή χειρουργική.²⁶

Η επείγουσα χειρουργική του παχέος εντέρου αφορά στην αντιμετώπιση του αποφρακτικού καρκίνου, των επιπλοκών της εκκολπωματίδας και άλλων ειδικών φλεγμονωδών καταστάσεων, των κακώσεων, ορήξεων και διατρήσεων και των μετεγχειρητικών επιπλοκών προηγηθεισών επεμβάσεων. Ουσιαστικά αποτελεί μεγάλο τμήμα των επιπλοκών ενδοκοιλιακών λοιμώξεων. Η σωστή διαχείριση των αντιβιοτικών στην περιεγχειρητική περίοδο αυτών των καταστάσεων απαιτεί ιδιαίτερη προσέγγιση και γνώση κάθε παράγοντα που μπορεί να επιδράσει δυσμενώς στο τελικό αποτέλεσμα.²⁷⁻³¹

Βασικό στοιχείο είναι η προέλευση του απόμου με μόλυνση ή λοιμώξη της περιτοναϊκής κοιλότητας από βλάβη του παχέος εντέρου, δηλαδή αν ο ασθενής έχεται από το σπίτι του χωρίς πρόσφατη νοσηλεία (ασθενής της κοινότητας), ή ήδη νοσηλεύεται ή πρόκειται για μετεγχειρητική επιπλοκή (νοσοκομειακοί ασθενείς). Στην περίπτωση

των ασθενών της κοινότητας η μόλυνση ή λοίμωξη προκαλείται από μικρόβια της χλωρίδας του παχέος εντέρου του ασθενή και συνήθως είναι πολυμικροβιακή. Στις καλλιέργειες υλικού της περιτοναϊκής κοιλότητας από αυτές τις περιπτώσεις απομονώνονται κυρίως η *E.Coli*, η *Klebsiella spp*, ο *Streptococcus spp*, ο *Proteus spp* και το *Enterobacter* από τα αερόβια και το *Bacteroides Fragilis* από τα αναερόβια στελέχη που έχουν μεγάλη ευαισθησία σ' όλα τα κοινά ευρέως φάσματος αντιβιοτικά. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις προοπτικών μελετών έχουν αναγνωρίσει παράγοντες η παρουσία των οποίων θα πρέπει να επηρεάζει την επιλογή των αντιβιοτικών, γιατί δρουν θετικά στη συχνότητα λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος. Τέτοιοι παράγοντες είναι:

- η μεγάλη ηλικία (>70 έτη),
- η υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη <2 gr/dl),
- τα συστηματικά μεταβολικά νοσήματα,
- η υψηλή βαθμολογία στο APACH II σύστημα αξιολόγησης,
- η πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών (>7 ημέρες τους τελευταίους τρεις μήνες) και
- η πρόσφατη νοσηλεία (τρεις τελευταίοι μήνες).

Στους ασθενείς αυτούς μεγάλο ποσοστό αποτυχίας της αντιμικροβιακής θεραπείας οφείλεται στην μη κάλυψη του εντεροκοίκου ή ανθεκτικών κυρίως κατά Gram⁽⁻⁾ μικροοργανισμών που προήλθαν από πρόσφατη νοσηλεία ή χρήση αντιβιοτικών.²⁸⁻³¹ Στις λοιμώξεις νοσοκομειακής προέλευσης τα συχνότερα υπεύθυνα μικρόβια είναι Gram⁽⁻⁾ βάκυλοι πολλαπλής αντίστασης και κύρια *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia marcescens* και *Acinetobacter*, ενώ σε μετεγχειρητικές λοιμώξεις, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, πλην των ανωτέρω στελεχών συχνά μετέχουν και Gram⁽⁺⁾ κόκκοι και μύκητες. Στις περιπτώσεις αυτές η επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών απαιτεί και πολύ καλή γνώση της μικροβιακής χλωρίδας του νοσοκομείου αλλά και των τμημάτων στα οποία νοσηλεύθηκαν οι ασθενείς καθώς και ο βαθμός μικροβιακής αντοχής.^{28,29,30,31}

Η διάρκεια της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής θεραπείας εξαρτάται από τον βαθμό μόλυνσης της περιτοναϊκής κοιλότητας. Έτσι καταστάσεις όπως, απόφραξη του παχέος εντέρου χωρίς ρήξη, ρήξη ή διάτρηση ή κάκωση που έχει αντιμετωπισθεί μέσα στις πρώτες 12 ώρες, θεω-

ρούνται ότι έχουν προκαλέσει ωραία μόνο της περιτοναϊκής κοιλότητας και η περιεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών δεν συνιστάται να διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες. Σε καταστάσεις εγκατεστημένης περιτονίτιδας όπως, απόφραξη του παχέος εντέρου με ρήξη, ή διάτρηση ή κάκωση του που έχει αντιμετωπισθεί μετά από την πάροδο 12 ωρών, μετεγχειρητική λοίμωξη από διαφυγή αναστόμωσης ή ενδοκοιλιακή συλλογή απαιτείται αντιμικροβιακή αγωγή διαρκείας 5 έως 7 ημερών ή κατ' άλλους μέχρις ύφεσης των κλινικών και εργαστηριακών σημείων της λοίμωξης. Ανεξάρτητα όμως αυτών συνέχιση ή επανεμφάνιση σημείων λοίμωξης μετά από τη χορήγηση αντιβιοτικών για 5-7 ημέρες απαιτεί διερεύνηση του ασθενούς για υποτροπή της λοίμωξης και όχι απλά αλλαγή ή ενίσχυση του παρεχόμενου αντιβιοτικού σχήματος.²⁸⁻³¹

Έτσι σε ασθενείς της κοινότητας χωρίς την παρουσία παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος και υποβάλλονται σε επείγουσα εγχείρηση του παχέος εντέρου συστήνεται η χορήγηση κοινών αντιβιοτικών ευρέως φάσματος δραστικών έναντι αεροβίων και αναεροβίων μικροβίων συμπεριλαμβανούμενου του *Bacteroides Fragilis* και ως τέτοια προτείνονται σε μονοθεραπεία τα:

- Amoxycillin + Clavulanic acid ή
- Ampicillin + Sulbactam ή
- Ertapenem ή
- Ticarcillin + Clavulanic acid
- ενώ σε συνδυασμό τα
- Κεφαλοσπορίνες β' γενιάς + μετρονιδαζόλη ή
- Κεφαλοσπορίνες β' γενιάς + γενταμικίνη.
- Σε ασθενείς με αλλεργία στα β-λακταμικά αντιβιοτικά προτείνεται η χορήγηση
- Clindamycin + Gentamycin ή
- Aztreonam + Clindamycin.²⁷⁻³³

Σε ασθενείς της κοινότητας με την παρουσία παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος και υποβάλλονται σε επείγουσα εγχείρηση του παχέος εντέρου και ανάλογα με τους επιμέρους παράγοντες, συστήνεται η χορήγηση:

- Ertapenem ή
- Ticarcillin + Clavulanic ή
- Piperacillin + Tazobactam ή
- Tygecycline
- ενώ σε συνδυασμό τα:
- Κεφαλοσπορίνες β' ή γ' γενιάς + μετρονιδαζόλη ή

Σιπροφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη και.

Σε ασθενείς με αλλεργία στα β-λακταμικά αντιβιοτικά η χορήγηση

Aztreonam + Clindamycin.²⁷⁻³³

Η χορήγηση αμινογλυκοσιδών ενδέικνυται σε ειδικές περιπτώσεις που συνοδεύονται από σηπτική κατάσταση λόγω της δοσοεξαρτώμενης δράσης των και της υψηλής τοξικότητάς των.^{29-31,34}

Σε ασθενείς με νοσοκομειακής προέλευσης λοιμωξη ή μετεγχειρητική λοιμωξη προτείνεται η χορήγηση:

Ως μονοθεραπεία:

Piperacillin + Tazobactam ή

Imipenem + Silastatin ή

Meropenem ή

Moxifloxacin

Και σε συνδυασμό

Σιπροφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη ή

Κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενιάς + μετρονιδαζόλη ή

Tygecllin+ αντιφευδομοναδικό

Κατά περίπτωση είναι αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση ειδικών αντιβιοτικών δραστικών έναντι Gram⁽⁺⁾ κόκκων και ιδιαίτερα στελεχών MRSA ή MRSE και ως τέτοια προτείνονται:

- η Βανκομυκίμη
- η Λινεξολίδη
- η Τεϊκοπλανίνη και
- η Νταπτομυκίνη

ή έναντι εντεροκόκκων ανθεκτικών στη Βανκομυκίνη (VRE) και ως τέτοια προτείνονται:

- η Λινεξολίδη
- η Τεϊκοπλανίνη και
- η Νταπτομυκίνη²⁸⁻³⁸

Τέλος δεν πρέπει να παραβλέπεται σε ειδικές περιπτώσεις, κυρίως μετεγχειρητικών λοιμώξεων, η ανάγκη προσθήκης αντιμυκητιακού παράγοντα, λόγω της μεγάλης πιθανότητας παρουσίας στελεχών μυκήτων συνήθως της σειράς της Candida Albicans.^{29-32,39}

Παρά την ύπαρξη μεγάλου αριθμού μελετών αλλά και συστάσεων από τις αντίστοιχες επιστημονικές εταιρείες, ως προς την ορθή χορήση των αντιβιοτικών στη χειρουργική του παχέος εντέρου, η κατάχρηση αυτών αλλά και οι αποκλίσεις από τις σχετικές οδηγίες συνεχίζουν να υπάρχουν σε παγκόσμιο επίπεδο. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των ετών 1966-2004, της σχετικής με την αντιμικροβιακή κάλυψη της χειρουργικής του παχέος εντέρου αναφέρεται απόκλιση από τις σχετικές συστάσεις – οδηγίες σε ποσοστό 21-

99%.⁴⁰

Σε ανάλογη μελέτη μας⁴¹ το 76% των χειρουργικών κλινικών απέκλινε από τις σχετικές συστάσεις – οδηγίες σε ό,τι αφορά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης στην εκλεκτική χειρουργική του παχέος εντέρου και το 35% ως προς το είδος των χορηγούμενων αντιβιοτικών. Στην περιεγχειρητική χημειοθεραπεία λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χειρουργική του παχέος εντέρου⁴², το 30% των χειρουργικών κλινικών παρέτεινε τη χορήγηση αντιβιοτικών πέραν των 7 ημερών, ενώ το 65% παρέκλινε των οδηγιών – συστάσεων ως προς το είδος των χορηγούμενων αντιβιοτικών. Οι λόγοι που αναφέρθηκαν ως δικαιολογία αυτών των παρεκκλίσεων δεν διαφέρουν απ' αυτούς που παγκοσμίως αναφέρονται, δηλαδή η άγνοια, η ανασφάλεια και ο φόβος δικαστικής παρέμβασης.

Όμως το πρόβλημα των πολυανθεκτικών στελεχών επιτείνεται και οι εξ αυτών λοιμώξεις αυξάνονται με ταυτόχρονη αδυναμία και απροθυμία παρασκευής νέων αντιβιοτικών ισχυρών έναντι αυτών. Μόνο η σωστή και συνεχής ενημέρωση και εκπαίδευση στη χοήση των αντιβιοτικών, με σύγχρονη εφαρμογή όλων των άλλων μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων και ελάττωσης του βαθμού εμφάνισης πολυανθεκτικών στελεχών, είναι στοιχεία ικανά να βελτιώσουν την υπάρχουσα κατάσταση.

ABSTRACT

Kambaroudis A. The use of antibiotics in colorectal surgery. Hell Iatr 2007, 73: 259-265.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rovera F, Diurni M, Diogini C, et al. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Expert Rev Anti Infect Ther: 2005, 3(5):787-95.
2. Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. Am J Med 1981, 70(1): 51-8.
3. Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA. Manual of control of infection in surgical patients. Second Edition. PA, USA: JB Lippincott Co. 1984.
4. Garlock J, Seley G. The use of sulphonamide in surgery of the colon and rectum; preliminary report. Surgery 1939, 5:787-90.
5. Platella C, Hall C. The prevention of wound infection in patients undergoing colorectal surgery. J Hosp Infect 2001, 49: 233-8.
6. Baum M, Anish D, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H, Fagerstrom RM. A survey of clinical trials of antibiotic

- prophylaxis in colon surgery: Evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981, 305: 795-9.
7. Ludwig K, Carlson M, Condon R. Prophylactic antibiotics in surgery. *Ann Rev Med* 1993, 44: 385-93.
 8. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998, 85: 1232-41.
 9. Pissiotis Ch, Geroulanos St, Leaper D, Nystrom PO. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surgical Infection Society of Europe* 1992
 10. Nichols R, Condon R. Antibiotic preparation of the colon: failure of commonly used regimens. *Surg Clin North Am* 1971, 51: 223-31.
 11. Bentley D, Nichols R, Condon R, Gorbach S. The microflora of the human ileum and intra-abdominal colon: results of direct needle aspiration at surgery and evaluation of technique. *J Lab Clin Med* 1972, 79: 421-6.
 12. Wittman D, Schein M, Condon R. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996, 224: 10-8.
 13. Zanella E, Rulli F. A multicenter randomized trial of prophylaxis with intravenous cefepime + metronidazole or ceftriaxone + metronidazol in colorectal surgery. The 230 Study Group. *J Chemother* 2000, 12: 63-71
 14. Mosimann F, Cornu P, N'Ziya Z. Amoxycillin / clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *J Hosp Infect* 1997, 37: 55-64.
 15. Zmora O, Wexner SD, Hajjar L. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the Members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Am Surg* 2003, 69: 150-4.
 16. Nelson RL, Glenny AM, Song F. A systematic Cochrane review of prophylactic antibiotics in elective colon and rectal surgery. *Proceedings of the American Society of Colon and Rectal Surgeons*. 2005 PA, USA, 167.
 17. Espin-Basany E, Sanchez-Garcia JL, Lopez-Cano M. Prospective randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? *Int J Colorectal Dis* 2005, 20(6): 542-6.
 18. Keithley MRB, Arabi Y, Alexander-Williams J, Youngs D, Burdon DW. Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *The Lancet* 1979, 313: 894-7
 19. Cuthbertson A, McLeish A, Penfold J. A comparison between single dose and double dose intravenous timentin for prophylaxis of wound infection in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*, 1991, 34:151-5.
 20. Martini C. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994, 15: 463-71.
 21. Jensen L, Anderson A, Fristrup S. Comparison of one dose versus three doses of prophylactic antibiotics, and the influence of blood transfusion, on infectious complications in acute and elective surgery. *Br J Surg* 1990, 77: 513-8
 22. Tadros T, Wobbes T, Hendriks TH. Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1992, 215: 276-81.
 23. Kingston RD, Walsh S, Robinson C, Jeacock J, Keeling F. Significant risk factors in elective colorectal surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1995, 77: 369-71.
 24. Platell C, Hall JL, Hall JC. A multivariate analysis of the factors associated with wound infection after colorectal surgery. *Colorect Dis* 1999, 1: 267-71.
 25. Rau HG, Mittelkotter U, Zimmermann A, Lachmann A, Kohler L, Kullmann KH. Perioperative infection prophylaxis and risk factor impact in colon surgery. *Cancer Chemotherapy* 2000, 46: 353-63.
 26. Vanderpool D, Westmoreland MV. Laparoscopically assisted colon surgery. *BUMC Proceeding* 2000, 13: 211-3.
 27. Bohnen JMA, Solomkin JS, Dellinger EP. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg* 1992, 127: 83 -9.
 28. Mazuski JE Sawyer RG, Nathens AB, Dipiro JT. The Surgical Infection Society Guidelines on antimicrobial therapy for intraabdominal infection: An executive Summary. *Surg Infect* 2002, 3: 161-73.
 29. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB. The Surgical Infection Society Guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infection: evidence for recommendations. *Surg Infect* 2002, 3: 175-233.
 30. Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων. Η χοήση των αντιβιοτικών στην χειρουργική. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισάνου ΑΕ 2003.
 31. Solomkin JS, Mazuski JE, Sawyer RG, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *CID* 2003, 37: 997-1005/
 32. Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων. Αντιβιοτικά στον χειρουργικό ασθενή-Οδηγίες, συστάσεις. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις University Studio Press 2006.
 33. Navarro NS, Campos MI, Alvarado R, et al. Ertapenem versus ceftriaxone and metronidazole as treatment for complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005, 3(1): 25-34.
 34. Bailey JA, Virgo KS, DiPiro JT. Aminoglycosides for intra-abdominal infection: Equal to the challenge? *Surg Infect* 2002, 3: 315-35.
 35. Tellado JM, Wilson SE. Empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections: a focus on the carbapenems. *Surg Infect* 2005, 6(3): 329-43.
 36. Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Petrel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2006, 244(2): 204-11.
 37. Betriu C, Gomez M, Palau LM, Sanchez A, Picazo J. Activities of new antimicrobial agents (trovofloxacin, moxifloxacin, sanfetrinem, and quinupristin-dalfopristin) against bacteroides fragilis group: comparison with the activities of 14 other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43(9): 2320-22.
 38. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luth KT. Nosocomial infections due to methicillin-resistant staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance

- ce trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 26(1): 43-9.
39. *Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P.* Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989, 2: 1437-40.
40. *Aoun E, El Hachem S, Abdul-Baki H, et al.* The use and abuse of antibiotics in elective colorectal surgery: The Saga Continues. *Int J Surg* 2005, 3(1): 69-74.
41. *Καμπαρούδης Απ, Παπαδόπουλος Σ, Γερασιμίδης Θ.* Περιεγχειρητική προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών στην γενική χειρουργική. Ελληνική Χειρουργική
42. *Καμπαρούδης Α, Παπαδόπουλος Σ, Γερασιμίδης Θ. Περιεγχειρητική χρήση των αντιβιοτικών στις ενδοκοιλιακές χειρουργικές λοιμώξεις.* Ελλην Ιατρ 2006, 72: 278-81.

Αλληλογραφία:

Α. Καμπαρούδης
Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Αλ. Παπαναστασίου 50
546 39, Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

A. Kambaroudis
E' Surgical Department Aristotle University
Hippokratio Hospital
50, Al. Papanastasiou Str.
546 39 Thessaloniki
Greece

Λοιμώξεις και χειρουργική του παχέος εντέρου Μετεγχειρητικές λοιμώξεις

Δημήτριος Τσαντήλας

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χειρουργικές επεμβάσεις του παχέος εντέρου, αν και θεωρούνται καθαρές από μικροβιακής απόψεως, ενέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μετεγχειρητικής λοιμώξης, τόσο της περιτοναϊκής κοιλότητας, όσο και του χειρουργικού τραύματος.

Δεδομένου δε, ότι οι εγχειρήσεις του παχέος εντέρου αφορούν κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς και θεωρούνται μείζονες επεμβάσεις σχετιζόνται με μεγάλη εμφάνιση χειρουργικών λοιμώξεων.

Οι λοιμώξεις που προέρχονται από τη χειρουργική θεραπεία του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν τη λοιμώξη του χειρουργικού τραύματος, το μετεγχειρητικό απόστημα, τη μετεγχειρητική και τριτογενή περιτονίτιδα και τις νοσοκομειακές λοιμώξεις (πνευμονία, ουρολοιμώξη, και λοιμώξεις από τη χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων¹ (Πίν. 1).

Υπάρχουν πολλές μελέτες¹⁻³ που πραγματεύονται τους παραγόντες που πιθανώς επηρεάζουν την ανάπτυξη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων μετά από επεμβάσεις του παχέος εντέρου και του πρωκτού. Η συζήτηση κυρίως στρέφεται γύρω από τους χειρουργικούς παράγοντες και στον ρόλο των αντιμικροβιακών παραγόντων και της μηχανικής εντερικής προετοιμασίας.

Πίνακας 1. Μετεγχειρητικές λοιμώξεις

1. Λοιμώξη χειρουργικού πεδίου (Λ.Χ.Π.)
2. Μετεγχειρητικό απόστημα
3. Μετεγχειρητική και τριτογενής περιτονίτιδα
4. Νοσοκομειακές λοιμώξεις:
 - Πνευμονία
 - Ουρολοιμώξη
 - Λοιμώξεις από χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο εντερικός φραγμός στο παχύ εντέρο είναι εξαιρετικά ευπαθής και έτσι εξηγείται γιατί η χειρουργική του παχέος εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώξη και σήψη. Το παχύ εντέρο διαθέτει έναν εκλεκτικό φραγμό που επιτρέπει την απορρόφηση θρεπτικών στοιχείων, ενώ ταυτοχρόνως διαθέτει έναν πολυεπίπεδο λειτουργικό φραγμό που βασίζεται τόσο στην συγγενή όσο και στην επίκτητη ανοσία³.

Ο Ιπποκράτης θεωρούσε όλα τα τραύματα του παχέος εντέρου ως θανατηφόρα. Επίσης, ο Ambroise Pare (1510-1590) έλεγε ότι «όταν τα σπλάχνα τραυματίζονται, τότε όλο το σώμα πονά και συσφίγγεται, οι εκκρίσεις εξέρχονται από το τραύμα, ενώ συχνά τα σπλάχνα εξέρχονται με μεγάλη βία»⁴.

Μέχρι το 1900 ο Kronlein⁵ ανακοίνωσε μια μελέτη με 881 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο παχέος εντέρου από διακεκριμένους χειρουργούς όπως ο Kocher, Czerny, Hochenegg και ο von Mickulicz³. Η εγχειρητική θνητότητα ήταν 15% ως το 1930 με τις λοιμώξεις να ευθύνονται για τους μισούς θανάτους⁶. Σήμερα η περιεγχειρητική θνητότητα είναι λιγότερη από 5%.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα ποσοστά των χειρουργικών λοιμώξεων διαφέρουν σε διάφορες μελέτες, και εξαρτώνται από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για να ορίσουν την έννοια της λοιμώξης. Για παραδειγμα σε μια μελέτη με 553 ασθενείς, η συνολική επίπτωση των χειρουργικών λοιμώξεων ήταν 12% αλλά ανήλθε στο 20% για τους ασθενείς άνω των 60 ετών⁷. Σ'

αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 6 εβδομάδες και το ένα τρίτο των λοιμώξεων συνέβησαν αφότου ο ασθενής έλαβε εξιτήριο. Από αυτό φαίνεται η ανακρίβεια στο ποσοστό των χειρουργικών λοιμώξεων που αναφέρονται σε διάφορες μελέτες.

Σε μια άλλη μελέτη⁸ με 618 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή, διαπιστώθηκε ότι οι πιο έμπειροι χειρουργοί σχετίζονται με τα χειρότερα αποτελέσματα, αλλά είναι επίσης αληθές ότι οι πιο έμπειροι χειρουργοί χειρουργούν τους ασθενείς που είναι υψηλότερου κινδύνου.

Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χειρουργικών λοιμώξεων αναφέρονται η ηλικία, η φυσική κατάσταση και η ενδονοσοκομειακή παραμονή του ασθενούς προεγχειρητικά⁹.

Η παρουσία κολοστομίας μάλλον αποτελεί παράγοντα κινδύνου.

Προσφάτως,¹⁰ σε μια προοπτική αναδρομική μελέτη 2481 ασθενών που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή βρέθηκε πως η απώλεια αίματος, η εκτομή του ορθού και η έκθεση σε ανοσοκαταστολή ήταν σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με χειρουργικές λοιμώξεις.

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Την δεκαετία του 1940 είχε εισαχθεί τόσο η εντερική όσο και η παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών, ως προφύλαξη έναντι χειρουργικών λοιμώξεων.¹¹ Έως το 1975 υπήρχαν σημαντικά στοιχεία πως τα αντιβιοτικά μειώνουν σημαντικά τη θνητότητα και τη θνησιμότητα σε επεμβάσεις του παχέος εντέρου.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Έχει αποδειχθεί ότι ο μεθοδικός καθαρισμός του εντέρου για 72 ώρες, επιφέρει μια σημαντική μείωση του αριθμού των κολοβακτηριών. Το υπόλοιπο της μικροβιακής χλωρίδας παραμένει αμετάβλητο. Ωστόσο η προσθήκη αντιμικροβιακών παραγόντων μαζί με τη μηχανική εντερική προετοιμασία, επιφέρει σημαντική μείωση τόσο των αεροβίων όσο και των αναεροβίων του κόλου^{4,12}. Έτσι, διαφυγή εντερικού περιεχομένου σε ασθενή στον οποίο έγινε μηχανική προετοιμασία του εντέρου, με απονοσία από του στόματος αντιβίωσης, παρουσιάζει μια σημαντική αύξηση της πιθανότητας για λοιμωξη.¹³

Υπάρχουν μελέτες¹⁴⁻¹⁹ που δείχνουν μια ση-

μαντική αύξηση της ενδοκοιλιακής σήψης και διαφυγής από την αναστόμωση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προετοιμασία του εντέρου. Αντιθέτως, υπάρχουν και άλλες μελέτες²⁰ που αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές τόσο στη χειρουργική λοιμωξη όσο και στη διαφυγή της αναστόμωσης μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς προετοιμασία του εντέρου.

Σήμερα, πολλοί χειρουργοί συνεχίζουν να χρησιμοποιούν ποικίλα σχήματα εντερικής προετοιμασίας, επειδή ανησυχούν για τη διαφυγή από την αναστόμωση και τις διεγχειρητικές δυσκολίες που συναντούν όταν χειρίζονται ένα έντερο πλήρες περιεχομένου. Αν και ένα καθαρό κόλον μπορεί να μη διαφέρει ως προς την επίπτωση της διαφυγής από την αναστόμωση, εν τούτοις μπορεί να επηρεάσει τις επιπτώσεις από μια διαφυγή της αναστόμωσης.

ΛΟΙΜΩΣΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ (ΛΧΠ)

Ως λοιμωξη χειρουργικού πεδίου εννοούμε τη λοιμωξη που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση και εμφανίζεται πάνω ή κοντά στην εγχειρητική τομή, καθώς και σε όργανα ή χώρους που έχουν γίνει εγχειρητικοί χειρισμοί, σε διάστημα 30 ημερών ή ενός έτους εάν έχει τοποθετηθεί πρόσθεση ή εμφύτευμα.²¹⁻²³

Στους πίνακες 2 & 3 φαίνονται τα κλινικά κριτήρια της ΛΧΠ και οι υποδιαιρέσεις των λοιμώξεων, ενώ στους πίνακες 4 & 5 η επιδημιολογία της ΛΧΠ και τα ποσοστά εμφάνισής της ανάμεσα στο τραύμα.

Οι παράγοντες κινδύνου για ΛΧΠ φαίνονται στους πίνακες 6, 7 & 8, η δε αντιμετώπιση αυτής φαίνεται στους πίνακες 9 & 10.

Στους πίνακες 11-17 αναφέρονται τα ενδοκοι-

Πίνακας 2. Κλινικά κριτήρια Λ.Χ.Π.

- Εκροή πυώδους εκκριμάτος από την χειρουργική τομή
- Θετική καλλιέργεια υγρού από την τομή
- Η διάγνωση του χειρουργού για λοιμωξη
- Χειρουργικό πεδίο που απαιτεί επανεπέμβαση

Πίνακας 3. Είδη Λ.Χ.Π.

- A) Λοιμώξεις χειρουργικής τομής
 - Επιπολής (δέρμα & υποδόριο)
 - Εν τω βάθει (κάτω από την απονεύρωση)
- B) Λοιμώξεις οργάνων / ανατομικών χώρων
Κάθε ανατομική περιοχή που ανοίχθηκε ή έγιναν χειρισμοί

Πίνακας 4. Επιδημιολογία Λ.Χ.Π. σε κοιλιακές επεμβάσεις

• Παχέος εντέρου	4,3-10,5%
• Στομάχου	2,8-10,3%
• Λεπτού εντέρου	3,3- 7,6%
• Ήπατος /παγκρέατος	2,8-10,2%
• Ερευνητικής λαπαροτομίας	1,9-6,9%
• Σκωληκοειδεκτομής	1,3-3,1%

Πίνακας 5. Ποσοστά εμφάνισης Λ.Χ.Π. ανάμεσα στα τραύματα

• Καθαρά	1,3-2,9%
• Ελαφρά μολυσμένα	2,4-7,7%
• Μολυσμένα	6,4-15,2%
• Ρυπαρά	

Πίνακας 6. Παράγοντες κινδύνου για Λ.Χ.Π.

• Χειρουργική τεχνική
• Διάρκεια επέμβασης
• Γενική κατάσταση χειρουργικού ασθενή

Πίνακας 7. Άλλοι παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ασθενή

• Ακραίες ήλικιακές ομάδες (παιδιά-υπερήλικες)
• Σακχαρώδης διαβήτης
• Παχυσαρκία
• Κάπνισμα
• Λήψη κορτικοστεροειδών
• Κακή θρέψη
• Προεγχειρητικοί φορείς Staph. Aureus στη ρινική κοιλότητα
• Παρουσία απομακρυσμένης εστίας λοίμωξης
• Διάρκεια προεγχειρητικής νοσηλείας
• Σοβαρότητα της ασθένειας προεγχειρητικά
• Ανοσοκαταστολή

Πίνακας 8. Άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με το χειρουργικό περιβάλλον

• Προεγχειρητικό ξύρισμα
• Πολλά άτομα στο χειρουργείο
• Υπέρμετρη κάκωση /τραυματισμός ιστών
• Υπέρμετρη χρήση της διαθερμίας
• Χρήση προσθετικών υλικών ή άλλων ξένων σωμάτων
• Μεγάλη διάρκεια επέμβασης
• Μετάγγιση αίματος

Πίνακας 9. Αντιμετώπιση Λ.Χ.Π.

Προληπτικά μέτρα:

• Βράχυνση προεγχειρητικής νοσηλείας
• Αναβολή εκλεκτικών επεμβάσεων, σε παρουσία απομακρυσμένης λοίμωξης
• Σωστή προεγχειρητική ετοιμασία παχέος εντέρου
• Προεγχειρητικό μπάνιο με αντισηπτικά (αμφιλεγόμενο)
• Προεγχειρητικό ξύρισμα αμέσως πριν το χειρουργείο
• Χορήγηση αντιβιοτικών προφυλακτικά
• Σωστή υποδομή του χειρουργείου & τήρηση κανόνων ασηψίας
• Σωστή μετεγχειρητική φροντίδα του χειρουργικού τραύματος

λιακά αποστήματα, η διάγνωση και η αντιμετώπιση αυτών.

Όσο για τις νοσοκομειακές λοιμώξεις, τη συχνότητα αυτών, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση αυτών, αναφέρονται στους πίνακες 18-38.

Πίνακας 10. Θεραπεία Λ.Χ.Π.

• Επαρκής παροχέτευση του πύου με διάνοιξη του τραύματος
• Ριζικός χειρουργικός καθαρισμός ισχαιμικών και νεκρωμένων ιστών
• Χορήγηση αντιβιοτικών αρχικά εμπειρική & μετά βάσει καλλιεργειών
• Υποστήριξη των λειτουργών των οργάνων & των συστημάτων όταν χρειάζεται

Πίνακας 11. Αίτια ενδοπεριτοναϊκών αποστημάτων

• Γενικευμένη πρωτοπαθή λοίμωξη (περιτονίτιδα)
• Ατελώς αντιμετωπισθείσα τοπική ή γενικευμένη λοίμωξη
• Αναστομωτική διαφυγή
• Πτώση της άμυνας του ασθενούς

Πίνακας 12. Η αντιμετώπιση των ενδοπεριτοναϊκών αποστημάτων στηρίζεται:

• Στη διάγνωση της ενδοκοιλιακής σήψης
• Τον εντοπισμό του αποστήματος
• Στην παροχέτευσή του

Πίνακας 13. Διάγνωση ενδοκοιλιακών αποστημάτων με Echo

Αξιοπιστία 95%

Μειονεκτήματα:

• Αδυναμία λήψης αξιόπιστων εικόνων επί παρουσία αέρα
• Ανάγκη συνεχούς & πλήρους επαφής με το δέρμα

Πίνακας 14. Η αξονική τομογραφία με χορήγηση per os & iv σκιαγραφικού

• Αξιοπιστία 95 -98 % - και θεραπευτική
Ραδιοϊσοτοπική μελέτη με γάλλιο – σεσημασμένα λευκά με Indium-111

Πίνακας 15. Διαδερμική παροχέτευση αποστημάτων με echo ή CT (90% των αποστημάτων)

Αντενδείκνυνται σε αποστήματα που εντοπίζονται:

• Στον οπίσθιο υποδιαφραγματικό χώρο
• Στην πύλη του ήπατος
• Μεταξύ των εντερικών ελίκων
• Όταν αφορούν πιθανόν διαπισθείσες εχινοκόκκους κύστεις
• Όταν περιέχουν νεκρωτικό ή νεοπλασματικό υλικό

Πίνακας 16

- Τα πυελικά αποστήματα μπορούν να παροχετευθούν είτε από το ορθό, είτε από το οπίσθιο κολπικό τοίχωμα
- Κίνδυνος ρήξης εντέρου, για αυτό ενδείκνυται η λαπαροτομία

Πίνακας 17. Οπισθοπεριτοναικό απόστημα

- Εξωπεριτοναική προσπέλαση
- Συνήθως εξορμώνται από το πάγκρεας
- Μπορεί να προκληθούν από την εξωπεριτοναική διάτρηση μιας φλεγμαίνουσας σκωληκοειδούς απόφυσης

Πίνακας 18. Νοσοκομειακές λοιμώξεις

Ορισμός:

Λοίμωξη που εμφανίζεται 48-72 ώρες μετά την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο, η οποία δεν προϋπήρχε ούτε βρισκόταν σε στάδιο επώασης της νόσου.

Πίνακας 19. Νοσοκομειακές λοιμώξεις

- Προκαλείται από μικρόβια:
- Του νοσοκομειακού περιβάλλοντος
- Της ενδογενούς χλωρίδας του ασθενούς
- Συχνότητα: 5-10% των νοσηλευόμενων ασθενών

Πίνακας 20. Νοσοκομειακές λοιμώξεις – Παράγοντες που αυξάνουν τη συχνότητά τους

- Αύξηση αριθμού ασθενών με χρόνια νοσήματα
- Εφαρμογή νέων δραστικών & πολύπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων
- Επεμβατική διαγνωστική
- Κακή χρήση αντιβιοτικών

Πίνακας 21. Συχνότερες μετεγχειρητικές νοσοκομειακές λοιμώξεις

• Ουρολοίμωξη	42%
• Λοιμώξη χειρουργικού τραύματος	23,8%
• Πνευμονία	10,5%
• Ενδοαγγειακές λοιμώξεις	15%

Πίνακας 22. Λιγότερο συχνές μετεγχειρητικές νοσοκομειακές λοιμώξεις

- Παραρρινοκολπίτιδα
- Οξεία παρωτίτιδα
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
- Οξεία μη λιθιασική χολοκυστίτιδα
- Λοιμώξεις ΚΝΣ
- Λοιμώξεις ΓΕΣ
- Ενδοκαρδίτιδα
- Οστεομυελίτιδα
- Σηπτική αρθρίτιδα
- Ηπατίτιδα Β & C
- AIDS

Πίνακας 23. Λοιμώξεις κατωτέρων αναπνευστικών οδών

- Συχνότητα πνευμονίας στις ΜΕΘ: 12-16%
- Θυητότητα ασθενών με πνευμονία:
- Χωρίς μικροβιαμία 20%
- Με μικροβιαμία >50%

Πίνακας 24

- Τα πλέον συνήθη μικρόβια που προκαλούν πνευμονία είναι τα Gram αρνητικά & λιγότερο ο *Staphylococcus Aureus* & τα αναερόβια

Πίνακας 25. Διάγνωση νοσοκομειακής πνευμονίας

- Πυρετός
- Λευκοκυττάρωση
- Πνευμονικές διηθήσεις στην Α/α θώρακος
- Πυώδης απόχρεψη
- Ανεύρεση μικροοργανισμών σε καλλιέργειες πτυσέλων & αυξημένου αριθμού πολυμορφοπυρήνων στα πτύελα
- Λίψη καλλιέργειών βρογχικών εκκρίσεων με βρογχοσκόπιο
- Θεραπεία βάσει αντιβιογράμματος

Πίνακας 26. Ουρολοιμώξεις

- Παράγοντες ουρολοίμωξης:
- Λοιμογόνος ικανότητα παθογόνων μικροβίων
- Τάση των μικροβίων να αποικούν στο περίνεο
- Άμυνα οργανισμού
- Μικροβιακή χλωρίδα νοσοκομείου
- Διάρκεια καθετηριασμού
 - βραχεία: κίνδυνος μικροβιουρίας 1-5%
 - μόνιμη: κίνδυνος μικροβιουρίας 10-25%

Πίνακας 27. Ο κίνδυνος μικροβιουρίας αυξάνεται:

- Σε εγκύους
- Σε ηλικιωμένους
- Σε βαρειά ασθενείς
- Σε ασθενείς με ουρολογικές παθήσεις
- Συχνότερα μικροβιακά αίτια: Gram(-) (E. Coli)

Πίνακας 28. Πρόληψη μικροβιουρίας (1)

- Άσηπτη τεχνική καθετηριασμού
- Χρήση διακοπτόμενου καθετηριασμού
- Αποφυγή παλινδρόμησης ούρων από τους ουροσυλλέκτες
- Υγιεινή φροντίδα ουρηθρικού στομίου

Πίνακας 29. Πρόληψη μικροβιουρίας (2)

- Προφυλακτική αντιβίωση μόνο σε υψηλού κινδύνου ασθενείς
- Διάγνωση ουρολοίμωξης με την καλλιέργεια των ούρων
- Θεραπεία ασυμπτωματικής μικροβιουρίας δεν ενδείκνυται
- Αφαίρεση του καθετήρα είναι αρκετή τις περισσότερες φορές
- Θεραπεία ουρολοιμώξεων με βάση τον έλεγχο της ευαισθησίας

Πίνακας 30. Λοιμώξεις από ενδοαγγειακούς καθετήρες

- Αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων λόγω αυξημένης χρήσης καθετήρων
- Καθετηριασμός κεντρικών φλεβών
- Συνηθέστερη πηγή λοιμώξης η μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος στα σημεία εξόδου του καθετήρα
- Συνηθέστερα μικρόβια ο *Staphylococcus aureus* & ο *S. epidermidis*
- Σπανιότερα Gram αρνητικά εντερικά βακτηρίδια & μύκητες μπορούν να επιμολύνουν τον καθετήρα αιματογενώς

Πίνακας 31. Ενδοαγγειακές λοιμώξεις

Τοπικές → Θρομβοφλεβίτιδα

→ κυτταρίτιδα

Γενικευμένες (μικροβιαλμία)

Πίνακας 32

- Συχνότητα απομόνωσης μικροοργανισμών από ενδοφλέβιους καθετήρες 4-58%
- Συχνότητα εμφάνισης μικροβιαλμίας 1-8%

Πίνακας 33. Ο κίνδυνος λοίμωξης αυξάνεται:

- Με τη διάρκεια παραμονής του καθετήρα
- Με τον αριθμό των χειρισμών που γίνονται στον καθετήρα
- Μη τήρηση άσηπτης τεχνικής
- Τοπιθέτηση καθετήρα στο κάτω άκρο
- Χρήση υπέρτονων διαλυμάτων χημική φλεβίτιδα
- Συνύπαρξη συστηματικής λοίμωξης (πνευμονία, ουρολοίμωξη)

Πίνακας 34

- Λοιμώξεις από *S. aureus* απαιτούν αντιμικροβιακή θεραπεία για 2-3 εβδομάδες

Πίνακας 35. Αντιμικροβιακή θεραπεία χειρουργικών λοιμώξεων

- Γίνεται παράλληλα με τη χειρουργική θεραπεία ή την διαδερμική παροχέτευση των αποστημάτων

Πίνακας 36. Σκοπός αντιμικροβιακής θεραπείας

- Ελάτωση συχνότητας σηψαλμίας
- Να εμποδίσει την τοπική επινέμιση υγιών ιστών από μικρόβια
- Αποτροπή σχηματισμού αποστημάτων

Πίνακας 37

- Έγκαιρη έναρξη της θεραπείας ειδικά σε ανοσοκατασταλμένους
- Εμπειρική επιλογή αντιβιοτικών
- Έλεγχος ευαισθησίας μικροβίων
- Ταχεία αναγνώριση των μικροβίων με χρώση κατά Gram δειγμάτων

Πίνακας 38. Η συγκέντρωση των αντιβιοτικών στα διάφορα όργανα, εξαρτάται από:

- Την αιμάτωση των οργάνων
- Την ύπαρξη φραγμών στην διαπερατότητα των αντιβιοτικών
- Την παρουσία πύου ή νεκρωμένων ιστών
- Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Το ποσοστό των μετεγχειρητικών λοιμώξεων μετά από επεμβάσεις στο παχύ έντερο & το ορθό είναι μεγαλύτερο σε σχέση με άλλες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις, & μειώνεται αισθητά με τη χρήση της προφυλακτικής αντιμικροβιακής θεραπείας
2. Η χρήση μηχανικής εντερικής προετοιμασίας δεν φαίνεται να μειώνει την επίπτωση των χειρουργικών λοιμώξεων μετά από επέμβαση στο παχύ έντερο
3. Ο συνδυασμός εντερικής προετοιμασίας & προφυλακτικής χρήσης αντιβιοτικών μπορεί να μη διαφέρει ως προς την επίπτωση της διαφυγής από την αναστομωση, μπορεί όμως να επηρεάσει τις επιπτώσεις από μια διαφυγή της αναστόμωσης
4. Η έγκαιρη διάγνωση της μετεγχειρητικής λοίμωξης & η αντιμετώπιση αυτής, μειώνουν αισθητά το ποσοστό θνητότητας & θνησιμότητας των ασθενών.

ABSTRACT

Tsantilas D. Colorectal surgery and postsurgical infections. Hell Iatr 2007, 73: 266-271.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χαρλαύτης N. Χειρουργικές Λοιμώξεις. Γενική Χειρουργική, Χειρουργικός Τομέας ΑΠΘ, Τόμος Α', Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2001.
2. Platell C, Hall JC. The prevention of wound infection in patients undergoing colorectal surgery. J Hosp Infect 2001, 49: 233-238.
3. Reynolds JV. Gut barrier function in the surgical patient. Br J Surg 1996, 83: 1668-9.
4. Graney MJ, Graney CM. Colorectal Surgery from antiquity to the modern era. Dis Colon Rectum 1980, 23: 432-41.
5. Kronlein RN. Ueber die resultante der operation des mastdarm. Deutsche Gesellch Chir 1900, 20: 23-7.
6. Glenn F, McSherry CK. Carcinoma of the distal large bowel: 32-year review of 1,026 cases. Ann Surg 1966, 163: 838-49.
7. Platell C, Hall JC. The role of wound infection as a clinical indicator after colorectal surgery. J Qual Clin Pract 1997, 17: 203-7.
8. Kingston RD, Walsh S, Robinson CJ, Jeacock J, Keeling F.

- Significant risk factors in elective colorectal surgery. Ann R Coll Surg Engl 1995, 77: 369-71.
9. Platell C, Hall JL, Hall JC. A multivariate analysis of the factors associated with wound infection after colorectal surgery. Colorectal Dis 1999, 1: 267-71.
 10. Rau HG, Mittelkotter U, Zimmermann A, Lachmann A, Kohler L, Kullmann KH. Perioperative infection prophylaxis and risk factor impact in colon surgery. Chemotherapy 2000, 46: 353-63.
 11. Garlock J, Sely G. The use of sulphonamide in surgery of the colon and rectum; preliminary report. Surgery 1939, 5: 787-99.
 12. Schein M, Assalia E, Eldar S, Wittman DH. Is mechanical bowel preparation necessary before primary colonic anastomosis? An experimental study. Dis Colon Rectum 1995, 38: 749-54.
 13. Bornside G, Cohn I. Intestinal antisepsis, stability of fecal flora during mechanical cleansing. Gastroenterology 1969, 57: 569-73.
 14. Brownson P, Jenkins S, Nott D, Ellenbogen S. Mechanical bowel preparation before colorectal surgery: results of a prospective randomized trial. Br J Surg 1992, 79: 461-2.
 15. Burke P, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hyland J. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. Br J Surg 1994, 81: 907-10.
 16. Santos J, Batista J, Sirimarco M, Guiamares A, Levy C. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg 1994, 81: 1673-6.
 17. Fa-Si-Oen P, Roumen R, Buitenhof J, et al. Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized trial in elective open colon surgery. Dis Colon Rectum, 2005, 48(8): 1509-16.
 18. Yabata E, Okabe S, Endo M. A prospective, randomized clinical trial of preoperative bowel preparation for elective colorectal surgery-comparison among oral, systemic, and intraoperative luminal antibacterial preparations. J Med Dent Sci 1997, 44(4): 75-80.
 19. Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? An updated meta-analysis. Colorectal Dis 2005, 7(4): 304-10.
 20. Platell C, Hall JC. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery. Dis Colon Rectum 1998, 41: 875-82.
 21. Ζηδιανάκης Β, Καρατζάς Σ, Κουβέλη Ν, και συν. Εντατική θεραπεία: Λοιμώξεις. Λοιμώξεις . 7ο Θεματικό συνέδριο, Αθήνα 2004.
 22. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. Surg Clin North Am 1980, 60: 27.
 23. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med 1991, 91: 152.

Αλληλογραφία:

Δ. Τσαντήλας
Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Αλ. Παπαναστασίου 50
546 39, Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

D. Tsantilas
E' Surgical Department
Hippokratio Hospital
50, Al. Papanastasiou Str.
546 39 Thessaloniki
Greece

Οξεία εκκολπωματίδα

Συμεών Μεταλλίδης

Τμήμα Λοιμώξεων, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Η πρώτη παθολογοανατομική περιγραφή της χρόνιας εκκολπωματικής νόσου ανήκει αλλασικά στον Curveilhier το 1846. Νωρίτερα δύο μερικές μπορεθεί μια αναφορά από τον Sir Erasmus Wilson το 1840 στο Lancet. Τα εκκολπώματα είναι μικρές προσεκβολές του βλεννογόνου διαμέσου των εντερικών στρωμάτων και των λείων μυικών ινών μέσα από τα ευένδοτα σημεία που δημιουργούνται από την είσοδο των αγγείων του τοιχώματος του παχέος εντέρου. Η εκκολπωμάτωση ορίζεται ως η ύπαρξη εκκολπωμάτων. Φαίνεται να συσχετίζεται κυρίως με δίαιτα φτωχή σε φυτικές ίνες, δυσκοιλιότητα και παχυσαρκία¹. Τα εκκολπώματα μπορούν να βρεθούν παντού στο έντερο, αλλά συνήθως παρατηρούνται στο παχύ έντερο. Το σιγμοειδές, όπου παρατηρούνται οι υψηλότερες ενδοαυλικές πιέσεις, προσβάλλεται συχνότερα. Ανάλογα με την εντόπιση του προσβεβλημένου εκκολπώματος, τα αποστήματα μπορεί να είναι ενδοπεριοναϊκά ή οπισθοπεριοναϊκά. Το σιγμοειδές και το εγκάρσιο κόλον, καθώς και η πρόσθια επιφάνεια του ανιόντος και κατιόντος κόλουν είναι ενδοπεριοναϊκά. Η οπίσθια επιφάνεια του δεξιού και αριστερού κόλουν είναι οπισθοπεριοναϊκά.

Ως εκκολπωματίδα ορίζεται η φλεγμονή ενός ή περισσότερων εκκολπωμάτων. Εντερικό περιεχόμενο ή άπεπτη τροφή μπορεί να βρεθούν μέσα στα εκκολπώματα. Η αριθμητική του αυχένα του εκκολπώματος έχει ως αποτέλεσμα την υπερέκκριση βλέννης και την υπερανάπτυξη μικροβίων. Το λεπτό βλεννογονικό τοίχωμα του εκκολπώματος μπορεί να υποστεί μικροδιάτρηση ή μακροδιάτρηση. Η νόσος είναι συνήθως ήπια όταν το περιοκολικό λίπος και το μεσεντέριο περιορίζουν μια μικρή διάτρηση. Πιο εκτεταμένη νόσος οδηγεί στη δημιουργία αποστήματος και σπανιότερα σε

περιτονίτιδα². Συρίγγια σε παρακείμενα όργανα και το δέρμα μπορεί να αναπτυχθούν ως επιπλοκή των αποστημάτων. Τα πιο συχνά συρίγγια στους άνδρες είναι τα κολοκυντικά, ενώ στις γυναίκες τα πιο συχνά είναι αυτά μεταξύ μήτρας και κόλουν. Υποτροπιάζουσες εκκολπωματίδες μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία ινώδους ιστού, που οδηγεί σε στένωση και απόφραξη του αυλού.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Στις ΗΠΑ η ασυμπτωματική εκκολπωμάτωση είναι συχνή. Η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία από λιγότερο από 5% κάτω από την ηλικία των 40 σε πάνω από 60% στην ηλικία των 85 ετών. Η εκκολπωματίδα είναι πιο συχνή σε αυτούς με μεγάλο αριθμό εκκολπωμάτων. Επίσης είναι συχνότερη στις Δυτικές χώρες, πιθανώς λόγω της διατροφής. Από τους ασθενείς με εκκολπωμάτωση το 15-20% θα παρουσιάσει συμπτώματα εκκολπωματίδας. Αν και θεωρείται νόσος των ηλικιωμένων, ένα 20% των περιπτώσεων θα εμφανιστεί σε ασθενείς κάτω των 50 ετών. Παρόλο που περισσότερο από το 70% των περιπτώσεων εντοπίζονται στο αριστερό κόλον, η νόσος του δεξιού κόλουν είναι πιο συχνή στους ασθενείς ασιατικής καταγωγής.

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ – ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Από τους ασθενείς με εκκολπώματα το 80-85% θα παραμείνει ασυμπτωματικό. Το υπόλοιπο 15-20% θα αναπτύξει συμπτωματική εκκολπωματική νόσο. Από αυτούς τα 3/4 παραπονούνται για κοιλιακό άλγος χωρίς φλεγμονή και το 1/4 θα αναπτύξει εκκολπωματίδα. Από αυτούς που θα αναπτύξουν εκκολπωματίδα το 15-25% θα παρουσιάσει επιπλοκές που θα χρειαστούν χειρουργική παρέμβαση³. Η εκκολπωματίδα μπορεί να είναι πιο σο-

βαρή σε νέους ασθενείς, σε ανοσοκατασταλμένους και σε ασθενείς με συνοδά νοσήματα. Η βαρύτητα στους νέους ασθενείς μπορεί να οφείλεται στην καθυστερημένη διάγνωση. Ένα 20-35% των ασθενών με επεισόδιο εκκολπωματίτιδας που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά θα υποτροπιάσει. Μια μελέτη με 252 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά έδειξε ποσοστό υποτροπής 50% σε 7 χρόνια, αλλά μόνο το 8% χρειάστηκε χειρουργική παρέμβαση. Η θνητότητα ήταν 1%. Η νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και τα ποσοστά υποτροπής βασίζονται σε αναδρομικές μελέτες.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι:

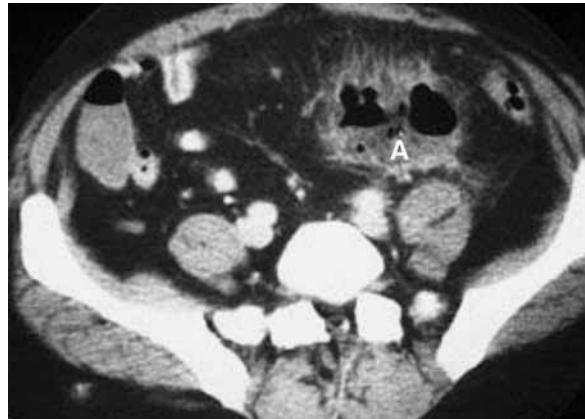
- Κοιλιακό άλγος στο κατώτερο αριστερό τεταρτημόριο (93-100%)
- Πυρετός (57-100%)
- Λευκοκυττάρωση (69-83%).

Συνοδά σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, διάρροια, δυσουρία, δυσκοιλότητα και συχνουρία. Ως αποτέλεσμα συριγγίων μπορεί να εμφανιστούν υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Ο ασθενής με ελεύθερη διάτηση παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα περιτονίτιδας⁴.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η διάγνωση της οξείας εκκολπωματίτιδας τίθεται συνήθως κλινικά. Εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να βοηθήσουν όταν η διάγνωση είναι αμφίβολη. Καμία απεικονιστική εξέταση δεν χρειάζεται όταν η διάγνωση είναι προφανής κλινικά⁵.

- Τα συνήθη εργαστηριακά ευρήματα είναι η λευκοκυττάρωση και η αυξημένη TKE και CRP.
- Η αξονική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής⁶.
 - Είναι χρήσιμη για να καθορίσει το μέγεθος των επιπλοκών σε βαρέως πάσχοντες.
 - Προτιμάται από τις ενδοαυλικές εξετάσεις γιατί η φλεγμονή είναι κατά κύριο λόγο εξωαυλική.
 - Τα κύρια ευρήματα είναι φλεγμονή του περικολικού λίπους, πάχυνση του τοιχώματος, ανεύρεση εκκολπωμάτων, φλεγμονώδων μαζών και αποστημάτων (Εικ. 1).
 - Ο βαριούχος υποκλυσμός πρέπει να αποφεύγε-



Εικ. 1. Αξονική τομογραφία ασθενούς με οξεία εκκολπωματίτιδα και σχηματισμό αποστήματος.

ται κατά την διάρκεια της οξείας φάσης. Σε ήπιες μορφές, όπου η διάγνωση είναι αμφίβολη μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται ένα υδατοδιαλυτό σκιαστικό γιατί η διαρροή βαρίσου στο περιτόναιο θα ήταν καταστροφική.

- Η εικονική κολονοοσκόπηση με αξονικό τομογράφο είναι μια καινούργια τεχνική που στηρίζεται στην καλή προετοιμασία του εντέρου, που συνήθως δεν είναι εφικτή σε αυτούς του ασθενείς.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Έχουν προταθεί αρκετά σχήματα σταδιοποίησης που βασίζονται σε κλινικά ευρήματα, την έκταση σε απεικονιστικές εξετάσεις και την παρουσία επιπλοκών.

Πιθανά, ο πιο απλός τρόπος είναι να ξεχωρίσουμε ανάμεσα στην ασυμπτωματική εκκολπωμάτωση, στην ανεπίπλοκη εκκολπωματίτιδα και στην επιπλεγμένη εκκολπωματίτιδα.

Η κλινική σταδιοποίηση του Hinchey κατευθύνεται κυρίως στην κατάλληλη χειρουργική παρέμβαση όταν η εκκολπωματίτιδα είναι επιπλεγμένη:

- Στάδιο I = Περικολικό ή μεσεντέριο απόστημα
- Στάδιο II = Απόστημα στην πυελική κοιλότητα
- Στάδιο III = Γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα
- Στάδιο IV = Γενικευμένη κοπρανώδης περιτονίτιδα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ανεπίπλοκη εκκολπωματίτιδα

Η βαρύτητα της φλεγμονής καθορίζει τη θεραπεία. Οι ασθενείς μπορεί να θεραπευτούν ως εξωνοσο-

Πίνακας 1. Αντιβιοτική αγωγή σε ασθενείς με εκκολπωματίτιδα

Εξωνοσοκομειακό

Αμοξυκιλίνη /κλαβουλανικό
Τριμεθοπρίμπ/σουλφαμεθοξαζόλη + μετρονιδαζόλη
Κινολόνη + μετρονιδαζόλη

Νοσοκομειακό

Μετρονιδαζόλη μαζί με:

- Αμινογλυκοσίδη ή
- Μονομπακτάμη ή
- Τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνη

Εναλλακτικά

- Ουρεϊδοπενικιλίνες
- Τιγκεκυκλίνη

κομειακοί αν έχουν ελάχιστα συμπτώματα και σημεία φλεγμονής. Συνιστάται υδροική δίαιτα και ευρέως φάσματος αντιβιοτικά όπως σιπροφλοξασίνη μαζί με μετρονιδαζόλη για 7-10 μέρες. Πρέπει να αποφεύγονται τα οπιούχα αναλγητικά, γιατί ελαττώνουν την ενδοαυστηρή πίεση.

Σημεία σημαντικής φλεγμονής υπαγορεύουν νοσοκομειακή νοσηλεία, διακοπή της σίτισης και ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αντιβιοτικών (Πίν. 1). Αν απαιτούνται αναλγητικά η υδροχλωρική μεπεριδίνη είναι το φάρμακο εκλογής⁷.

Βελτίωση στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται στις πρώτες 48-72 ώρες. Καθώς η φλεγμονώδης διεργασία υποχωρεί, πρέπει να ξεκινήσει προοδευτικά η σίτιση και ο ασθενής μπορεί να πάρει εξιτήριο λαμβάνοντας από του στόματος αντιβιοτικά για 7-10 ημέρες. Οι διερευνητικές εξετάσεις πρέπει να γίνονται 4-6 εβδομάδες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Μπορεί να γίνει κολονοσκόπηση ή βαριούχος υποκλυνσμός. Ο βαριούχος υποκλυνσμός μπορεί να καταδείξει την έκταση και την ανατομική κατανομή των εκκολπωμάτων, αλλά δεν μπορεί να αποκλείσει υποκείμενα νοσήματα (Εικ. 2). Η κολονοσκόπηση πρέπει να προτιμάται όταν υπάρχουν αποφρακτικά φαινόμενα και πρέπει να γίνει αποκλεισμός ύπαρξης καρκίνου.

Μετά την αποκατάσταση δεν συνιστάται χειρουργική επέμβαση γιατί μόνο ένα ποσοστό 20-30% θα υποτροπιάσει. Συνιστάται δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες. Αν ο ασθενής υποστεί και δεύτερο επεισόδιο που αντιμετωπίζεται συντηρητικά τότε η χειρουργική παρέμβαση πρέπει να ληφθεί υπόψη. Μετά από ένα δεύτερο επεισόδιο η πιθανότητα υποτροπής ανέρχεται σε 50%. Για αυτό το λόγο συνιστάται εκλεκτική εκτομή 4-6 εβδομάδες μετά το επεισόδιο⁸.

Ασθενείς κάτω των 40-50 ετών που παρουσιά-



Εικ. 2. Βαριούχος υποκλυνσμός ασθενούς με εκκολπωμάτωση παχέος εντέρου.

ζουν οξεία εκκολπωματίτιδα αποτελούν εξαιρεσι. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται πιο επιθετική νόσος. Η αρχική διάγνωση είναι σωστή μόνο στο 50-60% των περιπτώσεων. Οι νεαροί ασθενείς παρουσιάζουν επιπλεγμένη νόσο που απαιτεί χειρουργική παρέμβαση σε ποσοστό 50-75% σε σχέση με το 15-30% που παρατηρείται στους ηλικιωμένους. Στους νέους ασθενείς που παρουσιάσαν οξεία εκκολπωματίτιδα και αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά συνιστάται εκλεκτική εκτομή σε δεύτερο χρόνο^{9,10}.

Παρόλο που υπάρχουν διάφορες χειρουργικές τεχνικές, το μέγεθος της εκτομής πρέπει να είναι ίδιο σε όλες. Ο κύριος παράγοντας για υποτροπή μετά από χειρουργική σιγμοειδεκτομή είναι η αποτυχία εκτομής του πεπαχυμένου μυϊκού τοιχώματος στην ορθοσιγμοειδική αναστόμωση. Η έκταση της αφαίρεσης καθορίζεται από την ύπαρξη ανώμαλου, πεπαχυμένου κόλου. Παρόλο που μπορεί να υπάρχουν εκκολπώματα σε όλη την έκταση του εντέρου, δεν είναι απαραίτητη η αφαίρεση όλου του παχέος εντέρου που περιέχει εκκολπώματα¹¹.

Επιπλεγμένη εκκολπωματίτιδα

Περίπου ένα 15-25% των ασθενών με πρώτο επεισόδιο εκκολπωματίτιδας έχουν επιπλεγμένη νόσο που απαιτεί χειρουργική παρέμβαση¹².

Οι κλασικές ενδείξεις χειρουργικής παρέμβασης είναι:

- Ελεύθερος αέρας στην περιτοναϊκή κοιλότητα με κοπρανώδη περιτονίτιδα
- Πυάδης περιτονίτιδα δευτεροπαθής από ρήξη αποστήματος
- Κοιλιακό ή πυελικό απόστημα (αν δεν μπορεί να γίνει παροχέτευση καθοδηγούμενη από αξονικό τομογράφο)
- Δημιουργία συριγγίου
- Αδυναμία αποκλεισμού καρκίνου
- Εντερική απόφραξη
- Αποτυχία συντηρητικής αγωγής
- Ανοσοκαταστολή
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια.

Μια χειρουργική προσέγγιση σε δύο στάδια είναι η πιο συνήθης χειρουργική τεχνική για την οξεία αντιμετώπιση της οξείας εκκολπωματίδας¹³.

- Σε παρουσία περιτονίτιδας είτε κοπρανώδους είτε πυάδους είτε σε περιπτώσεις εντερικής απόφραξης, το χειρουργείο πρέπει να γίνεται άμεσα.
- Η διαδικασία περιλαμβάνει εκτομή της πάσχουσας περιοχής, κεντρική κολοστομία και συρραφή του περιφερικού κολοβώματος.
- Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η σημπτική εστία αφαιρείται στο πρώτο χειρουργείο.
- Μετά από ικανοποιητικό χρόνο, ώστε να υποχωρήσει πλήρως η φλεγμονή, συνήθως 3-6 μήνες, επιχειρείται το 2^o στάδιο με σύγκλειση της κολοστομίας.

Εγχείρηση σε ένα στάδιο.

- Στην επέμβαση αυτή ενός σταδίου γίνεται η εκτομή της πάσχουσας περιοχής και αναστόμωση του εντέρου.
- Η εγχείρηση αυτή επιχειρείται όταν μπορεί να γίνει προεγχειρητική προετοιμασία του εντέρου και ο ασθενής δεν έχει συνοδά νοσήματα.
- Η επέμβαση συνήθως εφαρμόζεται σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας εκκολπωματίδας όταν έχει υποχωρήσει το οξύ επεισόδιο. Επίσης επιχειρείται σε συρίγγια δευτεροπαθή από εκκολπωματίδα.

Εγχείρηση σε 3 στάδια.

- Σε αυτή την προσέγγιση η αρχική επέμβαση είναι απλά παροχέτευση του αποστήματος και δημιουργία μιας προσωρινής κολοστομίας.
- Η δεύτερη επέμβαση γίνεται 2-8 εβδομάδες αργότερα, όπου αφαιρείται η πάσχουσα περιοχή.
- Μια τρίτη επέμβαση γίνεται τελικά μετά 2-4 εβδομάδες για αναστόμωση του εντέρου.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλη σύντηση για το πιά είναι η πιο κατάλληλη χειρουργική επέμβαση. Όλο και περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν την εκτομή και αναστόμωση σε ένα χρόνο στην επιπλεγμένη εκκολπωματίδα. Σε μια συστηματική μετανάλυση από τον Constantinides et al¹⁴ παρατηρείται ότι η εκτομή και αναστόμωση σε ένα χρόνο φαίνεται να σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας. Πρέπει να γίνει ξεκάθαρο ότι οι μελέτες αυτές αφορούν κέντρα με μεγάλη εξειδίκευση σε αυτού του είδους τις επεμβάσεις. Επίσης πρέπει να γίνει ξεκάθαρο ότι η καλύτερη επέμβαση για τον κάθε ασθενή είναι αυτή στην οποία ο χειρουργός έχει την καλύτερη εμπειρία¹⁴.

ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ

Πρέπει πάντα να το υποπτευόμαστε όταν τα συμπτώματα της οξείας εκκολπωματίδας δεν υποχωρούν στις πρώτες 48-72 ώρες. Η καλύτερη μέθοδος διάγνωσης είναι η αξονική τομογραφία. Σήμερα πρέπει να γίνεται προσπάθεια παροχέτευσης υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου. Όταν το απόστημα παροχετευτεί πρέπει να γίνεται έγχυση ενός υδατοδιαλυτού σκιαστικού για να διαπιστώσουμε την τυχόν ύπαρξη συριγγίου. Πρώιμη εκτομή επιχειρείται 10-14 ημέρες μετά την παροχέτευση της αποστηματικής κοιλότητας. Κατά την διάρκεια της παραπάνω περιόδου διακόπτεται η σίτιση και ο ασθενής λαμβάνει ολική παρεντεροική διατροφή. Αν δεν υπάρχει συρίγγιο και επιλεγεί η χειρουργική αντιμετώπιση σε δεύτερο χρόνο, τότε ξεκινά προοδευτικά η σίτιση. Ο καθετήρας παραμένει στην κοιλότητα για την πιθανότητα υποτροπίας. Αν δεν υπάρχει παροχή από τον καθετήρα τότε αυτός μπορεί να αφαιρεθεί¹⁵.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου, την παρουσία επιπλοκών και τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Οι νεότεροι ασθενείς με οξεία εκκολπωματίδα μπορεί να έχουν πιο σοβαρή μορφή της νόσου, πιθανώς λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης και θεραπείας¹⁶.

ABSTRACT

Metallidis S. Acute diverticulitis. Hell Iatr 2007, 73: 272-276.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. Acute diverticulitis. *N Engl J Med* 1998; 338(21): 1521-6.
2. Pemberton JH, Armstrong DN, Dietzen CD. Diverticulitis. In: Yamada T, Alpers DH, et al, eds. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1995: 1876-88.
3. Isselbacher KJ, Epstein A. Diverticular disease. In: Braunwald E, Longo DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998: 1648-9.
4. Young-Fadok T, Pemberton JH. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute diverticulitis. 2000.
5. Rampton DS. Diverticular colitis: diagnosis and management. *Colorectal Dis* 2001; 3(3): 149-53.
6. Poletti PA, Platon A, Rutschmann O, et al. Acute left colonic diverticulitis: can CT findings be used to predict recurrence?. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(5): 1159-65.
7. Evans JP, Cooper J, Roediger WE. Diverticular colitis - therapeutic and aetiological considerations. *Colorectal Dis* 2002 May; 4(3): 208-212.
8. Schoetz DJ Jr: Uncomplicated diverticulitis. Indications for surgery and surgical management. *Surg Clin North Am* 1993; 73(5): 965-74.
9. Marinella MA, Mustafa M. Acute diverticulitis in patients 40 years of age and younger. *Am J Emerg Med* 2000, 18(2): 140-2.
10. Novak JS, Tobias J, Barkin JS. Nonsurgical management of acute jejunal diverticulitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(10): 1929-31.
11. Broderick-Villa G, Burchette RJ, Collins JC, et al. Hospitalization for acute diverticulitis does not mandate routine elective colectomy. *Arch Surg* 2005; 140(6): 576-81; discussion 581-3.
12. Bahadursingh AM, Virgo KS, Kaminski DL, Longo WE. Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease. *Am J Surg* 2003; 186(6): 696-701.
13. Chapman J, Davies M, Wolff B, et al. Complicated diverticulitis: is it time to rethink the rules?. *Ann Surg* 2005; 242(4): 576-81; discussion 581-3.
14. Constantinides VA, Tekkis PP, Athanasiou T, et al. Primary resection with anastomosis vs. Hartmann's procedure in nonelective surgery for acute colonic diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(7): 966-81.
15. Mueller MH, Glatzle J, Kasparek MS, et al. Long-term outcome of conservative treatment in patients with diverticulitis of the sigmoid colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(6): 649-54.
16. Wu JS, Baker ME. Recognizing and managing acute diverticulitis for the internist. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(7): 620-7.

Αλληλογραφία:

Σ. Μεταλλίδης
Τμήμα Λοιμώξεων
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36, Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

S. Metallidis
Infections Section
A' Medical Department
Aristotle University
AHEPA Hospital
546 36 Thessaloniki
Greece

Ειδικά φλεγμονώδη νοσήματα παχέος εντέρου και η θέση της χειρουργικής

Χαράλαμπος Σπυρίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Η ελκώδης κολίτις και η νόσος του Crohn είναι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΕΝ) που η επίδρασή τους στη ζωή των ασθενών είναι άμεση. Επιπρόσθετα αναγνωρίζεται ότι το 1/5 των ασθενών με κολίτιδα δεν μπορούν να ταξινομηθούν εάν έχουν ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn. Τα ιδιοπαθή ΙΦΕΝ είναι νοσήματα αγνώστου αιτιολογίας με ομοιότητες και διαφορές. Είναι συχνότερα στη Βορειοδυτική Ευρώπη και τις Η.Π.Α όπου η συχνότητα της ελκώδους κολίτιδας υπολογίζεται σε 6/100.000 κατοίκους κατά έτος ενώ της νόσου του Crohn σε 2/100.000 κατοίκους με αυξητικές όμως τάσεις^{1,2}. Συχνότερα εμφανίζονται μεταξύ των ηλικιών 15 έως 25 κυρίως, αλλά και 55 έως 65 ετών. Υπάρχει οικογενής χαρακτήρας χωρίς όμως να έχει αναφερθεί γενετική συσχέτιση. Η ελκώδης κολίτιδα είναι συχνότερη μεταξύ των μη κατνιστών ενώ η νόσος του Crohn φαίνεται να επικρατεί μεταξύ λαμβανόντων ακεταμινοφαίνη και γυναικών λαμβανόντων αντισυλληπτικά από του στόματος³.

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες ενοχοποιούνται η διατροφή, ορισμένα αλλεργικά νοσήματα και παράγοντες της παιδικής ηλικίας όπως το μητρικό γάλα. Στην αιτιολογία φαίνεται ότι συμμετέχουν ψυχολογικοί, λοιμώδεις και ανοσολογικοί παράγοντες. Φαίνεται όμως ότι η αιτιολογία είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και μη φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού¹.

Τρεις μέθοδοι χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της ΙΦΕΝ.

- Α) κολοσκόπηση^{1,2,7}
- Β) βιοψία ορθού
- Γ) απεικόνιση με έγχυση βαρίου

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Είναι μια σχετικά σπάνια φλεγμονώδης πάθηση του παχέος εντέρου, η οποία πρωτοπαθώς εντοπίζεται στο βλεννογόνο και λιγότερο στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του εντέρου. Ο μυϊκός χιτώνας και ο ορογόνος ποτέ δεν προσβάλλεται εκτός από την κατάσταση του τοξικού μεγακόλου. Συνήθως η νόσος αρχίζει από το ορθό και το συγμοειδές για να επεκταθεί στη συνέχεια σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου.

Παθολογική ανατομική

Η πιο συχνή εντόπιση είναι στο ορθό. Σε 50% πάσχει ολόκληρο το κόλον. Το ορθό μπορεί να είναι η μοναδική εντόπιση. Σε 10% πάσχει και ο τελικός ειλεός (παλίνδρομος ειλεῖτις). Μακροσκοπικά ο ορογόνος στα αρχικά στάδια είναι φυσιολογικός γιατί η νόσος αρχικά προσβάλλει τον βλεννογόνο και υποβλεννογόνιο χιτώνα. Σε προχωρημένες καταστάσεις το έντερο στο σύνολό του έχει βραχυνθεί σημαντικά, το μεσεντέριο είναι βραχύ, οιδηματώδες και ελαφρά πεπαχυσμένο. Σπάνια συμμετέχουν και οι μεσεντέριοι αδένες. Το τοίχωμα του εντέρου είναι μέτρια πεπαχυσμένο και σκληρό. Η δημιουργία συριγγίων εκτός από τα περιεδρικά είναι σπάνια. Στη οξύτατη μορφή της νόσου ολόκληρο το εντερικό τοίχωμα είναι αιμορραγικό, εύθρυπτο με πολλαπλές νεκρωτικές περιοχές. Χαρακτηριστική είναι η μακροσκοπική εικόνα του βλεννογόνου ο οποίος εμφανίζει πολλαπλές ανώμαλες γραμμώσεις και επιπόλαιες εξελκώσεις οι οποίες πολλές φορές ενώνονται μεταξύ τους και αφήνουν κατά τόπους νησίδες οιδηματώδους βλεννογόνου που δίνουν την εντύπωση ψευδοπολυπόδων. Ολό-

κληρογενή δε η επιφάνεια του βλεννογόνου καλύπτεται από ρυπαρές βλεννοπυοαιματηρές εκκρίσεις. Μικροσκοπικά η χαρακτηριστική εικόνα είναι τα μικροαποστήματα που σχηματίζονται στη βάση των κρυπτών του Lieberkuhn. Τα αποστήματα αυτά χωρίς να είναι χαρακτηριστικά της νόσου υπάρχουν πάντα και σε πολύ μεγαλύτερο αριθμό⁴. Σε προχωρημένες καταστάσεις ο βλεννογόνος καταστρέφεται σε αρκετή έκταση και αντικαθίσταται από κοκκιώδη ιστό και γι' αυτό είναι ιδιαίτερα εύθρυπτος.

Κλινική εικόνα

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί με τρεις μορφές:

- α. Την οξεία
- β. Την κεραυνοβόλο
- γ. Τη χρόνια.

Στο 1/3 των περιπτώσεων η νόσος εμφανίζεται απότομα. Σε 10% εμφανίζεται με την κεραυνοβόλο μορφή. Η χρόνια μορφή (η συχνότερη, 2/3 των περιπτώσεων) εκδηλώνεται είτε με συνεχή ήπια συμπτώματα είτε με διαστήματα υφέσεων και εξάρσεων. Μια έξαρση μπορεί να εμφανιστεί με συμπτωματολογία κεραυνοβόλου μορφής. Τα συνήθη συμπτώματα είναι διαρροϊκές αιμορραγικές κενώσεις, κολικοειδή άλγη, τεινεσμός, πυρετική κίνηση, ανορεξία, αδυναμία και ευαισθησία στην περιοχή του παχέος. Χαρακτηριστικές είναι η νυχτερινή διάρροια και οι καθαρώς αιμορραγικές επώδυνες κενώσεις.

Τα κολικοειδή άλγη υπάρχουν σχεδόν πάντοτε στα αρχικά στάδια, αργότερα όμως όταν το έντερο γίνεται ουλώδες, πεπαχυμένο και βραχύ, τα άλγη είναι λιγότερο έντονα και δυνατόν να ελλείπουν εντελώς ως προειδοποιητικό σημείο επικείμενης αφόδευσης και έτσι αυξάνει το άγχος των ασθενών. Οι κενώσεις μπορεί να φθάσουν έως 30-40 το 24ωρο, η δε πυρετική κίνηση μέχρι 39-40 C. Δυνατόν τη συμπτωματολογία της νόσου να συνδεύουν⁴:

- α. Άλλοιώσεις του δέρματος όπως οξώδες ερυθηματική ή γαγγραινώδες πυόδερμα
- β. Ιρίτιδα
- γ. Πολυαρθρίτιδα ρευματοειδούς τύπου σε αναλογία 5%.

Εργαστηριακά ευρήματα

Ανάλογα με τη μορφή και το στάδιο της νόσου είναι δυνατόν να έχουμε: αφυδάτωση, υποκαλιαιμία, αναιμία μέχρι και υπολευκωματιναιμία. Στην

ορθοσκόπηση διακρίνουμε τα εξής στάδια:

1. Υπεραιμία και οίδημα
2. Αυξημένη υπεραιμία και κοκκίωση και ο βλεννογόνος αιμορραγεί εύκολα
3. Τα προηγούμενα και πιθανόν να διακρίνονται πολλαπλά μικρά έλκη
4. Βαθέα έλκη με ανώμαλα χειλη, ψευδοπολυποειδής εμφάνιση του βλεννογόνου και δυσκαμψία του εντέρου^{7,8}.

Ακτινολογική εικόνα

Σε ελαφρές ή πρώιμες περιπτώσεις η εμφάνιση είναι φυσιολογική ή διακρίνονται ευρείες πτυχές κατά μήκος του κόλουν. Γενικά η εμφάνιση του βλεννογόνου είναι τραχεία μετά κένωση και συνήθως ελλείπουν οι κολικές κυψέλες. Περαιτέρω είναι δυνατόν να εμφανίζεται στο ημιπλήρες κόλο οδοντωτή παρουσφή. Σε χρόνια στάδια παρατηρείται βράχυνση και δυσκαμψία του κόλουν και τέλεια έλλειψη των κυψελών ή και αδρά στίγματα εκ των ψευδοπολυπόδων^{7,8}.

Επιπλοκές της νόσου – αντιμέτωπιση αυτών^{1,2,4,5,8}

1. Ειλεός και τοξικό μεγάκολο
2. Διάτροηση
3. Αιμορραγία
4. Διανοητική σύγχυση
5. Μονιλίαση και ελκώδης στοματίτιδα
6. Συρίγγια και ευθυϊσχιακά αποστήματα
7. Βλάβη του ήπατος έως και αιρρωση
8. Καρκινοματώδης εξαλλαγή.

Αναλυτικότερα

1. Το τοξικό μεγάκολο είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας αλλά ευτυχώς εμφανίζεται μόνο σε ποσοστό 2-5%. Συνήθως είναι αποτέλεσμα της κεραυνοβόλου μορφής. Η απώλεια του τόνου, της συσπασικότητας και της κινητικότητας του εντέρου αποδίδονται είτε στην καταστροφή των μυϊκών χιτώνων είτε των μυεντερικών πλεγμάτων. Ως προκλητικοί παράγοντες ενοχοποιούνται η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαιμία, η υπολευκωματιναιμία, τα οπιούχα, τα ακετυλοχιλινεργικά και ο βαριούχος υποκλισμός. Τα κορτικοστεροειδή δεν ενέχονται για την εμφάνιση πλήν όμως μπορούν να καλύψουν τα συμπτώματα και μάλιστα της διάτροησης. Την επιπλοκή του τοξικού μεγακόλου θα την υποπτευτούμε σε ένα ασθενή με ενεργό νόσο ο οποίος ξαφνικά παρουσιάζει ελάττωση του αριθμού των κενώσεων χωρίς ανά-

λογη βελτίωση της γενικής του κατάστασης. Ο ασθενής είναι συγχυτικός, τοξικός και εχει πυρετό. Υπάρχει προοδευτική διάταση της κοιλιάς και οι εντερικοί ήχοι είναι χαμηλής έντασης. Η απλή ακτινογραφία κοιλίας δείχνει αεροκολία και μάλιστα στο εγκάρδιο κόλον. Δεδομένου ότι το τοξικό μεγάκολο είναι ανατάξιμη βλάβη, υπάρχει ένδειξη σε μια πρώτη φάση εντατικής συντηρητικής θεραπείας. Η συνεχής παρακολούθηση του ασθενούς επιβάλλεται για τον φόρο επικείμενης διάτρησης. Η συντηρητική θεραπεία συνίσταται στην αποσυμφόρηση του εντέρου, στη χορήγηση αντιβιοτικών, στη διακοπή χορήγησης οποιούχων και αντιχολινεργικών, στη διόρθωση του ισοζυγίου ύδατος και ηλετρολυτών, στις μεταγγίσεις αίματος και πλάσματος και παρεντεροική σίτιση. Οσον αφορά τη χορήση κορτικοστερεοιδών αφήνεται στην κρίση του θεραπόντος ιατρού. Η αποτελεσματικότητα της συντηρητικής θεραπείας θα αξιολογηθεί από τη βελτίωση των υποκειμενικών και αντικειμενικών ευρημάτων. Εάν υπάρχει βελτίωση συνεχίζεται η αγωγή. Εάν εχουμε επιδείνωση της γενικής κατάστασης ή συμβαίνει διάτρηση ή δεν παρατηρείται βελτίωση μετά από μερικές μέρες συντηρητικής θεραπείας, ενδέικνυται η χειρουργική θεραπεία, της οποίας η θνητότητα είναι πολύ υψηλή (>20%) και συνίσταται σε ολική ή υφολική κολεκτομή και ειλεοστομία. Άλλοι χειρουργοί προτιμούν την εκτέλεση ειλεοστομίας και κολοστομίας στη φάση αυτή. Γεγονός είναι ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητική θεραπεία ή αντιμετωπίστηκαν με την τακτική της ειλεοστομίας και κολοστομίας θα πρέπει να υποβληθούν σε οριστική θεραπεία με ολική κολεκτομή και ειλεοστομία.

2. Η οξεία διάτρηση παρατηρείται πιο συχνά με την πρώτη οξεία εισβολή και συνηθέστερα στο σιγμοειδές. Η συμπτωματολογία είναι της γενικευμένης περιτονίτιδας ή της εντετοπισμένης. Η θεραπεία είναι χειρουργική και πολλοί συνιστούν την ολική κολεκτομή επί γενικευμένης νόσου.

3. Η μαζική αιμορραγία αντιμετωπίζεται με αθρόες μεταγγίσεις και πιθανόν με ολική κολεκτομή.

4-6. Διανοητική σύγχυση, μονιλίαση και ελκώδης στοματίτιδα, συρρήγια και ευθυϊσχιακά αποστήματα. Εμφανίζονται σε ποσοστό 10% και μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση νόσου. Πολλές φορές η χειρουργική αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών επιβάλλει τον έλεγχο της πρωτοπαθούς νόσου είτε με συντηρητική αγωγή ή με οιζική εγχείριση.

7. Βλάβη του ήπατος έως και κίρρωση.

8. Ο καρκίνος του κόλου είναι μία όψιμη επι-

πλοκή της χρόνιας ελκώδους κολίτιδας. Εμφανίζεται σε ποσοστό 3% και είναι περίπου 10 φορές συχνότερος από ότι στον γενικό πληθυσμό. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι ο κίνδυνος του καρκίνου είναι πολύ χαμηλός στα πρώτα δέκα χρόνια και αυξάνει κατά 4% κάθε χρόνο στη συνέχεια. Όταν η έναρξη της νόσου γίνεται προ της ηλικίας των 25 ετών ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι διπλάσιος. Σε ασθενείς με κολίτιδα ο μέσος χρόνος εμφάνισης του καρκίνου αναφέρεται ότι είναι το 37^ο έτος, εν αντιθέσει με τους ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του κόλου που είναι το 65^ο έτος. Τα καρκινώματα σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας κατανέμονται πιο ιστότιμα κατά μήκος του εντέρου και έχουν χειρότερη πρόγνωση γιατί είναι συνήθως αδιαφοροποίητα και η πενταετής επιβίωση είναι κάτω του 20%. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου επιβάλλει τη συστηματική παρακολούθηση του ασθενούς με βιοψίες και επί ελαχίστης υποψίας συνιστάται οιζική εγχείρηση⁹.

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από τη νόσο του Crohn, εκκολπωματίτιδα, καρκίνο, αμοιβάδωση και φυματίωση με κατάλληλες βακτηριολογικές, ορολογικές, βιοχημικές, ακτινολογικές ενδοσκοπικές και ιστολογικές εξετάσεις.

Θεραπεία

Το 80% περίπου των ασθενών με μη ειδική κολίτιδα αντιμετωπίζεται συντηρητικά αν και τα χορηγούμενα φάρμακα δεν είναι ειδικά για τη νόσο. Περιλαμβάνει δε διάφορα αντιδιαρροϊκά (κωδεΐνη ή λαύδανο), αντιμικροβιακά, δίαιτα, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και η σίτιση γίνεται παρεντεροκάρως. Σε κολίτιδα περιορισμένη στο ορθό χρησιμοποιούνται υποκλυσμοί πρεδνιζολόνης (20 mg σε 100 ml ύδατος). Σε χρόνιες μορφές με εκτεταμένη μορφή της νόσου χορηγούνται σουλφοναμίδες και ιδιαιτέρως σαλικυλαζοσουλφαπυριδίνη (Azulfidine) 3 g ημερησίως μόνη ή σε συνδυασμό με θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η χρησιμοποίηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν έδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Η ολική παρεντεροική διατροφή μαζί με τα κορτικοστεροειδή δεν πέτυχε μια ασφαλέστερη ύφεση της νόσου. Γεγονός είναι όμως ότι ο ασθενής βοηθείται στο να αντιμετωπίσει πιο άνετα μια επείγουσα κολεκτομή. Σε όλες τις περιπτώσεις επιβάλλεται ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς^{9,2}. Εφόσον μετά πάροδο μιας ή δύο εβδομάδων δεν υπάρχουν σημεία υποχώρησης της νόσου, τίθεται η ένδειξη κολεκτομής. Το ίδιο

ισχύει και αν εμφανιστούν τοξικό μεγάκολο, διατροφη, βαριά αιμορραγία, χρονιότητα της νόσου πληγμελής θρέψη, συργγιο και κίνδυνος εξαλλαγής. Σε ένα 20% των ασθενών με μη ειδική ελκώδη κολίτιδα απαιτείται χειρουργική αντιμετώπιση. Η καλή προετοιμασία του ασθενούς είναι βασικός παράγοντας για την επιτυχία της επέμβασης και για ένα καλό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα^{8,9}.

ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΤΟΥ CROHN (ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ)

Η νόσος του Crohn είναι μια ιδιοπαθής, χρόνια, φλεγμονώδης νόσος χαρακτηριζόμενη από μια συνεχή προσβολή όλων των στρωμάτων του εντερικού τοιχώματος. Περίπου μισοί ασθενείς με νόσο Crohn που έχουν προσβολή λεπτού εντέρου, παρουσιάζουν επίσης προσβολή του παχέος εντέρου. Η νόσος περιεγράφει από τον Crohn ως τελική ειλεύτιδα. Σήμερα είναι γνωστό ότι μπορεί να προσβάλει ολόκληρο το μήκος του πεπτικού σωλήνα^{1-3,9}.

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία με μέσο όρο το 27⁰ έτος.

Παθολογική ανατομική

Η νόσος μπορεί να αφορά ολόκληρο το κόλον κυρίως όμως εντοπίζεται στο δεξιό ήμισυ. Το ορθό συμμετέχει στο 50% των περιπτώσεων και στο ίδιο ποσοστό συμμετέχει και το λεπτό έντερο. Η μακροσκοπική εμφάνιση του κόλου είναι συνήθως χαρακτηριστική για τη νόσο. Ο ορογόνος είναι τραχύς, πεπαχυσμένος, υπεραιμικός και κοκκιωματώδης. Πολύ μικρά γκριζωπά οξίδια μπορεί να φαίνονται στον υπορογόνιο. Η βράχυνση του κόλου είναι μικρή σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα. Ολόκληρο το τοίχωμα είναι πεπαχυμένο και έχει σύσταση σκληροελαστική με αποτέλεσμα τη στένωση του εντερικού αυλού. Μακροσκοπικά ο βλεννογόνος φαίνεται οιδηματώδης και οξώδης λόγω λεμφικού οιδήματος, παραμένει όμως ακέραιος σε ορισμένα σημεία, ενώ σε άλλα εμφανίζει βαθιές επιμήκεις εξελκώσεις που περιγράφονται σαν πέλμα αρκούδας.

Μικροσκοπικά, το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η ανεύρεση των κοκκιωμάτων που μοιάζουν με τα σαρκοειδή κοκκιώματα. Δυστυχώς αυτά ανευρίσκονται μόνο σε ποσοστό 80% και μοιάζουν με αυτά της φυματιώσεως με τη διαφορά όμως ότι δεν εμφανίζουν προειδοποίηση.

Σε ποσοστό 25% ανευρίσκονται και στους επιχώριους λεμφαδένες. Εκτός από τα ανωτέρω,

άλλα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά είναι η φλεγμονώδης αντίδραση σε όλο το πάχος του τοιχώματος και η ινώδης πάχυνση του. Συνοψίζοντας, οι **ιστολογικές αλλοιώσεις της Crohn** κολίτιδας είναι: διατοιχωματική φλεγμονή, λεμφαγγεικτασία, βαθιές γραμμοειδείς εξελκώσεις, εντερικά συρίγγια, καθώς και κοκκιώματα. Τα ανωτέρω ευρήματα διαφοροδιαγνώσκουν τη νόσο Crohn από την ελκώδη κολίτιδα. Η χρόνια φλεγμονώδης διατοιχωματική αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα τη στένωση. Τέλος, τα συρίγγια δυνατό να εμφανιστούν είτε μεταξύ των εντερικών ελίκων είτε μεταξύ ελίκων και πέριξ οργάνων^{1-3,11}.

Κλινική εικόνα – Διάγνωση

Διάρροια και έντονα κοιλιακά άλγη είναι τα πλέον κοινά συμπτώματα από το πεπτικό και εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 80% των ασθενών. Η διάγνωση συχνά καθυστερεί μήνες ή και χρόνια, επειδή η διάρροια είναι συνήθως ήπια. Η σοβαρή διάρροια συνοδευόμενη από χαμηλή πυρετική κίνηση, απώλεια βάρους, ανορεξία και αιματοχεσία παραπτερείται στο 1/3 των ασθενών.

Η Crohn κολίτιδα μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστεί, επειδή τα συμπτώματα είναι μη ειδικά. Καθυστέρηση εφηβείας και εμμηναρχής, ή αποτυχία πρόσληψης βάρους μπορεί να είναι αρχικές εκδηλώσεις. Μπορεί ακόμη να εμφανιστεί αναιμία λόγω απώλειας αίματος από το ορθό, ή και υπολευκωματιναίμια, λόγω απώλειας πρωτεΐνων. Τέλος, οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν στεατόρροια δευτεροπαθώς λόγω δυσαπορρόφησης χολικών αλάτων.

Η διάγνωση όπως και στην ελκώδη κολίτιδα, τίθεται με την κολοσκόπηση, τη βιοψία ορθού, καθώς και την απεικόνιση με τη χοήση βαρίου.

Οι αιματηρές κενώσεις είναι σπάνιες στην κολίτιδα του Crohn. Σε ασθενή με τα πιο πάνω συμπτώματα αν στη σιγμοειδοσκόπηση ο βλεννογόνος φαίνεται φυσιολογικός ή απλά οιδηματώδης και χωρίς αιμορραγία, θα πρέπει σοβαρά να υποπτευθούμε τη νόσο δεδομένου ότι αυτή έχει την τάση να σέβεται το ορθό. Χαρακτηριστική για τη νόσο είναι η παρουσία συριγγίων μεταξύ του πάσχοντος κόλου και άλλων σημείων του εντέρου, του κόλπου, της ουροδόχου κύστης και του δέρματος. Το ποσοστό περιεδρικών συριγγίων στην κολίτιδα του Crohn είναι 40%, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα <10%. Η νόσος υποτροπιάζει και μπορεί να εμφανίζει διακυμάνσεις από πλήρη ηρεμία μέχρι και

την εμφάνιση τοξικού μεγακόλου. Η συχνότητα του τοξικού μεγακόλου όσο και του καρκίνου ως επιπλοκές της νόσου, είναι λιγότερο συχνές από την ελκώδη κολίτιδα. **Συστηματικές επιπλοκές** της νόσου αναφέρονται η αρθρίτιδα, η ραγοειδίτιδα, τα αφθώδη έλκη στον βλεννογόνο του στόματος και των γεννητικών οργάνων και οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. **Στον ακτινολογικό έλεγχο**, παρατηρούνται βράχυνση του εντέρου (όχι σημαντική) και υπάρχει τιμηματική προσβολή με παρεμβολή τιμημάτων φυσιολογικού εντέρου. Στα προσβλημένα τμήματα βρίσκεται μερική εξάλειψη των κολικών κυψελών, το τοίχωμα είναι σχετικά άκαμπτο και ο αυλός στενός. Συριγγώδεις πόροι είναι συχνοί. Η αρχιτεκτονική του βλεννογόνου είναι κατεστραμμένη και δίνει την εικόνα του πλακόστρωτου η οποία εύκολα διακρίνεται από την εικόνα των ψευδοπολυπόδων της ελκώδους κολίτιδας. Εκτός από τον βαριούχο υποκλυσμό συνιστάται και ο έλεγχος του λεπτού εντέρου για την πιθανή εντόπιση της νόσου και σε κεντρικότερα τμήματα του πεπτικού σωλήνα.

Θεραπεία

Δεν διαφέρει η συντηρητική της θεραπεία από τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας εκτός από ορισμένα σημεία. Τα κορτικοστεροειδή δεν είναι τόσο αποτελεσματικά και η χρήση των ανοσοκατασταλτικών είναι πλέον ενδεδειγμένη ιδίως μετεγχειρητικά για την πρόληψη των υποτροπών.

Από χειρουργική σκοπιά ισχύουν τα ακόλουθα:

– Για την νόσο του Crohn δεν υπάρχει οριστική εγχείρηση και η συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα.

– Επίσης το τοξικό μεγάκολο, η μαζική αιμορραγία και η ελεύθερη διάτρηση, επιπλοκές που απαιτούν επειγόντα εγχείρηση, είναι εξαιρετικά σπάνιες. Επίσης χειρουργική επέμβαση για απόφραξη, αποστήματα και συρίγγια δεν είναι συνηθισμένες.

– Η κυριότερη ένδειξη για χειρουργική θεραπεία είναι η χρονιότητα της νόσου που δεν απαντά συντηρητικά με όλα τα επακόλουθα (χρόνια κοιλιακά άλγη και διάρροια, απώλεια βάρους, συχνά περιεδρικά αποστήματα και συρίγγια, υπολευκωματιναίμια και γενικά κακή θρέψη).

– Ως προς την μακροχρόνια έκβαση της κολίτιδας του Crohn μετά τη χειρουργική θεραπεία δεν

είναι τόσο ευνοϊκή όσο στην ελκώδη κολίτιδα. Οι υποτροπές είναι πολύ συχνές και απαιτούνται συμπληρωματικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Το 70% των ασθενών έχουν μια σχετικά ιανυοτοιητική ζωή^{3,4,11}.

Κολίτιδα και κύηση

Η κύηση δεν επηρεάζεται δυσμενώς στο 85% των περιπτώσεων από την παρουσία κολίτιδας. Η φλεγμονώδης όμως νόσος που εμφανίζεται κατά την διάρκεια της κύησης (πρώτο τρίμηνο) είναι βαρύτερης μορφής^{11,3,2}.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Παρά τη φαρμακευτική θεραπεία μεγάλος αριθμός ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου θα χρειαστούν χειρουργική επέμβαση για αντιμετώπιση της κυρίας νόσου ή κάποιας από τις επιπλοκές της. Μια μεγάλη ποικιλία χειρουργικών τεχνικών όπως η δημιουργία στομίας, τιμηματική αφαιρεση λεπτού ή παχέος εντέρου, ολική κολεκτομή, ολική πρωκτοκολεκτομή με ή χωρίς δημιουργία ληκύθου και γαστρονηστιδική αναστόμωση για παράκαμψη νόσου Crohn δωδεκαδακτύλου μπορεί να ενδείκνυνται^{2,3,12}.

Ελκώδης κολίτιδα

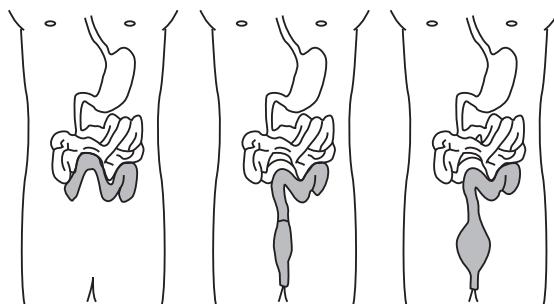
Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να σώσει τη ζωή και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Οι ενδείξεις εφαρμογής χειρουργικής επέμβασης στην ελκώδη κολίτιδα είναι οι εξής: άφθονη αιμορραγία από το ορθό, τοξικό μεγάκολο, διάτρηση, απόφραξη, κακοήθεια και καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης^{12,3} (Εικ. 1, 2).

Υφολική κολεκτομή είναι πολύτιμη σε επείγοντα περιστατικά διότι είναι απλή και ασφαλής θεραπεία σε οξεία προσβολή τοξικής κολίτιδας. Επιτρέπει γρήγορη ανάρρωση με τη δημιουργία στομίας, ο ασθενής είναι σε πλήρη δίαιτα και απαλλάσσεται από την κορτικοθεραπεία. Από την επέμβαση προκύπτει κολόβωμα ορθού το οποίο μπορεί ακόμη να προκαλέσει αιμορραγία και έξοδο βλέννης από το ορθό. Είναι η πιο συχνή – κοινή επέμβαση σε περίπτωση οξείας κολίτιδας.

Υφολική κολεκτομή με ή χωρίς ειλεοορθική αναστόμωση γίνεται όταν:

– Το λεπτό έντερο είναι μικρού μήκους και



Εικ. 1. Υφολική κολεκτομή με ή χωρίς ελεοορθική αναστόμωση.

υπάρχουν δυνητικά δυσκολίες προσέγγισης του πρωκτού και δημιουργίας ληκύθου.

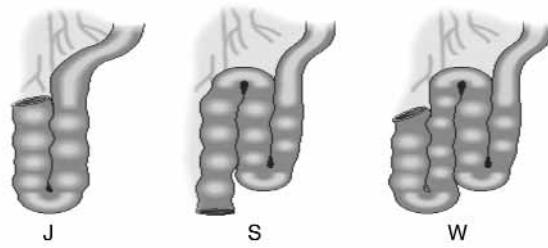
– Σε παχύσαρκους ασθενείς όπου η εκτομή στην πύελο μπορεί να είναι επικίνδυνη και η στομία δεν είναι αποδεκτή από τον ασθενή.

Ελεοορθική αναστόμωση σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο διαφυγής (25%). Ακόμη συσχετίζεται με το οδυνηρό αίσθημα έπειξης προς ούρηση και συχνούρια εάν η νόσος στο ορθό δεν ελέγχεται. Αυτή η επέμβαση σπάνια εκτελείται λόγω του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στο ορθό που διατηρείται, όμως έχει κάποιο ρόλο στους παχύσαρκους ασθενείς^{12,1}.

Ολική πρωκτοκολεκτομή και ειλεοστομία ή εγκρατής ειλεοστομία με λήκυθο κατά Koch: η ολική πρωκτοκολεκτομή περιλαμβάνει αφαίρεση του κόλου και του ορθού με κοιλιοπερινεϊκή προσέγγιση και δημιουργία τελικής ειλεοστομίας. Η εγκρατής ειλεοστομία με λήκυθο κατά Koch αναπτύχθηκε το 1960 και περιλαμβάνε τη δημιουργία ληκύθου με βαλβίδα την οποία ο ασθενής διασωλήνωνε με καθετήρα για να αδειάζει τη λήκυθο σε τακτά διαστήματα. Πρόπτωση του εντέρου, ακράτεια και φλεγμονή της ληκύθου περιορίσαν την χρήση της^{13,2}.

Ειλεοπρωκτική αναστόμωση με τη δημιουργία νεοληκύθου είναι η χειρουργική θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ελκώδη κολίτιδα. Περιλαμβάνει τη δημιουργία νέο-ορθού από το λεπτό έντερο και τη διατήρηση του πρωκτικού σφιγκτήρα που παρέχει έλεγχο και εγκράτεια χωρίς να χρειάζεται να γίνει μόνιμη ειλεοστομία.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι ληκύθων (J, S, W) με χωρητικότητα 200-400 ml (Εικ. 2). Οι λήκυθοι με μεγάλη χωρητικότητα είναι καλύτερες. Η πιο συχνή είναι η J. Η λειτουργία του σφιγκτήρα θα πρέπει να καθοριστεί προεγχειρητικά διότι επηρεάζει τη λειτουργία της ληκύθου^{13,3}.



Εικ. 2. Διάφοροι τύποι ληκύθων.

Ιδιαίτερες σκέψεις για την ειλεοπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία ληκύθου^{1,2,11-13}: Η απόφαση κατά πόσο η λήκυθος θα πρέπει να τίθεται εκτός λειτουργίας τακτικά ως ζουτίνα ή επιλεκτικά είναι δύσκολη. Παραγόντες από τον ασθενή (π.χ. προεγχειρητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή) και τεχνικοί παραγόντες κατά τη διάρκεια της επέμβασης (π.χ. διαφυγή αέρα από τη λήκυθο, ορήξη του κολοβώματος, ατελής εκτομή του βλεννογόνου) συχνά επηρεάζουν την απόφαση. Η δημιουργία στομίας για αποτελεσματική κατάργηση της ληκύθου μπορεί να είναι δύσκολη σε παχύσαρκους ασθενείς. Η στομία μπορεί να προκαλέσει αφυδάτωση και προδιαθέτει στην εμφάνιση εντερικής δυσλειτουργίας, και η σύγκλειση της δεν είναι ακίνδυνη. Οι περισσότερες μονάδες στο Ηνωμένο Βασίλειο θέτουν εκτός λειτουργίας τη λήκυθο εκλεκτικά. Οι συγγραφείς χρησιμοποιούν συσκευή παροχέτευσης της ληκύθου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο εάν δεν καταργήθηκε η λειτουργία της ληκύθου.

Η αφαίρεση του βλεννογόνου του πρωκτού πάνω από την οδοντωτή γραμμή για το σχηματισμό της αναστόμωσης μπορεί να γίνεται επιλεκτικά ή τακτικά ως μέθοδος ζουτίνας. Η εκτομή του βλεννογόνου είναι απαραίτητη εάν υπάρχει στο κόλον καρκίνος ή δυσπλασία. Η αφαίρεση του βλεννογόνου πιθανόν να είναι η καλύτερη μέθοδος επιτυχούς αποτελέσματος εάν υπάρχουν τεχνικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της επέμβασης (π.χ. σχάση του πρωκτικού κολοβώματος).

Η λειτουργία της ληκύθου ποικίλει πολύ ανάμεσα στους ασθενείς. Στις μεγαλύτερες σειρές η συχνότητα κενώσεων κυμαίνεται από 5 με 7 φορές τη μέρα και πιθανό μια φορά τη νύχτα. Η ημερήσια εγκράτεια μπορεί να είναι έως και 80% με περιστασιακά επεισόδια ακράτειας σε 20-25% των ασθενών. Η νυχτερινή εγκράτεια αναφέρεται ότι είναι 50-60% με ποσοστό έως και 50% των ασθενών να αναφέρουν περιστασιακά επεισόδια ακράτειας κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η συχνότητα

των κενώσεων μπορεί να ελαττωθεί με φαρμακευτική αγωγή (π.χ. λοπεραμίδη, κωδεϊνη) και ασθενείς έως και 50% απαιτούν φαρμακευτική αγωγή περιστασιακά. Σύμφωνα με την εμπειρία του συγγραφέα η χρήση αυτής της αγωγής είναι επιλεκτική και εξαρτάται από κοινωνικούς παράγοντες (π.χ. εργασία, άθληση). **Η ειλεο-πρωτική αναστόμωση J-pouch (IPAA, Ileal Pouch-Anal Anastomosis)** έχει γίνει πλέον γνωστή χειρουργική τεχνική για την αντιμετώπιση ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Ο στόχος της χειρουργικής παραδέμβασης είναι η εξάλειψη του εντερικού βλεννογόνου. Αυτός ο θεραπευτικός στόχος, θεωρητικά, μειώνει τον κίνδυνο νεοπλασματικής εξαλλαγής. Μετά την πρώτη περιγραφή της τεχνικής της IPAA διπλής αγκύλης (double-staple IPAA), ο κίνδυνος ανάπτυξης δυσπλασίας του εναπομείνοντος επιθηλίου έχει εκτενώς συζητηθεί. Η ευκολία στη χρήση καθώς και τα ωφέλη από τη βελτιωμένη λειτουργία έχουν κάνει την IPAA διπλής αγκύλης την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη αναστομωτική τεχνική. Η IPAA διπλής αγκύλης προστατεύει την πρωτική μεταβατική ζώνη (Anal Transition Zone, ATZ). Η μεταβατική αυτή ζώνη περιέχει προεξοχές καλυπτόμενες από πρωτικό και μεταβατικό επιθήλιο.

Έτσι, συγκρίνοντας τις τεχνικές της εκτομής βλεννογόνου και της double-staple IPAA, διαπιστώνουμε πως, ευκολία στην εφαρμογή, προστασία της ATZ, βελτιωμένη λειτουργία παρατηρούνται στη δεύτερη τεχνική. Ωστόσο μετά από 10 έτη εφαρμογής της IPAA διπλής αγκύλης, η επίπτωση της δυσπλασίας της ATZ βρέθηκε περίπου 10% των ασθενών. Σοβαρές επιπλοκές (π.χ. δερματικά συρίγγια της λήκυθου, κολπικά συρίγγια) επηρεάζουν 2-3% των ασθενών. Απόφραξη του λεπτού εντέρου είναι συχνή επιπλοκή, με ποσοστό 4% να απαιτεί επέμβαση πριν γίνει σύγκλειση της στομίας, και 6% μετά. Σε 2-4% των ασθενών μπορεί να υπάρχει διαφυγή από το σημείο σύγκλεισης της στομίας. Διαφυγές από τη λήκυθο οδηγούν τελικά σε αποτυχία της λήκυθου σε ποσοστό 25%. Οι διαφυγές εμπλέκονται στην ανάπτυξη των κολπικών συριγγίων, μια επιπλοκή που μπορεί να αντιμετωπίστει χειρουργικά μόνο στο 60% των γυναικών. Σε ποσοστό 30-40% των ασθενών με ειλεοπρωτική λήκυθο αναπτύσσουν φλεγμονή της λήκυθου. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν 1 ή 2 επισόδια, αλλά 10% των ασθενών θα έχουν υποτροπιάζοντα επισόδια. Απλή προσβολή χαρακτηρίζεται από πυρετό, διάρροια, πιθανή πρόσμιξη αίματος και κάποιου βαθμού αρθροπάθεια. Τα πε-

ρισσότερα επεισόδια απαντούν σε χορήγηση μετρονιδαζόλης ή σιπροφλοξασίνης. Επαναλαμβάνομενα επεισόδια μπορεί να απαιτούν μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικών.

Probiotics (π.χ. acidophilus) που συνδυάζουν διάφορους οργανισμούς για να επαναφέρουν φυσιολογικό περιβάλλον μέσα στη λήκυθο, μετά τη επιτυχία τους σε κλινικές μελέτες, φαίνεται ότι συμβάλλουν στην ελάττωση και διατήρηση σε ύφεση της φλεγμονής σε ποσοστά συγκρίσιμα με τα αντιβιοτικά. Τα κορτικοστεροειδή έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με βάση τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες τους.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου στη λήκυθο και δυσπλασία σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονή. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι πολύ μικρός.

Ο ρόλος της προσωρινής ειλεοστομίας εκτροπής^{2,15} (*temporary diverting ileostomy*)

Μεταξύ των χειρουργών με τη μεγαλύτερη εμπειρία στις IPAA, η διαδικασία επιλογής είναι να κατασκευάσουν μια προσωρινή ειλεοστομία ώστε να διοχετευθεί το περιεχόμενο του εντέρου. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν πως η επέμβαση ενός σταδίου εμφανίζει μεγαλύτερη νοσηρότητα απ' ότι μια επέμβαση δύο σταδίων.

Φαίνεται προφανές πως, εξαλείφοντας μια προσωρινή στομία, μειώνονται οι μηχανικές και οι λειτουργικές επιπλοκές που σχετίζονται με την ειλεοστομία. Μετά την σύγκλειση της στομίας, η εντερική απόφραξη εμφανίστηκε σε ποσοστό 15%, περιτονίτιδα σε ποσοστό 7% και λοιμωξη του τραύματος σε ποσοστό 2%. Αν και οι εντερικές αποφράξεις τις περισσότερες φορές απαιτείται χειρουργική αντιμετώπιση. Επιπλοκές που οδηγούν σε αφυδάτωση εμφανίζονται στο 20% των περιπτώσεων.

O Grabler και οι συνεργάτες του σύγκριναν 23 ασθενείς με IPAA και ειλεοστομία αγκύλης (loop ileostomy) με 22 ασθενείς χωρίς ειλεοστομία αγκύλης. Η τεχνική διπλής αγκύλης (double-stapled) εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς, εκ των οποίων κανένας δεν χρησιμοποιούσε στεροειδή. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις μετεγχειρητικές επιπλοκές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.

Τέλος ο Williamson και οι συνεργάτες του, μετά από έρευνες συμπέραναν πως η επέμβαση

ενός σταδίου χωρίς ειλεοστομία εκτροπής εμφανίζει αυξημένη μετεγχειρητική θνητότητα. Η εμφάνιση σήψης, επίσης μπορεί να αποβεί μοιραία για τη ζωή του ασθενούς. Έτσι λοιπόν, σύμφωνα με τα παραπάνω, συμπεραίνουμε πως η ειλεοστομία εκτροπής παραμένει ένα σημαντικότατο και ζωτικό κομμάτι της IPAA.

Χειρουργική ανακατασκευής θυλάκου (Revisional pouch surgery)

Η τεχνική IPAA αποτυγχάνει σε περίπου 8% των ασθενών και μερικοί από αυτούς είναι υποψήφιοι για την επέμβαση μαρσιποποίησης (pouch revision). Βρέθηκε πως τα 2/3 των ασθενών που υπόκεινται σε μια τέτοια επέμβαση έχουν πολύ καλά κλινικά ωφέλη. Όταν η πυελική φλεγμονή ήταν η αιτία αποτυχίας της μαρσιποποίησης, τα μακροχρόνια ωφέλη ήταν λιγότερα σαφώς. Πάντως με τη συσσωρευόμενη εμπειρία, η επιβίωση έχει αυξηθεί από το 50% στο 90% (!!)

Η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης^{15,1,2} εξαρτάται από τον τρόπο εμφάνισης (επείγον περιστατικό, τοξικό μεγάλο ή αιμορραγία, χρόνιο) και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και τη νόσο. Σε περίπτωση επείγοντος περιστατικού, η υφολική κολεκτομή έχει το πλεονέκτημα της μη δημιουργίας ενδοκοιλιακής αναστόμωσης και γρήγορης ανάρρωσης. Κατά την επέμβαση οι χειρουργοί αφήνουν μακρύ κολόβωμα ορθού και δεν διατέμνουν το κατώτερο τμήμα μεσεντερίου για να διατηρήσουν την ανατομία της πυέλου και να μειώσουν τον κίνδυνο επακόλουθης καταστροφής στα πυελικά νεύρα (η επίπτωση της οποίας είναι 5% συγκρινόμενη με 25% εάν κατά την πρώτη επέμβαση χαθεί η ανατομία της περιοχής). Επίσης τα ποσοστά σήψης είναι 3 φορές μεγαλύτερα εάν η διατομή του ορθού γίνει χαμηλότερα. Εξωτερίκευση του ορθοσιγμοειδικού κολοβώματος στο κατώτερο άκρο του τραύματος και η χρήση ορθικού καθετήρα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση της πυελικής σήψης. Τα μειονεκτήματα της στρατηγικής αυτής είναι η ανάγκη επιπλέον στομίας και η δεύτερη επέμβαση (που μπορεί να επιπλέκεται λόγω ανάπτυξης συμφύσεων).

Εναλλακτικά μπορεί να γίνει ολική κολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση και δημιουργία νεοθυλάκου και ειλεοστομία. Αυτό έχει το πλεονέκτημα ότι πρόκειται για μία μόνο επέμβαση και μπορεί να γίνει σύγκλειση της στομίας σε 6 βδομά-

δες. Παρόλον αυτά, δεν είναι ιδανική μια μείζονα επέμβαση όταν ο ασθενής είναι πολύ άρρωστος και υπό υψηλές δόσεις κορτοκοστεροειδών.

Ελκώδης κολίτιδα και καρκίνωμα^{5,14,15}

Η ανάπτυξη καρκινώματος στο κόλον ασθενών με ελκώδη κολίτιδα σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου. Στα 10 χρόνια νόσου η επίπτωση του καρκινώματος είναι 0%, 5% στα 20 χρόνια και 10% στα 25 χρόνια. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδοσκοπικό έλεγχο 10 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου για ανίχνευση των ασθενών με δυσπλασία και να προτείνεται η αφαίρεση του κόλου (παρόλο που υπάρχουν ορισμένες ενδεξεις ότι αυτό εμποδίζει την ανάπτυξη καρκίνου). Ο συγγραφέας σε χαμηλού βαθμού δυσπλασία προτείνει προφυλακτική κολεκτομή με ανακατασκευή εάν η λειτουργία του σφιγκτήρα είναι ικανοποιητική. Υψηλού βαθμού δυσπλασία έχει συσχετιστεί με επίπτωση 50% καρκινώματος. Η επίπτωση του καρκινώματος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαργείτιδα αυξάνεται ακόμη περισσότερο σε σύγκριση με αυτούς που δεν έχουν χολαργείτιδα.

Νόσος Crohn

Εμφάνιση: Οι ασθενείς με νόσο Crohn μπορεί να εμφανιστούν είτε προγραμματισμένα-προαιρετικά (electively) είτε ως επείγον περιστατικό. Η εμφάνιση εξαρτάται από τη θέση εντόπισης της νόσου.

Επείγον περιστατικό απαντάται σε λιγότερο από 5% των ασθενών. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιαστεί με πόνο και ευαισθησία στη δεξιά λαγόνια χώρα που συχνά προηγείται ή σχετίζεται με ιστορικό διάρροιας είτε ως διάτρηση του εντέρου και περιτονίτιδα.

Προγραμματισμένα οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται πιο συχνά μετά από χρόνια φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται με συμπτώματα - διάρροια, περιοδικά κοιλιακά άλγη, απώλεια βάρους, αναιμία - και αρχικά αντιμετωπίζονται με κορικοστεροειδή και συμπληρωματικά 5-αμινοσαλικυλικό οξύ και πιθανόν ανοσοκαταστατικούς παραγόντες (π.χ. αζαθειοπρίνη). Χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται όταν η φαρμακευτική αγωγή αποτύχει (απουσία ανταπόκρισης ή ανεπαρκής ανταπόκριση) ή όταν ο ασθενής δεν συμμορφώνεται ή δεν ανέχεται τη φαρμακευτική αγωγή^{1,15,2,5}.

Γενικές αρχές χειρουργικής

Πριν από τον σχεδιασμό της επέμβασης, κανείς θα πρέπει να λάβει υπόψη την παρουσία σηψαιμίας, τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς και να έχει καλή ανατομική απεικόνιση της νόσου (Sepsis, Nutritional status, good Anatomical delineation of disease before Planning surgery SNAP). Γίνονται συντηρητικές εκτομές διότι η ριζική εκτομή δεν μπορεί να θεραπεύσει τη νόσο του Crohn.

Σηπτική κατάσταση (κοιλιακά αποστήματα) θα πρέπει να θεραπεύεται με ανοικτή ή καθοδηγούμενη με αξονική τομογραφία παροχέτευση. Εάν υπάρχει διάτρηση τότε προτιμάται η εκτομή από τη συρραφή διότι η δεύτερη συσχετίζεται με 10 φορές αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Τα συρίγγια δεν είναι ασυνήθη και θεραπεύονται κατά τη διάρκεια της επέμβασης με εκτομή και διόρθωση που ακολουθείται από παρεμβολή επιπλόου μεταξύ των δύο οργάνων (εάν είναι δυνατό). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για σηπτικές επιπλοκές είναι:

- Χαμηλή (<30 g/l) προεγχειρητική συγκέντρωση αλβουμίνης στο αίμα
- Χρήση κορτικοστεροειδών
- Απόστημα
- Συρίγγιο κατά την λαπαροτομή.

Το ποσοστό ενδοκοιλιακής σήψης είναι 50% εάν υπάρχουν και οι 4 παράγοντες, 29% εάν 3 παράγοντες, 14-16% εάν 1ή 2 παράγοντες είναι παρόντες και 5% εάν δεν υπάρχει κανένας παράγοντας.

Οι αρχές χειρουργικής αντιμετώπισης είναι:

- Συντηρητική χειρουργική (διατροώντας μήκος λειτουργικού εντέρου κάνοντας ελάχιστες εκτομές)
- Παροχέτευση μολυσμένης περιοχής
- Διατήρηση εγκράτειας.

Χειρουργικές επιλογές^{1,2,13-15}

Εκτομή με ή χωρίς αναστόμωση: οι εκτομές εξαρτώνται από τη θέση εντόπισης της νόσου, και περιλαμβάνουν ειλεοτυφλική εκτομή, τμηματική εκτομή λεπτού εντέρου και ολική κολεκτομή ή πρωτοκολεκτομή σε περίπτωση προσβολής του κόλου ανάλογα με την περιπολική προσβολή.

Ειλεοκολική εκτομή στη νόσο Crohn είναι η πιο συχνή επέμβαση. Περιλαμβάνει εκτομή του τελικού ειλεού και του τυφλού και ειλεοκολική αναστόμωση, με έμφαση στη διατήρηση του μέγιστου δυνατού λειτουργικού λεπτού εντέρου. Ευρεία

πλαγιο-πλάγια αναστόμωση προτιμάται από την τελικο-τελική αναστόμωση εάν το λεπτό έντερο είναι πολύ χοντρό για stapling. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι με τη μέθοδο αυτή ελαττώνονται οι υποτροπές.

Τμηματικές εκτομές λεπτού εντέρου συχνά ενδέκονται σε περιοχές με σοβαρή νόσο και στενώσεις. Το λεπτό έντερο θα πρέπει να εκτιμηθεί προεγχειρητικά (διάβαση λεπτού εντέρου με βάριο) και στο χειρουργείο. Όταν εντοπιστεί η περιοχή που θα εκταμεί βλεννογονικές στενώσεις στο εναπομείναν τμήμα του λεπτού εντέρου αποκλείονται με χρήση καθετήρα Folley με 3-5 ml. Μεγάλα τμήματα με στενώσεις μπορούν να εκταμούν

Ολική πρωτοκολεκτομή και ειλεοστομία είναι η πρώτης γραμμής χειρουργική μέθοδος για την αντιμετώπιση της Crohn κολίτιδας, και ενδέκονται όταν η νόσος άνωθεν του ορθού είναι εκτεταμένη ή εάν υπάρχει ακράτεια ορθού. Η διαδικασία μπορεί να γίνει σε δύο στάδια σε επείγοντα περιστατικά εάν ο ασθενής δεν είναι καλά ή εάν η περινεϊκή φλεγμονή είναι σοβαρή.

Πλαστική αποκατάσταση στενώσεων για νόσο στο λεπτό έντερο περιλαμβάνει ποικίλες τεχνικές διεύρυνσης του στενωμένου αυλού του εντέρου. Ενδείξεις περιλαμβάνουν ινώδεις στενώσεις, σύνδρομο βραχέος εντέρου, στένωση στις αναστομώσεις (ειλεοορθική/ειλεοκολική) και ιστορικό εκτεταμένης εκτομής ειλεού. Αντενδείξεις της μεθόδου είναι η διάτρηση, ενδοκοιλιακά αποστήματα και υποπρωτεΐναμία ή εάν προγραμματίζεται εκτομή σε παρακείμενο τμήμα.

Πολλαπλές περιοχές με στενώσεις στο λεπτό έντερο μπορεί να θεωρούνται ιδανικές για πλαστική αποκατάσταση ειδικά εάν πρέπει να διατηρηθεί το μέγιστο δυνατό λειτουργικό μήκος εντέρου.

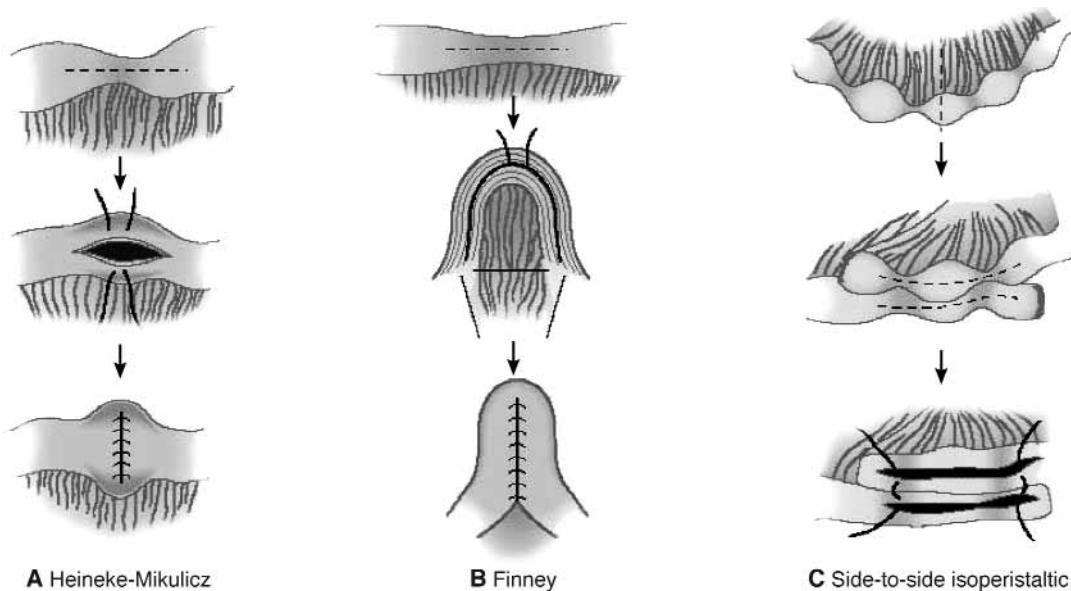
Τεχνικές πλαστικής στενώσεων περιλαμβάνουν (Εικ. 3).

- Τεχνική Heineke-Mikulicz για μικρές στενώσεις (<10 cm)
- Τεχνική Finney για μετρίου μήκους στενώσεις (10-20 cm)
- Η πλαγιο-πλάγια ισοπερισταλτική μέθοδος για στενώσεις >20 cm.

Η πλαστική αποκατάσταση έχει χαμηλό ποσοστό διαφυγής (2%) και είναι ασφαλής.

Αναστομωτικές τεχνικές

Περίπου το 80% των ασθενών με Crohn κολίτιδα χρειάζονται χειρουργική θεραπεία και περίπου



Εικ. 3. Τεχνικές πλαστικής στενώσεων.

30% θα χρειαστούν επανεπέμβαση σε διάστημα 5 χρόνων. Επειδή η βλάβη μπορεί να επανεμφανίστει στην περιοχή της αναστόμωσης, φαίνεται να είναι εύκολο το ερώτημα εάν ο τύπος της αναστόμωσης επηρεάζει το ποσοστό επανεμφάνισης της βλάβης. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν πως η αναστόμωση μέσω αγκύλης (stapled anastomosis) εμφανίζει μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ των υποτροπών. Έχει αποδειχθεί επίσης πως η αναστόμωση μέσω αγκύλης, είναι ανώτερη των άλλων παραδοσιακών τεχνικών.

Η αποκατάσταση των στενώσεων (stricturoplasty) παίζει βασικό ρόλο στη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου του Crohn που εντοπίζεται στο λεπτό έντερο. Μεμονωμένες στενώσεις κάτω των 10 cm αντιμετωπίζονται με την προαναφερόμενη τεχνική (stricturoplasty). Η παρακολούθηση ασθενών που υποβλήθηκαν σε τέτοιου είδους επέμβαση, δεν έδειξε καμία αξιοσημείωτη αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας. Επομένως, η επέμβαση είναι όντως χρήσιμη και προσφέρει σίγουρα πολλά στην χειρουργική αντιμετώπιση της Crohn κολίτιδας.

Ειδικές σκέψεις για τη χειρουργική θεραπεία

Το μεσεντέριο σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι πολύ παχύ και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη διατομή ώστε να αποφευχθεί αιμορραγία με επακόλουθο σχηματισμό αιματώματος.

Χειρισμός περιπρωκτικής νόσου Crohn^{14,15}

Περιπρωκτική νόσος είναι κύριο χαρακτηριστικό της νόσου του Crohn και παρουσιάζεται στο ένα τρίτο των ασθενών. Αρχικά η αντιμετώπιση είναι φαρμακευτική. Περινεϊκή σήψη στη νόσο Crohn μπορεί να είναι πολύ βασανιστική και να απαιτεί επανειλημμένες χειρουργικές παροχετεύσεις. Καλή απεικόνιση του άνωθεν του ορθού τμήματος, και της ανατομίας της πυέλου σε συνδυασμό με απεικονιστικές εξετάσεις (MRI, ορθικό υπερηχογράφημα) και εξέταση υπό αναισθησία πριν το χειρουργείο είναι σημαντικό να γίνεται, καθώς έτσι διασώζεται η εγκράτεια διασφαλίζοντας την ελάχιστη δυνατή ζημιά στον πρωτικό σφιγκτήρα. Αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη, σιπροφλοξασίνη) ανοσοθεραπεία (αζαθειοπρίνη) και infliximab έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με χειρουργική παροχέτευση με καλά αποτελέσματα.

Σοβαρή περιπρωκτική σήψη, ακράτεια και στένωση πρωτού μπορεί να έχουν καταστροφικές επιδράσεις και ενδείκνυται η εκτομή του πρωτού. Ο χρόνος διενέργειας της εκτομής είναι σημαντικός διότι μπορεί να είναι πολύ δύσκολος και πρέπει να γίνεται μόνο μετά από επαρκή ψυχολογική υποστήριξη. Η εκτομή μπορεί να γίνει σε δύο στάδια. Το αρχικό αφορά εκτροπή των κοποράνων και το δεύτερο την εκτομή εάν με την εκτροπή δεν βελτιώνονται τα συμπτώματα της περινεϊκής νόσου.

Υποτροπιάζουσα νόσος Crohn^{1-3,15}

Η υποτροπή είναι ένα χαρακτηριστικό της νόσου Crohn και δεν σχετίζεται με νόσο στα όρια εκτομής. Ο αθροιστικός κίνδυνος υποτροπής για νόσο στον ειλεός είναι 20%, 40%, 60% και 80% σε 5, 10, 15, και 20 χρόνια αντιστοίχως μετά την πρώτη εκτομή. Η χειρουργική σε περίπτωση υποτροπής μπορεί να είναι δύσκολη λόγω ανάπτυξης συμφύσεων και ανάγκης διατήρησης λειτουργικού μήκους εντέρου, και γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Υπάρχουν ολοένα αυξανόμενες αναφορές λαπαροσκοπικών επεμβάσεων για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου λόγω της συνεχούς ανάπτυξης νέων οργάνων για υπερνίκηση των τεχνικών δυσκολιών (π.χ. παχύ μεσεντέριο, φλεγμονώδες εύθρυπτο έντερο, απόστημα, συρίγγια). Ιδιαίτερα η ειλεοπρωκτική εκτομή μπορεί να γίνεται λαπαροσκοπικά, άλλες επιπλέον λαπαροκοπικές επεμβάσεις μπορούν να γίνουν για διάγνωση, διατομή συμφύσεων, εκτροπή κοπράνων, τμηματικές εκτομές ειλεού, πλαστική αποκατάσταση στενώσεων και τμηματική ή ολική κολεκτομή. Λαπαροσκοπική ειλεοτυφλική-ειλεϊκή εκτομή μπορούν συνήθως να γίνουν, ενώ ορισμένα κέντρα αναλαμβάνουν λαπαροσκοπική κολεκτομή και restorative πρωτοκολλεκτομή παρά τον επιπλέον χρόνο που απαιτούν. Υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις για τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής όσον αφορά καλοήθεις και κακοήθεις ορθοκολικές νόσους αλλά πολλοί χειρουργοί με εμπειρία στη λαπαροσκοπική χειρουργική τεχνική συνεχίζουν να τη χρησιμοποιούν στη φλεγμονώδη νόσο εντέρου¹⁶.

Οι αντενδείξεις για λαπαροσκοπική αντιμετώπιση είναι η επικίνδυνη νόσος με σήψη, πυνές συμφύσεις, ρήξη με περιτονίτιδα, πολύπλοκα συρίγγια και δύσκολη ανατομία¹⁶.

Όταν η λαπαροσκοπική επέμβαση γίνεται για αντιμετώπιση νόσου Crohn θα πρέπει ο χειρουργός να είναι έτοιμος να αντιμετωπίσει απρόσμενα ευρήματα όπως συρίγγια, αποστήματα ή αποφράξεις που μπορεί να είχαν αγνοήθει κατά την προεγχειρητική αποτίμηση. Σε τέτοια περίπτωση η λαπαροσκοπική αντιμετώπιση μπορεί να επιχειρηθεί με βάση την εμπειρία και τις δεξιότητες της χειρουργικής ομάδας. Ωστόσο το κατώφλι για μετα-

τροπή της λαπαροσκοπικής σε ανοικτή θα πρέπει να είναι χαμηλό.

Επιπλέον, αλλαγές που σχετίζονται με τις φλεγμονώδους νόσους του εντέρου μπορεί να δημιουργήσουν ειδικές τεχνικές δυσκολίες κατά τη διάρκεια της λαπαροτομίας. Ειδικά στη νόσο του Crohn μπορεί να υπάρχουν μεγάλες φλεγμονώδεις μάζες, που περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες έλικες εντέρου, συρίγγια, φλεγμονή στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, συμφύσεις και παχύ, εύθρυπτο μεσεντέριο. Τα προβλήματα αυτά θα πρέπει να αντιμετωπιστούν προσεκτικά με βάση τις αποδεκτές αρχές χειρουργικής χωρίς κανένα συμβιβασμό. Υπάρχουν αρκετές τεχνικά χρήσιμες συμβουλές για το χειρουργικό χειρισμό τέτοιων καταστάσεων. Αυτές περιλαμβάνουν^{16,17,20}:

- Ολοκληρωμένη εκτίμηση του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς ασχέτως εάν η κλινική συμπτωματολογία περιορίζεται σε μια περιοχή. Συχνά μπορεί να ανιχνευθεί επιπρόσθετη ασυμπτωματική παθολογία. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις θα πρέπει να εκτελείται αξονική τομογραφία. Με βάση τα αποτελέσματα, θα σχεδιαστεί η κατάλληλη χειρουργική στρατηγική.
- Η τοποθέτηση του ασθενούς σε θέση λιθοτομής σε όλες τις περιπτώσεις επιτρέπει την εκτέλεση διεγχειρητικά πρωτοσκόπησης ή κολοσκόπησης για να διευκολύνει την αναγνώριση της παθολογίας ενδοαυλικά, όπως επίσης και τη συνολική (retraction) ή σκιαγράφηση του ορθού ή του κόλου εάν απαιτείται. Αυτή η θέση ακόμη επιτρέπει στον χειρουργό και στο βοηθό του να βρίσκονται σε μια βολική θέση ανάμεσα στα πόδια του ασθενούς.
- Σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε προηγούμενη επέμβαση στην κοιλιά, για την εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου χρησιμοποιείται είτε η ανοικτή μέθοδος ή η τοποθέτηση των βελονών νερεσσ καθοδηγούμενες από προηγούμενες ουλές.
- Η χρήση ports μεγέθους 10 mm με 12 mm επιτρέπει μέγιστη ευκαμψία για την κάμερα και για όλα τα όργανα.
- Η χρήση ατραυματικών εργαλείων θα πρέπει να συνδυάζεται με αποφυγή κατευθείαν σύλληψης ή χειρισμών στο πάσχον τμήμα του εντέρου.
- Η χρήση ουρητηρικών stents σε επιλεγμένες περιπτώσεις διευκολύνει την αναγνώριση διεγχειρητικά.
- Διατομή και κινητοποίηση θα πρέπει πάντοτε

να ξεκινά από υγιή περιοχή και να προχωρά στο πάσχον τμήμα.

- Λόγω του παχέος και εύθρυπτου μεσεντερίου στη νόσο του Crohn συνιστάται η εξωσωματική αγγειακή διατομή.
- Κατά τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής ειλεόστομίας, ένα από τα σημεία εισόδου των εργαλείων μπορεί να βρίσκεται στο προκαθορισμένο σημείο της στομίας. Όμως πριν από την εξωτερίκευση της έλικας του εντέρου η περιτονία στη θέση της στομίας θα πρέπει να διαταμεί υπό άμεση όραση ώστε να επιτευχθεί επαρκές άνοιγμα. Το άνοιγμα που γίνεται ακόμη και από ένα μεγάλο trocar είναι ανεπαρκές και μπορεί να προκαλέσει μετεγχειρητικά κώλυμα στην έξοδο της στομίας.

Παρόλο που είναι δύσκολο να αποτιμηθεί, το καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται με τις λαπαροσκοπικές διαδικασίες μπορεί να πάξει σημαντικό όρλο ειδικότερα στα νεαρά άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Καθώς αποκτάται μεγαλύτερη εμπειρία, επιπλέον διαδικασίες όπως πλαστική για αποκατάσταση στένωσης και διαχείρηση υποτροπών ή επιπλεγμένης νόσου Crohn μπορεί να αντιμετωπίζονται λαπαροσκοπικά.

Συμπερασματικά έχει αποδειχθεί η προσαρμοστικότητα, επιτυχία και ασφάλεια της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στο χειρισμό επιλεγμένων ασθενών με ποικιλες φλεγμονώδεις διαταραχές του εντέρου. Τυμπατική ειλεοκολική εκτομή και αναστόμωση, δημιουργία ειλεοστομίας και άλλες πιο 'απλές' διαδικασίες έχουν συσχετισθεί με αποδεκτή διάρκεια επέμβασης και θνητότητα. Αντίθετα η λαπαροσκοπικά ολική κολεκτομή, ειδικά η επανορθωτική πρωκτοκολεκτομή συνδέεται με μεγαλύτερη εγχειρητική διάρκεια και μεγαλύτερη θνησιμότητα. Γι' αυτό στις περιπτώσεις αυτές η λαπαροκοπική επέμβαση δεν θα πρέπει να είναι επέμβαση ρουτίνας.

Ένα από τα μεγάλα μειονεκτήματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στο έντερο είναι η αδυναμία ψηλάφησης. Παρόλ' αυτά πάντα γίνεται έλεγχος ρουτίνας με δύο όργανα από τον τελικό ειλεό σε όλη τη διαδρομή μέχρι τον σύνδεσμο του Treitz. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο αυτή αποκαλύπτονται στενώσεις κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπισης που δεν έχουν ανιχνευθεί με ακτινογραφικές μεθόδους. Ο συνδυασμός της μεθόδου αυτής με ακτινογραφικό έλεγχο ελαττώνει τη διαφυγή βλαβών.

Λαπαροσκοπική IPAA¹⁸⁻²⁰

Η χοήση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής σε βλάβες του κόλου και του πρωκτού ξεκίνησαν στις αρχές της δεκαετίας του 90. Η χοήση εξελιγμένων τεχνικών είναι προφανής, όταν οι επεμβάσεις στο παχύ έντερο πραγματοποιούνται σε όργανα που κινούνται, έχουν περισταλτισμό.

Αρχικά φάνηκε πως οι λαπαροσκοπικές τεχνικές αντιμετώπισης της ελκώδους κολίτιδας υστερούσαν σε σχέση με τις ήδη γνωστές τεχνικές όπως οι αρχικές αναφορές ανέφεραν αυξημένη νοσηρότητα. Πιο πρόσφατα όμως, αναφέρεται πως η λαπαροσκοπική IPAA εμφανίζει περισσότερα οφέλη σε σχέση με την ανοικτή IPAA. Τα οφέλη αυτά περιλαμβάνουν την εμφάνιση μικρότερης εντάσεως πόνου, γρηγορότερη επιστροφή στη φυσιολογική εντερική λειτουργία, μειωμένη νοσηρότητα, γρηγορότερη έξοδο από το νοσοκομείο, βελτιωμένη θρέψη, διατήρηση της ανοσιακής απάντησης και φυσικά ελάττωση των μακροχρόνιων επιπλοκών. Τα λειτουργικά οφέλη καθώς και η ποιότητα ζωής μετά την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής IPAA δεν εμφανίζουν διαφορά, σε σχέση με την εφαρμογή της ανοικτής IPAA.

Οι συνέπειες της επούλωσης που συνδέεται με την ανοικτή IPAA περιλαμβάνουν: χρόνιο πόνο, απόφραξη λεπτού εντέρου, ειλεό καθώς και υπογονιμότητα. Το ποσοστό της απόφραξης του λεπτού εντέρου είναι περίπου 20%, εκ των οποίων οι μισοί ασθενείς απαιτούν χειρουργική αποκατάσταση.

Σε μελέτες που έγιναν στην κλινική Mayo στις Ηνωμένες Πολιτείες, διαπιστώθηκε πως η χοήση ναρκωτικών αναισθητικών ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική IPAA, όπως επίσης παρατηρήθηκε ταχύτερη επιστροφή στη φυσιολογική διατροφή (εντός 2 ημερών) και μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο (4 ημέρες μόλις). Με τις εξελιγμένες τεχνικές και την εμπειρία, η λαπαροσκοπική προσέγγιση διαρκεί πλέον το πολύ 3 ώρες.

Λαπαροσκόπηση στη νόσο του Crohn^{21,22}

Οι λιγότερο επιθετικές τεχνικές, είναι ιδανικές για ασθενείς με Crohn κολίτιδα. Διάφορες μελέτες έδειξαν πως η νοσηρότητα και η θνητότητα μετά την εφαρμογή λαπαροσκόπησης κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα σε σχέση με την εφαρμογή ανοικτής επέμβασης. Ο Wilson υποστήριξε πως η αναπνευστική λειτουργία επιστρέφει στο φυσιολογικό νωρίτερα με την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής τε-

χνικής, αλλά η έναρξη των εντερικών κινήσεων και η παραμονή στο νοσοκομείο δε διέφεραν σημαντικά σε σχέση με την εφαρμογή ανοικτής επέμβασης. Όμως τέλος ο Bergamashi, μετά από μακροχρόνιες μελέτες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, όσο και η απόφραξη λεπτού εντέρου εμφάνιζαν μειωμένα ποσοστά, σε σχέση πάντα με την ανοικτή επέμβαση αντιμετώπισης της νόσου Crohn.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι συζητήσεις και οι διαφωνίες σχετικά με τις επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, είναι πολλές και ποικίλες. Αδιαφορισθήτητα θα συνεχίσει να υπάρχει βελτίωση της κατανόησης των τεχνικών και των ωφελειών αυτών. Γίνονται προσπάθειες για την υιοθέτηση και χρήση των λιγότερο επιθετικών τεχνικών αντιμετώπισης τόσο της ελκώδους όσο και της Crohn κολίτιδας.

ABSTRACT

Spyridis Ch. Inflammatory bowel diseases and the surgical view. Hell Iatr 2007, 73: 277-289.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Targan SR, Shanahan F. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside. 2nd Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2003.
2. Bernstein CN, Walker JR, Graft LA. On studying the connection between stress and IBD. Am J Gastroenterol 2006, 101: 782-5.
3. Loftus EN. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterology 2004, 126: 1504-17.
4. Loftus E. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterology 2004, 126: 1504-17.
5. Day DW, Jass JR, Price B, et al. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. Oxford: Blackwell Scientific, 2003.
6. Onki C, Miguel D. Regueiro. Inflammatory bowel disease emergencies. Gastroenterol Clin N Am 2003, 32: 1269-88.
7. Matteoni C, Goldblum J, Brzezinski A, et al. Flexible sigmoidoscopy for the detection of microscopic colitis. Am J Med 2000, 108: 416-8.
8. Bernstein CN, Nabulsi A. Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: A population-based study. Am J Gastroenterol 2006, 101: 110-8.
9. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: A case control study. Aliment Pharmacol Ther 2000, 14: 145-53.
10. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Comprehensive evaluation of inflammatory and non-inflamatory sequelae of ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2005, 100: 93-101.
11. Hartley JE, Fazio VW, Femzl FH, et al. Analysis of the outcome of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2004, 47: 1808-15.
12. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, et al. Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. Int J Colorectal Dis 2001, 16: 81-7.
13. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, et al. Quality of life after surgical therapy of small bowel stenosis in Crohn's disease. Dig Surg 2001, 18: 124-30.
14. Yantiss RK, Sapp HL, Farrey FA, et al. Histologic predictors of pouchitis in patients with chronic ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 2004, 28: 999-1006.
15. Achkar J-P, Al-Haddad M, Lashner BA, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005, 3: 60-6.
16. Schmitt SL, Cohen SM, Wexner SD, et al. Does laparoscopic assisted ileal pouch anal anastomosis reduce the length of hospitalization? Int J Colorectal Dis. 1994, 9: 134-7.
17. Peters WR. Laparoscopic total proctocolectomy with creation of ileostomy for ulcerative colitis. J Laparoendosc Surg 1992, 2: 175-8.
18. Reissman P, Wexner SD, Cohen SM, et al. Complications of laparoscopic colorectal surgery. Surg Endosc. 1994, 8: 562. Abstract.
19. Wexner SD, Cera SM. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis. Surg Clin North Am 2005, 85: 35-47.
20. Rivadeneira DE, Marcello PW, Roberts PL, et al. Benefits of hand assisted laparoscopic restorative proctocolectomy: A comparative study. Dis Colon Rectum 2004, 47: 1371-6.
21. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. Ann Surg 2004, 240: 984-91.
22. Nakajima K, Lee SW, Cacilo C, et al. Laparoscopic total colectomy: hand-assisted vs standard technique. Surg Endosc 2004, 18: 582-6.

Αλληλογραφία:

Χ. Σπυρίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ

Νοσοκομείο Ιπποκράτειο

Αλ. Παπαναστασίου 50

546 39, Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Ch. Spyridis

E' Surgical Department

Hippokratio Hospital

50, Al. Papanastasiou Str.

546 39 Thessaloniki

Greece

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Σύγχρονα δεδομένα

Χ. Λαφάρας¹, Ε. Μανδαλά²

¹Καρδιολογικό Τμήμα, ΑΝΘ Θεαγένειο,

²Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΡΑΣ) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, του όγκου αίματος, της δίφασης, της καρδιακής λειτουργίας και της ανάπτυξης των κυττάρων. Έχουν ανιχνευθεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης πλάσματος και τοπικά συστήματα στους ιστούς, με διαδοχικές αντιδράσεις για ένα τελικό αποτέλεσμα: η ρενίνη μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη I, η οποία με τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου μετατρέπεται στη βιολογικά δραστική αγγειοτενσίνη II στους πνεύμονες, τους νεφρούς και τα αγγεία. Η τελευταία ενεργοποιεί τους υποδοχείς AT₁ και AT₂. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν κάποια στοιχεία του συστήματος ΡΑΣ που έχουν πολλαπλές δράσεις, εκτός της κλασικής οδού. Το μετατρεπτικό ενζυμού όχι πλειοτροπική δράση και, εκτός από το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II, είναι σημαντικό στο μεταβολισμό αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων καθώς και πεπτιδίων

που αναστέλλουν την ίνωση. Επίσης, λειτουργεί ως υποδοχέας κυτταρικών μεμβρανών από όπου ξεκινά ενδοκυττάριο σήμα που οδηγεί στην έκφραση γονιδίων. Οι αγγειοτενσίνες I και II μπορεί να εκδηλώσουν ανεξάρτητες δράσεις ή και αντίθετες από τις αντίστοιχες του συστήματος ΡΑΣ, με το μεταβολισμό τους μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ME-2). Οι υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II αναπτύσσουν ανεξάρτητους ρόλους που επηρεάζουν την κυτταρική σήμανση και ανάπτυξη, λόγω της ικανότητάς τους να σχηματίζουν ετεροδιμερή με άλλους 7 διαφεμβρανικούς υποδοχείς. Τέλος, η ενδοκυττάρια αγγειοτενσίνη II έχει αποδειχθεί ότι τη μετάδοση σημάτων μεταξύ των κυττάρων, την έκφραση γονιδίων και την κυτταρική ανάπτυξη. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των δράσεων μπορεί να βοηθήσει στις θεραπευτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και της καρδιακής ανεπάρκειας.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 290 - 298.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΡΑΣ) παιζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του όγκου αίματος. Στην κλασική οδό, το ένζυμο ρενίνη απελευθερώνεται από τους νεφρούς ως απάντηση στη διέγερση του συμπαθητικού, στην υπόταση στις νεφρικές αρτηρίες, ή στα χαμηλά επίπεδα νατρίου στα άπω σωληνάρια^{1,2}. Η ρενίνη μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο που παράγεται στο ήπαρ, στο δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I, από την οποία με πρωτεόλυση παράγεται το βιολογικά δραστικό οκταπεπτίδιο, η αγγειοτενσί-

νη II. Η πρωτεόλυση γίνεται με το μετατρεπτικό ένζυμο στο αγγειακό ενδοθήλιο, ιδιαίτερα των πνευμόνων.

Η αγγειοτενσίνη II ασκεί πολλές δράσεις: ανέβανε την αρτηριακή πίεση συστέλλοντας τα αγγεία αντιστάσεως, διεγείρει το αίσθημα της δίψας στον εγκέφαλο και την απελευθέρωση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, με συνέπεια την επαναρρόφηση νατρίου και, συνεπώς, ύδατος στους νεφρούς. Διεγείρει την απελευθέρωση της αντιδιουρητικής ορμόνης από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, με συνέπεια την καταχράτηση ύδατος και αν-

ξάνει την αδρενεργική δραστηριότητα, διευκολύνοντας την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τους συμπαθητικούς νευρώνες. Προκαλεί αναδιαιμόρφωση στην καρδιά και τα αγγεία, με άμεση επίδραση στη σύνθεση των πρωτεΐνων, στην αύξηση και διαφοροποίηση των κυττάρων, στην ενεργοποίηση γονιδίων και στη σύνθεση ελευθέρων ριζών και των φλεγμονώδων κυτταροκινών. Οι παραπάνω δράσεις εκδηλώνονται με τους υποδοχείς AT_1 και γενικά είναι αντίθετες από τις αντίστοιχες που γίνονται με τους υποδοχείς AT_2 της αγγειοτενσίνης II.

Εκτός από το κλασικό ΡΑΣ, τοπικά ΡΑΣ κυρίως στην καρδιά, τα αγγεία, το λιπώδη ιστό, τα επινεφρίδια, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς, παράγουν αγγειοτενσίνη II, η οποία έχει αυτοκορινή και παρακορινή δράση^{3,4}. Η τοπική παραγωγή στους ιστούς της αγγειοτενσίνης II παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών διεργασιών, όπως την αρτηριακή πίεση, την απελευθέρωση βαζοπρεσσίνης, την επαναρρόφηση νατρίου και την αδρενεργική διέγερση. Τα τελευταία είκοσι χρόνια ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι κάποια στοιχεία του ΡΑΣ παίζουν σημαντικό ρόλο εκτός από την κλασική οδό⁴. Αυτές οι λειτουργίες μπορεί να αξιοποιηθούν στη θεραπευτική προσέγγιση της υπέρτασης, της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και της καρδιακής ανεπάρκειας (Εικ. 1).

ΤΟ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ ΩΣ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ

Το μετατρεπτικό ένζυμο (ME) είναι επιψευδαργυρωμένη μεταλλοενδοπεπτιδάση, η οποία λειτουργεί ως διπεπτιδάση και μετατρέπει τη βιολογικά ανενεργή αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II, που έχει ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση⁵. Ένα γονίδιο κωδικοποιεί δυο διαφορετικές πρωτεΐνες του ενζύμου. Το ένζυμο εμφανίζει υψηλή έκφραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και έχει δυο ανεξάρτητες καταλυτικές θέσεις με ξεχωριστές ιδιότητες. Επίσης, παράγεται από άλλα κύτταρα, όπως τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και το σωληνώδες επιθήλιο⁶. Ένα διαφορετικό ισοενζύμο (germinal ACE) αναπτύχθηκε από τις καλλιέργειες κυττάρων του σπέρματος που είναι απαραίτητο για την ανδρική γονιμότητα, αλλά ο βιολογικός του ρόλος παραμένει υπό έρευνα⁶.

Το ME του πλάσματος (somatic ACE) είναι απαραίτητο για την οιμοιόσταση του καρδιαγγειακού συστήματος και τυχαιοποιημένες μελέτες

έχουν δείξει ότι οι αναστολείς ME (MEA) και οι ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II σε συνδυασμό με τα διουρητικά, βελτιώνουν τα συμπτώματα και την επιβίωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁷. Η μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) έδειξε ότι η ζαμιπρόλη προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας⁸. Έτσι, η ζαμιπρόλη μειώνει σημαντικά το συνδυασμένο κίνδυνο εμφράγματος, καρδιαγγειακού θανάτου και εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτήν την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου.

Οι ευεργετικές δράσεις των MEA οφείλονται στο ότι αποτρέπουν το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II που προκαλεί αυξημένο αγγειακό τόνο, κατακράτηση νατρίου - ύδατος και αναδιαιμόρφωση στην καρδιά και τα αγγεία. Το μετατρεπτικό ένζυμο υδρολύει επίσης τη βραδυκινίνη που είναι ισχυρός αγγειοδιασταλτικός και καρδιοπροστατευτικός παράγοντας. Συνεπώς, η θεραπευτική δράση των MEA οφείλεται όχι μόνο στη μείωση της αγγειοτενσίνης II, αλλά και στα αυξημένα επίπεδα της βραδυκινίνης⁹.

Οι ευεργετικές δράσεις των MEA και των αποκλειστών των υποδοχέων AT_1 της αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο έχουν αποδεχθεί σε πολλές μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι MEA μειώνουν την ολική θνητικότητα και τη θνητικότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας, αυξάνουν το προσδόκιμο επιβίωσης και βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία (Μελέτες CONCENSUS, SAVE, TRACE, AIRE, AIREX και CATS). Επιπλέον, στη μελέτη PROGRESS οι MEA οδήγησαν σε μείωση του κινδύνου για AEE. Οι μελέτες HOPE και EUROPA επιβεβαίωσαν τη μακρόχρονη ωφέλιμη δράση των MEA σε ασθενείς με ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών παθήσεων. Μετά τις μεγάλες καλά σχεδιασμένες πολυκεντρικές μελέτες, οι MEA αποτελούν θεραπεία εκλογής στη δευτερογενή πρόληψη όλων των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Πρόσφατα, οι αποκλειστές των υποδοχέων AT_1 της αγγειοτενσίνης χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπευτική φαρέτρα των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο προσφέροντας πιθανή επιπρόσθετη προστασία, αναστέλλοντας τοπικά τη σύνθεση της αγγειοτενσίνης II στο επίπεδο των υποδοχέων AT_1 . Οι μελέτες ELITE II, ValHeFT και CHARM έδειξαν ότι οι αποκλειστές AT_1 είναι

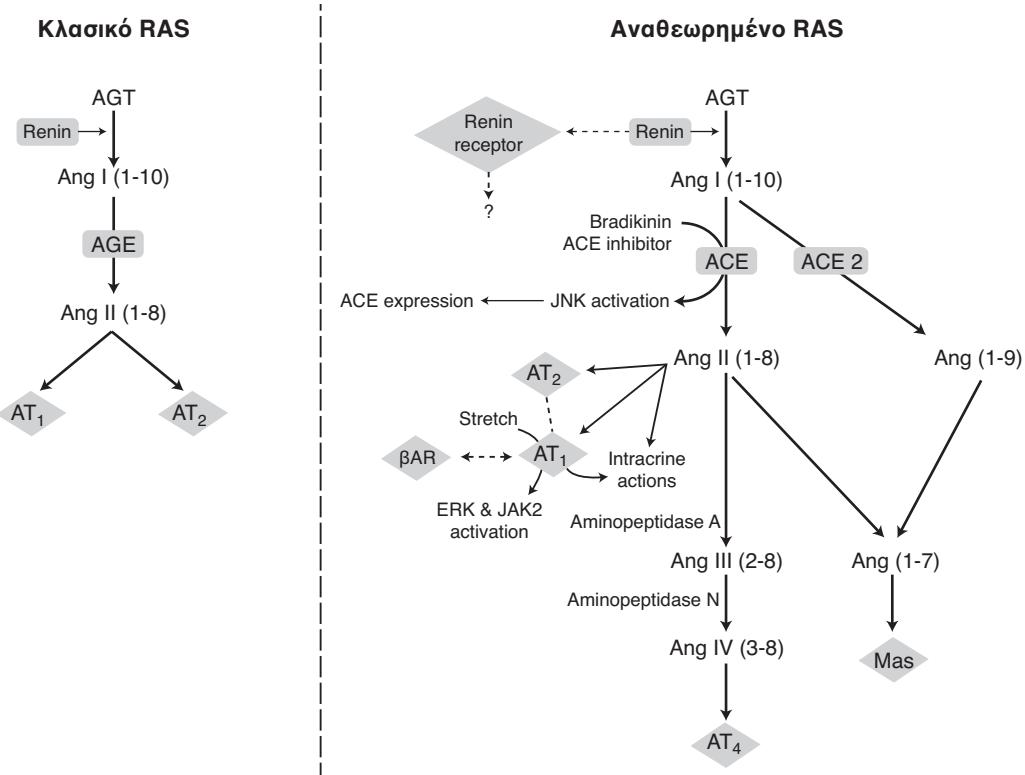
εξίσου αποτελεσματικοί με τους ΜΕΑ στη μείωση της νοσηρότητας και θνητικότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Συνεπώς, μπορεί να χρησιμοποιηθούν μαζί με τους ΜΕΑ ή ως εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους ΜΕΑ¹⁰⁻¹⁴.

Η αναστολή του ΡΑΣ είναι ευεργετική τόσο στην εμφάνιση, όσο και στην εξέλιξη της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η αγγειοπροστατευτική δράση στον εγκέφαλο των ΜΕΑ και των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II οφείλεται στις πλειοτροπικές δράσεις που αφορούν στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, την πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής (αποτροπή μηχανικής δυσλειτουργίας του αριστερού κόλπου, αναστολή κολπικής ίνωσης και επιβράδυνσης της ταχύτητας αγωγής), το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, το σχηματισμό θρόμβων, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, το ουρικό οξύ, τη λευκωματουρία, το σακχαρώδη διαβήτη πρόσφατης έναρξης και το

μεταβολισμό των λιπιδίων¹⁵⁻¹⁷.

Επιπλέον, το τετραπεπτίδιο AcSDKP (N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline) που ανιχνεύεται στο πλάσμα και τους ιστούς, υδρολύεται αποκλειστικά από το μετατρεπτικό ένζυμο και αναστέλλει την ίνωση στην καρδιά και τους νεφρούς. Έτσι, η μειωμένη υδρόλυση αυτού του τετραπεπτιδίου συμβάλλει στην προστατευτική δράση των ΜΕΑ έναντι της ίνωσης. Το ΜΕ έχει κι άλλα φυσιολογικά υποστρώματα, όπως το αιμολοειδές στη νόσο Alzheimer και τα νευροπεπτίδια¹⁸⁻²⁰.

Το ΜΕ βρίσκεται είτε ως συστατικό των μεμβρανών στα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, είτε ως διαλυτή μορφή που παράγεται με τη δράση ειδικών ενζύμων. Ως πρωτεΐνη της μεμβράνης ωριμάζει την απελευθέρωση της βραδυκινίνης. Οι ΜΕΑ ενεργοποιούν τον ανενεργό υποδοχέα B₂ της βραδυκινίνης και ενισχύουν τη δράση των αναλόγων της που είναι ανθεκτικά στο μετατρεπτικό ένζυμο. Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι το ΜΕ της βραδυκινίνης λειτουργεί ως υποδοχέας που δεσμεύει ειδικό υπόστρωμα και αυξάνει τη



Σχ. 1. Αριστερά, το κλασικό ΡΑΣ. Δεξιά, οι λειτουργίες των στοιχείων του ΡΑΣ που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα. Η αγγειοτενσίνη IV συνδέεται με τον ομώνυμο υποδοχέα και ενοχοποιείται για την τοπική αγγειοχάλαση, τη μνήμη, τη μάθηση και τη ρύθμιση της μεταφοράς της γλυκόζης. (RAS: ΡΑΣ, AGT: αγγειοτενσινογόνο, Ang I(1-10): αγγειοτενσίνη I, ANG II(1-8): αγγειοτενσίνη II, Ang III: αγγειοτενσίνη III, Ang IV(3-8): αγγειοτενσίνη IV, ACE: μετατρεπτό ένζυμο, ACE 2: μετατρεπτό ένζυμο -2, AT₁, AT₂, AT₃, AT₄: ομώνυμοι υποδοχείς αγγειοτενσίνης).

φυσιολογική αντίδραση από τα κύτταρα. Δυο άλλες πρωτεΐνες ανιχνεύθηκαν στο ME της μεμβράνης, οι κινάσες JNK και MKK7. Τόσο οι αναστολείς ME, όσο και η βραδυκινίνη αυξάνουν τη δραστικότητα του ME που συνδέεται με την ενεργοποιημένη JNK^{21,22}.

ΤΟ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ 2 (ME-2)

Το μετατρεπτικό ένζυμο 2 είναι μια καρβοξυπεπτιδάση, ομόλογη του ME, που καταβολίζει την αγγειοτενσίνη I και παράγει την αγγειοτενσίνη 1-9 αφενός, και αποδομεί την αγγειοτενσίνη II σε αγγειοτενσίνη 1-7 αφετέρου. Ανιχνεύθηκε μόλις το 2000^{23,24}. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις που αφορούν στη δράση της αγγειοτενσίνης 1-7, ωστόσο φαίνεται να είναι αγγειοδιαστατικός παράγοντας. Το ME-2 δεν επηρεάζει τη βραδυκινίνη, έχει περιορισμένη κατανομή στους ιστούς και εκφράζεται κυρίως στην καρδιά και τους νεφρούς. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι έδειξαν ότι βρίσκεται κυρίως στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων και νεφρικών αγγείων και στο επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων. Η εκλεκτική διάσπαση του ME-2 αυξάνει την αγγειοτενσίνη II, προκαλώντας σοβαρή στολική δυσλειτουργία της καρδιάς²⁵.

Το ένζυμο ενεργοποιείται όταν υπάρχει υπερφόρτιση πίεσης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν υπερέκφραση του γονιδίου του σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης 1-7 βρέθηκαν και στις δυο κοιλίες, σε ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια²⁶. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ανιχνεύθηκε αυξημένη αγγειοτενσίνη 1-7 μόνο στη δεξιά κοιλία, δείχνοντας ότι η υπερφόρτιση πίεσης αυξάνει τη δραστικότητα του ME-2²⁷. Δεν είναι ακόμη γνωστή η χρησιμότητα αυτών των ευρημάτων, αλλά εφόσον η ενεργοποίηση του ΡΑΣ συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας, η αυξημένη δραστικότητα του ME-2 πιθανόν δρα προστατευτικά στην καρδιά, λειτουργώντας ως αντιρροποιητικός μηχανισμός στην αύξηση της αγγειοτενσίνης II.

Η αγγειοτενσίνη 1-7 εκτός από την αγγειοδιαστατική της δράση, αντιρροπεί τη δράση της αγγειοτενσίνης στην ίνωση, υπερτροφία, θρόμβωση και μειώνει τις καρδιακές αρρυθμίες κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και επαναιμάτωσης²⁸. Ωστόσο, οι δράσεις της αγγειοτενσίνης 1-7 είναι ακόμη υπό συζήτηση και έρευνα. Πρόσφατα ανιχνεύθηκε ένας υποδοχέας που συνδέεται με την πρωτεΐνη G, ο Mas, που είναι ο λειτουργικός υποδοχέας της αγ-

γειοτενσίνης 1-7. Το ME-2 μπορεί να υδρολύσει και άλλα πεπτίδια εκτός από τις αγγειοτενσίνες. Έτσι, μπορεί να αποδομήσει βιοενεργά οπιοειδή πεπτίδια και να παράγει άλλα πεπτίδια και μεταβολίτες που ενεργοποιούν τους υποδοχείς B₁²⁹.

ΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II

Η αγγειοτενσίνη II παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, το ισοζύγιο ύδατος-ηλεκτρολοτών και την καρδιακή αναδιαμόρφωση³⁰. Οι δράσεις αυτές γίνονται με το διαμεμβρανικό υποδοχέα AT₁, που συνδέεται κυρίως με την οικογένεια G_q/G₁₁ των G πρωτεΐνών και ενεργοποιεί πολλαπλές οδούς³¹. Υπάρχει μόνο ένα γονιδιό εκφρασης AT₁ στον άνθρωπο, ενώ στα ποντίκια και κουνέλια έχουν ταυτοποιηθεί δυο γονίδια (AT_{1A} και AT_{1B}). Ο υποδοχέας AT₁ σχηματίζει διμερή ή ολιγομερή που είντε σταθεροποιούν ενεργοποιημένους υποδοχείς, είτε διευκολύνουν τη σύνδεση του ενεργοποιημένου υποδοχέα με τις G πρωτεΐνες³². Επίσης, σχηματίζει λειτουργικά ετεροδιμερή με τους υποδοχείς B₂ της βραδυκινίνης και τους υποδοχείς AT₂, ενεργοποιώντας ανταγωνιστικές δράσεις³³.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο υποδοχέας AT₁ αλληλεπιδρά με τους β₁ και β₂ αδρενεργικούς υποδοχείς στα καρδιακά κύτταρα. Έτσι ολοκληρώνεται η πολύπλοκη διασύνδεση του συστήματος ΡΑΣ με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα³⁴. Αποτέλεσμα είναι ότι ο ανταγωνιστής ενός μόνο υποδοχέα, αναστέλλει ταυτόχρονα τον υποδοχέα AT₁ και τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (transinhibition). Ο αποκλειστής AT₁ βαλσαρτάνη παρεμβαίνει στη σύνδεση β-υποδοχέων/G₅ και οι β-αποκλειστές στη σύνδεση AT₁/G_q. Συνεπώς, οι AT₁ και οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς στα καρδιακά κύτταρα μπορεί να ενεργοποιήσουν δυο ξεχωριστά συστήματα που ενοχοποιούνται για την καρδιακή υπερτροφία και καρδιακή ανεπάρκεια³⁵. Αν αυτή η δράση παρατηρείται και σε άλλα κύτταρα πρέπει να μελετηθεί.

Όταν ένας υποδοχέας ενεργοποιεί ετερόλογους υποδοχείς της ίδιας ή άλλης οικογένειας, υπάρχει το φαινόμενο της πολλαπλής ενεργοποίησης των υποδοχέων (transactivation). Σήμερα είναι γνωστό ότι ο υποδοχέας AT₁ ενεργοποιεί ταυτόχρονα τρεις υποδοχέις: τον υποδοχέα για τον αυξητικό επιδερμικό παράγοντα EGF, για τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων PDGF και τον αυξητικό παράγοντα αναλόγου της ινσουλίνης IGF-1. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα EGF γίνε-

ται με τη δράση μεταλλοπρωτεασών σε συνεργασία με κινάσες, σχηματίζοντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου³⁶. Πειράματα έχουν δεῖξει ότι η υπερέκφραση των AT₁ υποδοχέων στους ινοβλάστες των καρδιακών κυττάρων αυξάνει τον πολλαπλασιασμό τους, πιθανόν επιτείνοντας τη μιτωτική δράση που προκαλεί η αγγειοτενσίνη II. Άλλες πρωτεΐνες όπως οι β-αρεστίνες πιθανόν ενεργοποιούν άλλους υποδοχείς, ανεξάρτητα από τη σύνδεσή τους με την G πρωτεΐνη³⁷.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο υποδοχέας AT₁ λειτουργεί σαν ανεξάρτητος υποδοχέας μηχανικής τάσης³⁸. Η μηχανική τάση είναι ήδη γνωστό ότι προκαλεί απελευθέρωση της αγγειοτενσίνης II από τα καρδιακά κύτταρα. Οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την ενεργοποίηση των AT₁ υποδοχέων λόγω αυξημένης τοιχωματικής τάσης (stretch), δεν έχουν διαλευκανθεί. Πιθανόν σχετίζονται με την σύνδεση των AT₁ με την πρωτεΐνη G και την ενεργοποίηση της κινάσης JAK2.

Οι υποδοχείς AT₂ συνδέονται με τις πρωτεΐνες G₁/G₀. Αρχικά οι ερευνητές πίστευαν ότι έχουν δράσεις αντίθετες από τους AT₁, ωστόσο πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις, εκδηλώνουν δράσεις ανάλογες με τους AT₁: διεγέρουν την ανάπτυξη των κυττάρων και επάγουν τη φλεγμονή³⁹. Σε άλλες περιπτώσεις αναστέλλουν την αύξηση των κυττάρων και προκαλούν απόπτωση με την ενεργοποίηση διαφόρων φωσφατασών. Σε αντίθεση με τους AT₁, απενεργοποιούν τους υποδοχείς EGF⁴⁰.

ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗ II

Οι υποδοχείς AT₁ της αγγειοτενσίνης II ανιχνεύθηκαν με τη βοήθεια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και ανοσοφθορισμού-κυτταροϊστοχημείας στο ενδοπλασματικό δίκτυο, τα T-σωληνάρια και στον πυρήνα κυρίως των μυοκαρδιακών καθώς και άλλων κυττάρων⁴¹. Αυτοί οι ενδοκυττάροι υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II φαίνεται να είναι λειτουργικοί, όπως: α) επάγουν τη μεταγραφή γονιδίων στα ηπατοκύτταρα ποντικιού⁴², β) προκαλούν ταχεία αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο και προάγουν την αύξηση των λειών μυϊκών κυττάρων στα αγγεία⁴³, γ) προκαλούν πολλαπλασιασμό των κυττάρων ηπατώματος *in vitro*⁴⁴. Οι παραπάνω δράσεις αναστέλλονται από τον ενδοκυττάριο ανταγωνιστή του υποδοχέα AT₁. Η ενδοκυττάρια αγγειοτενσίνη II προέρχεται είτε από ενδοκυττάρια σύνθεση, είτε από μεταφορά της από το πλάσμα. Ανεξάρτητα

από το μηχανισμό παραγωγής της, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα καρδιακά μυοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα στα αγγεία^{45,46}. Η ενεργοποίηση των τοπικών ΡΑΣ ενοχοποιείται για την καρδιακή αναδιαμόρφωση. Η μηχανική τάση προκαλεί έκλυση της ζενίνης και του αγγειοτενσινογόνου στην καρδιά. Ενώ η αγγειοτενσίνη II στο πλάσμα ενοχοποιείται για την αύξηση των καρδιακών κυττάρων στα αρχικά στάδια, η ενδοκυττάρια αύξηση της ζενίνης και του μετατρεπτικού ενζύμου που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας αγγειοτενσίνης II, ενοχοποιείται για την περαιτέρω αύξηση των καρδιακών κυττάρων που προκαλεί διάταση και συνεπώς καρδιακή ανεπάρκεια⁴⁷. Η ευεργετική δράση της λοζαρτάνης (ανταγωνιστής της αγγειοτενσίνης II) και της εναλαποιλάτης (ΜΕΑ) στην καρδιακή λειτουργία ενισχύει αυτήν την υπόθεση. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι το αγγειοτενσινογόνο πιθανόν δρα ενδοκυττάρια και εμφανίζει αυτοκρινή λειτουργία στον εγκέφαλο. Επίσης έχει ανιχνευθεί στον πυρήνα των νευρογλοιακών κυττάρων⁴⁸. Μελλοντικά, ο ρόλος του ως πυρηνική πρωτεΐνη θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο έρευνας.

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΝΕΦΡΟΙ

Το σύστημα ζενίνης-αγγειοτενσίνης ρυθμίζει την αγγειοκινητική δραστηριότητα των νεφρών. Διατηρεί την ομοιόσταση νατρίου και ύδατος και ελέγχει την αύξηση των κυττάρων. Ωστόσο, η αυξημένη δραστηριότητα αυτού του «καταρράκτη» ΡΑΣ είναι επιβλαβής και συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της νεφρικής ανεπάρκειας. Προάγει τη συστηματική υπέρταση καθώς και την υπέρταση στο αγγειώδες σπείραμα, προκαλώντας αιμοδυναμική βλάβη στο ενδοθήλιο. Πρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II επάγει την ίνωση και τη φλεγμονή. Οι αναστολέις του συστήματος ΡΑΣ μπορεί να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας στο αρχικό στάδιο της λευκωματινούριας⁴⁹.

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΚΑΙ Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί ένα ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών. Υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στο ΡΑΣ και την εμφάνιση διαβητικής μακροαγγειακής και μικροαγγειακής νόσου. Το ΡΑΣ των ιστών συμμετέχει στην παθογένεση της νόσου και είναι αντικεί-

μενο ενδελεχούς έρευνας. Οδήγησε τους ερευνητές να μελετήσουν τη χορήγηση αυξημένων δόσεων αναστολέων ΜΕ και ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II, ως μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία, με στόχο τον πλήρη αποκλεισμό των δράσεων της αγγειοτενσίνης II, πέρα από την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η θεραπευτική αυτή στρατηγική φαίνεται να αυξάνει στο μέγιστο βαθμό την καρδιαγγειακή προστασία, αναστέλλοντας τις βλαβερές δράσεις της αγγειοτενσίνης II στο ενδοθήλιο⁵⁰.

ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗ II ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Η αγγειοτενσίνη II είναι το βασικό πεπτίδιο που ενοχοποιείται για την πρόκληση υπέρτασης μέσω των AT₁ και AT₂ υποδοχέων. Πολλοί ερευνητές απέδειξαν το ρόλο της αγγειοτενσίνης II και των AT₁ υποδοχέων στην καρκινογένεση και την ευεργετική αντιαγγειογενετική δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων⁵¹⁻⁵³. Η υπέρταση μπορεί να επηρεάζει την εμφάνιση του καρκίνου μέσω αγγειοδραστικών παραγόντων αναλόγων της αγγειοτενσίνης II.

Πολλοί ογκολογικοί ασθενείς έχουν συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις, ιδιαίτερα υπέρταση. Μελέτες έχουν αποδείξει τη σχέση μεταξύ της υπέρτασης και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Η νεοαγγειογένεση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην υπέρταση, όσο και στον καρκίνο. Προ-αγγειογενετικοί παράγοντες, όπως οι αυξητικοί και οι κυτταροκίνες εκκρίνονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα, καθώς και από τα κύτταρα της φλεγμονής και του στρώματος. Το σύστημα ΡΑΣ προώθει την αγγειογένεση κυρίως μέσω του αυξητικού παράγοντα VEGF. Η σύγχρονη θεώρηση της θεραπείας του καρκίνου είναι η αναστολή της αγγειογένεσης⁵⁴⁻⁵⁷. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι το ΡΑΣ συμμετέχει στην ανάπτυξη των συμπαγών όγκων, στην αγγειογένεση και στις μεταστάσεις σε πειραματικά μοντέλα, και ότι η χρήση των ΜΕΑ και των ανταγωνιστών αγγειοτενσίνης II αποτελεί νέα θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων. Περαιτέρω έρευνες απαιτούνται για την επιβεβαίωση της δράσης αυτών των φαρμακευτικών παραγόντων⁵⁸⁻⁶⁴.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα τελευταία εκατό χρόνια το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης συνεχώς προσφέρει επιστημονικές

εκπλήξεις που επιβεβαιώνουν την πολυπλοκότητά του. Αρχικά θεωρήθηκε ως ο ενδοκρινής ωυθιμιστής της αρτηριακής πίεσης και του δύκου αίματος. Σήμερα εκτιμάται ότι περιλαμβάνει και τοπικά συστήματα με παρακρινείς και αυτοκρινείς δράσεις στο μεταβολισμό, την καρδιακή λειτουργία και την αύξηση των κυττάρων.

Έχει αποδειχθεί ότι η ενδοκυττάρια αγγειοτενσίνη II αυξάνει τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τα καρδιακά μυοκύτταρα. Χρειάζονται πρόσθετες μελέτες για τη χρησιμότητα αυτών των συστημάτων. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι κάποια στοιχεία του ΡΑΣ έχουν σημαντικές βιολογικές δράσεις, διαφορετικές από το ρόλο τους στην παραγωγή και ωθούση της αγγειοτενσίνης II. Σίγουρα η έρευνα που αφορά στη ωθούση αυτών των λειτουργιών θα οδηγήσει σε νέα δεδομένα. Επίσης, το μετατρεπτικό ένζυμο της μεμβράνης και τα υπεύθυνα γονίδια, οι συνθήκες και παράγοντες που καθορίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των AT₁ και β-αδρενεργικών υποδοχέων, θα αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικής έρευνας. Η καλύτερη κατανόηση τους μπορεί να βελτιώσει τις θεραπευτικές στρατηγικές στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, της καρδιαγγειακής και νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και του καρκίνου. Επίσης να αναπτύξει νέες μεθόδους που στοχεύουν εκλεκτικά σε κάθε στοιχείο του ΡΑΣ.

ABSTRACT

Lafaras C, Mandala E. The renin-angiotensin system (RAS). Modern aspects. Hell Iatr 2007, 73: 290-298.

The renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in regulating arterial pressure, blood volume, thirst, cardiac function and cellular growth. A circulating and multiple, tissue-localized systems have been identified and represent a series of reactions that occur sequentially with a single outcome: angiotensinogen is cleaved by renin to form angiotensin I, which is processed by angiotensin-converting enzyme (ACE) to angiotensin II in lungs, kidneys and vessels, which then activates either the AT₁ or the AT₂ plasma membrane receptor. There is evidence that some RAS components play important roles outside of this classic scheme. ACE is a multifunctional enzyme equally important in the metabolism of vasodilator and antifibrotic peptides. As the membrane-bound form, ACE functions as a "receptor" that initiates intracellular signaling leading

to gene expression. Both angiotensin I and II may lead to actions that are independent of, or even oppose, those of the RAS via their metabolism by the novel ACE-homologue ACE2. The two angiotensin II receptor types have ligand-independent roles that influence cellular signaling and growth, some of which may result from the ability to form hetero-dimers with other 7-transmembrane receptors. Finally, intracellular angiotensin II has been demonstrated to have actions on cell-communication, gene expression, and cellular growth, through both receptor-dependent and independent means. A greater understanding of these extra-system functions of the RAS components may aid in the development of novel treatments for hypertension, myocardial ischemia, and heart failure.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dostal DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: Conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999, 85: 643-50.
- Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol* 2003, 24: 27-39.
- Re N. Tissue renin angiotensin systems. *Med Clin North Am* 2004, 88: 19-38.
- Lavoie JL and Sigmund CD. Overview of the renin-angiotensin system - An endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003, 144: 2179-83.
- Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 1993, 1: 599-604.
- Kessler SP, Rowe TM, Gomos JB, Kessler PM, Sen GC. Physiological non-equivalence of the two isoforms of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2000, 275: 26259-64.
- Waeber B. Combination therapy with ACE inhibitors/ angiotensin II receptor antagonists and diuretics in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003, 1: 43-50.
- Linseman JV, Bristow MR. Drug therapy and heart failure prevention. *Circulation* 2003, 107: 1234-6.
- Ryan MJ, Sigmund CD. ACE inhibitors and other JNK. *Circ Res* 2004, 94:1-3.
- Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des* 2007, 13(13): 1335-45.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Health Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000, 355: 1582-7.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003, 362: 759-66.
- Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 345: 1667-75.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995, 273: 1450-6.
- Schrader J, Kulschewski A, Dendorfer A. Inhibition of the renin-angiotensin system and the prevention of stroke. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007, 7(1): 25-37.
- Devereux RB, Dahlof B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Curr Med Res Opin* 2007, 23(2): 443-57.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007, 25(5): 951-8.
- Kanasaki K, Koya D, Sugimoto T, Isono M, Kashiwagi A, Haneda M. N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline inhibits TGF-beta-mediated plasminogen activator inhibitor-1 expression via inhibition of Smad pathway in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 863-72.
- Pokharel S, Rasoul S, Roks AJ, et al. N-Acetyl-ser-asp-lys-pro inhibits phosphorylation of Smad 2 in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 2002, 40: 155-61.
- Hu J, Igarashi A, Kamata M, Nakagawa H. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid β -peptide ($A\beta$); retards $A\beta$ aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity. *J Biol Chem* 2001, 276: 47863-8.
- Kohlstedt K, Shoghi F, Müller-Esterl W, Busse R, Fleming I. CK2 phosphorylates the angiotensin-converting enzyme and regulates its retention in the endothelial cell plasma membrane. *Circ Re* 2002, 91: 749-56.
- Kohlstedt K, Brandis RP, Müller-Esterl W, Busse R, Fleming I. Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ Res* 2004, 94: 60-7.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000, 275: 33238-43.
- Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med* 2003, 13: 93-101.
- Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002, 417: 822-8.
- Zisman LS, Keller RS, Weaver B, et al. Increased angio-

- tensin (1-7) forming activity in failing human heart ventricles: Evidence for upregulation of the angiotensin converting enzyme homolog (ACE2). *Circulation* 2003, 108: 1707-12.
27. Zisman LS. ACE-2: Its role in the counter regulatory response to heart failure. In: WC De Mello, Editor. *Renin angiotensin system and the heart*, John Wiley and Sons, West Sussex, England 2004: 118-35.
 28. Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP. Angiotensin (1-7): Cardioprotective effect in myocardial/ischemia reperfusion. *Hypertension* 2001, 38: 665-8.
 29. Santos RA, et al. Angiotensin (1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci* 2003, 100: 8258-63.
 30. Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, et al. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept* 2004, 120: 5-13.
 31. Breitwieser GE. G protein-coupled receptor oligomerization: Implications for protein activation and cell signalling. *Circ Res* 2004, 94: 17-27.
 32. Hansen JL, Theilade J, Haunso S, Sheikh SP. Oligomerization of wild type and non-functional mutant angiotensin II type I (AT1) receptors inhibits Gαq protein signaling but not ERK activation. *J Biol Chem* 2004, 279: 24108-15.
 33. Abdalla S, Lother H, Abdel-tawab AM, Quitterer U. The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist. *J Biol Chem* 2001, 276: 39721-6.
 34. Van den Meiracker AH, Boomsma F. The angiotensin II-sympathetic nervous system connection. *J Hypertens* 2003, 21: 1453-4.
 35. Barki-Harrington L, Luttrell M, Rockman HA. Dual inhibition of β-adrenergic and angiotensin II receptors by a single antagonist: A functional role for receptor-receptor interaction in vivo. *Circulation* 2003, 108: 1611-8.
 36. Touyz RM, Berry C. Recent advances in angiotensin II signalling. *Braz J Med Biol Res* 2002, 35: 1001-15.
 37. Seta K, Nanamori M, Modrall JG, Neubig RR, Sadoshima J. AT1 receptor mutant lacking heterotrimeric G protein coupling activates the Src-Ras-ERK pathway without nuclear translocation of ERKs. *J Biol Chem* 2002, 277: 9268-77.
 38. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol* 2004, 6: 499-06.
 39. Levy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2004, 109: 8-13.
 40. Shibasaki Y, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin II type 2 receptor inhibits epidermal growth factor receptor transactivation by increasing association of SHP-1 tyrosine phosphatase. *Hypertension* 2001, 38: 367-72.
 41. Fu ML, Schulze W, Wallukat G, et al. Immunohistochemical localization of angiotensin II receptors (AT1) in the heart with anti-peptide antibodies showing a positive chronotropic effect. *Receptors Channels* 1998, 6: 99-111.
 42. Eggena P, Zhu JH, Clegg K, Barrett JD. Nuclear angiotensin receptors induce transcription of renin and angiotensinogen mRNA. *Hypertension* 1993, 22: 496-01.
 43. Filipeanu CM, Henning RH, De Zeuw D, Nelemans A. Intracellular angiotensin II and cell growth of vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2001, 132: 1590-6.
 44. Cook JL, Zhang Z, Re RN. In vitro evidence for an intracellular site of angiotensin action. *Circ Res* 2001, 89: 1138-46.
 45. Schuijt MP, Danser AH. Cardiac angiotensin II: An intracrine hormone? *Am J Hypertens* 2002, 15: 1109-16.
 46. De Mello WC, Re RN. Is an intracrine renin angiotensin system involved in the control of cardiovascular function? In: K. Pawan, I. Sigal, MC. Dixon, LA. Kirshbaum and S. Dhalla, Editors. *Cardiac remodeling and failure*, Kluwer Academic Publishers, Boston 2003: 365-75.
 47. Booz GW, Baker KM. Intracellular signaling and the cardiac renin angiotensin system. In: WC De Mello, Editor. *Renin angiotensin system and the heart*, John Wiley & Sons, West Sussex, England 2004: 1-17.
 48. Sherrod M, Liu X, Zhang X, Sigmund CD. Nuclear localization of angiotensinogen in astrocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005, 288: 539-46.
 49. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am Journal Med* 2004, 116: 263-72.
 50. Hanes DS, Nahar A, Weir MR. The tissue renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep* 2004, 6(2): 98-105.
 51. Kiefer FN, Neysari S, Humar R, Li W, Munk VC, Battegay EJ. Hypertension and angiogenesis. *Curr Pharm Des* 2003, 9: 1733-44.
 52. Egami K, Murohara T, Shimada T, et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J Clin Invest* 2003, 112: 67-75.
 53. Lindholm LH, Anderson H, Ekbom T, et al. Relation between drug treatment and cancer in hypertensives in the Swedish trial in old patients with hypertension 2: A 5-year prospective, randomized controlled trial. *Lancet* 2001, 358: 539-44.
 54. Li CI, Malone KE, Weiss NS, Boudreau DM, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Relation between use of anti-hypertensive medications and risk of breast carcinoma among women ages 65-79 years. *Cancer* 2003, 98: 1504-13.
 55. Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Angiotensin I-converting enzyme inhibitors may be an alternative antiangiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol* 2002, 23: 348-56.
 56. Pan SL, Guh JH, Huang YW, Chern JW, Chou JY, Teng CM. Identification of apoptotic and antiangiogenic activities of terazosin in human prostate cancer and endothelial cells. *J Urol* 2003, 169: 724-9.
 57. Merchan JR, Chan B, Kale S, Schnipper LE, Sukhatme VP. In vitro and in vivo induction of antiangiogenic

- activity by plasminogen activators and captopril. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95: 388-99.
58. *Neo JH, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V, Christofi C.* Effect of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22(4): 577-84.
59. *Imai N, Hashimoto T, Kihara M, et al.* Roles for host and tumour angiotensin II type 1 receptor in tumour growth and tumour-associated angiogenesis. *Lab Invest* 2007, 87(2):189-98.
60. *Puddefoot JR, Udeozo UK, Barker S, Vinson GP.* The role of angiotensin II in the regulation of breast cancer cell adhesion and invasion. *Endocr Relat Cancer* 2006, 13(3): 895-903.
61. *Uemura H, Ishiguro H, Kubota Y.* Angiotensin II receptor blocker: possibility of antitumour agent for prostate cancer. *Mini Rev Med Chem* 2006, 6(7): 835-44.
62. *Tahmasebi M, Barker S, Puddefoot JR, Vinson GP.* Localisation of renin-angiotensin system (RAS) components in breast. *Br J Cancer* 2006, 95(1): 67-74.
63. *Ino K, Shibata K, Kajiyama H, Nawa A, Nomura S, Kikkawa F.* Manipulating the angiotensin system - new approaches to the treatment of solid tumours. *Expert Opin Biol Ther* 2006, 6(3): 243-55.
64. *Uemura H, Hasumi H, Ishiguro H, Teranishi J, Miyoshi Y, Kubota Y.* Renin-angiotensin system is an important factor in hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 2006, 66(8): 822-30.

Αλληλογραφία:

Χ. Λαφάρας
Καρδού Ντηλ 12
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
C. Lafaras
12, Carolou Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Η επιδημιολογία του αλκοολισμού στην Ελλάδα

Θεόδωρος Ι. Δαρδαβέσης

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η επιδημιολογική εικόνα της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών και του αλκοολισμού στην Ελλάδα αφορά στα εξής: 1) Τα δημοφιλέστερα οινοπνευματώδη ποτά είναι κατά σειρά το ουίσκι και το ούζο, τα οποία καταναλώνονται σε χώρους διασκέδασης με τάσεις αύξησης της οικιακής κατανάλωσης. 2) Οι πάσχοντες από σύνδρομο αλκοολικής εξάρτησης είναι στη συντριπτική πλειοψηφία άνδρες, ηλικίας 50-59 ετών, έγγαμοι, διαμένοντες μόνιμα στην περιφέρεια της πρωτεύουσας και ως προς το επάγγελμα τεχνίτες, εργάτες, γεωργοί και κτηνοτρόφοι. 3) Οι έφηβοι καταναλώνουν ποτά υψηλής περιεκτικότητας σε αλκοόλ,

γνωρίζουν, ωστόσο, τους κινδύνους, που εγκυμονεί η κατάχρησή τους. 4) Τα τελευταία χρόνια η αγορά οινοπνευματωδών ποτών παρουσιάζει σταθεροποιητικές τάσεις και τάσεις μείωσης, με γενικό προσανατολισμό την κατανάλωση ποτών χαμηλού κόστους. Συμπεράνεται, ότι το πρόβλημα του αλκοολισμού είναι υπαρκτό στην Ελλάδα, γεγονός που επιβάλλει την επίταση των προσπαθειών για δράσεις πρόληψης σε επίπεδο αγωγής υγείας στα σχολεία και σε επίπεδο ενημέρωσης του γενικού πληθυσμού για τις επιπτώσεις που συνοδεύουν την κατάχρηση και την εξάρτηση από το αλκοόλ.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 299 - 309.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αλκοολισμός αποτελεί ένα σύνθετο ψυχοπαθολογικό πρόβλημα, το οποίο συνδέεται με ιατρικές, βιολογικές, κοινωνικές και οικονομικές παραμετρους.¹⁻³ Η έκταση και η οξύτητα του συγκεκριμένου προβλήματος έχει λάβει στην εποχή μας δραματικές διαστάσεις και έχει κινητοποιήσει, σε διεθνές επίπεδο, υπηρεσίες υγείας και επιστήμονες για τον έλεγχο και κυρίως για την πρόληψή του.^{4,5}

Στην επιστημονική προσέγγιση του αλκοολισμού η επιδημιολογική έρευνα προσφέρει χρήσιμα στοιχεία, τα οποία, μεταξύ άλλων, αφορούν στον προσδιορισμό της έκτασης του προβλήματος και στην επισήμανση των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ατόμων εκείνων, τα οποία εμπλέκονται με τη χρήση και την κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών. Αφορούν, επίσης, στην καταγραφή και στην αξιολόγηση θέσεων, στάσεων και πρακτικών σε σχέση με τη συχνότητα και το είδος της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών, γνώσεων

για τις επιπτώσεις που συνοδεύουν την κατάχρησή τους, καθώς και καταγραφή των υφιστάμενων προληπτικών παρεμβάσεων.

Στην Ελλάδα οι κύριες πηγές άντλησης επιδημιολογικών στοιχείων για τον αλκοολισμό είναι οι μελέτες για τη διακίνηση των οινοπνευματωδών ποτών, τα στοιχεία νοσηλευτικής κίνησης θεραπευτικών ιδρυμάτων τα οποία παρέχουν υπηρεσίες σε ασθενείς πάσχοντες από το σύνδρομο της αλκοολικής εξάρτησης, η Διεύθυνση Τροχαίας, οι φορείς πρόληψης οι οποίοι εφαρμόζουν ειδικές παρεμβάσεις για τον έλεγχο της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών και διάφοροι επιστημονικοί φορείς, οι οποίοι εκπονούν έρευνες σχετικές με το αλκοόλ.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΩΔΩΝ ΠΟΤΩΝ

Η διερεύνηση της ελληνικής αγοράς οινοπνευματωδών ποτών, η οποία πραγματοποιήθηκε από την

24 ετών.⁴⁰⁻⁴⁴ Οι περισσότεροι έφηβοι καταναλώνουν ποτά υψηλής περιεκτικότητας σε οινόπνευμα, κυρίως σε μπαρ και κλαμπ, αναγνωρίζουν όμως τους κινδύνους, τους οποίους συνεπάγεται η συγκεκριμένη πρακτική.⁴⁵⁻⁴⁸ Γενικά, τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα ενός μέσου Έλληνα εξαρτώμενου από το αλκοόλ, σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του έτους 2006 του ΕΠΙΨΥ, είναι άνδρας, ηλικίας άνω των 36 ετών, με σταθερή επαγγελματική απασχόληση και μέσο ή υψηλό μορφωτικό επίπεδο.³¹ Τα συγκεκριμένα γνωρίσματα, σε σχέση με αυτά που προκύπτουν από τα στοιχεία της νοσηλευτικής κίνησης των θεραπευτηρίων της χώρας κατά την περίοδο 1979-1998, διαφοροποιούνται ως προς την ηλικία, η οποία για τους νοσηλευθέντες λόγω αλκοολικής εξάρτησης αφορά σε μεγαλύτερο ποσοστό (29,9%) σε άτομα ηλικίας 50-59 ετών και κατά δεύτερο λόγο σε άτομα ηλικίας 40-49 ετών (26,4%). Η απόκλιση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στο διαφορετικό δείγμα πληθυσμού που προσέγγισαν οι δύο έρευνες και κυρίως στις διαφορετικές χρονικές περιόδους πραγματοποίησής τους.

Τα τελευταία χρόνια η αγορά των οινοπνευματωδών ποτών παρουσιάζει σταθεροποιητικές τάσεις και τάσεις μείωσης, με γενικό προσανατολισμό την κατανάλωση ποτών χαμηλού κόστους.^{6,7} Μείωση, επίσης, παρατηρείται μεταξύ των ατόμων, τα οποία εντοπίστηκαν να οδηγούν το έτος 2005, σε σχέση με το έτος 2003, ύστερα από κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών. Τα συγκεκριμένα στοιχεία αποτελούν θετικά ορόσημα, αλλά δεν επιτρέπουν εφησυχασμό. Αντίθετα επιβάλλεται η επίταση των προσπαθειών για δράσεις πρόληψης σε επίπεδο αγωγής υγείας στα σχολεία και σε επίπεδο ενημέρωσης του γενικού πληθυσμού για τις επιπτώσεις που συνοδεύουν την κατάχρηση και την εξάρτηση από το αλκοόλ.

ABSTRACT

Dardavessis Th. The epidemiology of alcoholism in Greece. *Hell Iatr* 2007; 73: 299-309.

The epidemiologic profile of alcohol consumption and alcoholism in Greece are as follows: 1. The most frequently consumed alcohol drinks are the spirits whiskey and ouzo which are mainly consumed in bars and restaurants, with an increased trend for domestic consumption. 2. The majority of those with alcohol dependence are males, aged 50-59 years old, married, permanent residents of semi-urban and rural areas surrounding Athens, with skil-

led and unskilled manual occupations or agricultural work. 3. Adolescents consume drinks with a high alcohol content, although they are aware of the dangers of alcohol abuse. 4. In recent years, the alcohol market shows signs of stabilization and decline, with an overall orientation towards consumption of low cost alcoholic drinks. In conclusion, the problem of alcoholism is a reality in Greece and calls for more initiatives, including alcohol-health-education in schools and campaigns targeting the general population, in order to raise awareness of the negative effect of alcohol drinking, abuse and addiction.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kokkevi A, Stefanis C. Psychiatric comorbidity in substance abuse. In: Stefanis C, Hippins H, Naber D. (Eds). Research in addiction: An update. Seattle: Hogrefe and Huber Pub. 1995: 59-67.
2. Πιπερόπουλος Γ. Εξαρτήσεις και αποκλίσεις. Αθήνα: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Μακεδονίας, 2002.
3. Ποταμάνος Γ. Αλκοόλ: Επιστημονικά δεδομένα για τη χρήση και την κατάχρηση της αλκοόλης, το σύνδρομο εξάρτησης και τη θεραπεία. Αθήνα: Εκδόσεις Λιβάνη, 2005.
4. Jernigan D, Mosley J. Research agendas on international production trade in alcohol. *Journal of Public Health Policy* 1988, 9, 4: 503-18.
5. Tigerstedt C. The European Community and the alcoholic policy dimension. *Contemporary Drug Problems* 1990, 7: 461-79.
6. ICAP. Κλαδική μελέτη εγχώριας αγοράς αλκοολούχων ποτών 1999-2003. Αθήνα, 2004.
7. <http://www.marketing-net.gr>
8. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1979. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1982: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.
9. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1980. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1982: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.
10. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1981. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1983: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.
11. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1982. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1985: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.
12. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1983. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1986: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.
13. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1984. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1988: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.
14. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1985. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1988: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.
15. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1986. Αθήνα: Ε.Σ.Υ.Ε. 1989: 30-31, 40-41, 50-51, 60-61, 70-71, 80-81, 89.

Η προγνωστική αξία της CRP και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων στην ενδονοσοκομειακή έκβαση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου

Γ. Γιαννόγλου, Α. Μάντζιαρη, Β. Δισλιάν, Ι. Νούσκας,
Γ. Παρχαρίδης, Γ. Λουρίδας

Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

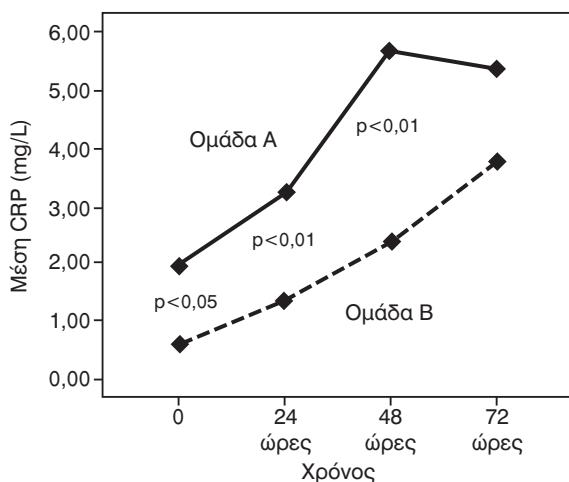
Περιληψη. Καταγραφή των διακυμάνσεων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων μετά οξύ εμφράγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και συσχέτιση με την ενδονοσοκομειακή του πρόγνωση. Σε 100 ασθενείς με OEM μελετήθηκαν τα επίπεδα των: CRP, λευκών αιμοσφαιρίων, TKE, ινωδογόνου, Hct, Hb, CK, LDH, SGOT, LDH και λευκωμάτων κατά την εισαγωγή και μετά από 24, 48 και 72 ώρες. Παράλληλα καταγράφηκαν οι επιπλοκές και θάνατοι που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς κατά τη νοσηλεία τους. Η CRP ακολούθησε ανοδική πορεία (1,62 μέχρι 4,75 mg/L). Η TKE αυξήθηκε σημαντικά (17,87 μέχρι 43,44 mm). Το ινωδογόνο δεν παρουσίασε μεγάλη διακύμανση. Ο αιματοκρίτης (41,84-40,17%) και η αιμοσφαιρίνη (13,67-3,35 g/dl) δεν διακυμάνθηκαν σημαντικά, αλλά σημείωσαν μικρή πτωτική πορεία. Τα λευκά αιμοσφαιρία ελαττώθηκαν σταδιακά (10.629-8.627/μl). Η CK αυξήθηκε σημαντικά στις 24 ώρες (1046 U/L). Η SGOT παρουσίασε τη μεγαλύτερη αύξηση στις

24 ώρες (163 U/L), ενώ η LDH στις 48 ώρες (1134 U/L). Τα ολικά λευκώματα δεν διακυμάνθηκαν ιδιαίτερα (7,1-6,98 g/dl), αλλά σημειώθηκε μικρή ελάττωση της λευκωματίνης (4,70-4,44 g/dl) και αύξηση των σφαιρινών (2,45-2,56 g/dl). Επιπλοκές εμφάνισε το 54% των ασθενών και θάνατο το 6%. Η υψηλή CRP κατά την εισαγωγή, στις 24 και 48 ώρες μετά OEM σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά την ενδονοσοκομειακή μετεμφραγματική περίοδο. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα είναι αυξημένη στους ασθενείς με αυξημένη CRP στις 48 ώρες. Συσχέτιση με εμφάνιση επιπλοκών είχαν: αυξημένο ινωδογόνο κατά την εισαγωγή, αυξημένη CK στις 24 ώρες, αυξημένη SGOT στις 24, 48 και 72 ώρες και αυξημένη LDH στις 24 ώρες, ενώ συσχέτιση με θνητότητα είχε ακόμα η αυξημένη TKE στις 48 και 72 ώρες, ο χαμηλός Hct στις 24, 48 και 72 ώρες, η χαμηλή Hb στις 48 και 72 ώρες και η χαμηλή λευκωματίνη κατά την εισαγωγή.

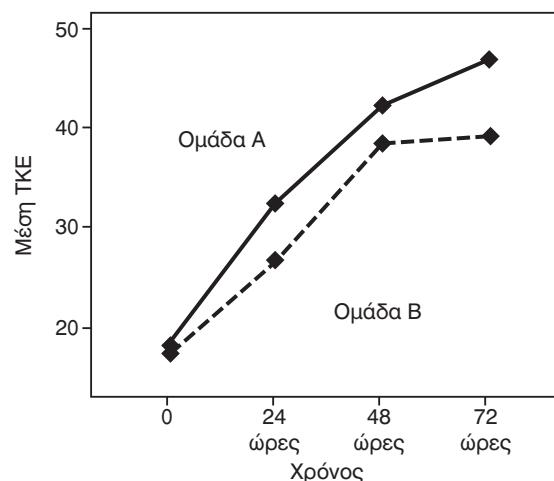
Ελλην Ιατρ 2007, 73: 310 - 320.

Πλήθος μελετών έχουν αποδείξει ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης.^{1,2} Τόσο κατά τη διαδικασία της αθηρογένεσης όσο και κατά τη ορήξη της αθηροματικής πλάκας και την πρόκληση ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ενεργοποιούνται κύπταρα φλεγμονής και προάγουν την παραγωγή κυτταροκινών και πρωτεΐνων οξείας φάσης. Η CRP ως πρωτεΐνη οξείας φάσης παραγέται στο ήπαρ όταν το τελευταίο διεγείρεται από την ιντερλευκίνη 6

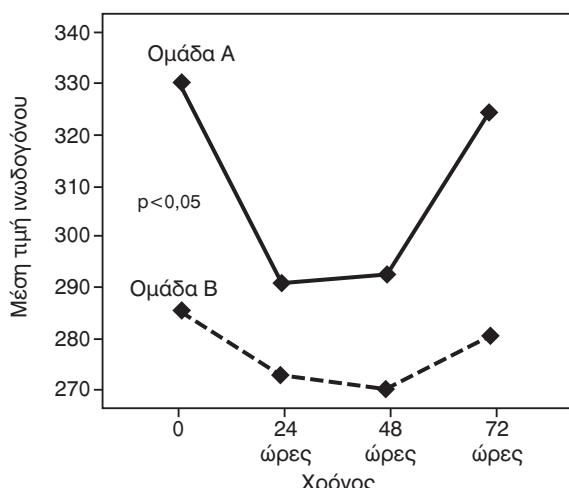
(IL-6). Η αξία της CRP ως παραγόντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου μελετήθηκε από αρκετούς ερευνητές τα τελευταία χρόνια και βρέθηκε ότι η αυξημένη CRP σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς,^{3,4} με χειρότερη πρόγνωση σε στεφανιαίους ασθενείς⁵, καθώς και με χειρότερη πρόγνωση μετά από οξύ εμφράγμα του μυοκαρδίου.^{6,7} Παράλληλα με τη CRP, πλήθος άλλων αιματολογικών παραμέτρων, όπως τα λευκά αιμοσφαιρία, το ιν-



Εικ. 1. Μεταβολή της CRP με το χρόνο.



Εικ. 2. Μεταβολή της TKE με το χρόνο.



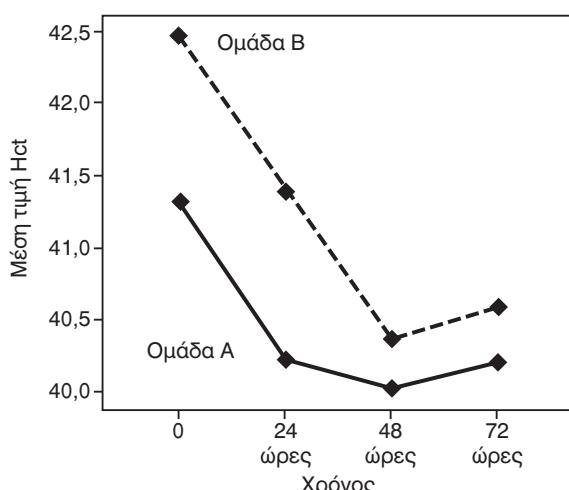
Εικ. 3. Μεταβολή των ινωδογόνων με το χρόνο.

305,93 mg/dl στις 72 ώρες χωρίς διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά οι ομάδες Α και Β (Εικ. 3).

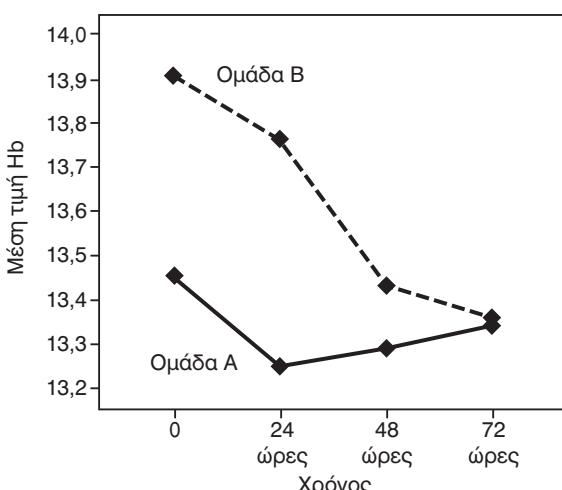
Ο αιματοκρίτης (Hct) και η αιμοσφαιρινή (Hb) δεν παρουσίασαν μεγάλες διακυμάνσεις στις διαδοχικές μετρήσεις με μέγιστη μέση τιμή Hct 41,84 % και Hb 13,67 g/dl κατά την εισαγωγή και ελάχιστη τιμή Hct στις 48 ώρες (40,17%) και Hb στις 72 ώρες (13,35 g/dl) νοσηλείας αντίστοιχα. Ο αιματοκρίτης και η αιμοσφαιρινή δεν διέφεραν στατιστικά στις 2 ομάδες σε καμία από τις μετρήσεις (Εικ. 4 και 5).

Τα λευκά αιμοσφαιριδια ήταν $10629 \pm 345,5/\mu\text{l}$ κατά την εισαγωγή, $10578 \pm 352,2/\mu\text{l}$ στις 24 ώρες, $9297 \pm 290/\mu\text{l}$ στις 48 ώρες και $8627 \pm 235,8/\mu\text{l}$ στις 72 ώρες και δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ομάδες Α και Β (Εικ. 6).

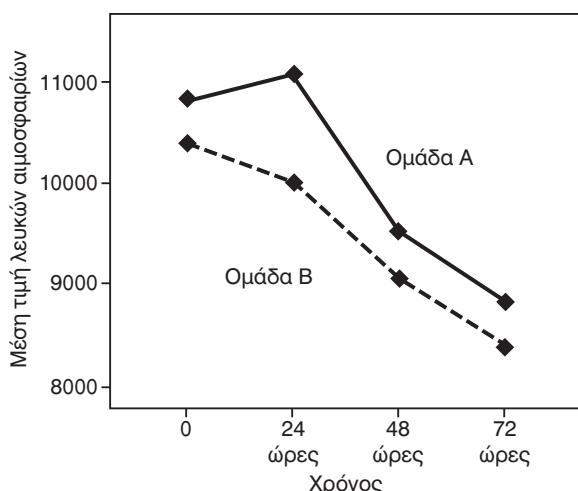
Η κρεατινοφωσφοκινάση (CK) κατά την εισ-



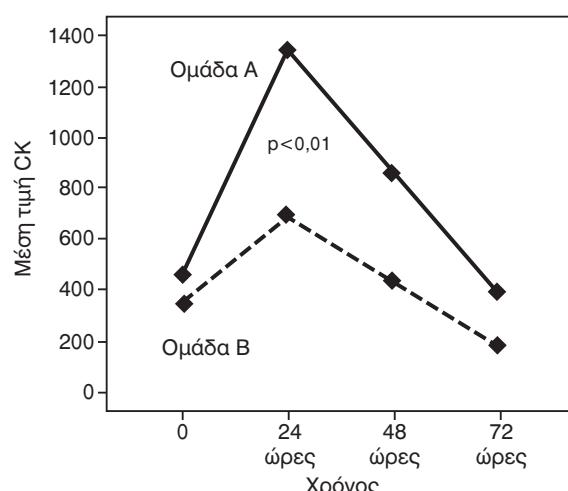
Εικ. 4. Μεταβολή του Hct με το χρόνο.



Εικ. 5. Μεταβολή της Hb με το χρόνο.



Εικ. 6. Μεταβολή των λευκών αιμοσφαιρίων με το χρόνο.



Εικ. 7. Μεταβολή της CK με το χρόνο.

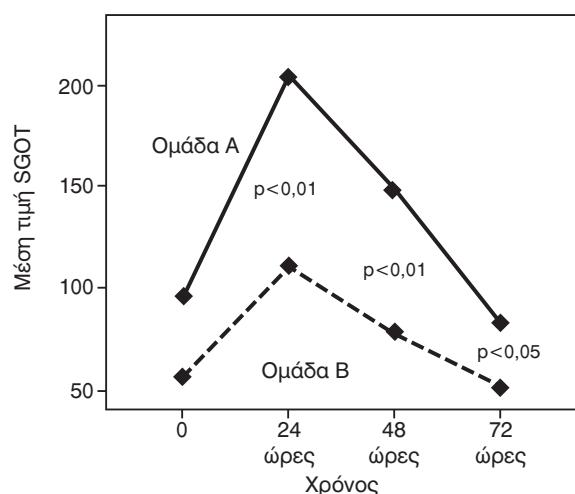
γιγή ήταν $414 \pm 62,6$ U/L στο σύνολο των ασθενών, ενώ οι τιμές της κατά την εισαγωγή δεν διέφεραν σημαντικά στις 2 ομάδες. Στις 24 ώρες όμως η CK των ασθενών της ομάδας A διέφερε στατιστικώς σημαντικά από τη μέση CK των ασθενών της ομάδας B ($1346 \pm 260,2$ και $703 \pm 118,2$ U/L αντίστοιχα, $p < 0,01$). Στις επόμενες μετρήσεις οι μέσες τιμές της ήταν $668 \pm 125,8$ και $195 \pm 53,7$ U/L χωρίς σημαντικές διαφορές στις 2 ομάδες (Εικ. 7).

Η SGOT κατά την εισαγωγή είχε μέση τιμή $78 \pm 12,3$ U/L στο σύνολο, $97 \pm 21,3$ U/L στην ομάδα A και $56 \pm 8,6$ U/L στην ομάδα B, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά. Στις επόμενες μετρήσεις όμως η SGOT διέφερε στατιστικώς σημαντικά στις 2 ομάδες με μέσες τιμές 205 και 112 U/L αντίστοιχα στις 24 ώρες, 150 και 80 U/L στις 48 ώρες και 84 και 69 U/L στις 72 ώρες

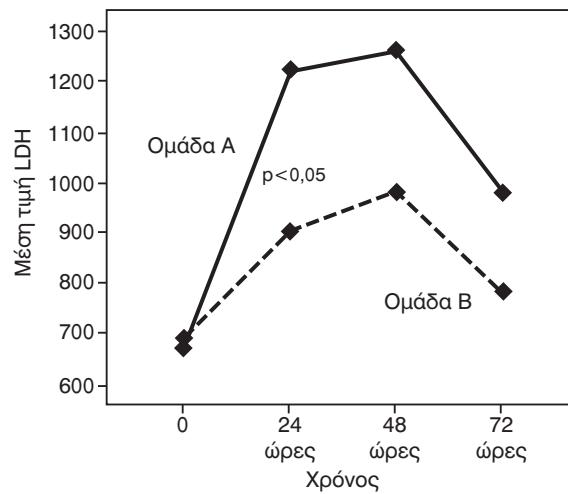
($p < 0,01$, $p < 0,01$ και $p < 0,05$ αντίστοιχα) (Εικ. 8).

Η μέση τιμή της LDH κατά την εισαγωγή ήταν $681 \pm 77,1$ U/L, στις 24 ώρες $1077 \pm 77,3$ U/L, στις 48 ώρες $1134 \pm 81,6$ U/L και στις 72 ώρες $889 \pm 73,3$ U/L. Μόνο στις 24 ώρες παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες A και B με μέσες τιμές LDH $1225 \pm 113,5$ U/L στην ομάδα A και 916 ± 100 U/L στην ομάδα B, $p < 0,05$ (Εικ. 9).

Τα ολικά λευκώματα μετά το έμφραγμα παρουσίασαν μια μικρή ελάττωση με συνοδό αύξησης των σφαιριδιών και ελάττωση του λόγου λευκωματίνης προς σφαιρίνες. Συγκεκριμένα κατά την εισαγωγή τα ολικά λευκώματα ήταν $7,1 \pm 0,09$ g/dl, η αλβουμίνη $4,70 \pm 0,07$ g/dl, οι σφαιρίνες $2,45 \pm 0,03$ g/dl και ο λόγος αλβουμίνης προς σφαιρίνες $1,96 \pm 0,05$. Οι μέσες τιμές των παραπάνω μεταβλητών στις 24 ώρες ήταν λευκώματα $6,89$ g/dl, αλβουμίνη



Εικ. 8. Μεταβολή της SGOT με το χρόνο.



Εικ. 9. Μεταβολή της LDH με το χρόνο.

στοιχα ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$). Η αιμοσφαιρίνη επίσης κατά την εισαγωγή και στις 48 και 72 ώρες διέφερε στατιστικώς σημαντικά στους ασθενείς που επιβίωσαν σε σχέση με αυτούς που δεν επιβίωσαν ($p<0,05$).

Περιορισμοί της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη δεν ήταν γνωστοί όλοι οι παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου, παρά μόνο η ηλικία και το φύλο. Επίσης δεν υπήρχαν στοιχεία για τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς πριν την εισαγωγή τους στη στεφανιαία μονάδα. Τέλος, ο προσδιορισμός της CRP έγινε με νεφελομετρία, και όχι με τη μέθοδο προσδιορισμού της CRP υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υψηλή CRP κατά την εισαγωγή και στις 24 και 48 ώρες νοσηλείας μετά από έμφραγμα μιοναρδίου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά την ενδονοσοκομειακή μετεμφραγματική περίοδο. Παρομοίως αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου κατά την εισαγωγή σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Επίσης αυξημένη CK στις 24 ώρες, αυξημένη SGOT στις 24, 48 και 72 ώρες και αυξημένη LDH στις 24 ώρες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών.

Οι αιματολογικές παράμετροι που σχετίζονται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα μετά από έμφραγμα είναι η CRP στις 48 ώρες, τα αυξημένα λευκά αιμοσφαιρίδια κατά την εισαγωγή στις 48 ώρες και στις 72 ώρες, η αυξημένη TKE στις 48 και 72 ώρες, ο χαμηλός αιματοχρήτης και η χαμηλή αιμοσφαιρίνη κατά την εισαγωγή, στις 48 και στις 72 ώρες, τα χαμηλά λευκώματα και η χαμηλή λευκωματίνη κατά την εισαγωγή, η αυξημένη CK στις 48 και 72 ώρες, η αυξημένη SGOT κατά την εισαγωγή, στις 48 και στις 72 ώρες και η αυξημένη LDH στις 48 και 72 ώρες.

ABSTRACT

Giannoglou G, Mantziari A, Dislian V, Nouskas I, Parcharidis G, Louridas G. The prognostic value of CRP and other laboratory parameters in the in-hospital outcome of acute myocardial infarction. Hell Iatr. 2007, 73: 310-320.

High C-reactive protein (CRP) levels have been associated with higher mortality rates in patients with acute myocardial infarction (AMI). The aim of the pre-

sent study was to record the levels of CRP, as well as the levels of other laboratory parameters after AMI and to correlate these with the in-hospital prognosis of AMI. C-reactive protein levels, ESR, fibrinogen, Hct, Hb, white blood cell count, CK, SGOT, LDH, and serum proteins were determined in 100 patients with AMI on admission, 24, 48, and 72 hours after AMI. Complications and deaths during hospitalization after AMI were also recorded. CRP levels showed a pronounced increase during the first 72 hours after AMI (from 1.62 to 4.75 mg/L) and were significantly higher in patients who had complications ($p>0,01$). Serial ESR measurements increased significantly (from 17.87 to 43.44 mm). Fibrinogen was not significantly changed. Hct (41.84 vs. 40.17%) and hemoglobin (13.67 vs. 13.35 g/dl) were essentially unchanged, showing a small non-significant decrease. White blood cell counts were high on admission, but decreased the subsequent days (10629 vs. 8627/ μ l). CK peaked at 24h (1046 U/L), SGOT at 24h (163 U/L) and LDH at 48h (1134 U/L). Total proteins were not significantly changed (7.1 vs. 6.98 g/dl), but there was a small reduction of albumin (4.70 vs. 4.44 g/dl) and a small increase of globulins (2.45 vs. 2.56 g/dl). Fifty four per cent (54%) of the patients had complications and 6% died. High levels of CRP on admission and after 24 and 48 hours of hospitalization were associated with a high incidence of complications during hospitalization. Mortality was higher in patients with high CRP levels at 48h. There was also correlation between the serum levels of fibrinogen, CK, SGOT and LDH and the incidence of complications. Mortality after AMI was further correlated with high ESR and low Hct and Hb levels at 48 and 72 hrs., and with low admission serum albumin levels.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999, 340: 115-26.
2. Ridker PM. Role of inflammation in the development of atherosclerosis. Eur Heart J Supplements 2000, 2 (Suppl D): D57-D59.
3. Ridker PM, Glynn R, Hennekens C. C-Reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation 1998, 97: 2007-11.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997, 336: 973-9.
5. Ferreiro ER, Boissonet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. Circulation 1999, 100(19): 1958-63.
6. Pietila K, Harmoinen A, Jokinen J, Pasternak AI. Serum C-

- reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996, 17(9): 1345-9.
7. Pietila K, Harmoinen A, Teppo A-M. Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. *Ann Med* 1991, 23: 529-35.
 8. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC study group. Framing during instability in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000, 343(16): 1139-47.
 9. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998, 279: 1477-82.
 10. Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GDO. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2000, 21: 515-20.
 11. Gaspar de la Serna. Fibrinogen: A new major risk factor for cardiovascular disease. *J Fam Pract* 1994, 39: 468-77.
 12. Beamer N, Coull B, Sexton G, da Garmo P, Knox R, Seaman G. Fibrinogen and the albumin-globulin ratio in recurrent stroke. *Stroke* 1993, 24: 1133-9.
 13. Vaccarino V, Parsons L, Every N, Barron H, Krumholz H. Sex based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999, 341: 217-25.
 14. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci*. 1982, 389: 235-49.
 15. Ji SR, Wu Y, Potempa LA, Liang YH, Zhao J. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Apr, 26(4): 935-41.
 16. Lagrand W, Visser C, Hermens W, Niessen H, Verheugt F, Wolbink G-J, Hack E. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than epiphenomenon? *Circulation* 1999, 100: 96-102.
 17. Berk B, Weintraub W, Alexander W. Elevation of C-Reactive Protein in "Active" coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1990, 65: 168-72.
 18. Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis, and coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 1685-95.
 19. Oldgren J, Wallentin L, Grip L, Linder R, Norgaard BL, Siegbahn A. Myocardial damage, inflammation and thrombin inhibition in unstable coronary heart disease. *Eur Heart J* 2003, 24: 86-93.
 20. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003, 108: 282-5.
 21. Wang C, Li H, Fu P, Zhang S, Xiu R. Serum C-reactive protein and circulating endothelial cells in patients with acute myocardial infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005, 32(4): 287-96.
 22. Tanaka A, Shimada K, Sano T, et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 17, 45(10): 1594-9.
 23. Levenson J, Giral P, Razavian M, Gariepy J, Simon A. Fibrogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 1263-1268.
 24. Madjid M, Awan I, Willerson J, Casscells. Leukocyte count and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44: 1945-56.
 25. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996, 78: 945-8.
 26. Grzybowski M, Welch RD, Parsons L, et al. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction in in-hospital mortality: findings from the National Registry of Myocardial Infarction. *Acad Emerg Med* 2004 Oct, 11(10): 1049-60.
 27. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTIS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat Plus Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction-18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 1761-8.
 28. Green SM, Vowels J, Waterman B, Rothrock SG, Kuniyoshi G. Leukocytosis: a new look at an old marker for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1996, 3: 1034-41.
 29. Ben Ami R, Barshtein G, Zeltser D, Golberg Y, Shapira A, et al. Parameters of red blood cell aggregation as correlates of the inflammatory state. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, 280: H1982-H1988.
 30. Berton G, Palatini P. Risk stratification after acute myocardial infarction: role of neurohormones, inflammatory markers and albumin excretion rate. *Ital Heart J* 2003, 4(5): 295-304.

Αλληλογραφία:

Γ.Δ. Γιαννόγλου
Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
546 36, Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

G.D. Giannoglou
1st Cardiology Department
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Διαχρονική μελέτη της επίδρασης της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών της Πτολεμαΐδας

Λ. Σιχλετίδης¹, Δ. Χλωρός¹, Α. Τριανταφύλλου²,
Β. Ευαγγελόπουλος², Δ. Σπυράτος¹, Α. Τσιότσιος¹,
Θ. Κωνσταντινίδης¹, Δ. Πατάκας¹

¹ Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ,
Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Ατμοσφαιρικής Ρύπανσης και Περιβαλλοντικής Φυσικής,
ΤΕΙ Δυτικής Μακεδονίας, Κοζάνη

Περιληψη. Με τα δεδομένα ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία, διερευνήθηκε η επίδραση της διαχρονικής βελτίωσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα παιδιών στην Πτολεμαΐδα της Εορδαίας, η οποία αποτελεί μία από τις πλέον επιβαρυμένες περιοχές της Ελλάδας από άποψη ατμοσφαιρικής ρύπανσης με κύριο ρύπο την ιπτάμενη τέφρα. Η έρευνα έγινε κατά το χρονικό διάστημα 1991-92 και 2001-02. Στη μελέτη πήραν μέρος παιδιά ηλικίας 9-12 ετών, στην πρώτη φάση 1.086 ενώ μετά δέκα χρόνια 1.046. Η μελέτη περιελάμβανε: 1) συμπλήρωση ερωτηματολογίου, 2) σπιρομέτρηση με Vitalograph και 3) ρινομανομέτρηση με Rhinotest mp 500. Παράλληλα έγινε διαχρονική μετεωρολογική μελέτη των παραγόντων που ενοχοποιούνται για τη ρύπανση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέση ετήσια συγκέντρωση των TSP στον ατμοσφαιρικό αέρα ελαττώθηκε διαχρονικά

από 187 σε 105 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ και των PM10 από 75 σε 49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Ο συριγμός ελαττώθηκε διαχρονικά από 5,4 σε 4,1%, ο χρόνιος βήχας από 11,8 σε 4,9% ($p < 0,001$), ενώ η οξεία δύσπνοια αυξήθηκε από 8,9 σε 9,2%. Τα συμπτώματα του μετά κόπωσης άσθματος αυξήθηκαν από 7,9% σε 8,8% και η συχνότητα του ιατρικά διαγνωσμένου άσθματος από 4,9% σε 6,9% ($p < 0,049$). Τα ρινικά συμπτώματα μολονότι ελαττώθηκαν (από 43,4% σε 40,3%) παρέμειναν σε υψηλά επίπεδα. Από τις μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας παρατηρήθηκε επιδείνωση, ενώ η ρινική λειτουργία δε μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Συμπεραίνεται ότι η συχνότητα των συμπτωμάτων που οφείλονται στην ατμοσφαιρική ρύπανση ελαττώνεται με τη βελτίωση των περιβαλλοντικών συνθηκών, ενώ η συχνότητα του άσθματος δεν επηρεάζεται. Αντιθέτως αυξάνεται ακολουθώντας την παγκόσμια τάση. Ελλην Ιατρ 2007, 73: 321 - 327.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Μεταξύ των πιο ευαίσθητων ηλικιακά ομάδων του πληθυσμού στην επίδραση των ρύπων είναι τα παιδιά. Αυτά έχουν μεγαλύτερη κυψελιδική επιφάνεια σε σχέση με τους ενήλικες και υπό φυσιολογικές συνθήκες έχουν 50% μεγα-

λύτερο αερισμό ανά kg βάρους σώματος¹. Επίσης τα παιδιά ξοδεύουν περισσότερο χρόνο σε δραστηριότητες εκτός σπιτιού και ειδικά το καλοκαίρι και μάλιστα σε δραστηριότητες, που αυξάνουν τον αερισμό, με αποτέλεσμα να εκτίθενται περισσότερο σε επιδράσεις της ρύπανσης².

Η ρύπανση της ατμόσφαιρας από σωματίδια

Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν στα παιδιά, αφού δόθηκαν οι ανάλογες εξηγήσεις, συμπληρώθηκαν από τους γονείς και συλλέχθηκαν μία εβδομάδα αργότερα. Στην πρώτη φάση δόθηκαν σε 1.193 παιδιά και συλλέχθηκαν από 1.086 (91%) ενώ στη δεύτερη δόθηκαν σε 1.113 και συλλέχθηκαν από 1.046 (94%).

3β. Σπιρομέτρηση

Οι σπιρομετρίσεις έγιναν με βαθμονομημένο ξηρό σπιρόμετρο Vitalograph. Αφού εξηγήθηκε ο σκοπός και ο τρόπος της σπιρομέτρησης, τα παιδιά υποβλήθηκαν σε τρεις μέγιστες εκπνευστικές προσπάθειες¹⁹.

3γ. Ρινομανομέτρηση

Με τη μέθοδο της πρόσθιας ρινομανομέτρησης²⁰ προσδιορίσθηκαν οι οινικές ροές και έμμεσα, οι οινικές αντιστάσεις με τη χρήση του οργάνου Rhinotest mp500.

3δ. Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS με τη μέθοδο χ^2 για τις ποιοτικές μεταβολές και με το t test για τις ποσοτικές. Τιμές p κάτω του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A. Μελέτη περιβάλλοντος

Τα αιωρούμενα σωματίδια στο λεκανοπέδιο της Εορδαίας προέρχονται κυρίως από την επιφανειακή εξόρυξη του λιγνίτη και τους ατμοηλεκτρικούς

σταθμούς της ΔΕΗ.

Η μέση, μέγιστη και μικρότερη ετήσια τιμή των συγκεντρώσεων ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) των TSP και PM_{10} και η αναλογία τους στην πόλη της Πτολεμαΐδας το 1991 και 2001 παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

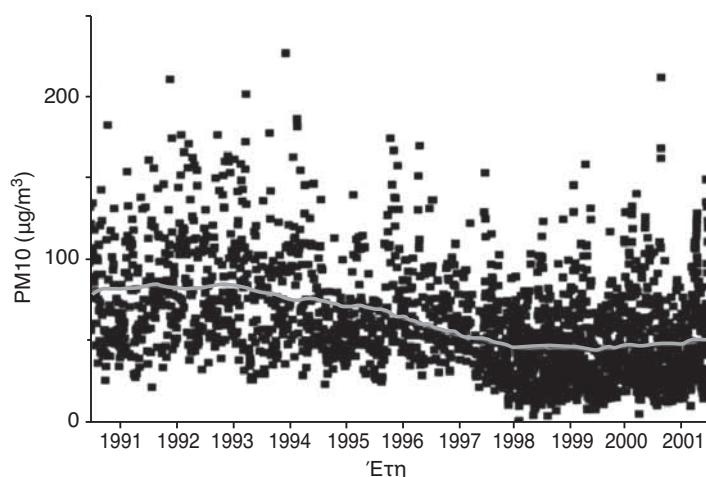
Το όριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης^{21,22} για τη μέση ετήσια οριακή συγκέντρωση των TSP είναι $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ενώ για τα PM_{10} είναι $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Ενώ τόσο τα TSP, όσο και τα PM_{10} μειώθηκαν ομοιόμορφα, τα TSP μειώθηκαν κάτω των οριακών τιμών, ενώ τα PM_{10} ξεπέρασαν σε όλα τα έτη της περιόδου ενδιαφέροντος τη μέση ετήσια οριακή συγκέντρωση.

Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται η διαχρονική μεταβολή των μέσων ημερήσιων τιμών των συγκεντρώσεων PM_{10} την περίοδο 1991-2001. Στο ίδιο διάγραμμα φαίνεται επίσης η γραμμική εξομάλυνση (smoothing) με τη μέθοδο κινητού μέσου (average line).

Διακρίνονται ουσιαστικά τρεις χαρακτηριστικές περίοδοι αναφορικά με την τάση των τιμών των συγκεντρώσεων. Κατά την περίοδο 1991-94 δεν παρατηρείται σημαντική μεταβολή, η δεύτερη περίοδος 1995-98 χαρακτηρίζεται από μείωση και στην τρίτη 1999-2001 παρατηρείται μία μικρή αύξηση των τιμών, οι οποίες άμως παραμένουν χαμηλότερες αυτών της πρώτης περιόδου.

Πίνακας 1. Συγκέντρωση ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) των TSP, PM_{10} και αναλογία τους στην πόλη της Πτολεμαΐδας

Μέση	Τιμές TSP		Μέση	Τιμές PM_{10}		Μέση	PM10/TSP	
	Μέγιστη	Μικρότερη		Μέγιστη	Μικρότερη		Μέγιστη	Μικρότερη
1991	187	538	27	75	180	26	0,44	0,98
2001	105	279	19	49	209	11	0,44	0,93



Εικ. 1. Μέσες ημερήσιες τιμές των συγκεντρώσεων PM_{10} και η γραμμική εξομάλυνσης.

how improvement in air quality affects respiratory function. We studied the influence of diachronic improvement in environmental pollution on children's respiratory health. We studied 1,086 children, aged 9-12 years, during the period 1991-1992 and 1,046 children, of the same age, during the period 2001-2002, in Ptolemaida, a city with one of the highest levels of air pollution in Greece. All subjects filled out a questionnaire and underwent spirometry and rhinomanometry. Concentrations of TSP and PM10 in the atmosphere were measured with a Graseby-Andersen trap, and a β-rays absorption device (FH 62 I-N), respectively. Results showed that the mean yearly concentration for TSP decreased diachronically from 187 to 105 µg/m³ and for PM10 from 75 to 48 µg/m³. Wheezing was decreased from 5.4% to 4.1%, chronic cough from 11.8% to 4.9% ($p < 0.001$), while attacks of acute dyspnea increased from 8.9% to 9.2%. Symptoms due to exercise-induced asthma were increased from 7.9% to 8.8% and the frequency of medically diagnosed asthma increased from 4.9% to 6.9% ($p < 0.049$). The frequency of nasal symptoms, although decreased (from 43.4% to 40.3%), remained high. A decrease in FEV1 was observed, while rhinomanometry parameters were unchanged. In conclusion, the frequency of symptoms due to atmospheric pollution is reduced with improvement of environmental pollution, while the frequency of asthma is unaffected. On the contrary, we found that the frequency of asthma increased following the global trend.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004, 113: 1037-43.
2. US Environmental Protection Agency, National Center for Exposure Assessment. *Exposure Factors Handbook*. Washington, DC: Environmental Protection Agency 1997 (EPA/600/P95/002Fa).
3. Dockery DW, Ware JH, Ferris BG, Speizer FE, Cook NR, Herman JM. Change in pulmonary function associated with air pollution episodes. *J Air Poll Control Assoc* 1982, 32: 937-42.
4. Braun-Fahrlander C, Ackerman - Liebrich U, Schwartz J, Grehm HP, Rutishauser M, Wanner HV. Air pollution and respiratory symptoms in pre-school children. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 42-7.
5. Schwartz J, Dockery DW, Neas LM, et al. Acute effects of summer air pollution on respiratory symptom reporting in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:1234-42.
6. Van der Zee S, Hoek G, Boezen HM, Schouten JP, van Wijnen JH, Brunekreef B. Acute effects of urban air pollution on respiratory health of children with and without chronic respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 1999, 12:802-12.
7. Medina S, Le Tertre A, Quenel P, et al. Air pollution and doctors' house calls: results from the ERPURS system for monitoring the effects of air pollution on public health in Greater Paris, France 1991-1995. *Environ Res* 1997, 75:73-84.
8. Braun-Fahrlander C, Vuille JC, Sennhauser FH, et al. Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1042-9.
9. Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BG Jr. Effects of inhaled particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139: 587-94.
10. Dockery DW, Cunningham J, Damokosh AJ, et al. Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms. *Environ Health Perspect* 1996, 105: 500-5.
11. Moshammer H, Hutter HP, Hauck H, Neuberger M. Low levels of air pollution induce changes of lung function in a panel of schoolchildren. *Eur Respir J* 2006, 27: 1138-43.
12. Centanni S, Di Marco F, Castagna F, Santus P, Guarneri R, Allegra L. Atopy prevalence and spirometric performance in asymptomatic schoolchildren exposed to air pollution. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001, 56: 304-8.
13. Langkulsen U, Jinsart W, Karita K, Yano E. Respiratory symptoms and lung function in Bangkok school children. *Eur J Public Health* 2006, 16: 676-81.
14. Kim JH, Lim DH, Kim JK, Jeong SJ, Son BK. Effects of particulate matter (PM10) on the pulmonary function of middle-school children. *J Korean Med Sci* 2005, 20: 42-5.
15. Frye C, Hoelscher B, Cyrys J, Wjst M, Wichmann HE, Heinrich J. Association of lung function with declining ambient air pollution. *Environ Health Perspect* 2003, 111: 383-7.
16. Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978, 118: 1-120.
17. Goren AI, Hellmann S. Prevalence of respiratory symptoms and diseases in schoolchildren living in a polluted and in a low polluted area in Israel. *Environ Res* 1988, 45: 28-37.
18. Sichletidis L, Tsitsios I, Gavriilidis A, et al. The effects of environmental pollution on the respiratory system of children in Western Macedonia, Greece. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005, 15: 117-23.
19. American Thoracic Society. Standardization of spirometry – 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 1285-98.
20. Clement PAR. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984, 22: 151-5.
21. EEC, 1980. Council Directive 80/779/ECC of 15 July 1980 on air quality limit values and guide values for sulphur dioxide and suspended particulates. *Official Journal of European Communications*, L 229, pp. 30-48.
22. EU Directive 1999/30/EC, 1999, “Council directive relating to limit values for sulfur dioxide, nitrogen dioxide and oxide of nitrogen, particulate matter and lead in ambient air”. The council of the European Union.

23. Rabinovitch N, Strand M, Gelfand EW. Particulate levels are associated with early asthma worsening in children with persistent disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1098-105.
24. Trenga CA, Sullivan JH, Schildcrout JS, et al. Effect of particulate air pollution on lung function in adult and pediatric subjects in a Seattle panel study. *Chest* 2006, 129: 1614-22.
25. Millstein J, Gilliland F, Berhane K, et al. Effects of ambient air pollutants on asthma medication use and wheezing among fourth-grade school children from 12 Southern California Communities enrolled in The Children's Health Study. *Arch Environ Health* 2004, 59: 505-14.
26. Sugiri D, Ranft U, Schikowski T, Kramer U. The influence of large-scale airborne particle decline and traffic – related exposure on children's lung function. *Environ Health Perspect* 2006, 114: 282-8.
27. Avol El, Gauderman WJ, Tan SM, London SJ, Peters JM. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 2067-72.
28. Berti G, Migliore E, Cadum E, et al. Outdoor risk factors and adverse effects on respiratory in childhood. *Epidemiol Prev* 2005, 29:62-6.
29. Pierse N, Rushton L, Harris RS, Kuehni CE, Silverman M, Grigg J. Locally generated particulate pollution and respiratory symptoms in young children. *Thorax* 2006, 61: 216-20.
30. Dubnov J, Barchana M, Rishpon S, et al. Estimating the effect of air pollution from a coal-fired power station on the development of children's pulmonary function. *Environ Res* 2007, 103:87-98.
31. Sichletidis L, Chloros D, Tsotsios I, et al. High prevalence of smoking in Northern Greece. *Prim Care Respir J* 2006, 15: 92-7.
32. Bothwell JE, McManus L, Crawford VL, Burns G, Stewart MC, Shields MD. Home heating and respiratory symptoms among children in Belfast, Northern Ireland. *Arch Environ Health* 2003, 58:549-53.
33. de Bilderling G, Chauhan AJ, Jeffs JA, et al. Gas cooking and smoking habits and the risk of childhood and adolescent wheeze. *Am J Epidemiol* 2005, 162: 513-22.
34. Hajnal BL, Braun – Fahrlander C, Grizel L, et al. Effect of environmental tobacco smoke exposure on respiratory symptoms in children. *Schweiz Med Wochenschr* 1999, 129: 723-30.
35. Moshammer H, Hoek G, Luttmann - Gibson H, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1255-63.
36. Jurado D, Munoz C, Luna Jde D, Munoz – Hoyos A. Is maternal smoking more determinant than paternal smoking on the respiratory symptoms of young children? *Respir Med* 2005, 99: 1138-44.

Αλληλογραφία:

Λ. Σιχλετίδης
Κ. Ντήλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sichletidis
3, Ch. Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Η εκτίμηση των μεταβολών του 15-F_{2t} -Ισοπροστανίου στο πλάσμα των χρονίως ουραιμικών ασθενών

I. Καραμούζης¹, A. Τριάντος¹, M. Καραμούζης¹, Στ. Ηλιάδης¹,
Γ. Παπαγεωργίου¹, N. Βαβάτση-Χριστάκη¹, Δ. Γρέκας¹

¹ Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

² Α' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Το 15-F_{2t} -Ισοπροστάνιο (15-F_{2t} -IsoP) είναι ένα από τα σπουδαιότερα F_2 -Ισοπροστάνια, το οποίο παράγεται στα κύτταρα των ιστών του ανθρώπινου οργανισμού με τη μη ενζυμική δράση των ελευθέρων ριζών πάνω στο αραχιδονικό οξύ των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και των λιποπρωτεΐνών του πλάσματος, ανεξάρτητα από τη δράση της κυκλοοξυγονάσης. Η μέτρηση των επιπέδων του 15-F_{2t} -IsoP στο πλάσμα θεωρείται ο πιο αξιόπιστος βιοχημικός δείκτης της λιπιδικής υπεροξείδωσης και του οξειδωτικού stress ασθενών με ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων (καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αυτοάνοσα νοσήματα, παχυσαρκία κ.ά.). Ωστόσο δεν υπάρχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολές του 15-F_{2t} -IsoP στο πλάσμα ασθενών με διάφορο βαθμό Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (XNA). Μελετήθηκαν 129 ουραιμικοί ασθενείς με ποικίλο βαθμό χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και 35 φυσιολογικά άτομα. Οι ουραιμικοί ασθενείς χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες. Στην πρώτη (XNA₁) με κάθαρση κρεατινίνης 90-60 ml/min, στην δεύτερη (XNA₂) με κάθαρση κρεατινί-

νης 60-30 ml/min, στην τρίτη με κάθαρση κρεατινίνης 30-15 ml/min, στην τέταρτη TN_{πρωτ} συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με XNA πριν από την αιμοκάθαρση και στην πέμπτη TN_{μετά} οι ίδιοι ασθενείς με XNA μετά την αιμοκάθαρση. Σε όλους τους ποραπάνω ασθενείς και στα φυσιολογικά άτομα μετρήθηκαν τα επίπεδα του ελεύθερου 15-F_{2t} -IsoP στο πλάσμα με ευαίσθητη, αξιόπιστη ενζυμοανοσολογική μέθοδο, μετά από χρωμογραφικό καθαρισμό των δειγμάτων σε στήλες C-18 SPE. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι η συγκέντρωση του 15-F_{2t} -IsoP στο πλάσμα των ασθενών με XNA αυξάνει σταδιακά από τα πρώτα στάδια της νόσου, βαίνει παράλληλα με το βαθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και παίρνει τη μέγιστη τιμή στους αιμοκαθάρμενους ασθενείς και συγκεκριμένα μετά την αιμοκάθαρση. Συμπεράνεται ότι η μέτρηση των επιπέδων του 15-F_{2t} -Ισοπροστανίου στο πλάσμα των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, είναι πολύ χρήσιμη για την εκτίμηση του οξειδωτικού stress, της σοβαρότητας της νόσου και της νοηρότητας των ασθενών αυτών.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 328 - 334.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 15-F_{2t} -Ισοπροστάνιο (15-F_{2t} -IsoP) είναι ένα από τα F_2 -Ισοπροστάνια, το οποίο παράγεται στα κύτταρα των ιστών του ανθρώπινου οργανισμού με τη μη ενζυμική δράση των ελευθέρων ριζών πάνω στο αραχιδονικό οξύ των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και των λιποπρωτεΐνών του πλάσματος, ανεξάρτητα από τη δράση της κυκλοοξυγονασών¹⁻³. Εκτός από την παραπάνω βιοσύνθεση του 15-F_{2t} -IsoP, έχει βρεθεί πρόσφατα ότι το βιομόριο αυτό παράγεται σε πολύ μικρά ποσά κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με την ενζυμική δράση της κυκλοοξυγονάσης, ταυτό-

Προσεχή Συνέδρια και Διοργανώσεις

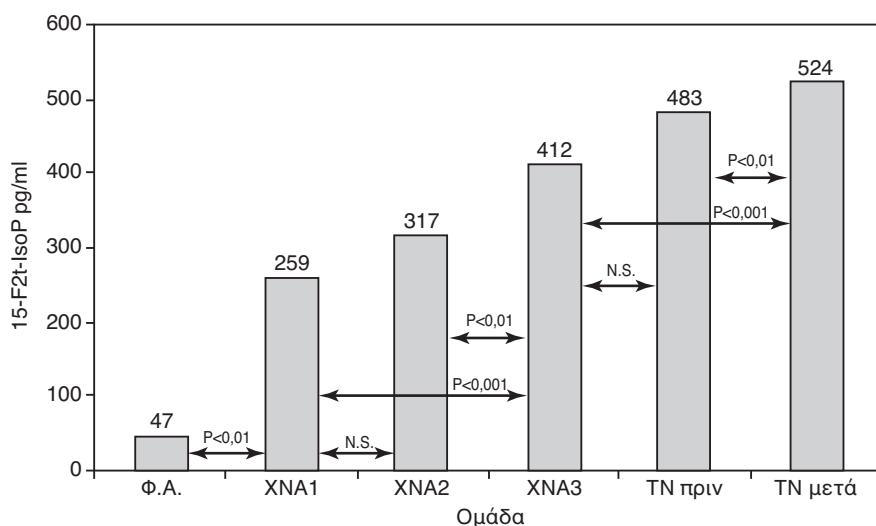


23^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βόρειας Ελλάδας

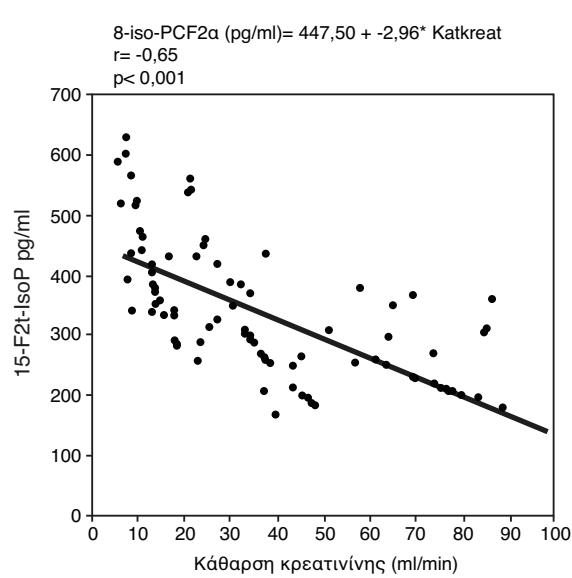
12 – 14 Νοεμβρίου 2009

Ξενοδοχείο “MAKEDONIA PALACE”
Θεσσαλονίκη

Γραμματεία Συνεδρίου: “FORUM” Congress & Travel
Μητροπόλεως 24, 546 24 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 257128, Fax: 2310 231849
E-mail: info@forumcongress.com



Εικ. 1. Γραφική παράσταση και στατιστική αξιολόγηση των μέσων τιμών του 15-F_{2t}-IsoP στις ομάδες Φ.Α., XNA₁, XNA₂, XNA₃, TN_{πριν} και TN_{μετά}.



Εικ. 2. Συσχέτιση 8-iso-PGF2α με την κάθαρη κρεατινίνης στις ομάδες XNA₁ + XNA₂ + XNA₃.

χρονα με τη σύνθεση του θρομβοξανίου⁴. Επίσης το 15-F_{2t}-IsoP παράγεται και από τα ανθρώπινα μυονοκύτταρα τόσο με ενζυμική όσο και με μη ενζυμική δράση⁵.

Η ημιπερίοδος ζωής του 15-F_{2t}-IsoP είναι 16 min και μεταβολίζεται με β-οξείδωση ή με οξείδωση αλκοολικών ομάδων ή με αναγωγή των διπλών του δεσμών ή τέλος με ω-υδροξυλίωση⁶⁻⁸. Πέραν αυτών πρόσφατες μελέτες έχουν δεῖξει ότι το 15-F_{2t}-IsoP υφίσταται επιμερισμό *in vivo* και σχηματίζεται η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂)⁹⁻¹⁰.

Το 15-F_{2t}-IsoP ασκεί ισχυρή αγγειοσυστατική δράση στις νεφρικές αρτηρίες και προκαλεί μείωση της αιματικής νεφρικής ροής αυτών κατά 40-45%^{3,11-13}. Η αγγειοσυστατική δράση του 15-F_{2t}-IsoP εξαρτάται από το εξωκυττάριο Ca⁺⁺ και γίνεται δια μέσου των καναλιών Ca⁺⁺ και πιθανόν δια μέσου της πρωτεΐνικής κινάσης C. Επίσης, το 15-F_{2t}-IsoP προκαλεί προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων συνεργικά με το θρομβοξανίο A₂. Οι δράσεις αυτές ρυθμίζονται διαμέσου των υποδοχέων του θρομβοξανίου / ενδοϋπεροξειδίου-H₂ (TXA₂/PGH₂). Το 15-F_{2t}-IsoP δρα και ως παθοφυσιολογικός μεσολαβητής και μεταβάλλει την ακεραιότητα και την ρευστότητα των κυτταρικών μεμβρανών των διαφόρων ιστών και προκαλεί οξειδωτικό stress^{6,7,14}.

Πέραν αυτών, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το 15-F_{2t}-IsoP προκαλεί αύξηση της έκφρασης της ιντερλευκίνης-8 (IL-8) στα μακροφάγα του ανθρώπου, μια χημειοκίνης, η οποία προκαλεί φλεγμονή και αθηρογένεση. Έτσι φαίνεται ότι το 15-F_{2t}-IsoP αποτελεί συνδετικό κρίκο μεταξύ του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής¹⁵⁻¹⁷.

Η μετρητή των επιπέδων του 15-F_{2t}-IsoP στο πλάσμα θεωρείται ο πιο αξιόπιστος βιοχημικός δείκτης του οξειδωτικού stress και της λιπιδικής υπεροξείδωσης ασθενών με ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων, όπως είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις¹⁸⁻²¹, η υπέρταση²², ο σακχαρώδης διαβήτης²³⁻²⁵, οι πνευμονικές παθήσεις²⁶⁻²⁸, τα αυτοάνοσα νοσήματα²⁹⁻³⁰, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια³¹⁻⁴¹, κ.ά. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολές του 15-F_{2t}-IsoP στα

διάφορα στάδια της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας. Πέραν αυτών τα επίπεδα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό και από περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες⁴²⁻⁴⁸. Για το λόγο αυτό είναι χρήσιμο να ελέγχονται τα επίπεδα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα των παραπάνω ασθενών κατά τόπους, με τους ιδιαίτερους περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες.

Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμήθούν οι μεταβολές του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα ασθενών με διάφορο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών του τελικού σταδίου πριν και μετά την αιμοκάθαρση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 29 φυσιολογικά άτομα, 19 άνδρες και 10 γυναίκες, ηλικίας $56,5 \pm 9,4$ χρόνων και 147 χρόνιοι ουραμικοί ασθενείς. Οι ουραμικοί ασθενείς χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες. Στην πρώτη (XNA_1) συμπεριλήφθηκαν 22 ασθενείς, 13 άνδρες και 9 γυναίκες ηλικίας $57,6 \pm 9,4$ χρόνων με κάθαρση κρεατινίνης $90-60$ ml/min, στη δεύτερη (XNA_2) συμπεριλήφθηκαν 34 ασθενείς, 21 άνδρες και 13 γυναίκες ηλικίας $63,0 \pm 11,2$ χρόνων, με κάθαρση κρεατινίνης $60-30$ ml/min, στην τρίτη (XNA_3) συμπεριλήφθηκαν 29 ασθενείς 16 άνδρες και 13 γυναίκες ηλικίας $64,0 \pm 13,0$ χρόνου με κάθαρση κρεατινίνης $30-15$ ml/min, στην τέταρτη ($TN_{προι}$) συμπεριλήφθηκαν 31 αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς πριν την αιμοκάθαρση 21 άνδρες και 10 γυναίκες, ηλικίας $64,8 \pm 12,1$ χρόνων και στην πέμπτη ($TN_{μετά}$) συμπεριλήφθηκαν οι ίδιοι αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς μετά την αιμοκάθαρση.

Στα φυσιολογικά άτομα και στους ασθενείς μετρήθηκαν τα επίπεδα στο πλάσμα του ολικού $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ με ευαίσθητη και αξιόπιστη ενζυμοανοσολογική μέθοδο, μετά από χωματογραφικό καθαρισμό των δειγμάτων σε στήλες C-18 SPE (με τυποποιημένα αντιδραστήρια της εταιρείας Cayman Chemical). Τα ειδικά χαρακτηριστικά της μεθόδου περιγράφονται σε προηγούμενές μας δημοσιεύσεις³⁹⁻⁴⁰.

Η στατιστική αξιολόγηση των μεσών τιμών του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ μεταξύ των διαφόρων ομάδων μελέτης έγινε με το Student t-test και διόρθωση κατά Bonferroni.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και παριστάνονται στις εικόνες 1 και 2.

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 1 και την εικόνα 1 τα επίπεδα στο πλάσμα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στις διάφορες ομάδες των εξεταζομένων ήταν ως εξής:

Στα φυσιολογικά άτομα $47,11 \pm 32,25$ pg/ml. Στους ασθενείς της ομάδας XNA_1 ήταν σημαντικά υψηλότερα $259,73 \pm 62,11$ pg/ml (p<0,001). Στους ασθενείς της ομάδας XNA_2 ήταν υψηλότερα από αυτά της ομάδας XNA_1 , αλλά δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Στους ασθενείς της ομάδας XNA_3 ήταν $412,82 \pm 99,76$ pg/ml με

σημαντική διαφορά από αυτά της ομάδας XNA_2 (p<0,01). Στους ασθενείς της ομάδας $TN_{προι}$ ήταν υψηλότερα από αυτά της ομάδας XNA_3 , αλλά η διαφορά τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τέλος στους ασθενείς της ομάδας $TN_{μετά}$ ήταν $524,34 \pm 317,67$ pg/ml με σημαντική διαφορά από αυτά της ομάδας $TN_{προι}$ (p<0,01).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τον πίνακα 1, και τις εικόνες 1 και 2, προκύπτει ότι η συγκέντρωση του ισοπροστανίου $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα των ουραμικών ασθενών αυξάνει στα πρώτα στάδια της νόσου, βαίνει παρόληλα με την ελάττωση της κάθαρσης κρεατινίνης και παίρνει τη μέγιστη τιμή στους ασθενείς που ήταν σε πρόγραμμα χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης και συγκεκριμένα μετά την αιμοκάθαρση.

Τα αυξημένα επίπεδα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα των χρόνια ουραμικών ασθενών που βρήκαμε στη μελέτη αυτή συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών³¹⁻⁴¹. Το σημαντικό που προέκυψε από τη συστηματική αυτή μελέτη, είναι το γεγονός ότι μεταξύ των επιπέδων του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα των χρόνιων ουραμικών ασθενών (με κάθαρση κρεατινίνης $90-15$ ml/min) και των τιμών της κάθαρσης κρεατινίνης, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση στατιστικά σημαντική (p<0,001, r=-0,65). Το εύρημα αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η λιπιδική υπεροξείδωση και κατά συνέπεια το οξειδωτικό stress των χρόνια ουραμικών ασθενών αυξάνει συστηματικά με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σχετικά με τα αυξημένα επίπεδα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα των χρόνιας αιμοκαθαρόμενων ασθενών πριν και μετά την αιμοκάθαρση που βρήκαμε σ' αυτή τη μελέτη είναι ανάλογα με τα ευρήματα άλλων ερευνητών, οι οποίοι είτε εφάρμοσαν την κλασική μέθοδο της αέριας χωματογραφίας σε συνδυασμό με την φασματοφωτομετρία μάζας^{41,49-51}, είτε τη νέα ενζυμοανοσολογική μέθοδο που και εμείς εφαρμόσαμε³⁸⁻⁴⁰. Παρά ταύτα οι Ferraro και συν.⁵² βρήκαν διαφορετικά επίπεδα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα τόσο φυσιολογικών ατόμων όσο και των αιμοκαθαρόμενων ασθενών πριν την αιμοκάθαρση. Επίσης οι Kim και συν.⁵³ βρήκαν υψηλά επίπεδα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα ασθενών μετά την αιμοκάθαρση (6 φορές περισσότερο από τα φυσιολογικά άτομα), ενώ δε βρήκαν αυξημένα επίπεδα πριν την αιμοκάθαρση. Ακόμη, οι παραπάνω ερευνητές βρήκαν πολύ υψηλότερα επίπεδα του $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ στο πλάσμα φυσιολογικών ατόμων (960 pg/ml) από ό,τι συνήθως

αναφέρουν άλλοι ερευνητές (~ 150 pg/ml), αλλά και η παρούσα μελέτη ($47,11 \pm 32,25$ pg/ml)^{38-41,49,50,54,55}.

Οι διαφορές αυτές πρέπει να οφείλονται σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες⁴²⁻⁴⁸ ή στο γεγονός ότι τα περισσότερα από τα φυσιολογικά άτομα που επιλέγησαν από τους παραπάνω ερευνητές ήταν καπνιστές (ενεργητικοί ή παθητικοί), οι οποίοι ως γνωστόν έχουν μέχρι 7 φορές υψηλότερα επίπεδα του 15-F_{2t}-IsoP στο πλάσμα απ' ότι οι μη καπνιστές⁵⁰. Σχετικά με τις διαφορές μας από τα ευρήματα των Ferraro και συν.,⁵² οι οποίοι δε βρήκαν διαφορές των επιπέδων του 15-F_{2t}-IsoP στο πλάσμα μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και αιμοκαθαρόμενων ασθενών έχουμε να αναφέρουμε τα εξής. Οι Ferraro και συν. βρήκαν επίπεδα του 15-F_{2t}-IsoP στο πλάσμα φυσιολογικών ατόμων πολύ υψηλά 252 pg/ml και των αιμοκαθαρόμενων ασθενών 246 pg/ml. Οι τιμές αυτές διαφέρουν από τις τιμές άλλων ερευνητών και από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης^{38-41,49-51,55}. Οι διαφορές αυτές πρέπει να οφείλονται σε μη καλή επιλογή των φυσιολογικών ατόμων, σε περιβαλλοντικούς ή διαιτητικούς παράγοντες⁴⁴⁻⁴⁷. Οι παραπάνω διαφορές δεν οφείλονται σε αναλυτικά σφάλματα της δικής μας μεθόδου, διότι η ενζυμοανοσολογική μέθοδος σε συνδυασμό με χρωματογραφικό καθάρισμα που εμείς εφαρμόσαμε ήταν αξιόπιστη, είχε πολύ καλή ενασθησία, ακρίβεια, ειδικότητα και ανάκτηση^{40-41,48,56}. Πέραν αυτών οι τιμές του 15-F_{2t}-IsoP που έχουμε με την παραπάνω μέθοδο παρουσιάζουν πολύ καλή συσχετιση ($r^2=0,99$) με την κλασική μέθοδο αέριας χρωματογραφίας και φασματοφωτομετρίας μάζας (GC/MS)^{40-41,49,50,57,58}.

Η αύξηση του ελευθερού 15-F_{2t}-IsoP στα βιολογικά υγρά των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται στην αυξημένη λιπιδική υπεροξείδωση και στο αυξημένο οξειδωτικό stress που έχουν οι ασθενείς με XNA και ιδιαίτερα οι νεφροπαθείς του τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η αυξημένη λιπιδική υπεροξείδωση και το αυξημένο οξειδωτικό stress των ασθενών με XNA οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (κυρίως οξυγόνου και αζώτου) και στους μειωμένους παράγοντες εξουδετέρωσής τους^{34,35,38,51,59}. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη λιπιδική υπεροξείδωση και το αυξημένο οξειδωτικό stress που συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου των ασθενών με XNA οφείλεται:

1. Στο ουρανικό περιβάλλον, το οποίο προ-

καλεί αυξημένη παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου από τα πολυμορφοπύρηνα^{60,61}.

2. Στη χορήγηση ορισμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων στους ασθενείς με XNA όπως σιδήρου και ερυθροποιητίνης, τα οποία όπως υποστηρίζεται αυξάνουν το οξειδωτικό stress των ασθενών αυτών⁶².

3. Στην απώλεια των υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών-αναγωγικών ουσιών χαμηλού μοριακού βάρους (βιταμίνη C, σεληνίου κ.ά.) κατά την αιμοκάθαρση^{63,64}.

4. Στη βιοσυμβατότητα των μεμβρανών των φιλτρών του τεχνητού νεφρού κατά την αιμοκάθαρση. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι κατά την επαφή του αίματος με τις μεμβράνες αιμοκάθαρσης, ενεργοποιούνται τα πολυμορφοπύρηνα και παράγουν αυξημένα ποσά των δραστικών μορφών οξυγόνου. Επίσης ότι κατά τις επιμολύνσεις του διαλύματος της αιμοκάθαρσης από ενδοτοξίνες και πυρετογόνες ουσίες ενεργοποιούνται τα μονοκύτταρα μακροφάγα και παράγουν μεγαλύτερα ποσά δραστικών μορφών οξυγόνου^{65,66}. Τα παραπάνω ενισχύονται και από το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν ότι τα επίπεδα του 15-F_{2t}-IsoP στο πλάσμα των αιμοκαθαρόμενων ασθενών, το οποίο δέχεται άμεσα την επίδραση των βιοτεχνολογικών υλικών, ήταν σχεδόν διπλάσια από τα αντίστοιχα που βρέθηκαν στο μεσοκυττάριο υγρό, κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

5. Πέραν αυτών υπάρχουν και περιβαλλοντικοί καθώς και διατροφικοί παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν σημαντικά, αλλά σε διαφορετικό βαθμό κάθε έναν από τους ασθενείς με XNA ανάλογα με το περιβάλλον που ζουν και τις διαιτητικές τους συνήθειες⁴²⁻⁴⁸. Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία το οξειδωτικό stress και η επακόλουθη λιπιδική υπεροξείδωση του ανθρώπου αυξάνουν σημαντικά α) όταν τα άτομα είναι καπνιστές (ενεργητικοί ή παθητικοί)^{45,50}, β) Όταν ζουν σε περιβάλλον με αυξημένο οξυγόνο (O_3)⁴³ γ) όταν εκπίθενται σημαντικά σε υπεριώδη ακτινοβολία⁴⁴, δ) όταν τα άτομα καταναλώνουν μεγάλα ποσά αλκοολούχων ποτών⁴⁷ και ε) όταν προσλαμβάνουν μειωμένα ποσά σεληνίου^{67,68}. Αντίθετα το οξειδωτικό stress και η επακόλουθη λιπιδική υπεροξείδωση ελαττώνονται σημαντικά όταν τα άτομα προσλαμβάνουν βιταμίνη C, βιταμίνη E, πίνουν αρκετό μαύρο ή πράσινο τσάι, και καταναλώνουν στο διαιτολόγιο τους λάδι ελαιώνα, λαχανικά και φρούτα^{42,45,46}.

Από όσα προαναφέρθηκαν παραπάνω συμπε-

ραίνεται ότι:

1. Η λιπιδική υπεροξείδωση στους ασθενείς με χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια αυξάνεται:

α) από τα πρώτα στάδια της νόσου

β) παράλληλα με την επιδεύνωση της νεφρικής λειτουργίας

γ) ακόμη περισσότερο στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς και ιδίως μετά την αιμοκάθαρση.

2. Η μέτρηση των επιπέδων του 15-F_{2t}-Ισοπροστανίου στο πλάσμα των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι πολύ χοήσιμη για την εκτίμηση του οξειδωτικού stress αυτών, τη σοβαρότητα της νόσου και την νοσηρότητα των ασθενών αυτών.

ABSTRACT

Karamouzis I, Triantos A, Karamouzis M, Vavatsi-Christaki N, Grekas D. Evaluation of 15-F_{2t}-isoprostane levels in the plasma of chronic uremic patients. Hell Iatr 2007, 73: 328-334.

15-F_{2t}-isoprostane (15-F_{2t}-IsoP) is one of the most important F₂-isoprostanes. It is produced in human cells by the non-enzymatic action of free radicals on arachidonic acid of the cellular membrane phospholipids and on plasma lipoproteins, independently of the action of cyclooxygenases. The measurement of 15-F_{2t}-IsoP levels in the plasma is considered as the most reliable biochemical index of lipid peroxidation and of oxidative stress in patients suffering from several pathological conditions (cardiovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus, autoimmune diseases, obesity, etc). However, there is no specific information about 15-F_{2t}-IsoP levels in the plasma of patients with various degrees of chronic renal failure (CRF). 129 patients with CRF and 35 healthy controls were included in this study. The uremic patients were divided into the following five groups: group 1 (CRF₁) had a creatinine clearance of 90-60 ml/min, group 2 (CRF₂) had a creatinine clearance of 60-30 ml/min, group 3 (CRF₃) had a creatinine clearance of 30-50 ml/min, group 4 (pre-HD) included CRF patients before hemodialysis, group 5 (post-HD) included the same CRF patients after hemodialysis. Plasma levels of free 15-F_{2t}-IsoP were measured, in all the study patients and the controls, using a sensitive and reliable enzyme-immunoassay method. According to our results, the 15-F_{2t}-IsoP concentration in the plasma of patients with CRF increases gradually, from the first stages of the disease, according to the degree of deterioration of renal function and reaches its' highest value in hemo-

dialysed patients and specifically after hemodialysis. We conclude that the measurement of the 15-F_{2t}-Isoprostane levels in the plasma of patients with CRF is useful for the evaluation of oxidative stress, disease severity, and patient morbidity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Morrow D, Hill E, Burk F, Nammour M, Badr F, Roberts J. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in human by non-cychoxygenase, free radical-catalyzed mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 1990, 87: 9383-7.
2. Waugh J, Morrow D, Roberts J, Murphy C. Identification and relative quantitation of F2-isoprostane regioisomers formation in vivo in the rat. Free Radical Biol Med 1997, 23: 943-54.
3. Morrow, J.D., Hill, K.L., Burk, R.F., Nammour, T.M., Badr, K.F., Roberts, L.J. II A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalysed mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 1990, 87: 9383-7.
4. Roberts J, Morrow D. Measurement of F2-isoprostanes as index of oxidative stress in vivo. Free Radical Biol Med 2000, 28: 909-13.
5. Pratico D, Fitzgerald G. Generation of 8-epi-prostaglandin F2a by human monocytes. J Biol Chem 1996, 271(15): 8919-24.
6. Takahashi K, Nammour T.M, Fukunaga M, et al. Glomerular action of a free radical generated novel prostaglandin, 8-epi-prostaglandin F2α. Evidence for interactions with thromboxane A2 receptors. J Clin Investig 1992, 90: 131-41.
7. Kobzar G, Mardla V, Jarving I, Samel N, Lohmus M. Modulatory effect of 8-iso-PGE2 on platelets. Gen Pharmacol 1997, 28 (2): 317-21.
8. Gao L, Zackert W, Hasford J, et al. Formation of E2 and D2 via the isoprostane pathway. J Biol Chem 2003, 278(31): 28479-89.
9. Karamouzis M, Lanberg H, Kjaer M, Bylow J, Saltin B. A comparative study of the influence of dynamic and static isometric intermittent contractions on the intramuscular accumulation of prostaglandins and thromboxanes. A study with microdialysis. Med Biochem 1999, 1: 233-42.
10. Bippi H, Frolich C. Effects of acetylsalicylic and paracetamol alone and in combination on prostanoid synthesis in man. Br J Clin Pharmacol 1990, 29: 305-10.
11. Banerjee M, Kang K.H, Morrow J.D, Roberts L.J, Newman J.H. Effect of a novel prostaglandin, 8-epi-PGF2α in rabbit lung in situ. Am J Physiol 1992, 263: 660-3.
12. Hoffman S.W, Moore S, Ellis E.F. Isoprostanes: free radical-generated PGs with constrictor effects on cerebral arteries. Stroke 1997, 28: 844-9.
13. Lahaye I, Hardy P, Hou X, Hasebian H, et al. A novel mechanism for vasoconstrictor action of 8-isoprostaglandin F2 alpha on retinal vessels. Am J Physiol 1998, 274: 1406-16.
14. Παπαγεωργίου Γ. Λιπιδική υπεροξείδωση στα βιολογικά συστήματα. Επιστημονική Επετηροίδα Τμήματος

- Ιατρικής Α.Π.Θ. 1999, 26(1): 185-98.
15. Scholz H, Yndestad Damas T, Tonstad S, Aukrus, P, Halvorsen P. 8-Isoprostanate increases expression of interleukin-8 in human macrophages through activation of mitogen-activated protein kinases. *Cardiovasc Res* 2003, 59: 945-54.
 16. Basu S. Oxidative injury induced cyclooxygenase activation in experimental hepatotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 254: 764-7.
 17. Basu S. F2-Isoprostane induced formation of prostaglandin F2 α in the rabbit. *Free Radic Res Abs* 2003, 37: 79-90.
 18. Pratico D, Juliano L, Muriello A, et al. Localisation of distinct F2-isoprostanes in human atherosclerotic lesions. *J Clin Investig* 1997, 100: 2028-34.
 19. Gniwotta C, Morrow J.D, Roberts II, L.J, Kuhn H. Prostaglandin F2 α like compounds, F2-isoprostanes are present in increased amounts in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 2975-81.
 20. Mehrabi M.R, Ekmekcioglu C, Tatzer F, et al. The isoprostane, 8-epi-F2 α , is accumulated in coronary arteries isolated from patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Res* 1999, 43: 492-9.
 21. Mallat Z, Philip I, Lebret M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2 α in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998, 97: 1536-9.
 22. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation* 2003, 106: 2800-5.
 23. Gopaul, N.K, Manraj, M.D, Hebe, A, et al. Oxidative stress could proceed endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001, 44: 706-12.
 24. Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-epi-PGF2 α and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999, 99: 224-9.
 25. Murai Y, Hishinuma T, Suzuki N, et al. Determination of 8-epi prostaglandin F (2alpha) using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: increased excretion in diabetics. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000, 62, 173-81.
 26. Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G, Nightingale J, Kharitonov S.A, Barnes P.J. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 216-20.
 27. Collins C.E, Quaggiotto P, Wood L, O'Loughlin E.V, Henry, R.L, Garg, M.L. Elevated plasma levels of F2-isoprostane in cystic fibrosis. *Lipids* 1999, 34: 551-72.
 28. Cracowski J.L, Cracowski C, Bessard G, et al. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med* 2001, 164, 1248-52.
 29. Cracowski J.L, Marpeau C, Carpentier P.H, et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1143-8.
 30. Basu S, Whiteman M, Matthey D.L., Halliwell B. Raised levels of F2-isoprostanes and prostaglandin F2 α in different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2001, 60: 627-61.
 31. Mathur, Surekha, Devaraj, Sridevi, Jialal, Ishwarene. Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal failure. *Nephrology and Hypertension* 2002, 11: 2-9.
 32. Zourooz-Zadeh J. Effect of dialysis on oxidative stress in uremia. *Redox Res* 1999, 4(1-2): 17-32.
 33. Siems W, Quart S, Wiswedee I, et al. Oxidative stress in chronic renal failure as a cardiovascular risk factor. *Clin Nephrol* 2002, 98: supp1: 512-9.
 34. Orden M, Maral H, Akaydal D, Cetenale Pl, Kalender D. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malonyldialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem* 2002, 35(4): 269-73.
 35. Donnonsi E, Papavassiliou E, Manedon A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006, 48: 752-60.
 36. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, et al. Elevated F2-isoprostanes in patient on long term hemodialysis. *Kidney Int* 2001, 59(5): 1960-16.
 37. Spittle M.A, Hoenich N.A, Handelman G.J, Adhikarla R, Homel PO, Levin N.W. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, 38: 1408-13.
 38. Lim P, Chang Y, Thien L, et al. 8-iso-prostaglandin F2 as a useful clinical biomarker of oxidative stress in ESRD patients. *Blood Purification* 2002, 20(6): 537-42.
 39. Karamouzis I, Sioulis A, Karamouzis M, et al. Effects of training on lipid peroxidation in patients on hemodialysis. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics* 2006. International Edition 2006, 196-200.
 40. Karamouzis I, Christoulas K, Grekas D, Giannoulis Kl, Vamvakoudis E, Mandoukas K. The response of muscle interstitial F2-isoprostane (8-iso-PGF2a) during dynamic muscle exercise in humans. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2004, 71: 87-90.
 41. Ikizler TA, Morrow JD, Roberds LJ, et al. Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002, 58(3): 190-7.
 42. Moreno JJ, Carbonell T, Sanchez T, Miret S, Mitjavila M.T. Olive oil decreases both oxidative stress and production of arachidonic acid metabolites by the prostaglandin G/H synthase pathway in rat macrofages. *J Nutr* 2001, 131: 2149-9.
 43. Long N, Suh J, Morrow J, et al. Ozone causes lipid peroxidation but little antioxidant depletion in exercising and nonexercising hamsters. *J Appl Physiol* 2001, 91: 1694-700.
 44. Grundmann JU, Wiswedele, Hirsch D, Gollnick HP. Detection of monohydroxyeicosatetraenoic acid and F2-

- isoprostanes in microdialysis samples of human UV-irradiated skin by gas chromatography mass spectrometry. *Skin Pharmacol Physiol* 2004, (17): 37-41.
45. Dietrich M, Block G, Benowitz NL, et al. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker F2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr Cancer* 2003, 45(2): 176-84.
46. Wolfson R, Oguogho A, Efthimiou Y, Budinsky A, Sinzinger H. Effect of black tea on iso-prostaglandins and platelet aggregation in healthy volunteers. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2002, 69 (5-6): 529-33.
47. Meaghr E.A, Barry O.P, Burke A, Lucey M.R, Lawson J.A, Rokach J, FitzGerald G.A. Alcohol induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Investig* 1999, 104: 805-13.
48. Hoffman SW, Roof RL, Sten D.G. A reliable and sensitive enzyme immunoassay method for measuring 8-isoprostaglandin F_{2α}: a marker for lipid peroxidation after experimental brain injury. *J Neurosci Methods* 1996, 68: 133-6.
49. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, et al. Elevated F2-isoprostanes in patient on long term hemodialysis. *Kidney Int* 2001, 59(5): 1960-16.
50. Walter M.F, Blumberg J.B, Dolnikowski G.G, Handelman G.J. Streamlined F2-isoprostane analysis in plasma and urine with high-performance chromatography and gas chromatography / mass spectroscopy. *Anal Biochem* 2000, 280 (1): 73-9.
51. Cracowski J.L, Ploin D, Bessard J, et al. Formation of isoprostanes in children with type IIa hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 38: 13381-6.
52. Ferraro B, Galli Fr, Frei B, et al. Peroxynitrite-Induce oxidation plasma lipid is enhanced in stable hemodialysis patients. *Kidney International* 2003, 63 (6): 2007-213.
53. Kim K, Jung B, Paeng Ki, et al. Alteration of plasma F2-isoprostane before and after hemodialysis in end stage renal disease patients. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2004, 70: 745-8.
54. Cracowski J.L, Ploin D, Bessard J, et al. Formation of isoprostanes in children with type IIa hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 38: 13381-6.
55. Holt S, Marley R, Fernando B, Harry D, et al. Acute cholestasis-induced renal failure: effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A₂ receptor. *Kidney* 1999, 55: 271-7.
56. Maxey KM, Maddipati KR, Birkeier J. Interference in enzyme immunoassay. *J Clin Immunoassay* 1992, 15: 116-20.
57. Maggi E, Bellazi R, Falaschi F, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: An additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 1994, 45: 876-83.
58. Morrow J.D, Harris T.M, Roberds L.J. II Noncyclooxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins: Analytical ramifications for measurement of eicosanoids. *Anal Biochem* 1990, 184: 1-10.
59. Kegs A. Mediterranean diet and public health personal reflection. *Am J Clin Nutr* 1999, 61: 1321S-3S.
60. Ward RA, McLeish KR. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1995, 5(9): 1697-702.
61. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER. Oxidative stress in hemodialysis. *Quan J Med* 1994, 87(11): 679-83.
62. Chen HC, Tsai JC, Tsai JH, Lai YH. Recombination of human erythropoietin enhances superoxide production by FMLP stimulated polymorphonuclear leukocytes in hemodialysis patients. *Kinney Int* 1997, 52: 1390-4.
63. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al. Connective and diffusive losses of vitamin C during hemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(3): 422-7.
64. Koenig JS, Fischer M, Bulant E, Tirant B, Elmadfa I, Druml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr* 1997, 109(1):13-19.
65. Ward RA, McLeish KR. Hemodialysis with cellulose membranes primes the neutrophil oxidative burst. *Artif Organs* 1995, 19(8): 801-7.
66. Canaud B, Cristol J, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc J, Vaussenat F. Imbalance of oxidants and antioxidants in hemodialysis patients. *Blood Purif* 1999, 17(2-3): 99-106.
67. Peuchant E, Carboneau MA, Dubourg L, et al. Lipoperoxidation in plasma and red blood cells of patients undergoing hemodialysis: vitamins A, E, and iron status. *Free Radic Biol Med* 1994, 16: 339-46.
68. De Leo FR, Renee J, McCormick S, et al. Neutrophils exposed to bacterial lipopolysaccharide upregulate NADPH oxidase assembly. *J Clin Invest* 1998, 101: 455-63.

Αλληλογραφία:

I. Καραμουζης
I. Ζηργάνου 14
551 34 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

I. Karamouzis
14 I. Zirganou Str.
551 34 Thessaloniki
Greece

Ανάπτυξη ευμεγέθους όγκου του μαστού μετά από επίδραση της τερατογόνου και φυτοπροστατευτικής ουσίας Cycloheximide στην κύνηση επιμύων. Ιστοχημική & ανοσοϊστοχημική μελέτη ταυτοποίησης Α και Β οιστρογονικών υποδοχέων

Ε.-Ν. Εμμανουήλ-Νικολούση¹, Ε. Φράγκου², Ε. Νικολούσης¹,
Μ.-Ε. Μάνθου¹, Θ. Παπαμήτσου¹, Χ. Γούλα¹, Σ. Μασουρίδου²,
Χ. Λικάρτσης¹, Χ. Λαζαρίδης³, Α. Μάνθος¹

¹ Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας & Ανθρωπολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ

² Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ

³ Β' Πλανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Γεννηματάς, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η Cycloheximide [4-{(2R)-2-[(1S,3S,5S)-3,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl]-2-hydroxyethyl}piperidine-2,6-dione] με χημικό τύπο $C_{15}H_{23}NO_4$; είναι ένας τοξικός παράγοντας και ισχυρός αναστολέας της σύνθεσης των πρωτεΐνων. Η Cycloheximide είναι ένα ευρύτατα γνωστό φυτοπροστατευτικό με εστίαση της δράσης του ως αντιμυκητιαστικό φάρμακο το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή δεδομένου ότι παρουσιάζει πολλές παρενέργειες. Θεωρείται ως ισχυρός τερατογόνος παράγοντας, με έκφραση της τερατογόνου δράσης της κυρίως στον σκελετό των θηλαστικών. Ετσι μετά από εφαρμογή της σε πειραματόζωα παρατηρούνται μεταξύ των συγγενών ανωμαλιών του σκελετού του κορμού και συγγενείς ανωμαλίες των δακτύλων και της ουράς. Η ουσία έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές ερευνητικές μελέτες με σκοπό την μελέτη της τερατογόνου επίδρασής της, δεδομένου ότι εμπλεκόμενη στον κυτταρικό κύκλο και στην κυτταρική απόπτωση, προσφέρεται για την σύγχρονη μελέτη της μοριακής τερατολογίας που στοχεύει στην αιτιοπαθογένεια της ανάπτυξής του.

θογένεια της δράσης των τερατογόνων ουσιών και τον μηχανισμό της δράσης τους. Σκοπός αυτής της εργασίας η οποία αναπτύχθηκε στα πλαίσια της διερεύνησης της τερατογόνου δράσης της Cycloheximide στα έμβρυα του λευκού επίμυση είναι η Ιστοχημική και Ανοσοϊστοχημική ανάλυση ενός ευμεγέθους όγκου ο οποίος αναπτύχθηκε στην μείζονα θωρακοκοιλιακή περιοχή λευκού επίμυσης, στον οποίο χορηγήθηκε η τερατογόνος και εμβρυοτοξική ουσία Cycloheximide. Με την ανάλυση αυτή στοχεύουμε να διερευνήσουμε τον ρόλο της Cycloheximide στην αιτιοπαθογένεια δημητριαργίας αυτού του όγκου, ερμηνεύοντας την ταυτότητα του όγκου και την αιτιοπαθογένεια της ανάπτυξής του με την ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση των οιστρογονικών υποδοχέων Α και Β. Η ερευνητική αυτή εργασία θα συνεχισθεί με σκοπό την επίτευξη νέας γνώσης μέσω του μηχανισμού δράσης της Cycloheximide, τόσο στην τερατογένεση, όσο και στην ογκογένεση.

Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 335 - 341.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Cycloheximide [4-{(2R)-2-[(1S,3S,5S)-3,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl]-2-hydroxyethyl} piperidine-2,6-dione] με χημικό τύπο $C_{15}H_{23}NO_4$; είναι ένας τοξικός παράγοντας και ισχυρός αναστολέας της σύνθεσης των πρωτεΐνων¹⁻³. Θεωρείται ως ισχυρός τερατογόνος παράγοντας, με έκφραση της τερατογόνου δράσης της κυρίως στον σκελετό των θηλαστικών. Έτσι, μετά από επίδρασή της σε πειραματόζωα παρατηρούνται μεταξύ των συγγενών ανωμαλιών του σκελετού του κορμού και συγγενείς ανωμαλίες των δακτύλων και της ουράς. Η ουσία έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές ερευνητικές μελέτες με σκοπό την μελέτη της τερατογόνου επίδρασής της, δεδομένου ότι εμπλεκόμενη στον κυτταρικό κύκλο και στην κυτταρική απόπτωση, προσφέρεται για την σύγχρονη μελέτη της μοριακής τερατολογίας που στοχεύει στην αιτιοπαθογένεια της δράσης των τερατογόνων ουσιών και τον μηχανισμό της δράσης τους.

Η ουσία αυτή δρά εξειδικευμένα στην υποομάδα 60S των ευκαρυοτικών οριβοσωματίων¹⁻³. Η Cycloheximide είναι ένα ευρύτατα γνωστό φυτοπροστατευτικό με εστίαση της δράσης του ως αντιμυκητιασιακό φάρμακο, το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή, δεδομένου ότι παρουσιάζει πολλές παρενέργειες. Τόσο η Mitomycin C (MMC), όσο και η Cycloheximide (CHX) είναι γνωστές ουσίες για την αποπτωτική τους δράση. Η Cycloheximide (CHX) είναι επίσης γνωστή από την ιδιότητά της να αναστέλλει την σύνθεση των πρωτεΐνων και να ελαττώνει την κυτταροτοξικότητα διαφόρων αντινεοπλαστικών παραγόντων. Η δράση της εμπλέκεται επίσης στην αναστολή της σύνθεσης των πρωτεΐνων από τα μιτοχόνδρια. Επίσης, ως αναστολέας της σύνθεσης των πρωτεΐνων έχει μελετηθεί σε κυτταροκαλλιέργειες καιρινικών κυττάρων του μαστού⁴⁻⁶.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η ιστοχημική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση ενός ευμεγέθους όγκου ο οποίος αναπτύχθηκε στην μείζονα θωρακοκοιλιακή περιοχή λευκού επίμυος, στον οποίο χρονιγήθηκε η τερατογόνος και εμβρυοτοξική ουσία Cycloheximide. Με την ανάλυση αυτή στοχεύουμε να διερευνήσουμε τον ρόλο της Cycloheximide στην αιτιοπαθογένεια δημιουργίας αυτού του όγκου, εξαγριώντας την ταυτότητα του όγκου και την αιτιοπαθογένεια της ανάπτυξής του με την ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση των οιστρογονικών υποδοχέων A και B.

ΥΔΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η πειραματική αυτή μελέτη περιελάμβανε θήλεις λευκούς επίμυες, οι οποίοι διασταυρώθηκαν για 24 ώρες. Μετά το πέρας των 24ωρων τα θήλεα πειραματόζωα που θεωρήθηκαν θετικά στην εξέταση του κολπικού επίταγου, 10 τον αριθμό, χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες, μία ομάδα χορήγησε της ουσίας Cycloheximide και μία ομάδα που την αποτελούσαν τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου.

Η ουσία Cycloheximide (Sigma) χορηγήθηκε στην πρώτη ομάδα, δηλαδή σε 5 κυνοφρούντες λευκούς επίμυες της φυλής Wistar, σε δοσολογία: 3 mg/kg.b.w. (ενιέμενη ενδομυϊκά σε ισότονο διάλυμα NaCl 9%) και σε δύο επαναληπτικές δόσεις, την 10η ημέρα της κυήσεως και την 11η ημέρα της κυήσεως. Καθημερινά γινόταν έλεγχος των κυνοφρούντων πειραματοζώων για τον έλεγχο της τοξικότητας της ουσίας, δηλαδή: έλεγχος βάρους, κολπικής αιμορραγίας, σπασμών, ευασθησίας σκότους-φωτός, αιμόφθαλμου. Τρία από τα πειραματόζωα θυσιάσθηκαν την 18^η ημέρα της κυήσης τους. Από τα κέρατα της μήτρας του καθενός που διανοίχθηκαν μετά από κάθετη λαπαροτομή, αφαιρέθηκαν άμορφες εμβρυϊκές μάζες και τερατώματα. Τα δύο εναπομένα πειραματόζωα, παρέμειναν για να μελετηθεί η εξέλιξη της κυήσης τους και ο πιθανός τοκετός τους. Κανένα από τα δύο πειραματόζωα δεν κατέληξε σε τοκετό και αποφασίσθηκε να παραμείνουν υπό έλεγχο για αρκετό χρονικό διάστημα. Δύο μήνες μετά, το ένα πειραματόζωο βρέθηκε αιφνιδίως νεκρό, ενώ στο δεύτερο που αφορά και το αντικείμενο αυτής της εργασίας άρχισε να παρατηρείται η ανάπτυξη μιας υποδερμικής μάζας στο κατόπερο σημείο του θώρακα. Η μάζα αυτή αναπτύχθηκε ταχύτατα σε έναν εκτεταμένο υποδερμικό όγκο στο χρονικό διάστημα των δύο επομένων μηνών. Συγχρόνως, το πειραματόζωο παρουσίασε έντονη απίσχναση και αποφασίσθηκε να θυσιασθεί, αφού πρώτα αφαιρεθεί χειρουργικά ο όγκος του (Εικ. 1 & 2). Μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, επελέγησαν τυχαία περιοχές από τις οποίες ελήφθησαν ιστοτεμάχια τα οποία μονιμοποιήθηκαν σε ουδέτερη φορμόλη πυκνότητας 10% για Ιστοχημική και Ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση των A και B οιστρογονικών υποδοχέων. Ο όγκος μορφολογικά, όταν διανοίχθηκε, παρουσίαζε μία ανομοιογένεια ιστών, αποτελούμενος κυρίως από μεγάλες περιοχές σκληρού συνδετικού ιστού, ενασβεστιωμένες περιοχές, καθώς και μεγάλες περιοχές με αρκετό αδενικό παρεγχύμα. Τον όγκο περιέβαλλαν άφθονα και μεγάλα αγγεία (Εικ. 2).

Από τα μπλοκ παραφίνης που ετοιμάσθηκαν, ιστολογικές τομές πάχους 4-5 μμ χρωματίσθηκαν ιστοχημικά με χρώμη Αιματοξύλινης-Εωσίνης και τριχρώμου Masson για παρατηρήσεις φουτίνας και επιλογή περιατέρω ιστοχημικών και ανοσοϊστοχημικών τεχνικών. Στην συνέχεια χρωματίσθηκαν ιστοχημικά με χρώμη τριχρώμου Masson.

Για την ανοσοϊστοχημική χρώση χρησιμοποιήθηκαν πλάκες superfrost plus θετικώς φροτισμένες και τα εξής μονοκλωνικά αντισώματα της Etaioseis Novocastra laboratories Ltd,UK:

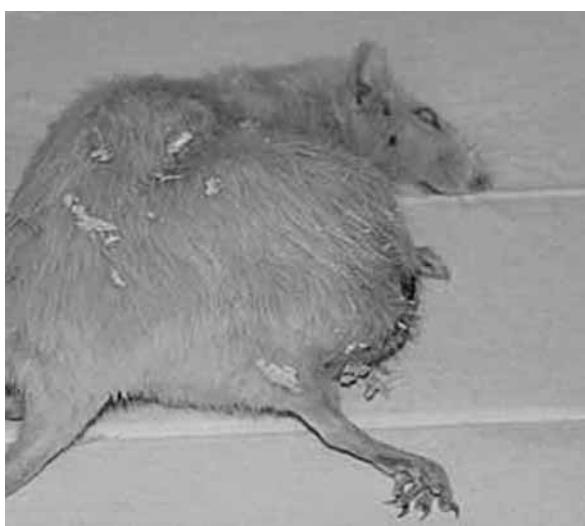
**α)Estrogen Receptor (mouse monoclonal antibody)
NCL-ER-6F11 (A-receptor)**

**β)Estrogen Receptor (mouse monoclonal antibody)
NCL-ER-beta (B-receptor)**

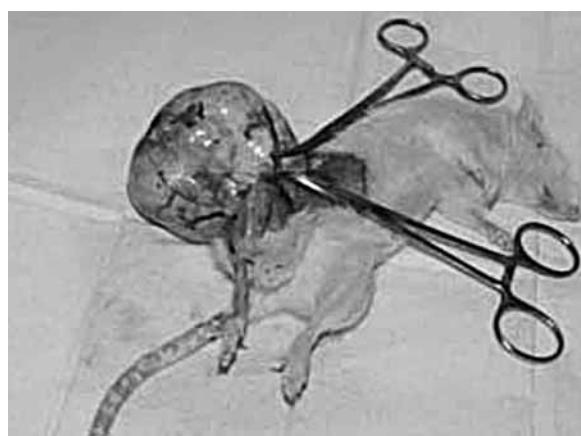
Η προετοιμασία των ιστολογικών τομών (pretreatment) πρό της εφαρμογής της ανοσοϊστοχημικής τεχνικής έγινε σε φούρνο μικροκυμάτων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως προαναφέρθηκε, με το πειραματόζωο αναισθητοποιημένο, έγινε χειρουργική αφαίρεση του εκτεταμένου υποδερμικού όγκου (Εικ. 1 & 2). Ο όγκος μιρροφολογικά, όταν διανούχθηκε, παρουσιάζει μία ανομοιογένεια ιστών, αποτελούμενος κυρίως από μεγάλες περιοχές σκληρού συνδετικού ιστού, ενασβεστιωμένες περιοχές, καθώς και μεγάλες περιοχές με αρκετό αδενικό παρέγχυμα. Τον όγκο περιεβαλλαν άφθονα και μεγάλα αγγεία (Εικ. 2).

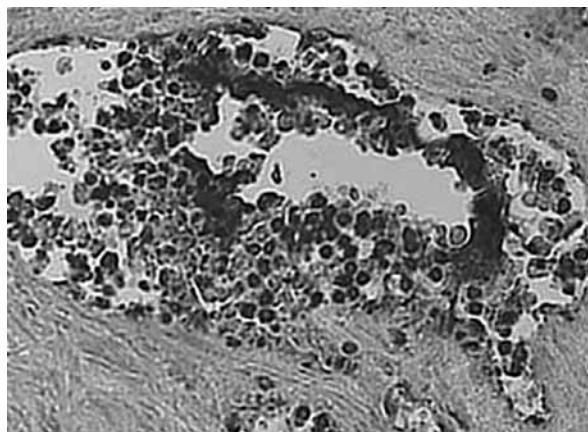


Εικ. 1. Ο θήλυς επίμυσ, ηλικίας επτά μηνών, αναισθητοποιημένος προ της χειρουργικής επέμβασης. Παρατηρείται ο ευμεγέθης όγκος που καταλαμβάνει όλη την πρόσθια θωρακοκοιλιακή περιοχή κατά μήκος των δύο μαστιάνων γραμμών. Μεγέθυνση X2.

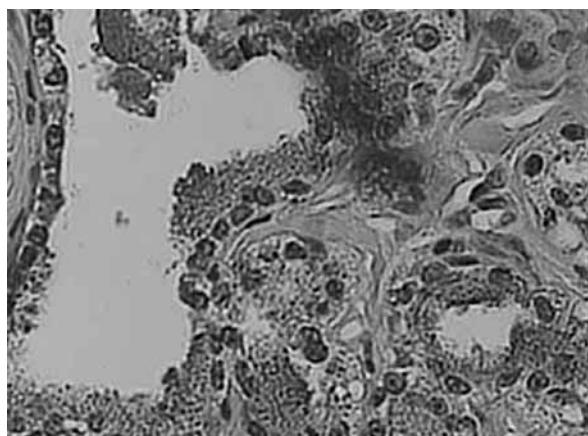


Εικ. 2. Ο θήλυς επίμυσ, ηλικίας επτά μηνών, αναισθητοποιημένος κατά την χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του όγκου. Παρατηρείται εκπυρηνισμένος ο ευμεγέθης όγκος που καταλαμβάνει όλη την πρόσθια θωρακοκοιλιακή περιοχή. Μεγέθυνση X2.

Περιοχές από το τμήμα του όγκου όπου εντοπίσθηκαν με την χρόστη Αιματοξύλινης-Εωσίνης και τριχόδωμου Masson πολλαπλές περιοχές αδενικού παρεγχύματος και στρώματος (Εικ. 9 & 10), έδωσαν θετική απάντηση στην ανοσοϊστοχημική χρώση των B Οιστρογονικών υποδοχέων (Εικ. 5 & 6). Αναλυτικά, στο στρώμα του όγκου παρατηρήθηκαν άφθονοι ινοβλάστες (Εικ. 5). Μεταξύ αυτών και των ινών του κολλαγόνου, ορισμένα από τα μεταναστευτικά κύτταρα του συνδετικού ιστού έδωσαν θετική απάντηση στην ανοσοϊστοχημική χρώση των B Οιστρογονικών υποδοχέων (Εικ. 5). Στους εκφορητικούς πόρους του αδένα που αποτελούσε κύριο στοιχείο του όγκου, τα αδενικά κύτταρα έδωσαν μετρίως θετική απάντηση στην ανοσοϊστοχημική χρώση των B Οιστρογονικών υποδοχέων (Εικ. 5 & 6). Ισχυρώς θετική αντίδραση στην ανοσοϊστοχημική χρώση των B Οιστρογονικών υποδοχέων έδωσαν τα τελικά εκκριτικά τμήματα του αδένα,

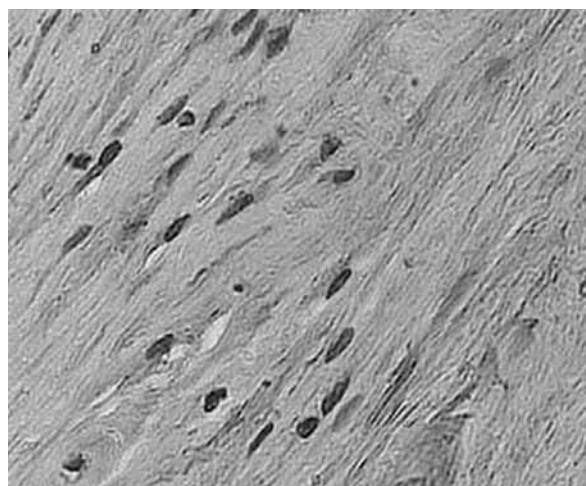


Εικ. 3. Επισήμανση B Οιστρογονικών Υποδοχέων. Μεγέθυνση X450.

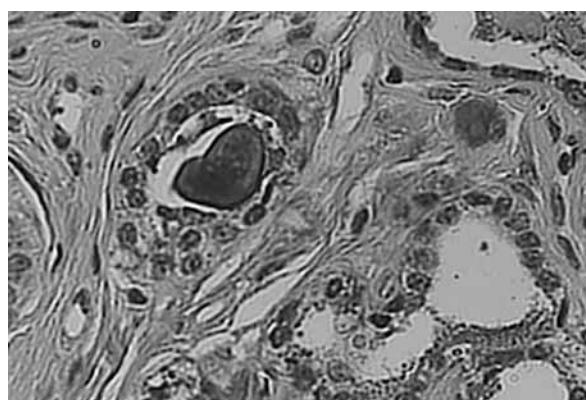


Εικ. 4. Επισήμανση B Οιστρογονικών Υποδοχέων. Μεγέθυνση X650.

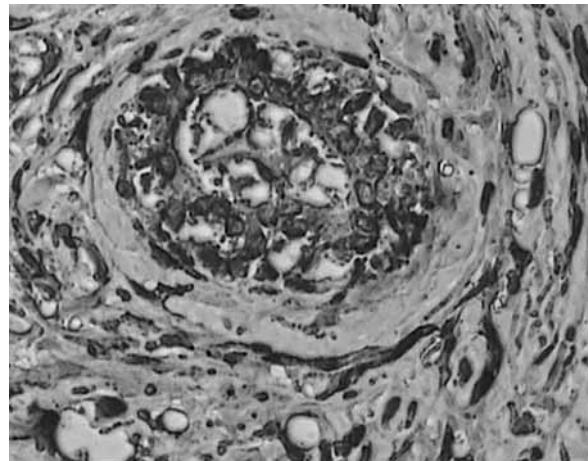
καθώς και οι μικροί εκφορητικοί πόροι του (Εικ. 3 & 4). Ιδιαίτερα ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα, ότι στους εκφορητικούς πόρους του αδένα που αποτελούσε κύριο στοιχείο του όγκου, τα αδενικά κύτταρα έδωσαν ισχυρώς θετική αντίδραση στην ανοσοϊστοχημική χρώση των A Οιστρογονικών υποδοχέων (Εικ. 7 & 8). Η τελευταία αυτή παρατήρηση, σύμφωνα με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορούν την Cycloheximide, αλλά και της Εταιρείας Novocastra, κατασκευαστού των αντισωμάτων που εφαρμόσθηκαν, συνηγορούν υπέρ της ανάπτυξης καρκινωματώδους όγκου του μαστού στο πειραματόζωο που μελετήσαμε. Ιδιαίτερα το αντίσωμα NCL-ER-6F11 (Α οιστρογονικός υποδοχέας) συνιστάται στην εφαρμογή του για τον προσδιορισμό της κατάστασης των α-υποδοχέα των οιστρογόνων του καρκινικού ιστού του μαστού.



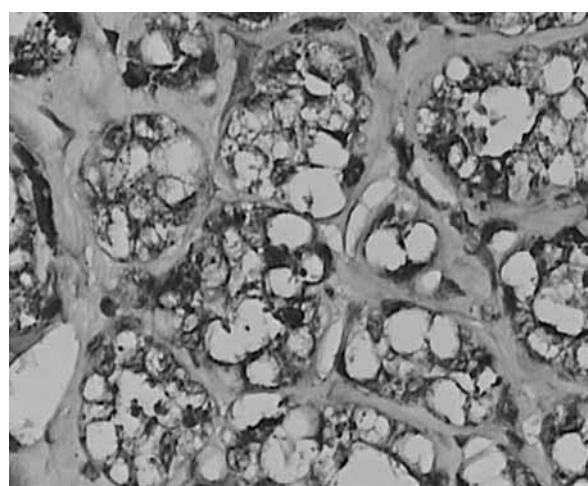
Εικ. 5. Ασθενώς θετική επισήμανση B Οιστρογονικών Υποδοχέων στο στρώμα του όγκου. Μεγέθυνση X250.



Εικ. 6. Θετική επισήμανση B Οιστρογονικών Υποδοχέων στους εκφορητικούς πόρους και το έκκομα. Μεγέθυνση X450.



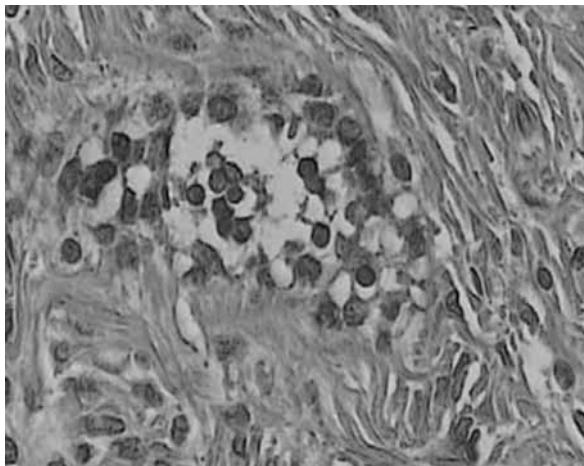
Εικ. 7. Ισχυρά θετική επισήμανση A Οιστρογονικών Υποδοχέων στους εκφορητικούς πόρους και το έκκομα καθώς και περιφερικά στο στρώμα. Μεγέθυνση X450.



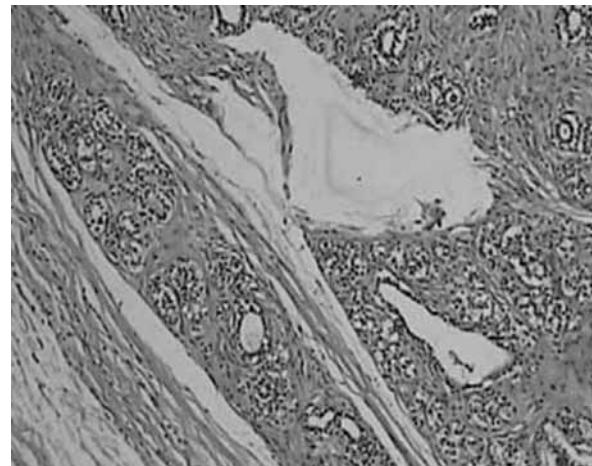
Εικ. 8. Ισχυρά θετική επισήμανση A Οιστρογονικών Υποδοχέων στο αδενικό παρέγχυμα του όγκου. Μεγέθυνση X450.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η Cycloheximide όπως περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία¹⁻⁶ είναι ένας κύριος αναστολέας της πρωτεΐνοσύνθεσης των ευκαρυοτικών οργανισμών. Επίσης, ως αναστολέας της σύνθεσης των πρωτεΐνων έχει μελετηθεί σε κυτταροκαλλιέργειες καρκινικών κυττάρων του μαστού, λεμφοκυττάρων και επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και του ήπατος⁴⁻⁶. Επίσης, ως αναστολέας της πρωτεΐνοσύνθεσης, έχει πολλαπλώς μελετηθεί τελευταία σε παθολογικές βλάβες του εγκεφάλου και σε συγγενείς ανωμαλίες ειδικών ειδών πειραματοζώων⁷⁻¹¹. Με δεδομένο αυτόν το ρόλο της η χημική αυτή ου-



Εικ. 9. Διάχυτο αδενικό παρέγχυμα μεταξύ των στρώματος του όγκου. Χρώση Τοιχοράμων Masson. Μεγέθυνση X650.



Εικ. 10. Διάχυτο αδενικό παρέγχυμα μεταξύ των στρώματος του όγκου. Χρώση Αιματοξύλινης-Εωσίνης. Μεγέθυνση X250.

σία παρουσιάζει πολλαπλές παρενέργειες κατά την χρήση της. Τόσο η Mitomycin C (MMC), όσο και η Cyclohexamide (CHX) είναι γνωστές για τον ρόλο τους στην κυτταρική απόπτωση με εφαρμογές τους και στη χημειοθεραπεία⁴. Η Cycloheximide εμπλέκεται επίσης στην αναστολή της σύνθεσης των πρωτεΐνων από τα μιτοχόνδρια^{5,6}. Ως αναστολέας σύνθεσης των πρωτεΐνων έχει εμπλακεί σε πολλές πειραματικές μελέτες με αντικείμενο τον καρκίνο του μαστού και ιδιαίτερα στον ρόλο της στον υποδοχέα Fas (CD95/Apo-1)⁶. Η Cycloheximide (CHX) συμμετέχει στην αποπτωτική διαδικασία είτε από μόνη της, είτε σε συνδυασμό με άλλες ουσίες⁷. Ωστόσο, η Cycloheximide (CHX) μπορεί να διαδραματίσει έναν δυνητικά νευροπροστατευτικό ρόλο σε καλλιέργειες αστροκυτάρων του επίμυ, η ικανότητά της αυτή ωστόσο εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της και συνεπώς οι συγγραφείς συνιστούν με μεγάλη επιφύλαξη την εφαρμογή αυτής της ουσίας στον προαναφερθέντα ρόλο της^{2,8}. Αντίθετα, άλλες μελέτες συζητούν ότι η Cycloheximide (CHX) μπορεί να ελαττώσει την έκφραση των γονιδίων bcl-2 (alpha and beta), αλλά και να αυξήσει την έκφραση των γονιδίων bax and Ice στην νευρογλοία⁹. Σε ερευνητική μελέτη των Kuo et al.,⁷ των Mierzejewski et al.⁸, των Grummer et al⁹ και των Oretti et al¹⁰ συζητείται ευρύτατα ο ρόλος της Cycloheximide και όλες οι αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις της εφαρμογής της στη διαδικασία ανάκτησης της μνήμης, μέσω “de novo” πρωτεϊνοσύνθεσης σε κυτταροκαλλιέργειες νευρικών κυττάρων και αστροκυττάρων, καθώς και ο ρόλος της στο μεταβολισμό της τρυποφάνης

του ήπατος στο σύνδρομο της εμβρυϊκής αλκοολοπάθειας (foetal alcohol syndrome)¹⁰.

Η οιστρογενική έκφραση σε σχέση με την εφαρμογή της Cycloheximide η οποία σε πολλές περιπτώσεις εκφράζεται με συγγενείς ανωμαλίες του γεννητικού συστήματος έχει συζητηθεί ευρύτατα από τους Ma et al¹² και Block et al.¹³. Διάφορες ερευνητικές εργασίες επίσης, συσχετίζουν τη δράση της Cycloheximide με την έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων και με την εξέλιξη κακοήθων νοσημάτων, ιδιαίτερα του μαστού, καθώς και στην επίδραση της Cycloheximide σε επιθηλιακές σειρές καρκινικών κυττάρων του μαστού, μετατρέποντάς τις σε ιδιαίτερα ανθεκτικές σειρές καρκινικών κυττάρων, εκφραζόμενων με οιστρογονικούς υποδοχείς¹³⁻¹⁷.

Μεταξύ των διαφόρων παρενεργειών της Cycloheximide, ο ρόλος της στην τερατογένεση, στις παθολογικές βλάβες που μπορεί να αναπτύξει σε υπο διαφοροποίηση όργανα και στην αναπαραγωγή, αλλά ακόμη και σε νοσήματα του αίματος, περιγράφεται ως ιδιαίτερα σημαντικός. Αν και θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό μυκητοκτόνο στην εφαρμογή της στην προστασία των φυτών, τελευταία αποφεύγεται η χρήση της, δεδομένης της τοξικότητάς της και της τερατογενετικής της δράσης^{11,18-22}. Ωστόσο, τελευταία, στη μελέτη του van Kooten et al.²³ study, συζητάται μία νέα εφαρμογή της Cycloheximide (CHX) στη χειρουργική του καταρράκτη, όπου ένα μίγμα ουσιών από Actinomycin D, Cycloheximide μπορεί να επηρεάσει την εκφύλιση των επιθηλιακών κυττάρων του φακού²³.

Θα πρέπει επίσης να τονιστεί, ότι ο ρόλος της

Cycloheximide (CHX) στη διαφοροποίηση και εξέλιξη των οιστρογονικών υποδοχέων σε διάφορες εφαρμογές παραμένει υπό εξέλιξη και συζήτηση²⁴⁻²⁶. Από τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας συμπεραίνεται, ότι για το δοσολογικό σχήμα και τον χρόνο χροήγησης που ακολουθήσαμε, η τερατογόνος ουσία προκάλεσε άμεση κυτταρική απόπτωση, αποδεικνύμενη από τις υποστροφές κυήσεων που παρατηρήσαμε. Το ιδιαίτερο αποτέλεσμα από αυτήν τη μελέτη, το οποίο παρουσιάζεται σε αυτήν την εργασία, είναι η ογκογόνος δραστηριότητα της ουσίας που παρατηρήθηκε με ανάπτυξη ευμεγέθους όγκου στην θωρακική και κοιλιακή περιοχή του λευκού επίμυ και κατά μήκος των δύο μαστιαίων γραμμών. Η ερευνητική αυτή εργασία θα συνεχισθεί με σκοπό την επίτευξη νέας γνώσης μέσω του μηχανισμού δράσης της Cycloheximide, τόσο στην τερατογένεση, όσο και στην ογκογένεση, ιδιαίτερα δε στην καρκινογένεση.

ABSTRACT

Emmanouil-Nikoloussi E.-N, Frangou H, Nikoloussis E, Manthou M.-E, Papamitsou Th, Goula Ch, Massourides S, Likartsis Ch, Lazaridis Ch, Manthos A. Enormous rat breast tumor development after cycloheximide treatment during pregnancy. Histochemical and immunohistochemical A and B estrogen receptor identification. Hell Iatr 2007; 73: 335-341.

Cycloheximide [4-{(2R)-2-[(1S,3S,5S)-3,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl]-2-hydroxyethyl}piperidine-2,6-dione] with the molecular formula C₁₅H₂₃NO₄; is a highly toxic agent and a protein synthesis inhibitor that acts specifically on the 60S subunit of eukaryotic ribosomes. Cycloheximide is a widely used fungicide, which must be very carefully applied due to its' diverse teratogenic and embryotoxic action. This study was a part of our work on the teratogenic action of cycloheximide in white rat embryos. The aim of the study was the histochemical and immunohistochemical analysis of an enormous breast tumor in a rat treated with cycloheximide during pregnancy. Cycloheximide (Sigma) was injected in pregnant Wistar rats at a dose of 3 mg/kg.b.w on the 10th and 11th gestational days. Pregnancy in most of the rats resulted in abortions, absorptions and teratomas, while on one of the pregnant rats who was not sacrificed, a large breast tumor developed rapidly. We kept the rat alive and followed the development of this tumor, which in two months became enormous. Three months after the tumor was first ob-

served, we anesthetized the animal, removed the tumor by a surgical operation and thereafter sacrificed it. Selected areas from the tumor were embedded in paraffin and we performed histochemical staining and observations with hematoxylin-eosin and Masson trichrome, as well as immunohistochemical identification with two mouse monoclonal antibodies: a)estrogen receptor antibody NCL-ER-6F11 (A-receptor) and b)estrogen receptor antibody NCL-ER-beta (B-receptor). Analysis with NCL-ER-6F11 (A-receptor) and NCL-ER-beta (B-receptor) indicated that the breast tumor was malignant, since a strongly positive immunohistochemical reaction was seen in all the slides treated with antibodies, while the strongest reaction was evident with NCL-ER-6F11 (A-receptor). Our study will continue, targeting to develop new knowledge on the side-effects of cycloheximide.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tang D, Lahti JM, Grenet J, Kidd VJ. Cycloheximide-induced T-cell death is mediated by a Fas-associated death domain-dependent mechanism. *J Biol Chem* 1999; 274(11): 7245-52.
2. Tsuchida T, Kato T, Yamada A, Kawamoto K. Cycloheximide induces apoptosis of astrocytes. *Pathol Int* 2002; 52(3): 181-5.
3. Yu AC, Yung HW, Hui MH, Lau LT, Chen XQ, Collins RA. Cycloheximide and actinomycin D delay death and affect bcl-2, bax, and Ice gene expression in astrocytes under in vitro ischemia. *J Neurosci Res* 2003; 74(2): 318-25.
4. Bajic V, Milicevic Z, Spremo-Potparevic B. A negative adaptive response is expressed in peripheral blood lymphocytes that are exposed to mitomycin C and cycloheximide. *J BUON* 2005; 10(1): 111-7.
5. Clotworthy and Traynor D. On the effects of cycloheximide on cell motility and polarisation in Dictyostelium discoideumM. *MBMC Cell Biology* 2006; 7:5: 10. 1186/1471-2121-7-5.
6. Satav JG, Katyare SS, Fatterparker P, Sreenivasan A. Study of protein synthesis in rat liver mitochondria use of cycloheximide. *Eur J Biochem* 1977; 73(1): 87-96.
7. Kuo YM, Liang KC, Chen HH, Cherng CG, Lee HT, Lin Y, Huang AM, Liao RM, Yu L. Cocaine-but not methamphetamine-associated memory requires de novo protein synthesis. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 87(1): 93-100.
8. Mierzejewski P, Siemiatkowski M, Radwanska K, et al. Cycloheximide impairs acquisition but not extinction of cocaine self-administration. *Neuropharmacology*. 2006; 51(2): 367-73.
9. Grummer MA, Salih ZN, Zachman RD. Effect of retinoic acid and ethanol on retinoic acid receptor beta and glial fibrillary acidic protein mRNA expression in human

- astrocytoma cells. *Neurosci Lett* 2000, 294(2): 73-6.
10. Oretti R, Bano S, Morgan CJ, Badawy AA, et al. Prevention by cycloheximide of the audiogenic seizures and tryptophan metabolic disturbances of ethanol withdrawal in rats. *Alcohol* 1996, 31(3): 243-47.
 11. Lary JM, Hood RD, Lindahl R. Interactions between cycloheximide and T-locus alleles during mouse embryogenesis. *Teratology* 1982, 25(3): 345-9.
 12. Ma L, Benson GV, Lim H, Dey SK, Maas RL. Abdominal B (AbdB) Hoxa genes: regulation in adult uterus by estrogen and progesterone and repression in mullerian duct by the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES). *Dev Biol* 1998, 197(2): 141-54.
 13. Block K, Kardana A, Igarashi P, Taylor HS. In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing mullerian system. *FASEB J* 2000, 14(9): 1101-8.
 14. Mullauer L, Mosberger I, Grusch M, Rudas M, Chott A. Fas ligand is expressed in normal breast epithelial cells and is frequently up-regulated in breast cancer. *Pathol* 2000, 190(1): 20-30. Comment in: *J Pathol* 2000, 191(4): 468-70.
 15. Inoue A, Omoto Y, Yamaguchi Y, Kiyama R, Hayashi SI. Transcription factor EGR3 is involved in the estrogen-signaling pathway in breast cancer cells. *J Mol Endocrinol* 2004, 32(3): 649-61.
 16. Swami S, Krishnan AV, Feldman D. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000, 6(8): 3371-9.
 17. Harrington WR, Sengupta S, Katzenellenbogen BS. Estrogen regulation of the glucuronidation enzyme UGT2 B15 in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Endocrinology* 2006, 147(8): 3843-50.
 18. Kim KM, Lee K, Hong YS, Park HY. Fas-mediated apoptosis and expression of related genes in human malignant hematopoietic cells. *Exp Mol Med* 2000, 32(4): 246-54.
 19. Ritter EJ, Scott WJ, Wilson JG, Mathinos PR, Randall JL. Potentiative interactions between caffeine and various teratogenic agents. *Teratology* 1982, 25(1): 95-100.
 20. Philips HL, Clarkson MJ. Spontaneous change from overt to covert infection of Chlamydia pecorum in cycloheximide-treated mouse McCoy cells. *Infect Immun* 1995, 63(9): 3729-30.
 21. Freddi S, Savarirayan R, Bateman JF. Molecular diagnosis of Stickler syndrome: a COL2A1 stop codon mutation screening strategy that is not compromised by mutant mRNA instability. *Am J Med Genet* 2000, 90(5): 398-406.
 22. Yoon YH, Jung KH, Sadun AA, Shin HC, Koh JY. Ethambutol-induced vacuolar changes and neuronal loss in rat retinal cell culture: mediation by endogenous zinc. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000, 162(2): 107-14.
 23. van Kooten TG, Koopmans S, Terwee T, Norrby S, Hooymans JM, Busscher HJ. Development of an accommodating intra-ocular lens-in vitro prevention of regrowth of pig and rabbit lens capsule epithelial cell. *Biomaterials* 2006, 27(32): 5554-60.
 24. Zhang X, Christenson LK, Nothnick WB. Regulation of MMP-9 expression and activity in the mouse uterus by estrogen. *Mol Reprod Dev* 2007, 74(3): 321-331.
 25. Choi EM. Apigenin increases osteoblastic differentiation and inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced production of interleukin-6 and nitric oxide in osteoblastic MC3T3-El cells. *Pharmazie* 2007, 62(3): 216-20.
 26. Rouhola JK, Valve EM, Karkkainen MJ, Loukov V, Alitalo K, Harkonen PL. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999, 149(1): 29-40.
- Αλληλογραφία:**
- E.-N. Εμμανουήλ-Νικολούση
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας &
Ανθρωπολογίας
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
541 24 Θεσσαλονίκη
- Corresponding Author:**
E.-N. Emmanouil-Nikolousi
Laboratory of Histology-Embryology &
Anthropology
Faculty of Medicine, Aristotle University
541 24 Thessaloniki
Greece

Θεσσαλονίκη 22 Νοεμβρίου 2007

Προς τον Διευθυντή Σύνταξης
της Ελληνικής Ιατρικής

Κύριε Διευθυντά,

Διάβασα με ενδιαφέρον την πρόσφατη εργασία των Προυσαλίδη και συν.¹ για την αντιμετώπιση του αυτόματου πνευμοθώρακα, και θα ήθελα να κάνω μερικές επισημάνσεις.

Για όσους δεν γνωρίζουν την κατάσταση, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, παρά το μέγεθός του και τον πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών που εξυπηρετεί, το Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ στερείται παντελώς πνευμονολογικών υπηρεσιών. Ίσως αυτό είναι που οδηγεί τους συγγραφείς να χαρακτηρίζουν τον πνευμοθώρακα ως χειρουργική πάθηση και να τον αντιμετωπίζουν ανάλογα. Δεν συμβαίνει το ίδιο παντού. Στη Βρετανία ο πνευμοθώρακας αντιμετωπίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα παθολογικά και πνευμονολογικά τμήματα, ενώ ο θωρακικός καλείται μόνο στην περίπτωση της υποτροπής ή της επιπλοκής που απαιτεί χειρουργική διόρθωση. Θα ήταν ενδιαφέρον να γνωρίζουμε πόσα επεισόδια πνευμοθώρακος αντιμετωπίσθηκαν στις άλλες κλινικές του ίδιου νοσοκομείου στη δεδομένη χρονική περίοδο, και αν ο τρόπος αντιμετώπισης διέφερε κατά κλινική.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αναμονή με παρακολούθηση ή η απλή παρακέντηση και αναρρόφηση του αέρα αρκούν για την αντιμετώπιση του πνευμοθώρακα. Μάλιστα η αναρρόφηση έχει κεντρική θέση στις οδηγίες της British Thoracic Society², ανεξάρτητα από το μέγεθος του πνευμοθώρακα. Η σύντομη αυτή διαδικασία μειώνει την ταλαιπωρία των ασθενών και τον χρόνο νοσηλείας και αποφεύγει τις περιττές επεμβατικές πράξεις με τα συνοδά τους ενδεχόμενα προβλήματα (π.χ. το υποδόριο εμφύσημα πολύ πιο συχνά συνοδεύει την θωρακοστομία παρά τον ίδιο τον πνευμοθώρακα ή την αναρρόφηση). Δεν διαθέτω στατιστικά στοιχεία, αλλά διακινδυνεύω την εκτίμηση ότι σε μια χειρουργική κλινική θα είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα της επεμβατικής αντιμετώπισης παρά της αναμονής ή της απλής αναρρόφησης. Οι οδηγίες προβλέπουν επίσης την επανεκτίμηση στο πνευμονολογικό εξωτερικό ιατρείο σε 7-10 ημέρες, κάτι που προφανώς δεν μπορεί να γίνει εκεί που δεν υπάρχει η αντίστοιχη ειδικότητα.

Ως προς τις οδηγίες προς τον ασθενή, οι κυριότερες είναι για διακοπή του καπνίσματος (το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής) καθώς και για αποφυγή της έκθεσης σε μεγάλα υψόμετρα, των πτήσεων σε αεροπλάνα χωρίς συμπίεση στην καμπίνα και των καταδύσεων. Η έντονη φυσική δραστηριότητα δεν είναι παράγων κινδύνου για τον πνευμοθώρακα, καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν υπό συνθήκες ηρεμίας του ασθενούς³.

Τέλος, ο όρος “επίπτωση” στον τίτλο και το κείμενο είναι ατυχής. Στην επιδημιολογία “η επίπτωση παριστάνει τον αριθμό των νέων κρουσμάτων του νοσήματος σε συγκεκριμένο τμήμα του πληθυσμού σε μια δεδομένη χώρα και σε μια καθορισμένη χρονική περίοδο”⁴. Συνεπώς ο υπολογισμός της προϋποθέτει τη γνώση του αντίστοιχου πληθυσμού, αλλά και των συνολικό αριθμό των πνευμοθώρακων (που αντιμετωπίσθηκαν στα υπόλοιπα νοσοκομεία της δεδομένης περιοχής στον δεδομένο χρόνο), στοιχεία που δεν αναφέρονται στην εργασία.

Με τιμή

Αντώνιος Παπαγιάννης
Πνευμονολόγος

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Προυσαλίδης Ι, Παραμυθιώτης Δ, Καποντζής Κ, και συν. Επίπτωση και αποτελέσματα από την αντιμετώπιση 192 περιπτώσεων αυτόματου πνευμοθώρακα σε Χειρουργική Κλινική, Ελλην Ιατρο 2007, 73: 227-33.
2. Miller AC, Harvey JE. Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. BMJ 1993, 307: 114-6.
3. Light RW. Diseases of the pleura, mediastinum, chest wall, and diaphragm. In: Geoerge RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA, eds. Chest medicine: essentials of pulmonary and critical care medicine. 3rd ed., Baltimore: Williams & Wilkins 1995: 519.
4. Κατσουγιανόπουλος BX. Βασική Ιατρική Στατιστική. Θεσσαλονίκη: Αφοί Κυριακίδη 1993: 286.

ΔΙΟΡΘΩΣΗ

Η Επιτροπή Συντάξεως εκφράζει τη λύπη της γιατί από τυπογραφική αβλεψία ο τίτλος του ειδικού άρθρου του Καθηγητή κ. Κ.Λ. Παπαδόπουλου, στο 2ο τεύχος της Ελληνικής Ιατρικής του 2007, σελ. 157-159, εμφανίζεται ως “**Επιθύμιο σταδιοδομίας**” αντί του ορθού “**Επιμύθιο σταδιοδομίας**”.

Ελληνική Ιατρική

Ιδιοκτήτης: ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Εκδότης: UNIVERSITY STUDIO PRESS A.E.
Πρόεδρος Συντάξεως: Μ. Σιών
Επίτιμος Διευθυντής συντάξεως: Ν. Ασημής
Διευθυντής Συντάξεως: Μ. Σιών
Αναπλ. Διευ/ντής Συντάξεως: Κ. Καλλαράς
Επίκουροι Συντάκτες: Θ. Δαρδαβέσης, Ε. Μανδαλά
Χ. Παπανικολάου

Επιτροπή συντάξεως:
Α. Αηδόνης, Μ. Αθανασίου-Μεταξά,
Σ. Αλεξίου-Δανιήλ, Κ. Ατματζίδης,
Α. Δρεβελέγκας, Χ. Ζαμπούλης,
Χ. Καλέκου-Γρέκα, Α. Κώτσης, Π. Νικολαϊδης,
Δ. Παπαδημητρίου, Κ. Ράμπος, Μ. Τσολάκη

Τόμος 73, Τεύχη 1 - 4, 2007

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ενημερωτικά άρθρα

ΚΟΚΑΡΑΚΗ Γ.Χ., ΔΑΝΙΗΛΙΔΗΣ Μ.Α: Ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης και κύτταρα φυσικοί φονείς: αλινικές προοπτικές	7
ΝΤΟΚΜΕΤΖΙΟΓΛΟΥ Ι.Μ: Ενδείξεις εγχειρητικής θεραπείας στις παθήσεις του θυροειδούς – τεχνική της θυροειδεκτομής	17
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ε, ΜΠΕΝΟΣ Α: Επιδημιολογική προσέγγιση των προβλημάτων γυγίας των ηλικιωμένων: από το νόσημα στη λειτουργική αξιολόγηση	31
ΜΕΛΙΔΟΥ Α.Β, ΚΥΡΙΑΖΟΠΟΥΛΟΥ-ΔΑΛΑΪΝΑ Β.Γ: Η γρίπη των πτηνών στην πορεία της προς τον άνθρωπο	87
ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Ε.Κ, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Χ.Β: Τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών: Ένα αναδυόμενο τροφιμογενές νόσημα	96
ΡΑΪΚΟΥ Β, MUNEUM Α, PUSETY C: Ο ρόλος του TNF-α στη σπειραματονεφρίτιδα	108
ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Μ: Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη	113
ΚΑΤΣΙΚΗ Ν, ΜΑΝΕΣ Χ: Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση	165
ΚΥΡΠΙΖΙΔΗΣ Χ, ΓΚΕΛΕΡΗΣ Π: Ουρικό οξύ – εχθρός ή φίλος;	177
ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Ε, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Χ: Τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση	

ιχθυηρών που περιέχουν ισταμίνη	184
ΚΑΤΣΑΝΟΥΛΑΣ Κ, ΜΟΥΛΟΥΔΗ Ε: Απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό	194
ΛΑΦΑΡΑΣ Χ, ΜΑΝΔΑΛΑ Ε: Το σύστημα ζενίνης-αγγειοτενσίνης. Σύγχρονα δεδομένα	290
ΔΑΡΔΑΒΕΣΗΣ Θ.Ι: Η επιδημιολογία του αλκοολισμού στην Ελλάδα	299
Ερευνητικές εργασίες	
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ, ΚΟΥΜΕΝΤΑΚΗ Ε, ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Ι, ΛΑΖΑΡΑΚΗ Γ, ΤΣΩΝΑ Α, ΚΟΛΛΑΡΑΣ Π, ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Π: Διείσδυση της λινεξολίδης στο οστό του στέρνου ασθενών κατά την διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μετά από μία ενδοφλέβια δόση 600 mg ...	40
ΜΠΟΥΡΑ Π, ΤΣΕΛΙΟΣ Κ, ΚΑΜΑΛΗ Σ, ΣΚΕΝΔΡΟΣ Π, ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΤΟΠΟΥΖΗΣ Φ, ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ-ΓΙΓΗ Μ: Νόσος Αδαμαντιάδη-Βεηστ σε ασθενείς από τη Β. Ελλάδα. Ο ρόλος της ανοσογενετικής επιβάρυνσης (HLA-B51) στην έκφραση και εξέλιξη της νόσου	45
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Ν, ΓΕΩΡΓΙΑΝΟΣ Π, Μ. ΒΛΑΧΟΥ Μ, ΚΥΡΓΙΟΣ Ι, ΑΝΔΡΙΑΝΑΚΗ Δ, ΛΑΘΟΥΡΗΣ Δ: Η σχέση της ύδρευσης – αποχέτευσης με τις υδατογενείς λοιμώξεις στην Β. Ελλάδα (1961-2001)	54
ΚΑΜΑΡΙΑ Φ, ΣΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Ε, ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Δ, ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ Α: Νευροβούσκελλωση: περιγραφή δέκα περιπτώσεων	60
ΝΑΛΜΠΑΝΤΙΔΗΣ Γ, ΗΛΙΑΔΟΥ Π, ΜΟΥΣΤΟΥ Ι, ΜΠΕΝΟΣ Α: Επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική και προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακα ρουτίνας	120
ΔΑΡΔΑΒΕΣΗΣ Θ, ΣΠΑΘΑΡΑΚΗΣ Γ, ΧΑΙΔΙΤΣ Α.Μ, ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗΣ Β, ΚΑΤΣΑΝΑΚΗ Α: Διερεύνηση της εισοδηματικής κατάστασης και της κάλυψης των αναγκών διαβίωσης δείγματος υπερηγλών	129
ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ Λ, ΧΛΩΡΟΣ Δ, ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ, ΧΑΙΔΙΤΣ Α.Μ, ΦΟΥΡΚΙΩΤΟΥ Ι, ΚΑΚΟΥΡΑ Μ, ΠΑΤΑΚΑΣ Δ: Ο χρυσοτήλης (λευκός αμίαντος) δεν σχετίζεται με αυξημένη θνητιμότητα από κακοήθη νοσήματα	214
ΚΑΜΑΡΙΑ Φ, ΜΑΚΑΒΟΣ Γ, ΤΣΑΝΤΕΚΙΔΟΥ Φ, ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Δ, ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ Α: Η μικροβιακή μηνιγγίτιδα στη Β. Ελλάδα τη δεκαετία 1996-2005	221
ΠΟΥΡΣΑΛΙΔΗΣ Ι, ΠΑΡΑΜΥΘΙΩΤΗΣ Δ, ΚΑΠΟΥΤΖΗΣ Κ, ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Ε, ΦΑΧΑΝΤΙΔΗΣ Ε, ΜΕΤΑΞΑΣ Γ, ΚΟΣΜΙΔΗΣ Χ, ΧΑΡΛΑΥΤΗΣ Ν: Επίπτωση και αποτελέσματα από την αντιμετώπιση 192 περιπτώσεων αυτόματου πνευμοθώρακα σε Χειρουργική Κλινική	227
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ε.-Ν, ΦΡΑΓΚΟΥ Ε, ΝΙΚΟΛΟΥΣΗΣ Ε, ΜΑΝΘΟΥ Μ.Ε, ΛΙΚΑΡΤΣΗΣ Χ, ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Σ, ΓΟΥΛΑ Χ, ΜΑΝΘΟΣ Α: Υπεριμπορικές μεταβολές του ηπατικού παρεγχύματος υποφορούντων μυών και εμβρύων μυών της φυλής Balb/c μετά από « <i>in vivo</i> » χορήγηση ρετινοϊκών και αντιρετροϊκών ουσιών	234
ΓΙΑΝΝΟΓΛΟΥ Γ, ΜΑΝΤΖΙΑΡΗ Α, ΔΙΣΛΙΑΝ Β, ΝΟΥΣΚΑΣ Ι, ΠΑΡΧΑΡΙΔΗΣ Γ, ΛΟΥΡΙΔΑΣ Γ: Η προγνωστική αξία της CRP και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων στην ενδονοσοκομειακή έκβαση του οξείου εμφράγματος του μυοκαρδίου	310
ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ Λ, ΧΛΩΡΟΣ Δ, ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Α, ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Β, ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ, ΤΣΙΟΤΣΙΟΣ Α, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Θ, ΠΑΤΑΚΑΣ Δ: Διαχρονική μελέτη της επίδρασης της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών της Πτολεμαΐδας	321

ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Ι, ΤΡΙΑΝΤΟΣ Α, ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Μ, ΗΛΙΑΔΗΣ Σ, ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Γ, ΒΑΒΑΤΣΗ-ΧΡΙΣΤΑΚΗ Ν, ΓΡΕΚΑΣ Δ: Η εκτίμηση των μεταβολών του 15-F _{2t} -ισοπροστανίου στο πλάσμα των χρονίως ουραιμικών ασθενών	328
---	-----

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ-ΝΙΚΟΛΟΥΣΗ Ε.Ν, ΦΡΑΓΚΟΥ Ε, ΝΙΚΟΛΟΥΣΗΣ Ε, ΜΑΝΘΟΥ Μ.Ε, ΠΑΠΑΜΗΤΣΟΥ Θ, ΓΟΥΛΑ Χ, ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Σ, ΛΙΚΑΡΤΣΗΣ Χ, ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ Χ, ΜΑΝΘΟΣ Α: Ανάπτυξη ευμεγέθους όγκου του μαστού μετά από επίδραση της τερατογόνου και φυτοπροστατευτικής ουσίας Cycloheximide στην κύηση επιμύων. Ιστοχημική & ανοσοϊστοχημική μελέτη ταυτοποίησης Α και Β οιστρογονικών υποδοχέων	335
--	-----

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

ΣΑΒΒΑΤΙΑΝΟΣ Σ, ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ Μ, ΚΟΝΤΟΤΑΣΙΟΣ Κ, ΣΚΑΠΕΡΔΑΣ Α, ΜΑΘΙΟΠΟΥΛΟΥ Λ, ΑΘΥΡΟΣ Β, ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ Α: Οξεία δηλητηρίαση από ισονιαζίδη	65
--	----

ΝΑΤΣΗΣ Κ, ΤΣΙΤΟΥΡΙΔΗΣ Ι, ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ Μ, ΤΟΤΛΗΣ Τ, ΠΑΠΑΣΤΕΡΓΙΟΥ Χ, ΤΣΙΚΑΡΑΣ Π: Ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία και συνοδές ανωμαλίες: Ακτινολογικό εύρημα	69
--	----

ΝΤΑΙΟΣ Γ, ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ Χ, ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ Α, ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΛΑΟΥ Α, ΚΑΪΑΦΑ Κ, ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Ι, ΣΟΥΛΑΤΑΗ Ι, ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ Δ: Παραθυρεοειδική ηρίση ως πρώτη εκδήλωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού	142
---	-----

ΠΑΠΕ Μ, ΜΑΝΔΡΑΒΕΛΗ Κ, ΠΑΣΧΑΛΙΔΟΥ Μ, ΚΑΝΤΑ Ο, ΑΛΕΞΙΟΥ-ΔΑΝΙΗΛ Σ: Διερεύνηση περίπτωσης οπτικής νευροίτιδας από Coxiella burnetii	146
ΑΔΑΜΙΔΟΥ Α, ΧΑΤΖΗΧΗΔΗΡΟΓΛΟΥ Α, ΝΤΑΙΟΣ Γ, ΗΛΙΑΔΗΣ Φ, ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΛΑΟΥ Α, ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ Δ: Άτυπο πορφυρικό εξάνθημα κάτω άκρων μετά από λοιμωξη με PARVO-B19	243

Στρογγυλές τράπεζες

ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ: Λοιμώξεις και χειρουργική του παχέος εντέρου	257
---	-----

ΚΑΜΠΑΚΟΥΔΗΣ Α: Χρήση των αντιβιωτικών στη χειρουργική του παχέος εντέρου	259
--	-----

ΤΣΑΝΤΗΛΑΣ Δ: Λοιμώξεις και χειρουργική του παχέος εντέρου. Μετεγχειρητικές λοιμώξεις	266
---	-----

ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ: Οξεία εκκολπωματίτιδα	272
---	-----

ΣΠΥΡΙΔΗΣ Χ: Ειδικά φλεγμονώδη νοσήματα παχέος εντέρου και η θέση της Χειρουργικής	277
--	-----

Ειδικά άρθρα

ΜΠΟΥΝΤΟΥΛΑΣ Χ: Το πνεύμα της Κλινικής Βαλτή: Τότε, τώρα και μετά	75
--	----

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Κ.Λ: Επιμύθιο σταδιοδρομίας	157
--	-----

Άρθρο σύνταξης

ΑΘΥΡΟΣ Β.Γ: Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση	247
---	-----

Bραχεία σειρά

ΠΑΠΕ Μ, ΜΑΝΔΡΑΒΕΛΗ Κ, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Δ, ΠΑΣΧΑΛΙΔΟΥ Μ, ΤΑΣΚΟΣ Ν, ΑΛΕΞΙΟΥ-ΔΑΝΙΗΛ Σ: Παρουσίαση πέντε νευρολογικών περιπτώσεων μα αίτιο λοιμογόνο παράγοντα	136
--	-----

Πρόοδοι στην Ιατρική

ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ Θ, ΦΙΛΙΠΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ, ΤΣΙΑΟΥΣΗΣ Π, ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ: Η επίδραση της μετάγγισης αίματος και των φύλτρων λευκαφαίρεσης στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση	150
--	-----

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

- (ΑΣ) Άρθρο σύνταξης
(ΒΧ) Βραχεία σειρά
(ΕΑ) Ενημερωτικό άρθρο
(ΕΔΑ) Ειδικό άρθρο
(ΕΕ) Ερευνητική εργασία
(ΕΘ) Επίκαιρο θέμα
(ΕΠΕ) Ενδιαφέρουσα περίπτωση
(ΣΤ) Στρογγυλή Τράπεζα

Αγενεσία νεφρική ετερόπλευρη και συνοδές ανωμαλίες: Ακτινολογικό εύρημα (ΕΠΕ), 69
Αδαμαντιάδη-Βεχετ νόσος σε ασθενείς από τη Β. Ελλάδα. Ο ρόλος της ανοσογενετικής επιβάρυνσης (HLA-B51) στην έκφραση και εξέλιξη της νόσου (ΕΕ), 45
Αθηροσκλήρωση και οξειδωτική καταπόνηση (ΕΑ), 165
Αθηροσκλήρωση και οξειδωτική καταπόνηση (ΑΣ), 247
Ακτινογραφία θώρακα ρουτίνας προεγχειρητική και επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική (ΕΕ), 120
Αλκοολισμού επιδημιολογία στην Ελλάδα (ΕΑ), 299
Αναγκών διαβίωσης κάλυψη και εισοδηματικής κατάστασης δείγματος υπερηλίκων διερεύνηση (ΕΕ), 129
Ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης και κύτταρα φυσικοί φονείς (ΕΑ), 7
Αντιβιοτικών χρήση στη χειρουργική παχέος εντέρου (ΣΤ), 00
Απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό (ΕΑ), 194
Αυτόματου πνευμοθώρακα αντιμετώπιση 192 περιπτώσεων σε χειρουργική Κλινική, επίπτωση και αποτελέσματα (ΕΑ), 227
Βαλτή Κλινικής πνεύμα: Τότε, τώρα και μετά (ΕΔΑ), 75
Coxiella burnetii διερεύνηση περίπτωσης οπτικής νευρίτιδας (ΕΠΕ), 146
Γρίπη των πτηνών στην πορεία της προς τον άνθρωπο (ΕΑ), 87

CRP και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων προγνωστική αξία στην ενδονοσοκομειακή έκβαση οξείας εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΕ), 310
Δηλητηρίαση οξεία από ισονιαζίδη (ΕΠΕ), 65
Δηλητηρίαση τροφική από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών: Ένα αναδυόμενο τροφιμογενές νόσημα (ΕΑ), 96
Δηλητηρίαση τροφική από κατανάλωση ιχθυερών που περιέχουν ισταμίνη (ΕΑ), 184
Εγχειρητικής θεραπείας στις παθήσεις θυρεοειδούς ενδείξεις – τεχνική θυρεοειδεκτομής (ΕΑ), 17
Εισοδηματικής κατάστασης και κάλυψης αναγκών διαβίωσης δείγματος υπερηλίκων διερεύνηση (ΕΕ), 129
Εκκολπωματίτιδα οξεία (ΣΤ), 272
Εξάνθημα πορφυρικό άτυπο, κάτω άκρων μετά από λοίμωξη με Parvo-B19 (ΕΠΕ), 243
Επιδημιολογία αλκοολισμού στην Ελλάδα (ΕΑ), 299
Επιδημιολογική προσέγγιση προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων: από το νόσημα στη λειτουργική αξιολόγηση (ΕΑ), 31
Επιμύθιο σταδιοδομίας (ΕΔΑ), 157
Ηπατικού παρεγχύματος κυοφορούντων μυών και εμβρύων μυών της φυλής Balb/c μετά από «in vivo» χορήγηση θετινοϊκών και αντιρετροϊκών ουσιών υπερμικροσκοπικές μεταβολές (ΕΑ), 234
Θυρεοειδεκτομής τεχνική - Ενδείξεις εγχειρητικής θεραπείας στις παθήσεις θυρεοειδούς (ΕΑ), 17
Ισονιαζίδη - οξεία δηλητηρίαση (ΕΠΕ), 65
Ιχθυηρών κατανάλωση που περιέχουν ισταμίνη, τροφική δηλητηρίαση (ΕΑ), 184
Κλινικής Βαλτή πνεύμα: Τότε, τώρα και μετά (ΕΔΑ), 75
Κύτταρα φυσικοί φονείς και ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης (ΕΑ), 7
Λευκαφαίρεσης φίλτρων και μετάγγισης αίματος

- επίδραση στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση (000), 150
- Λευχαιμία χρόνια μυελογενής: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη (ΕΑ), 113
- Λινεξολίδης διείσδυση στο οστό στέργονυ ασθενών κατά τη διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μετά από μια ενδοφρέβια δόση 600 mg (ΕΕ), 40
- Λοιμώξεις και χειρουργική παχέος εντέρου (ΣΤ), 266
- Λοιμώξεις μετεγχειρητικές (ΣΤ), 266
- Μετάγγισης αίματος επίδραση και φύλτρων λευκαφαίρεσης στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση (ΕΔΑ), 150
- Μετεγχειρητικές λοιμώξεις (ΣΤ), 00
- Μηνιγγίτιδα μικροβιακή στη Β. Ελλάδα τη δεκαετία 1996-2005 (ΕΑ), 221
- Μηχανικού αερισμού απογαλακτισμός (ΕΑ), 194
- Μυελογενής λευχαιμία χρόνια: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη (ΕΑ), 113
- Νεφρική αγενεσία ετερόπλευρη και συνοδές ανωμαλίες: Ακτινολογικό εύρημα (ΕΠΕ), 69
- Νευροδρουσκέλλωσης περιγραφή δέκα περιπτώσεων (ΕΕ), 60
- Νευρολογικών περιπτώσεων με αίτιο λοιμογόνο παράγοντα παρουσίαση (ΒΧ), 136
- Νόσος Αδαμαντιάδη-Bechett σε ασθενείς από τη Β. Ελλάδα (ΕΕ), 45
- Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση (ΕΑ), 165
- Οξειδωτική καταπόνηση και αθηροσκλήρωση (ΑΣ), 247
- Οξεός εμφράγματος μυοκαρδίου ενδονοσοκομειακής έκβασης, προγνωστική αξία CRP και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων (ΕΕ), 310
- Οπτικής νευρίτιδας από *Coxiella burnetii* διερεύνηση περιπτωσης (ΕΠΕ), 146
- Οστρακοειδών τοξικών κατανάλωσης τροφική δηλητηρίαση. Ένα αναδυόμενο τροφιμογενές νόσημα (ΕΑ), 96
- Ουρικό οξύ - εχθρός ή φίλος; (ΕΑ), 177
- Παραθυρεοειδική κρίση ως πρώτη εκδήλωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού (ΕΠΕ), 142
- Παρουσίαση πέντε νευρολογικών περιπτώσεων με αίτιο λοιμογόνο παράγοντα (ΒΧ), 136
- Parvo-B19 λοίμωξης άτυπο πορφυρικό εξάνθημα κάτω άκων (ΕΠΕ), 243
- Πνευμοθόρακα αυτόματου αντιμετώπιση 192 περιπτώσεων σε Χειρουργική Κλινική, επίπτωση και αποτελέσματα (ΕΑ), 227
- Πορφυρικό εξάνθημα άτυπο, κάτω άκων από λοίμωξη με Parvo-B19 (ΕΠΕ), 243
- Προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων επιδημιολογική προσέγγιση: από το νόσημα στη λειτουργική αξιολόγηση (ΕΑ), 31
- Προεγχειρητικής ακτινογραφίας θώρακα ρουτίνας επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική (ΕΕ), 120
- Πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού παραθυροειδική κρίση ως πρώτη εκδήλωση (ΕΠΕ), 142
- Ρενίνης-αγγειοτενσίνης σύστημα. Σύγχρονα δεδομένα (ΕΑ), 290
- Ρύπανσης περιβάλλοντος διαχρονική μελέτη της επίδρασης στο αναπνευστικό σύστημα παιδιών της Πτολεμαΐδας (ΕΕ), 321
- Σπειραματονεφρίτιδας ο όρλος του TNF-α (ΕΑ), 108
- Σταδιοδρομίας επιμύθιο (ΕΔΑ), 157
- Σχέση ύδρευσης-αποχέτευσης με τις υδατογενείς λοιμώξεις στη Β. Ελλάδα (1961-2001), (ΕΕ), 54
- Σύστημα ζενίνης-αγγειοτενσίνης. Σύγχρονα δεδομένα (ΕΑ), 290
- TNF-α ο όρλος στη σπειραματονεφρίτιδα (ΕΑ), 108
- Τροφιμογενές νόσημα αναδυόμενο. Τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών (ΕΑ), 96
- Υδατογενών λοιμώξεων στη Β. Ελλάδα (1961-2001) σχέση με ύδρευση-αποχέτευση (ΕΕ), 54
- Υπερηλίκων δείγματος κάλυψη αναγκών διαβιώσης και εισοδηματικής κατάστασης διερεύνηση (ΕΕ), 129
- Υπεριμποροσκοπικές μεταβολές ηπατικού παρεγχύματος κυοφορούντων μυών και εμβρύων μυών της φυλής Balb/c μετά από «in vivo» χορηγήση ρετινοϊκών και αντιρετροϊκών ουσιών (ΕΕ), 234
- Φλεγμονώδη νοσήματα παχέος εντέρου και η θέση Χειρουργικής (ΣΤ), 277
- Χρυσοτίλης (λευκός αμίαντος) και θνησιμότητα από κακοήθη νοσήματα (ΕΕ), 214

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

- ΑΔΑΜΙΔΟΥ Α., 243
ΑΘΥΡΟΣ Β., 65
ΑΘΥΡΟΣ Β.Γ., 247
ΑΛΕΞΙΟΥ-ΔΑΝΙΗΛ Σ., 136, 146
ΑΝΔΡΙΑΝΑΚΗ Δ., 54
ΒΑΒΑΤΣΗ-ΧΡΙΣΤΑΚΗ Ν., 328
ΒΛΑΧΟΥ Μ., 54
ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ., 257
ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ Θ., 150
ΓΕΩΡΓΙΑΝΟΣ Π., 54
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ε., 31
ΓΙΑΝΝΟΓΛΟΥ Γ., 310
ΓΚΕΛΕΡΗΣ Π., 177
ΓΟΥΛΑ Χ., 234, 335
ΓΡΕΚΑΣ Δ., 328
ΔΑΝΙΗΛΙΔΗΣ Μ. Α., 7
ΔΑΡΔΑΒΕΣΗΣ Θ., 129, 299
ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ Μ., 69
ΔΙΣΛΙΑΝ Β., 310
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ε.-Ν., 234
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ-ΝΙΚΟΛΟΥΣΗ Ε.-Ν., 335
ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Β., 321
ΗΛΙΑΔΟΥ Π., 120
ΗΛΙΑΔΗΣ Φ., 243
ΗΛΙΑΔΗΣ ΣΤ., 328
ΚΑΪΑΦΑ Κ., 142
ΚΑΚΟΥΡΑ Μ., 214
ΚΑΜΑΛΗ Σ., 45
ΚΑΜΑΡΙΑ Φ., 60, 221
ΚΑΜΠΑΡΟΥΔΗΣ Α., 259
ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ Α., 60, 221
ΚΑΝΤΑ Ο., 146
ΚΑΠΟΥΤΖΗΣ Κ., 227
ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ Α., 65
ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗΣ Β., 129
ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ Δ., 142, 243
ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Ι., 328
ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Μ., 328
ΚΑΤΣΑΝΑΚΗ Α., 129
ΚΑΤΣΑΝΟΥΛΑΣ Κ., 194
ΚΑΤΣΙΚΗ Ν., 165
ΚΟΚΑΡΑΚΗ Γ.Χ., 7
ΚΟΛΛΑΡΑΣ Π., 40
ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Δ., 60, 221
ΚΟΝΤΟΤΑΣΙΟΣ Κ., 65
ΚΟΣΜΙΔΗΣ Χ., 227
ΚΟΥΜΕΝΤΑΚΗ Ε., 40
ΚΥΡΓΙΟΣ Ι., 54
ΚΥΡΙΑΖΟΠΟΥΛΟΥ-ΔΑΛΑΪΝΑ Β.Γ., 87
ΚΥΡΠΙΖΙΔΗΣ Χ., 177
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Θ., 321
ΛΑΖΑΡΑΚΗ Γ., 40
ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ Χ., 335
ΛΑΘΟΥΡΗΣ Δ., 54
ΛΑΦΑΡΑΣ Χ., 290
ΛΙΚΑΡΤΣΗΣ Χ., 234, 335
ΛΟΥΡΙΔΑΣ Γ., 310
ΜΑΘΙΟΠΟΥΛΟΥ Λ., 65
ΜΑΚΑΒΟΣ Γ., 221
ΜΑΝΔΑΛΑ Ε., 290
ΜΑΝΔΡΑΒΕΛΗ Κ., 136, 146
ΜΑΝΕΣ Χ., 165
ΜΑΝΘΟΣ Α., 234, 335
ΜΑΝΘΟΥ Μ.-Ε., 234, 335
ΜΑΝΤΖΙΑΡΗ Α., 310
ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Σ., 234, 335
ΜΕΛΙΔΟΥ Α.Β., 87
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ., 40, 272
ΜΕΤΑΞΑΣ Γ., 227
ΜΟΥΛΟΥΔΗ Ε., 194
ΜΥΝΕΥΜ Α., 108
ΜΟΥΣΤΟΥ Ι., 120
ΜΠΕΝΟΣ Α., 31, 120
ΜΠΟΥΝΤΟΥΛΑΣ Χ., 75
ΜΠΟΥΡΑ Π., 45
ΝΑΛΜΠΑΝΤΙΔΗΣ Γ., 120
ΝΑΤΣΗΣ Κ., 69
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Ι., 40
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Π., 40
ΝΙΚΟΛΟΥΣΗΣ Ε., 234, 335
ΝΟΥΣΚΑΣ Ι., 310
ΝΤΑΪΟΣ Γ., 142, 243
ΝΤΟΚΜΕΤΖΙΕΓΛΟΥ Ι.Μ., 17

ΟΙΚΝΟΜΟΥ Ε., 184, 96
 ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Ι., 142
 ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Ε., 227
 ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Γ., 328
 ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Ν., 54
 ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ., 150
 ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Κ.Λ., 157
 ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Χ., 184
 ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Χ.Β., 96
 ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Μ., 113
 ΠΑΠΑΜΗΤΣΟΥ Θ., 335
 ΠΑΠΑΣΤΕΡΓΙΟΥ Χ., 69
 ΠΑΠΕ Μ., 136, 146
 ΠΑΡΑΘΙΩΤΗΣ Δ., 227
 ΠΑΡΧΑΡΙΔΗΣ Γ., 310
 ΠΑΣΧΑΛΙΔΟΥ Μ., 136, 146
 ΠΑΤΑΚΑΣ Δ., 214, 321
 PUSEY C., 108
 ΠΡΟΥΣΑΛΙΔΗΣ Ι., 227
 ΡΑΪΚΟΥ Β., 108
 ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ-ΓΙΓΗ Μ., 45
 ΣΑΒΒΑΤΙΑΝΟΣ Σ., 65
 ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ Χ., 142
 ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Α., 45
 ΣΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Ε., 60
 ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ Λ., 214, 321
 ΣΚΑΠΕΡΔΑΣ Α., 65
 ΣΚΕΝΔΡΟΣ Π., 45
 ΣΟΥΛΤΑΤΗ Ι., 142

ΣΠΑΘΑΡΑΚΗΣ Γ., 129
 ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ., 214, 321
 ΣΠΥΡΙΔΗΣ Χ., 277
 ΤΑΣΚΟΣ Ν., 136
 ΤΟΠΟΥΖΗΣ Φ., 45
 ΤΟΤΛΗΣ Τ., 69
 ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Α., 321
 ΤΡΙΑΝΤΟΣ Α., 328
 ΤΣΑΝΤΕΚΙΔΟΥ Φ., 221
 ΤΣΑΝΤΗΛΑΣ Δ., 266
 ΤΣΕΛΙΟΣ Κ., 45
 ΤΣΙΑΟΥΣΗΣ Π., 150
 ΤΣΙΚΑΡΑΣ Π., 69
 ΤΣΙΟΤΣΙΟΣ Α., 321
 ΤΣΙΤΟΥΡΙΔΗΣ Ι., 69
 ΤΣΩΝΑ Α., 40
 ΦΑΧΑΝΤΙΔΗΣ Ε., 227
 ΦΙΛΙΠΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ., 150
 ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ Μ., 65
 ΦΟΥΡΚΙΩΤΟΥ Ι., 214
 ΦΡΑΓΚΟΥ Ε., 234, 335
 ΧΑΪΔΙΤΣ Α.Μ., 129, 214
 ΧΑΡΛΑΥΤΗΣ Ν., 227
 ΧΑΤΖΗΔΗΡΟΓΛΟΥ Α., 243
 ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΛΑΟΥ Α., 142, 243
 ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΛΑΟΥ Α., 243
 ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ Α., 142
 ΧΛΩΡΟΣ Δ., 214, 321