

Helliniki Iatriki



Ελληνική Ιατρική

Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Δ' Περίοδος Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης – Εκδότης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη
Στοιχειοθεσία – Εκτύπωση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication
Official Journal of Thessaloniki Medical Society
First published in 1927 – Fourth period
Subscription rates (foreign countries) 60 €
Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Π. Νικολαΐδης
Α' Αντιπρόεδρος Γ. Ηλονίδης **Β' Αντιπρόεδρος** Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Γεν. Γραμματέας Κ. Κοτζάμπαση
Ταμίας Α. Καμπαρούδης **Ειδ. Γραμματέας** Δ. Γάκης
Έφορος Στέγης Π. Κολλάρας **Έφορος Βιβλιοθήκης** Θ. Δαρδαβέσης
Μέλη Θ. Γερασιμίδης, Ν. Μαλισιόβας, Ι. Στυλιάδης
Αναπλ. Μέλη Μ. Βλαχογιάννης, Ι. Καμπούρογλου, Μ. Ναούμ
Ελεγκτική Επιτροπή Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Μ. Δανηλίδης, Ν. Χαρλαύτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος
Μ. Σιών
Επίτιμος Διευθυντής Συντάξεως
Ν. Ασημής
Διευθυντής Συντάξεως
Μ. Σιών
Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως
Κ. Καλλαράς
Επίκουροι Συντάκτες
Θ. Δαρδαβέσης, Ε. Μανδαλά, Χ. Παπανικολάου
Επιμέλεια Αγγλικών Κειμένων
Μ. Αρμενάκα
Μέλη
Α. Αηδόνης, Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Σ. Αλεξίου-Δανιήλ, Κ. Ατματζίδης, Α. Δρεβελέγκας,
Χ. Ζαμπούλης, Χ. Καλέκου-Γρέκα, Α. Κώτσης, Π. Νικολαΐδης, Δ. Παπαδημητρίου, †Κ. Ράμμος, Μ. Τσολάκη

Ετήσιες Συνδρομές: Γιατροί μη μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης 50 €
Μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης (Συνδρομή Εταιρείας και αποστολή περιοδικού) 60 €
Φοιτητές Ιατρικής 30 €, Ιδρύματα, Οργανισμοί κ.λπ. 50 €, Συνδρομή εξωτερικού 60 €

Υπεύθυνος τυπογραφείου: Λεωνίδα Α. Μιχάλης
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη
Αλληλογραφία, εργασίες για δημοσίευση
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Συντάξεως
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη
Εγγραφές, Εμβάσματα (συνδρομών), Διαφημίσεις
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 – Θεσσαλονίκη

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 75 • Τεύχος 4
Οκτώβριος – Δεκέμβριος 2009

Περιεχόμενα

Στρογγυλή τράπεζα	259	Μορφολογία του νέου ιού A(H₁N₁) και νοσογόνος δράση του <i>Μ. Εξηγτάρη</i>
	263	Αναπνευστικές επιπλοκές από τη γρίπη <i>Ι.Π. Κιουμής</i>
	269	Νέα γρίπη H₁N₁ στην παιδική ηλικία <i>Ε. Ροηλίδης</i>
	274	Νέα γρίπη H₁N₁ – Πρόληψη και αντιμετώπιση <i>Σ. Μεταλλίδης</i>
Ενημερωτικό άρθρο	283	Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική <i>Ν. Χαρολαύτης, Ε. Καραμανλής</i>
Ερευνητικές εργασίες	292	Συγκριτική αξιολόγηση μεθόδων πρόιμης διάγνωσης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας <i>Μ. Παπαϊωάννου, Δ. Σπυράτος, Δ. Χλωρός, Α. Τσιότσιος, Μ. Χάιδιτς, Β. Τσαγκαράκη, Κ. Σταυρινός, Α. Σιγλετίδης</i>
	298	Συσχέτιση της τερατογόνου δράσης των ρετινοϊκών παραγόντων all-trans και 13-cis retinoic acid με την έκφραση των υποδοχέων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPRs) κατά την πρόκληση συγγενών ανωμαλιών των άκρων: Πειραματική μελέτη σε επίμυες <i>Α. Χέβα, Π. Φλέγκας, Π. Χυτίρογλου, Ε. Νικολούσης, Γ. Καπετάνος, Ε.-Ν. Εμμανουήλ-Νικολούση</i>
	308	Ελλιπής εφαρμογή του νόμου περί συγκατάθεσης ασθενούς πριν από μία χειρουργική επέμβαση <i>Α. Ματαντσή, Ο. Κυριλλοπούλου, Σ. Μπουκουβάλα, Σ. Πελιτάρη, Σ. Δημητράκος</i>
Ενδιαφέρονσα περίπτωση	315	Πνευμονική ασπεργίλλωση σε άρρωστο με ανοσοκαταστολή, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και αποτυχία της μονοθεραπείας <i>Β. Κουρκούμπας, Α. Γαμβρόλη, Σ. Βογιατζής, Χ. Τρακατέλλη, Σ. Μυγιάκης, Μ. Σιών</i>
Ευρετήριο θεμάτων	323	
Ευρετήριο συγγραφέων	325	

Helliniki Iatriki

Volume 75 • No 4
October – December 2009

Contents

<i>Round tables</i>	259	Morphology of the new virus A (H₁N₁) and its pathogenic action <i>Exintari M.</i>
	263	Respiratory complications due to influenza <i>Kioumis IP.</i>
	269	New influenza H₁N₁ in children <i>Roilidis E.</i>
	274	New influenza H₁N₁ – Therapy and prevention <i>Metallidis S.</i>
<i>Brief review</i>	283	Antimicrobial prophylaxis in surgery <i>Harlaftis H, Karamanlis ET.</i>
<i>Investigative papers</i>	292	Comparison of different methods for COPD diagnosis in primary care setting <i>Papaioannou M, Spyratos D, Chloros D, Tsiotsios A, Haidich A-B, Tsangaraki V, Stavrinou K, Sichletidis L.</i>
	298	Comparative analysis of all-trans retinoic acid and 13-cis retinoic acid teratogenic expression in limb development in correlation with bone morphogenetic receptors' (BMPs) expression: Experimental study in rats <i>Cheva A, Flegkas P, Chitiroglou P, Nikolousis E, Kapetanios G, Emmanouil-Nikolousi E.N.</i>
	308	Deficient application of the law about informed consent before a surgical intervention <i>Mataftsi A, Kyrillopoulou O, Boukouvala S, Pelitari S, Dimitrakos S.</i>
<i>Case report</i>	315	Pulmonary aspergillosis in an immunosuppressed patient with chronic obstructive pulmonary disease and failure of monotherapy <i>Kourkoumbas V, Gamvrili L, Vogiatzis S, Trakatelli Ch, Miyakis S, Sion M.</i>
<i>Subject index</i>	323	
<i>Author index</i>	325	

Στρογγυλή Τράπεζα*

Η νέα γρίπη H₁N₁ σήμερα

Προεδρείο: **Π. Νικολαΐδης, Δ. Γκιουλέκας**

Εισηγητές: **Μ. Εξηντάρη**, «Μορφολογία του ιού της γρίπης H₁N₁ και η νοσογόνος δράση του»

Ι. Κιουμής, «Αναπνευστικές επιπλοκές από τη γρίπη»

Ε. Ροηλίδης, «Η νέα γρίπη H₁N₁ στην παιδική ηλικία»

Σ. Μεταλλίδης, «Πρόληψη και αντιμετώπιση»

* Πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο Επιστημονικής Ημερίδας με θέμα: «Η νέα γρίπη H₁N₁ σήμερα», που διοργανώθηκε από την Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης σε συνεργασία με την Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος την 10/10/2009 στην αίθουσα διαλέξεων της Εταιρείας Μακεδονικών Σπουδών.

Αναπνευστικές επιπλοκές από τη γρίπη

Ιωάννης Π. Κιουμής

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Οι φυσιολογικές μεταβολές του αναπνευστικού συστήματος μετά από προσβολή από τον ιό της γρίπης είναι σημαντικές, αν και συνηθέστερα δεν είναι παρατεταμένες. Σε μια μελέτη ιστικών δειγμάτων από την τραχεία και τους βρόγχους νεαρών ενηλίκων ασθενών με ανεπίπλεκτη νόσο, διαπιστώθηκε διάχυτη επιφανειακή νεκρωτική τραχειοβρογχίτιδα η οποία εμφάνιζε βαρύτερη μορφή όσο εξετάζονταν περιφερικότερα τμήματα του βρογχικού δένδρου. Η βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου είχε τη μορφή οιδήματος, σχηματισμού κενотоπιών και απώλειας των κροσσών εξ αιτίας σημαντικής αποφολίδωσης των επιθηλιακών κυττάρων¹. Η αποκατάσταση των βλαβών αυτών συνήθως επέρχεται μέσα σε 1-6 εβδομάδες, οπότε διαπιστώνονται πλέον ελάχιστα παθολογικά ευρήματα, όπως είναι η πάχυνση της επιφάνειας του επιθηλίου, ως αποτέλεσμα της φλεγμονής των βρόγχων και της διαδικασίας ανάπλασης². Παρά ταύτα η ομαλή λειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου και της διαδικασίας παράγωγής της βλέννης μπορεί να καθυστερήσουν για 2 ή περισσότερες εβδομάδες από την έναρξη της νόσου.

Μια σειρά από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη δεκαετία 1950-60, έδειξαν ότι αναπνευστικές επιπλοκές της γρίπης αναπτύχθηκαν στο 9,5% των ασθενών, όμως διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην κατανομή του ποσοστού ανάλογα με την ηλικία. Οι ασθενείς 5-50 ετών ανέπτυσαν επιπλοκές σε ποσοστό 4-8% ενώ υπήρχε μια αυξητική τάση όσο η ηλικία υπερέβαινε το 60 έτη, για να φθάσει το 73% σε άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών^{3,4}. Άλλοι μελετητές αναφέρουν πως η συχνότητα της πνευμονίας που αναπτύσσεται σε άτομα της κοινότητας (community-acquired pneumonia) αυξάνεται κατά 2-3 φορές κατά την περίοδο

των επιδημιών της γρίπης⁵.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των πνευμονικών επιπλοκών της γρίπης μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ομάδες:

Σημαντικές και επαρκώς διευκρινισμένες:

– πρωτοπαθής πνευμονία από τον ιό της γρίπης
– δευτεροπαθής μικροβιακή πνευμονία

Λιγότερο σημαντικές ή/και ατελώς διευκρινισμένες:

– τραχειοβρογχίτιδα
– εντοπισμένη ιογενής πνευμονία
– μικτή ιογενής-μικροβιακή πνευμονία
– βρογχιολίτιδα.

Στα παιδιά παρατηρείται μια ποικιλία από δευτεροπαθείς ιογενείς επιπλοκές, όπως βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, μέση ωτίτιδα και croup, ενώ συχνοί (16-20%) είναι οι πυρετικοί σπασμοί. Η πρωτοπαθής βρογχιολίτιδα από τον ιό της γρίπης είναι ασυνήθιστη.

Μια μελέτη⁶ που ανέλυσε τη συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων από τον ιό της γρίπης H5N1 (γρίπη των πτηνών) κατά το 2008 έδειξε την ποσοστιαία κατανομή σημείων και συμπτωμάτων που εμφανίζεται στον πίνακα 1.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, οι περισσότεροι ασθενείς με γρίπη που χρειάζεται να εισαχθούν στο νοσοκομείο εμφανίζουν ταχεία επέκταση της λοίμωξης προς το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα.

Η **πρωτοπαθής πνευμονία** από τον ιό της γρίπης αναγνωρίστηκε πλήρως σαν σύνδρομο κατά την πανδημία των ετών 1957-58^{7,8}. Σήμερα πιστεύεται ότι ένα μεγάλο μέρος των θανάτων κατά την τραγική σε απώλειες ζώων πανδημία του 1918-19 – αλλά και κατά τις επόμενες πανδημίες – οφεί-

Πίνακας 1. Ποσοστιαία κατανομή σημείων και συμπτωμάτων ατόμων που προσβλήθηκαν από τον ιό γρίπης H₅N₁

Σημεία και συμπτώματα	Κατά την έναρξη της νόσου Αριθμός (%)	Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο Αριθμός (%)
Πυρετός	24 (92)	18 (69)
Ρίγος	12 (46)	12 (46)
Κακουχία	10 (39)	12 (46)
Μυαλγίες	11 (42)	8 (31)
Κεφαλαλγία	4 (15)	4 (15)
Κυνάγχη	2 (8)	4 (15)
Ρινόρροια	3 (12)	1 (4)
Βήχας	15 (58)	20 (77)
Παραγωγή πτυέλων	9 (35)	15 (58)
Ταχύπνοια	2 (8)	18 (69)
Δύσπνοια	0	6 (23)
Έμετοι	2 (8)	3 (12)
Κολιακός πόνος	1 (4)	1(4)
Διάρροια	1 (4)	2 (8)

λονταν στην πρωτοπαθή πνευμονία. Ιστορικά, οι καρδιοπαθείς θεωρούνται ιδιαίτερα ευπαθείς στο σύνδρομο και ιδίως εκείνοι που πάσχουν από ρευματικό πυρετό ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Σύμφωνα με τα σύγχρονα στοιχεία φαίνεται να προσβάλλει κυρίως άτομα των ομάδων υψηλού κινδύνου, όμως έχει περιγραφεί ακόμη και σε υγιείς ενήλικες. Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πρωτοπαθούς πνευμονίας αναγνωρίζονται πλέον οι ακόλουθοι⁹:

- απουσία προηγούμενης έκθεσης στον ιό της γρίπης ή στις γλυκοπρωτεΐνες του περιβλήματός του
- μεγαλύτερη των 65 ετών ηλικία
- προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος
- χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα
- κύηση.

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί για τα παιδιά τη σημαντικότερη υποκείμενη νόσο που προδιαθέτει στην ανάπτυξη της πρωτοπαθούς πνευμονίας της γρίπης¹⁰.

Η πρωτοπαθής πνευμονία προκαλείται από την άμεση προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος από τον ιό της γρίπης. Η βλάβη στο αναπνευστικό επιθήλιο προέρχεται από:

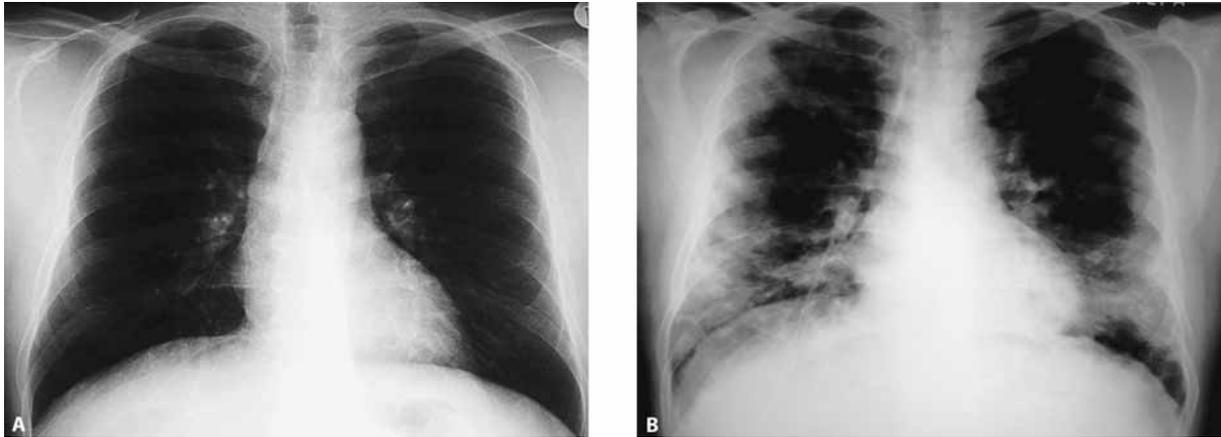
- την άμεση κυτταρολυτική δράση του ιού
- την έμμεση αντίδραση του ξενιστή.

Η βλάβη των πνευμονοκυττάρων τύπου I προκαλεί διαρροή υγρού διαμέσου του τριχοκυψελιδικού φραγμού ενώ η προσβολή των πνευμονοκυττάρων τύπου II οδηγεί σε αναστολή της απορρόφησης του από τις κυψελίδες και παράλληλα παραβλάπεται η παραγωγή της επιφανειοδραστικής ουσίας. Το αποτέλεσμα αυτής της συνδυασμένης δράσης είναι η δημιουργία εκτεταμένου πνευμονι-

κού οιδήματος. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι κυψελίδες εμφανίζονται να είναι πλήρεις από υαλοειδές υλικό ως αποτέλεσμα της πλήρωσής τους από υγρό πλούσιο σε πρωτεΐνες που ευρίσκεται αναμειγμένο με τα υπολείμματα του κυτταροπλάσματος και των λιπιδίων των νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων. Ο ιός μπορεί επίσης να δράσει στα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα προκαλώντας μείωση της απάντησης στα χημειοτακτικά ερεθίσματα και έκπτωση της συνολικής κυτταρικής τους λειτουργίας. Οι βλάβες αυτές, σε συνδυασμό με τη νέκρωση και την απόπτωση του κροσσώτου επιθηλίου καθώς και την παραγωγή παθολογικής βλέννης, ευνοούν την ανάπτυξη δευτεροπαθούς βακτηριακής λοίμωξης^{11,12}.

Η πρωτοπαθής πνευμονία αποτελεί για τους ενήλικες ίσως τη σοβαρότερη αλλά και τη λιγότερο συχνή πνευμονική επιπλοκή της γρίπης, ενώ στα μεσοδιαστήματα των πανδημιών ή των μεγάλων επιδημιών, το σύνδρομο είναι σπάνιο. Στα παιδιά αν και είναι λιγότερο συχνή, έχει βαρύτερες κλινικές εκδηλώσεις όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής και μάλιστα υπό αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως τα παιδιά που υπάγονται στην ομάδα αυτή, εμφανίζουν ιδιαίτερα μακρά περίοδο διασποράς του ιού της γρίπης¹³.

Η αρχική κλινική εικόνα των ενηλίκων ταυτίζεται με εκείνη του γριπώδους συνδρόμου, αλλά ακολουθείται από γριγόρη (μέσα σε 24 ώρες) επιδείνωση, με υψηλό πυρετό, βήχα, δύσπνοια και κυάνωση, ως αποτέλεσμα της εγκατάστασης βαριάς υποξυγοναιμίας. Στα παιδιά η κλινική εικόνα είναι παρόμοια, αλλά η ρινική καταρροή και η δύ-

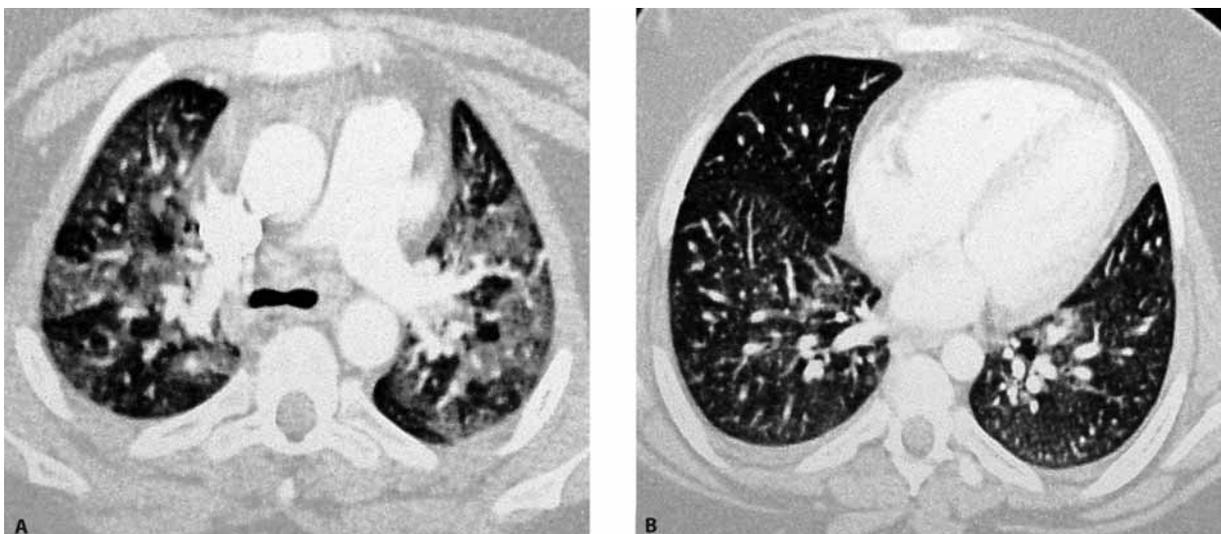


Εικ. 1. Ανάπτυξη διάχυτων βρογχοπνευμονικών εστιών σε ασθενή 44 ετών μετά από προσβολή από τον ιό της γρίπης A(H₁N₁) 2009, (της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΑΠΘ). A: Ακτινογραφία θώρακα κατά την εισαγωγή του ασθενούς λόγω περίπτωση υποξυγοναιμίας, B: 3 ημέρες μετά την εισαγωγή.

σπνοια εκδηλώνονται κάπως συχνότερα¹⁴. Σε ορισμένες περιπτώσεις η υποξυγοναιμία προηγείται της ακτινολογικής παρουσίας της πνευμονίας, γεγονός που ενδέχεται να δημιουργήσει διαγνωστική σύγχυση (Εικ. 1). Η αναπνευστική ανεπάρκεια και το shock αποτελούν τον κανόνα της εξέλιξης του συνδρόμου. Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα στοιχεία, η πρωτοπαθής πνευμονία και η ταχεία εξέλιξη της σε οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) με συνέπεια την εγκατάσταση βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ όσων εμφανίζουν προσβολή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

από το πανδημικό στέλεχος του ιού της γρίπης A(H₁N₁) (Εικ. 2)^{15,16}. Όσοι επιβιώνουν από την προσβολή, ανανήπτουν μετά από 5-16 ημέρες, όμως συχνά παραμένουν υπολειμματικές βλάβες των πνευμόνων. Η θνητότητα υπολογίζεται σε 10-20% ενώ στα παιδιά είναι μικρότερη (3,1%)^{14,17}. Σε αρκετές περιπτώσεις η πρωτοπαθής πνευμονία μπορεί να έχει περιορισμένη έκταση (localized viral pneumonia) και να ακολουθήσει άμεσα την κλασική γριπώδη συνδρομή. Στις περιπτώσεις αυτές η θνητότητα είναι εξαιρετικά χαμηλή.

Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση, η χρώση πτυέλων κατά Gram είναι αρνητική, ενώ η καλλιέργεια



Εικ. 2. Πρωτοπαθής πνευμονία από τη γρίπη A(H₁N₁) 2009. Εικόνα μωσαϊκού, θολής νάλου, και οζώδεις σκιάσεις σε ασθενή 15 ετών με ιστορικό υποθυρεοειδισμού και χειρουργηθέντος κρανιοφαρυγγιώματος προ 5ετίας (Περίπτωση της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΑΠΘ).

γεία τους αποκαλύπτει μικρή ανάπτυξη φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας. Αντίθετα, η καλλιέργεια των πτυέλων για ιούς, εφ' όσον πραγματοποιηθεί για επιδημιολογικούς λόγους, έχει ως αποτέλεσμα υψηλές συγκεντρώσεις του ιού Influenza A. Στις νεκροτομικές μελέτες καταγράφεται η παρουσία τραχειίτιδας, βρογχίτιδας, και διάχυτης αιμορραγικής πνευμονίας με πλήρωση των κυψελίδων και των κυψελιδικών πόρων με υαλοειδές υλικό, θρομβώσεις των πνευμονικών αγγείων και διάφορου βαθμού κυτταρική διήθηση του διάμεσου ιστού.

Η δευτεροπαθής πνευμονία δεν διαφέρει κλινικά από τη συνήθη πνευμονία της κοινότητας. Συνηθέστερα προσβάλλει τους ενήλικες που πάσχουν από σοβαρές χρόνιες πνευμονικές, καρδιακές ή μεταβολικές παθήσεις¹⁸. Συγκριτικά με τους ενήλικες τα παιδιά προσβάλλονται συχνότερα¹⁹. Τυπικά, η προσβολή επέρχεται μετά από μια περίοδο βελτίωσης του ασθενούς από τη γρίπη που μπορεί να έχει διάρκεια 4-14 ημέρες. Την αρχική φάση βελτίωσης ακολουθεί η επανεμφάνιση του πυρετού, του ρίγους, του βήχα και της παραγωγής πτυέλων ενώ στους πνεύμονες διαπιστώνεται κλινική και ακτινολογική εικόνα πύκνωσης.

Η χρώση των πτυέλων κατά Gram αποδεικνύει την παρουσία μικροβίων, η καλλιέργεια θα αποκαλύψει συνηθέστερα *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* και η γενική εξέταση αίματος θα δείξει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση. Σε σχέση με τη συνήθη πνευμονία της κοινότητας παρατηρείται αυξημένη συχνότητα προσβολής από *S. aureus* που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα. Είναι γεγονός πως αρκετοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν την τυπική διφασική μορφή της νόσου, ιδίως όταν η ανάπτυξη της δευτεροπαθούς πνευμονίας οφείλεται στον *S. aureus* αλλά η μικροβιακή πνευμονία εξελίσσεται κατά συνέχεια της ιογενούς λοίμωξης. Ορισμένες ήπιες μορφές πνευμονίας πιθανολογείται ότι προκαλούνται από το *Mycoplasma pneumoniae*. Η απάντηση της δευτεροπαθούς πνευμονίας στην αντιμικροβιακή αγωγή είναι γενικά ικανοποιητική και κατά συνέπεια η θνητότητα είναι μικρότερη από εκείνη της πρωτοπαθούς, όμως παρά ταύτα διατηρείται στο επίπεδο του 7% περίπου¹⁷.

Σύμφωνα με τα ήδη δημοσιευμένα στοιχεία, η βακτηριακή λοίμωξη ήταν παρούσα στο 4% των ασθενών που προσβλήθηκαν από το πανδημικό στέλεχος της γρίπης A(H₁N₁) 2009 και στο 13-14% όσων τελικά απεβίωσαν²⁰. Σε μια πρώιμη ανάλυση των αιτίων θανάτου των παιδιών κατά την ίδια παν-

δημία που καταχωρήθηκε στην Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) τον Σεπτέμβριο του 2009, επιβεβαιώθηκε μικροβιακή συνλοίμωξη στο 43% των περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη. Κατά την πρώτη περίοδο της πανδημίας 2009-2010, βακτηριακή επιλοίμωξη αναγνωρίστηκε στο 28% των ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, ενώ λοιμώδεις επιπλοκές εμφάνισε το 62% των ασθενών της ίδιας ομάδας²¹. Αντίστοιχα από τον Καναδά αναφέρθηκε πως υπήρξε υποψία βακτηριακής επιλοίμωξης στο 32% των ασθενών με γρίπη A(H₁N₁) που χρειάστηκε να εισαχθούν στη ΜΕΘ²².

Η ύπαρξη **μικτών ιογενών-βακτηριακών πνευμονιών** θεωρείται από ορισμένους συγγραφείς²³ ως πιθανή και μάλιστα 3 φορές συχνότερα από την πρωτοπαθή ιογενή πνευμονία, όμως από άλλους ερευνητές αμφισβητείται η ύπαρξη του συνδρόμου ως αυτοτελούς οντότητας. Οι υποστηρικτές της ύπαρξης της μικτής πνευμονίας υποστηρίζουν ότι όπως ο ιός της γρίπης προδιαθέτει στην ανάπτυξη βακτηριακής λοίμωξης, κατά τον αντίστροφο τρόπο η βακτηριακή λοίμωξη ενισχύσει την ιογενή βλάβη²². Συχνά αναπτύσσονται υπεζωκοτικές συλλογές, διάσπαρτες περιοχές με πυκνώσεις ενώ δεν είναι σπάνια η δημιουργία κοιλοτήτων. Η θνητότητα υπολογίζεται σε 10% περίπου¹⁵.

Η γρίπη μπορεί να προκαλέσει βαριά ασθένεια σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή πάσχουν από αιματολογικές κακοήθειες²⁵⁻²⁷. Αντίθετα, δεν φαίνεται να αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν αντι-ρετροϊκή αγωγή υψηλής αποτελεσματικότητας (HAART)²⁸. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνευμόνων είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη αναπνευστικών επιπλοκών σε σχέση με τους λήπτες ήπατος ή νεφρών²⁹. Η πραγματική αιτία αυτής της διαφοράς δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Εκτός του κινδύνου επιπλοκών που απορρέουν από τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, οι λήπτες οργάνων εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα οξείας απόρριψης που είναι μεγαλύτερη στην πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Όπως είναι αναμενόμενο, οι καρκινοπαθείς εμφανίζουν πολύ υψηλή θνητότητα (11-33%) εξ αιτίας των αναπνευστικών επιπλοκών της γρίπης, χωρίς να υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά στοιχεία σχετικά με τις πιθανές διαφορές μεταξύ διαφόρων νεοπλασιών και χημειοθεραπευτικών σχημάτων^{30,31}.

Τα άτομα που πάσχουν από χρόνια πνευμονικά νοσήματα υπόκεινται σε ιδιαίτερο κίνδυνο ανα-

πνευστικών επιπλοκών από τη γρίπη γιατί μπορεί να προκληθεί:

- αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας
- αύξηση της ολικής πνευμονικής αντίστασης.

Υπολογίζεται ότι η γρίπη ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό των εξάρσεων της χρόνιας βρογχίτιδας καθώς προκαλεί το 16-23% των ιογενών εξάρσεων³². Σε ποσοστό 25% φαίνεται να υπάρχει συνλοίωξη με μικροβιακούς παράγοντες. Οι ασθματικοί ασθενείς μπορεί να υποστούν κρίση ή, ακόμα χειρότερα, να περιπέσουν σε ασθματική κατάσταση (status asthmaticus). Ακόμη και τα άτομα που βρίσκονται σε σταθερή και ελεγχόμενη κατάσταση μπορούν να απορρυθμιστούν οπότε και θα απαιτηθεί αναπροσαρμογή της θεραπείας τους. Ιδιαίτερα σοβαρές είναι οι συνέπειες της ασθένειας από τον ιό της γρίπης για τα παιδιά και τους ενήλικες που πάσχουν από κυστική ίνωση καθώς έχουν αναφερθεί σοβαρές αναπνευστικές επιπλοκές³³.

Η παχυσαρκία φαίνεται πως επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών που θα παρουσιάσουν σοβαρή νόσηση από τον ιό της γρίπης. Σύμφωνα με μια αναφορά από την Ισπανία το 31,2% όσων χρειάστηκε να εισαχθούν στη ΜΕΘ εξ αιτίας της γρίπης A(H₁N₁) 2009, ήταν παχύσαρκοι και επιβεβαιώνεται πως η πρωτοπαθής πνευμονία αποτέλεσε το συχνότερο (90,6%) αίτιο της εισαγωγής τους³⁴.

Η εγκυμοσύνη αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα σε μια πιθανή λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας 2009-2010 διαπιστώθηκε ότι 0,32/100,000 εγκύων γυναικών χρειάστηκε να νοσηλευθεί εξ αιτίας της προσβολής από τον ιό. Η συχνότερη περίοδος ανάπτυξης αναπνευστικών επιπλοκών ήταν το 3^ο τρίμηνο της κύησης ενώ η συνηθέστερη αιτία θανάτου των βαρέων περιστατικών ήταν η εξέλιξη της πνευμονικής λοίμωξης σε ARDS^{35,36}. Βέβαια, αν και σε μικρότερο ποσοστό, η ιογενής λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβρυο, αυτόματες αποβολές και πρόωρη ρήξη των υμένων³⁷.

Στα 90 χρόνια που μεσολάβησαν από την ιστορική πανδημία του 1918-19 μέχρι την πρόσφατη, η ιατρική επιστήμη έχει πραγματοποιήσει αλματώδη πρόοδο που είναι φυσικό και αναμενόμενο να απεικονισθεί, μεταξύ των άλλων, και στη θνητότητα από τον ιό της νέας γρίπης A(H₁N₁). Όμως, η σαφώς πλεονεκτικότερη κατάσταση των υγειονομικών υπηρεσιών σε σχέση με το παρελθόν, δεν είναι ακόμη δυνατό να εξαλείψει ολοκληρωτικά τους σοβαρούς κινδύνους που σχετίζονται

τόσο με την ασθένεια από τον ιό της γρίπης όσο και με τις αναπνευστικές επιπλοκές που ενδέχεται να τη συνοδεύσουν.

Kiouis I.P. Respiratory complications due to influenza. *Hell Iatr* 2009, 75: 263-268.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, et al. Bronchotracheal response in human influenza: Type A, Asian strain, a studied light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med* 1961, 108: 376-88.
2. Cammer P, Jarstrand C, Philipson K. Tracheobronchial clearance in patients with influenza. *A. Rev Respir Dis* 1973, 108: 131-5.
3. Fry J. Lung involvement in influenza. *Br Med J* 1951, 2: 1374-7.
4. Fry J. Influenza 1959: the story of an epidemic. *Br Med J* 1959, 2: 135-8.
5. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979, 241: 253-8.
6. Yu H, Gao Z, Feng Z, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *PLoS One* 2008, 3: e2985.
7. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, et al. Asian influenza A in Boston, 1957-58. I. Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases. *Arch Intern Med* 1959, 103: 515-31.
8. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-58. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959, 38: 213-65.
9. Wright PF. In: Knipe DM, Howley PM, ed. *Fields Virology*, 5th Edition, New York: Williams & Wilkins 2007.
10. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 299-305.
11. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's, Principles and Practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
12. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 2004, 17: 185-91.
13. Evans KD, Kline MW. Prolonged influenza A infection responsive to rimantadine therapy in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14: 332-4.
14. Samransamruajkit R, Hiranrat T, Chiochansin T, et al. Prevalence, clinical presentations and complications among hospitalized children with influenza pneumonia. *Jpn J Infect Dis* 2008, 61: 446-9.
15. WHO: Weekly epidemiological record, July 2009.
16. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009, 361: 1935-44.

17. *Boyd M, Clezy K, Lindley R, Pearce R.* Pandemic influenza: clinical issues. *Med J Aus* 2006, 185 (10 Suppl): S44-S47.
18. *Bisno AL, Griffin JP, Van Epps KA, et al.* Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci* 1971, 261: 251-63.
19. *Rothberg MB, Haessler SD.* Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2009; (Epub ahead of print).
20. *Louie JK, Acosta M, Winter K, et al.* Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009, 302: 1896-902.
21. *Davies A, Jones D, Beca M, et al.* Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) influenza investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H₁N₁) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009, 302: 1888-95.
22. *Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A(H₁N₁) infection in Canada. *JAMA* 2009, 302: 1872-9.
23. *Cheng VC, Lau YK, Lee KL, et al.* Fatal co-infection with swine origin influenza virus A/H₁N₁ and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2009, 59: 366-70.
24. *McCullers JA.* Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006, 19: 571-82.
25. *Whimbey E, Elting LS, Couch RB, et al.* Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994, 13: 437-40.
26. *Hirschhorn LR, McIntosh K, Anderson KG, Dermody TS.* Influenzal pneumonia as a complication of autologous bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1992, 14: 786-7.
27. *Yousuf HM, Englund J, Couch R, et al.* Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis* 1997, 24: 1095-9.
28. *Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al.* Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007, 56: 1-54.
29. *Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al.* Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002, 2: 287-91.
30. *Schepetiuk S, Papanoum K, Qiao M.* Spread of influenza A virus in hospitalized patients with cancer. *Aust N Z J Med* 1998, 28: 475-6.
31. *Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al.* Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995, 3: 198-202.
32. *Papi A, Belletato CM, Braccioni F, et al.* Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1114-21.
33. *Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW.* Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1991, 27: 308-11.
34. *Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al.* Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A(H₁N₁)v in Spain. *Crit Care* 2009, 13: o00
35. *Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF.* Novel H₁N₁ virus infection and pregnancy. *Postgrad Med* 2009, 121: 106-12.
36. *Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al.* H₁N₁ influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009, 37: 451-8.
37. *Pregnant women and novel influenza A(H₁N₁): considerations for clinicians.* Centers for Disease Control and Prevention. Updated June 30, 2009.

Αλληλογραφία:

Ι.Π. Κιουμής
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο “Γ. Παπανικολάου”
570 10 Εξοχή Θεσσαλονίκης

Corresponding author:

Ι.Π. Κιουμής
Pulmonary Medicine Clinic
General Hospital “G. Papanikolaou”
570 10 Exohi, Thessaloniki
Greece

Νέα γρίπη H₁N₁ στην παιδική ηλικία

Εμμανουήλ Ροηλίδης

3^η Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Στην εισήγηση αυτή συζητούνται οι ιδιαιτερότητες της γρίπης A(H₁N₁) στα βρέφη και παιδιά. Τα παιδιά αποτελούν την ομάδα με την μεγαλύτερη μεταδοτικότητα και νοσηρότητα ιδιαίτερα τα νεογνά βρέφη. Οι αναστολές της νευραμινιδάσης, ζαναμιβίρη και οσελταμιβίρη, χρησιμοποιούνται και στην βρεφική και παιδική ηλικία για τη

θεραπεία της γρίπης από τον ιό H₁N₁. Ο καλύτερος τρόπος πρόληψης είναι με τον εμβολιασμό. Κανόνες υγιεινής, αποφυγή επαφής με κρούσματα, και χημειοπροφύλαξη με αναστολές της νευραμινιδάσης επίσης βοηθούν.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 269-273.

Ο ιός της νέας γρίπης A από τον ιό H₁N₁ έχει προκαλέσει πανδημία τους τελευταίους μήνες με ιδιαίτερα μεγάλη μεταδοτικότητα και νοσηρότητα. Στις ομάδες ευπαθών ατόμων περιλαμβάνονται βρέφη και παιδιά με υποκείμενο νόσημα που τα καθιστά πιο ευπαθή στον ιό. Τα παιδιά αποτελούν τη σημαντικότερη ομάδα ασθενών από την οποία μεταδίδεται ο ιός. Η θεραπεία της γρίπης από τον ιό H₁N₁ και η πρόληψη της μετάδοσης στα βρέφη και στα παιδιά παρουσιάζει αρκετές ιδιαιτερότητες. Αυτές οι ιδιαιτερότητες συζητούνται στην εισήγηση αυτή.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΙΟΥ H₁N₁

Η επώαση της λοίμωξης από τον ιό H₁N₁ διαρκεί μέχρι 5 ημέρες. Ο ιός κατορθώνει να επιβιώσει σε αντικείμενα μέχρι 7-8 ώρες. Η ικανότητά του αυτή καθιστά πολύ σημαντική τη μετάδοση του ιού μέσω επαφής μολυσμένων αντικειμένων.

Ο ιός της γρίπης βρίσκεται σε μεγάλο αριθμό στο ρινοφάρυγγα του ασθενούς από όπου και εκτοξεύεται με τα σταγονίδια του βήχα και του πταρμού. Στα βρέφη και παιδιά καθώς και στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα το ιικό φορτίο στο ρινοφάρυγγα είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό στους κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες.

Η φορία του ιού διαρκεί μέχρι επτά ημέρες. Εν τούτοις, στα βρέφη και στα νήπια η διάρκειά της είναι μεγαλύτερη.

ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

Τα παιδιά είναι στο κέντρο της δημόσιας υγείας και της μετάδοσης του ιού σε ευπαθείς ομάδες πληθυσμού. Άτομα με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης και επιπλοκών είναι παιδιά με χρόνια προβλήματα, βρέφη και νήπια καθώς και έγκυες με τα έμβρυά τους.

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ H₁N₁ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ο ιός της γρίπης μεταδίδεται από το αναπνευστικό μέσω σταγονιδίων (βήχας, φτάρνισμα) σε απόσταση μέχρι 1-2 m. Επίσης μεταδίδεται μέσω επαφής με μολυσμένα χέρια, αντικείμενα, παιχνίδια και επιφάνειες που θα εγγίσει με τα χέρια του το προσωπικό ή άτομα του περιβάλλοντος του ασθενούς. Η περίοδος μεταδοτικότητας περιλαμβάνει μία ημέρα πριν την έναρξη των συμπτωμάτων έως και επτά ημέρες μετά. Τα μικρά παιδιά μπορεί να μεταδίδουν και περισσότερο χρονικό διάστημα.

Στα νεογνά ο ιός μεταδίδεται από τη μητέρα, από το προσωπικό του τμήματος νεογνών, ή από

τους επισκέπτες του τμήματος. Στο βρεφονηπιακό σταθμό ο ιός μεταδίδεται από την οικογένεια, από το προσωπικό του σταθμού και από τα άλλα βρέφη-νήπια που φοιτούν στον ίδιο σταθμό. Στο σχολείο μεταδίδεται από την οικογένεια, από την κοινότητα, από το προσωπικό του σχολείου και από τους άλλους μαθητές.

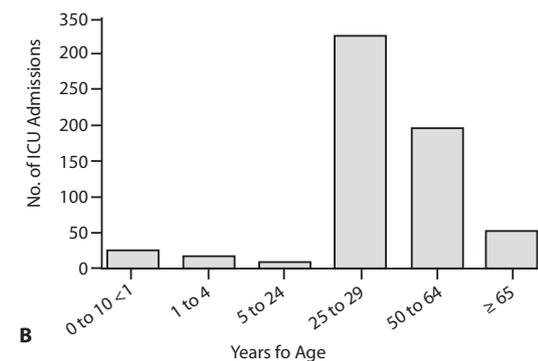
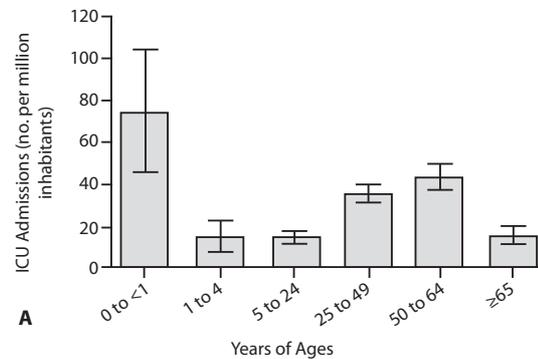
Ο ρόλος των παιδιών στη μετάδοση της νέας γρίπης όπως και σε άλλες ιώσεις είναι πολύ σημαντικός. Η ενδο-οικογενειακή μετάδοση ανέρχεται στο ποσοστό 27% (12-50%), ενώ παιδί που νοσεί μολύνει άλλα 2,4 (1,8-3,2) παιδιά στο σχολείο. Ένας άλλος πολύ σημαντικός λόγος είναι ότι τα παιδιά (ιδιαίτερα τα μικρά) δεν τηρούν τους κανόνες υγιεινής και έτσι μολύνονται και μεταδίδουν εύκολα μέσω επαφής! Συχνά έρχονται σε επαφή με ενήλικες που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες, όπως έγκυες γυναίκες και χρόνια πάσχοντες, στους οποίους μπορούν να μεταδώσουν εύκολα τον ιό.

Η γρίπη στα παιδιά είναι πρόβλημα με δύο πλευρές: τα παιδιά νοσούν και τα παιδιά μεταδίδουν τον ιό. Μελέτη των εισαγωγών όλων των ασθενών από H_1N_1 στις Η.Π.Α. έδειξε ότι η σχετική συχνότητα εισαγωγών στο νοσοκομείο ήταν πολύ μεγαλύτερη στα βρέφη (ασθενείς 0-1 έτους) από ότι στους ενήλικες. Επίσης, ανάλογα με τα υποκείμενα νοσήματα φαίνεται ότι ένα μεγάλο μέρος σχετίζεται με χρόνιες πνευμονοπάθειες και σοβαρό άσθμα².

Παρόμοια, ερευνητές ανέλυσαν τα περιστατικά γρίπης από H_1N_1 που εισήχθησαν σε Μ.Ε.Θ. στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία. Διεπίστωσαν πάλι ότι οι περισσότερες εισαγωγές στις Μ.Ε.Θ. ανά 1.000.000 κατοίκους της ίδιας ηλικίας είχαν γίνει σε βρέφη σε σύγκριση με εφήβους και ενήλικες (Εικ. 1)³. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν μεγαλύτερη ευπάθεια των μικρών παιδιών να νοσούν βαριά από ότι μεγαλύτερα άτομα.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΝΕΑΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Οι εκδηλώσεις της γρίπης στα παιδιά δε διαφέρουν πολύ από αυτές στους ενήλικες. Περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, καταροή, φαρυγγαλγία, έντονες μυαλγίες, κακουχία και κεφαλαλγία σε πολύ μεγάλο ποσοστό ασθενών. Λιγότερο συχνά μπορεί να συνυπάρχουν έμετοι και διάρροιες. Στα μικρά νήπια και βρέφη είναι δυνατόν να υπάρχει τελείως «άτυπη εικόνα» όπως πυρετός και νωθρότητα μόνο. Η διάκριση της γρίπης στις ηλικίες αυτές από άλλες ιώσεις που προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα όπως από τον αναπνευστικό συγκυτιακό



Εικ. 1. Εισαγωγές στη ΜΕΘ ασθενών με H_1N_1 λοίμωξη στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία.

ιό, τους ιούς της παραϊνφλουένζας, τους αδενοϊούς και ρινοϊούς είναι δύσκολη.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Στη πολύ μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων η γρίπη από H_1N_1 αυτοϊάται χωρίς ειδική θεραπεία. Είναι απαραίτητα μόνο ανάπαυση, υγρά και αντιπυρετικά. Σε άτομα νεότερα των 18 ετών δεν χορηγείται ασπιρίνη για τον φόβο της ανάπτυξης συνδρόμου Reye. Αντί αυτής προτιμάται παρακεταμόλη ή ιβουπροφένη.

Σε μικρό ποσοστό μπορεί να συμβούν ως επιπλοκές, κυρίως πνευμονία είτε α) από τον ίδιο τον ιό της γρίπης, είτε β) από βακτήρια (συνήθως πνευμονιόκοκκο, και λιγότερο συχνά χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο).

Επιπλοκές είναι πιθανό να εμφανιστούν σε μικρές ηλικίες (<5 ετών, αν και σε μικρότερο ίσως ποσοστό από την εποχική γρίπη). Επίσης σε παιδιά με καταστάσεις υψηλού κινδύνου, όπως χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική νόσο, νευρολογικά ή νευρομυϊκά νοσήματα ή ανοσοκαταστολή. Όμως και υγιή κατά τα άλλα παιδιά είναι σε κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή επιπλοκή.

Πίνακας 1. Προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα αντι-ικών φαρμάκων για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη σε παιδιά άνω του έτους (πηγή: CDC)

	Θεραπεία	Χημειοθεραπεία
Οσελταμιβίρη		
Παιδιά (άνω των 12 μηνών)		
Βάρος σώματος:		
< 15 kg	30 mg δύο φορές την ημέρα	30 mg μία φορά την ημέρα
15-23 kg	30 mg δύο φορές την ημέρα	30 mg μία φορά την ημέρα
24-40 kg	30 mg δύο φορές την ημέρα	30 mg μία φορά την ημέρα
>40 kg	30 mg δύο φορές την ημέρα	30 mg μία φορά την ημέρα
Ζαναμιβίρη		
Παιδιά	Δύο εισπνοές 5 mg (συνολικά 10 mg) δύο φορές την ημέρα (σε παιδιά ηλικίας >7 ετών)	Δύο εισπνοές 5 mg (συνολικά 10 mg) μία φορά την ημέρα (σε παιδιά ηλικίας >5 ετών)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA, European Medicines Agency) εξέδωσε τις ακόλουθες οδηγίες σχετικά με τη χρήση της οσελταμιβίρης σε βρέφη κάτω του έτους:

- Οσελταμιβίρη χορηγείται για τη θεραπεία της γρίπης σε βρέφη κάτω του έτους.
- Η δοσολογία της οσελταμιβίρης για τη θεραπεία βρεφών κάτω του έτους είναι 2-3 mg/kg δύο φορές την ημέρα, για 5 ημέρες.
- Οι ενδείξεις χορήγησης οσελταμιβίρης ως χημειοπροφύλαξη μετά από επαφή με τον ιό της γρίπης A/H₁N₁ σε βρέφη κάτω του έτους, πρέπει να αξιολογούνται από τους ιατρούς με πολύ προσοχή. Στις περιπτώσεις που τελικά αποφασίζεται η χορήγηση της οσελταμιβίρης, η δόση είναι 2-3 mg/kg μια φορά την ημέρα για 10 ημέρες. (Δεν πρέπει η χορήγηση να ξεπερνά το διάστημα των 10 ημερών).
- Είναι απαραίτητη η ιατρική επίβλεψη των βρεφών που λαμβάνουν θεραπεία με οσελταμιβίρη και ιδιαίτερα τα βρέφη κάτω των 3 μηνών πρέπει να παρακολουθούνται σε νοσοκομειακό περιβάλλον.

Η θνητότητα η αποδιδόμενη στη γρίπη H₁N₁ στα παιδιά είναι σημαντική. Σε ανάλυση των θανάτων που συνέβησαν σε παιδιά στις Η.Π.Α. τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) βρήκαν ότι μέχρι την περίοδο της αναφερόμενης δημοσίευσης είχαν πεθάνει 36 παιδιά και έφηβοι (<18 ετών) από H₁N₁ γρίπη στις Η.Π.Α.¹ Από αυτά τα 7 (19%) είχαν ηλικία <5 ετών. Τα 24 (67%) είχαν ≥1 ιατρικό πρόβλημα που τους έθετε σε υψηλότερο κίνδυνο. Τα 22 (92%) από τα 24 παιδιά με παράγοντες κινδύνου είχαν νευροαναπτυξιακά προβλήματα¹.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΙΘΑΝΩΝ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ

Κάθε παιδί με εκδηλώσεις γριπώδους συνδρομής μέσα στην περίοδο της πανδημίας πρέπει να εξετάζεται από παιδίατρο ή οι γονείς του να συμβουλευτούνται παιδίατρο. Αν οι εκδηλώσεις είναι ήπιες τότε συνιστάται παραμονή στο σπίτι! Σοβαρά περιστατικά εισάγονται στο νοσοκομείο, όπως αυτά εκδηλώνονται με ταχύπνοια ή δύσπνοια, θωρακικό άλγος, αλλαγή του χρώματος του δέρματος, μειωμένη λήψη υγρών, επίμονους εμέτους και υπνηλία. Τα γενικά αυτά συμπτώματα μπορεί να είναι πιο ακαθόριστα στα νεογνά και στα μικρά βρέφη.

Σύμφωνα με τις Οδηγίες του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. έλεγχος για νέα γρίπη γίνεται ΜΟΝΟ σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Αυτές είναι η βαριά κατάστα-

ση του μικρού ασθενούς, η ύπαρξη παράγοντα που τον θέτει σε κατηγορία υψηλού κινδύνου και άλλες περιορισμένες καταστάσεις κατά την εκτίμηση του θεράποντα ιατρού. Αντι-ικά φάρμακα χορηγούνται ΜΟΝΟ κατόπιν ιατρικής εκτίμησης και εφόσον χρειάζονται. Τα φάρμακα και η δοσολογία τους ανάλογα με το μέγεθος του ασθενούς φαίνονται στον πίνακα 1. Επιπλέον από την αντι-ική χημειοθεραπεία πρέπει να λαμβάνονται όλα τα μέτρα πρόληψης μετάδοσης του ιού όπως τήρηση κανόνων υγιεινής, ατομική υγιεινή, καθαριότητα και απολύμανση επιφανειών και αντικειμένων.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Η πρόληψη της μετάδοσης γίνεται με παραμονή στο σπίτι (για τεκμηριωμένα περιστατικά νέας γρίπης, 7 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ή μέχρι και 1 ημέρα μετά την υποχώρηση του πυρετού χωρίς αντιπυρετικά, όποιο από τα δύο είναι μεγαλύτερο). Επίσης πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά το βήχα, φτάρνισμα (χαρτομάντηλο), πλύσιμο χεριών (σαπούνι/νερό, αντισηπτικά), αποφυγή επαφής με άτομο υψηλού κινδύνου, χρήση μάσκας, γαντιών και ποδιάς όταν χρειάζονται.

Στο βρεφονηπιακό σταθμό η διαχείριση των κρουσμάτων συνιστάται να γίνεται ως εξής:

A) Νήπια με γριπώδη συνδρομή μένουν στο σπίτι

Πίνακας 2. Οδηγίες διαχείρισης παιδιατρικών ασθενών στα Εξωτερικά Ιατρεία του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης**1. Παιδί με διαγνωσμένη λοίμωξη από H₁N₁⁽¹⁾ και πυρετό αλλά καλή γενική κατάσταση****1Α. Χωρίς υποκείμενο χρόνιο νόσημα⁽²⁾ και >2 ετών**

Εφόσον κατά την κλινική εξέταση δεν προκύψουν ευρήματα που δικαιολογούν εισαγωγή, δίνονται οδηγίες για αντιμετώπιση στο σπίτι και επανεξέταση σε πιθανή επιδείνωση⁽³⁾. Δεν χορηγείται αντι-ική θεραπεία⁽⁴⁾. Παραμονή στο σπίτι για 7 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Σύσταση για αποφυγή επαφής με άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

1Β. Με υποκείμενο χρόνιο νόσημα

Όπως στην περίπτωση 1Α, με τη διαφορά ότι εδώ μπορεί να χορηγηθεί αντι-ική θεραπεία (οσελταμιβίρη ή ζαναμιβίρη⁽⁵⁾) κατ' εκτίμηση του εφημερεύοντος ειδικού παιδίατρου.

1Γ. Χωρίς υποκείμενο χρόνιο νόσημα και <2 ετών

Όπως στην περίπτωση 1Β⁽⁵⁾.

2. Παιδί με συμπτώματα γρίπης (πιθανή λοίμωξη από H₁N₁) και καλή γενική κατάσταση**2Α. Χωρίς υποκείμενο χρόνιο νόσημα**

Όπως στην περίπτωση 1Α.

2Β. Με υποκείμενο χρόνιο νόσημα

Όπως στην περίπτωση 1Β.

3. Παιδί με διαγνωσμένη λοίμωξη από H₁N₁ και βαριά κλινική κατάσταση⁽³⁾

Εισαγωγή στο νοσοκομείο και άμεση έναρξη αντιμικροβιακής και αντι-ικής θεραπείας (οσελταμιβίρης ή ζαναμιβίρης)

4. Παιδί με πιθανή λοίμωξη από H₁N₁ και βαριά κλινική κατάσταση

Εισαγωγή στο νοσοκομείο και άμεση έναρξη αντιμικροβιακής και αντι-ικής θεραπείας (οσελταμιβίρης ή ζαναμιβίρης). Λήψη δείγματος για έλεγχο λοίμωξης από H₁N₁.

5. Ασυμπτωματικό παιδί που ήρθε σε επαφή με άτομο που νόσησε από τον ιό H₁N₁**5Α. Χωρίς υποκείμενο χρόνιο νόσημα**

Παρακολούθηση στο σπίτι. Δεν συνιστάται προφυλακτική αγωγή. Αν νοσήσει και παραμένει σε καλή γενική κατάσταση, θα αντιμετωπιστεί όπως στην περίπτωση 2Α, ενώ αν επιδεινωθεί, όπως στην περίπτωση 4.

5Β. Με υποκείμενο χρόνιο νόσημα

Παρακολούθηση στο σπίτι, και εφόσον το παιδί εμφανίσει συμπτώματα συνιστάται άμεση έναρξη αντι-ικής θεραπείας παράλληλα με τη λήψη δείγματος για επιβεβαίωση της διάγνωσης (χωρίς να περιμένουμε το αποτέλεσμα του εργαστηριακού ελέγχου).

Εναλλακτικά, για ορισμένα παιδιά με χρόνιο νόσημα μπορεί αντί της παρακολούθησης να αποφασιστεί η χορήγηση προφυλακτικής αντι-ικής αγωγής, κατ' εκτίμηση του εφημερεύοντος ειδικού παιδίατρου.

Σημειώσεις:

⁽¹⁾ Διαγνωστικές μέθοδοι για τη νέα γρίπη (rapid tests, PCR): Στην παρούσα χρονική περίοδο θετικό αποτέλεσμα για γρίπη τύπου Α, με κάποια από τις ταχείες μεθόδους, είναι διαγνωστικό για τη νέα γρίπη H₁N₁. Όμως το αρνητικό rapid test δεν αποκλείει λοίμωξη από H₁N₁. Για παιδιά με γριπώδη συνδρομή που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο συνιστάται να στέλνεται δείγμα στο 2^ο Εργ. Μικροβιολογίας του ΑΠΘ για PCR.

⁽²⁾ Παιδιά με χρόνια νοσήματα ευπαθή στη γρίπη H₁N₁:

• Παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα (παιδιά σε ιδρύματα με κινητικά προβλήματα – παιδιά ειδικών σχολείων).

• Παιδιά με χρόνια προβλήματα του αναπνευστικού:

i) Ινοκυστική νόσος

ii) Χρόνια πνευμονοπάθεια (βρογχοπνευμονική δυσπλασία)

iii) Άσθμα (κορτιζονοεξαρτώμενο, με χρόνια προφυλακτική αγωγή)

• Καρδιοπάθειες

• Παιδιά με κακοήθειες αιμοποιητικού, συμπαγείς όγκους

• Παιδιά με μεταμόσχευση μυελού και άλλων οργάνων

• Παιδιά με ανοσοανεπάρκεια και HIV

• Παιδιά σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

• Ρευματολογικά – Κολλαγονώσεις

• Παιδιά με χρόνια νοσήματα (πεπτικού, νεφρών, ήπατος)

• Παιδιά με διαβήτη ή άλλο μεταβολικό νόσημα συμπεριλαμβανομένης της μεγάλης παχυσαρκίας

• Παιδιά – έφηβοι με αιμοσφαιρινοπάθειες

• Παιδιά σε αγωγή με ασπιρίνη

⁽³⁾ Βαριά κλινική εικόνα

– Αναπνευστική δυσχέρεια

– Διαταραχή του επιπέδου συνείδησης

– Ακτινολογική εικόνα πνευμονίας

– Αφυδάτωση

– Επηρεασμένη γενική κατάσταση

⁽⁴⁾ Οι παραπάνω οδηγίες αφορούν μόνο στη χορήγηση αντι-ικής αγωγής. Σε αρκετά από αυτά τα σενάρια θα πρέπει να χορηγηθεί και αντιμικροβιακή αγωγή εμπειρικά εφόσον υπάρχουν οι κλινικές ενδείξεις

⁽⁵⁾ Η ζαναμιβίρη δεν χορηγείται σε παιδιά <7 ετών ή σε εκείνα με άσθμα

Β) Επιστροφή στο σταθμό μετά εξέταση από παιδίατρο εφόσον βρεθούν υγιή

Γ) Έλεγχος για νέα γρίπη MONO σε σοβαρές περιπτώσεις ή συρροή κρουσμάτων (σύμφωνα με το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.: τουλάχιστον 3 κρούσματα συγχρόνως στο ίδιο τμήμα)

Δ) Αντι-ικά φάρμακα MONO κατόπιν ιατρικής εκτίμησης (στις παραπάνω περιπτώσεις)

Ε) Τήρηση κανόνων υγιεινής (προσωπικό, χώροι σταθμού).

Στο σχολείο τα μέτρα πρόληψης είναι παρόμοια με αυτά του βρεφονηπιακού σταθμού.

Α) Παραμονή μαθητών με γριπώδη συνδρομή στο σπίτι

Β) Επιστροφή με βεβαίωση παιδίατρο

Γ) Τήρηση κανόνων υγιεινής.

Τα αλκοολούχα αντισηπτικά είναι πολύ δραστικά απέναντι στον ιό της γρίπης.

Στην 3η Παιδιατρική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου εφαρμόζονται οι εξής πρακτικές οδηγίες για την διαχείριση των κρουσμάτων νέας γρίπης σε βρέφη και παιδιά που προσκομίζονται στα Εξ. Ιατρεία (Πίν. 2). Τονίζεται ότι οι οδηγίες αυτές πιθανά να χρειασθεί να τροποποιηθούν όταν ένα μεγαλύτερο μέρος του παιδιατρικού πληθυσμού νοσήσει ή εμβολιασθεί.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΣΕΩΝ

Οι πνευμονιοκοκκικές διηθητικές λοιμώξεις είναι κύριο αίτιο μικροβιακών επιπλοκών. Τα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια που κυκλοφορούν είναι το συζευγμένο 7-δύναμο (Prevenar) για παιδιά <5 ετών και το πολυσακχαριδικό 23-δύναμο (Pneumovax) για 5-60 ετών με χρόνια νοσήματα. Επίσης, το πολυσακχαριδικό 23-δύναμο συνιστάται για άτομα >60 ετών. Η προφυλακτική αποτελεσματικότητα του πολυσακχαριδικού εμβολίου είναι αμφισβητήσιμη σε αρκετές μελέτες ιδιαίτερα σε άτομα με ανοσοκαταστολή.

ΑΝΤΙΓΡΙΠΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Ο εμβολιασμός παραμένει ο σημαντικότερος τρόπος πρόληψης νόσησης από τον ιό H₁N₁. Τα σχετικά με τα διάφορα εμβόλια και τα δεδομένα των μελετών αναλύονται σε άλλη εισήγηση της ημερίδας αυτής. Ο εμβολιασμός ήδη έχει αρχίσει και στη χώρα μας κατά τη συγγραφή αυτής της ανασκόπησης, γίνεται σε ομάδες πληθυσμού κατά προτεραιότητα και περιλαμβάνει και τον εμβολιασμό των παιδιών

και των βρεφών από ηλικίας 6 μηνών και άνω. Το εμβόλιο είναι εξίσου ασφαλές με το ευρέως διαδεδομένο εμβόλιο κατά της εποχικής (κοινής) γρίπης για τα παιδιά. Πρέπει να κατανοήσουν και αυτοί που ασχολούνται με μικρά βρέφη και οι γονείς των παιδιών ότι ο εμβολιασμός των ασχολουμένων με μικρά βρέφη και των παιδιών προφυλάσσει τα παιδιά από νόσηση από τον ιό H₁N₁.

ABSTRACT

Roilidis E. New influenza H₁N₁ in children. Hell Iatr 2009, 75: 269-273.

This review discusses the special issues concerning influenza A(H1N1) in infants and children. Children constitute the group with the greatest transmissibility and morbidity; this is especially true for the young infants. The neuraminidase inhibitors, zanamivir and oseltamivir, are used in infancy and childhood for the treatment of influenza due to H1N1 virus. The best method of prevention is the immunization of the population at risk. Good hygienic habits, prevention of contact with cases, and chemoprophylaxis with a neuraminidase inhibitor, is also beneficial.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H₁N₁) virus infection - United States, April-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009, 58: 941-7.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H₁N₁ influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009, 361: 1935-44.
- Webb SA, Pettila V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H₁N₁ influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med 2009, 361: 1925-34.

Αλληλογραφία:

Ε. Ροιλίδης
3^η Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Κωνσταντινουπόλεως 49
546 42 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

E. Roilidis
3rd Pediatric Clinic
Aristotle University
Hippokratio Hospital
Konstantinoupoleos 49
546 42 Thessalonikil
Greece

Νέα γρίπη H_1N_1 – Πρόληψη και Αντιμετώπιση

Συμεών Μεταλλίδης

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

Περίληψη. Σήμερα στην Ελλάδα βρισκόμαστε στην φάση του 2^{ου} πανδημικού κύματος της νέας γρίπης H_1N_1 . Το Εθνικό Σύστημα Υγείας βρίσκεται μπροστά σε μια πρόκληση. Είναι απαραίτητο να γίνουν κατανοητά τα μέτρα προφύλαξης και αντιμετώπισης ώστε να μπορέσουμε να περιορίσουμε το πανδημικό

κύμα. Ο εμβολιασμός έναντι της νέας γρίπης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τον περιορισμό της πανδημίας. Το εμβόλιο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό. Για να επιτευχθούν οι στόχοι του εμβολιασμού πρέπει να εμβολιαστεί το 30-40% του πληθυσμού. *Ελλην Ιατρ 2009, 75: 272-282.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

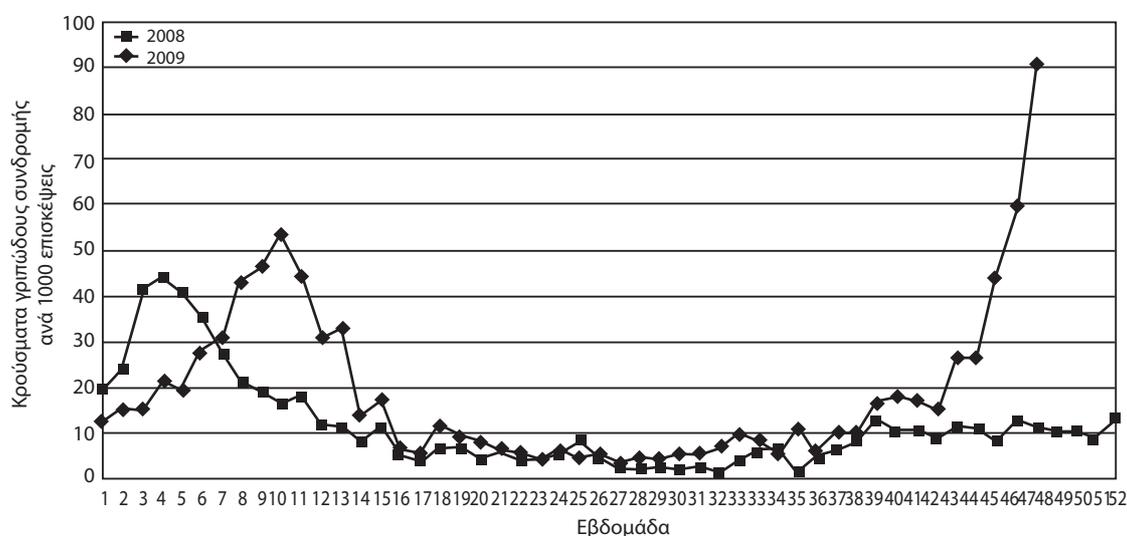
Η νέα γρίπη H_1N_1 ή νέα γρίπη ή νέα γρίπη Α (H_1N_1) ή πανδημική γρίπη ομοιάζει πολύ με την εποχική ή κοινή γρίπη, η οποία είναι σε όλους γνωστό ότι μεταδίδεται στον πληθυσμό, κυρίως τους χειμερινούς μήνες και προκαλεί συνήθως ήπια νόσηση, χωρίς επιπλοκές. Η γρίπη H_1N_1 ονομάστηκε αρχικά και γρίπη των χοίρων γιατί ο ιός περιέχει γενετικά στοιχεία που είναι συχνά στους ιούς της γρίπης που μολύνουν τους χοίρους, αλλά η συγκεκριμένη ονομασία σταδιακά εγκαταλείφθηκε. Δεν υπάρχουν άλλωστε ενδείξεις ότι ο ιός αυτός κυκλοφορεί αυτή τη στιγμή στους χοίρους.

Ο ιός Α (H_1N_1)2009 είναι ανθρώπινος ιός, για τον οποίο δεν υπάρχει προηγούμενη ανοσία στον πληθυσμό, παρά μόνο σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας, οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε ιούς Α (H_1N_1) που κυκλοφορούσαν πριν το 1957. Η μη ύπαρξη ανοσίας στον πληθυσμό είναι η κύρια αιτία που ο ιός αυτός προκάλεσε πανδημία γρίπης στον πλανήτη μας. Οι πανδημίες γρίπης καταγράφονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα στην ιστορία. Τα χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνουν την πρόκληση νόσου σε μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού κατά κύματα που διαρκούν 4-8 εβδομάδες και εμφανίζονται σε διαφορετικό χρόνο στις διά-

φορες γεωγραφικές περιοχές^{1,2}.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η νέα γρίπη H_1N_1 λόγω της ταχείας μετάδοσής της είναι το αίτιο της τρέχουσας πανδημίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νόσηση ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού (30-40%) και στη χώρα μας. Η νόσηση, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, θα είναι ήπια. Λόγω της συγκέντρωσης μεγάλου αριθμού ατόμων, που θα νοσήσουν σε περίοδο λίγων εβδομάδων, αναμένονται προβλήματα τόσο στην κοινωνική λειτουργία (απουσία από την εργασία, κ.λπ.), όσο και μεγάλη πίεση στις υπηρεσίες δημόσιας υγείας της χώρας. Απαιτείται, λοιπόν, έγκαιρος σχεδιασμός για την αντιμετώπιση της επερχόμενης πανδημίας με τη μορφή Εθνικού & Τομεακών Σχεδίων Αντιμετώπισης Γρίπης.

Σήμερα στην Ελλάδα βρισκόμαστε στην φάση του 2^{ου} πανδημικού κύματος όπως φαίνεται στην εικόνα 1 από τα στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ στις 2/12/2009. Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 8463 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα, 2274 την τελευταία εβδομάδα και 21 θάνατοι όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Τις δύο τελευταίες εβδομάδες παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση των πνευμονιών που σχετίζονται με τη νέα γρίπη, όπως φαίνεται στην εικόνα 2 από τα στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ.



Εικ. 1. Επιδημιολογική επιτήρηση νέας γρίπης 2/12/ 2009.

Πίνακας 1. Συνολικός αριθμός εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων νέας γρίπης A(H₁N₁)ν στην Ελλάδα μέχρι 30/11/2009, ώρα 08:00, κρούσματα που διαγνώστηκαν την τελευταία εβδομάδα, και σύνολο θανάτων σε ασθενείς με νέα γρίπη. Καταγραφή εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ανά περιοχή. (Προσωρινά στοιχεία).

Περιφέρεια	Σύνολο κρουσμάτων	Κρούσματα που διαγνώστηκαν την τελευταία εβδομάδα (εβδ. 48/2009)	Σύνολο θανάτων σε ασθενείς με νέα γρίπη A(H ₁ N ₁)ν
Ανατολική Μακεδονία & Θράκη	139	28	
Κεντρική Μακεδονία	948	192	13
Δυτική Μακεδονία	33	10	
Θεσσαλία	541	234	
Ήπειρος	372	99	
Ιόνια Νησιά	412	90	
Δυτική Ελλάδα	252	61	1
Στερεά Ελλάδα	142	47	
Πελοπόννησος	233	52	
Αττική	4.280	1.235	5
Βόρειο Αιγαίο	224	31	
Νότιο Αιγαίο	220	25	
Κρήτη	667	170	2
Σύνολο Ελλάδας	8.463	2.274	21

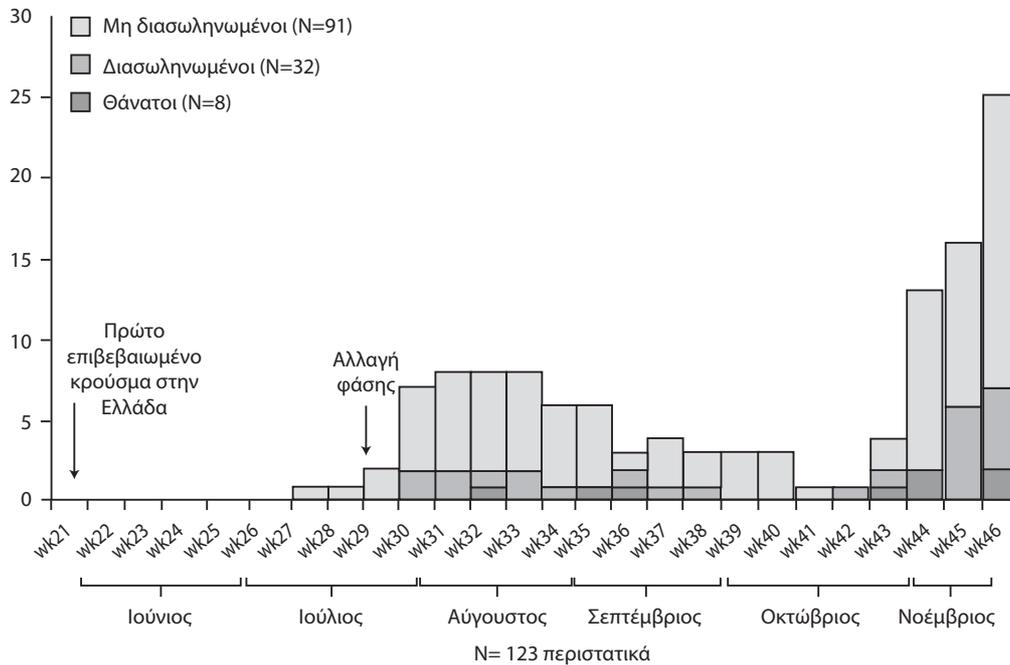
Το εθνικό στρατηγικό σχέδιο για την πανδημία της νέας γρίπης περιλαμβάνει:

1. Ενημέρωση
2. Επιδημιολογική επιτήρηση
3. Διάγνωση
4. Αντιμετώπιση
5. Πρόληψη της μετάδοσης.

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Αυτό που γνωρίζουμε από τις προηγούμενες πανδημίες της γρίπης είναι ότι μια πανδημία μπορεί να συμβεί απρόβλεπτα, όχι πάντα τον χειμώνα. Παρουσιάζονται μεγάλες διακυμάνσεις στην θνητότητα, βαρύτητα της νόσου καθώς και της ηλικίας που προσβάλλεται σοβαρότερα. Υπάρχει τάση να

Περιστατικά γρίπης Α (H₁N₁)ν με πνευμονία, ανά ημ. εισαγωγής, έως 15/11/2009



Εικ. 2. Αριθμός πνευμονιών που σχετίζονται με την νέα γρίπη.

εξαπλώνεται κατά κύματα. Τα διαδοχικά κύματα μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο βαριά. Το τελικό συμπέρασμα είναι απρόβλεπτο³.

Ήδη από την 1^η Μαΐου εκδόθηκαν οδηγίες για την αντιμετώπιση της νέας γρίπης από το ΚΕΕΛ-ΠΝΟ. Συστάθηκε η Εθνική Επιτροπή Πανδημίας η οποία συνεδριάζει εβδομαδιαία, αξιολογώντας συνεχώς την κατάσταση. Εκδόθηκαν ενημερωτικά φυλλάδια σε πολλές γλώσσες, αφού το πρώτο κύμα της πανδημίας συνέβη στις αρχές του καλοκαιριού στην έναρξη της τουριστικής περιόδου.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ

Η επιδημιολογική επιτήρηση έγινε σε δύο διαφορετικές φάσεις με διαφορετικούς στόχους η κάθε μία, την φάση περιχαράκωσης και την φάση προσασίας⁴.

Στη Φάση περιχαράκωσης του ιού έως 15/7/2009 στόχος ήταν η ελάττωση της διασποράς του ιού. Τα μέτρα που ακολουθήθηκαν ήταν:

1. Διάγνωση και καταμέτρηση του συνόλου των κρουσμάτων της νέας γρίπης.
2. Επίμονη αναζήτηση κρούσματος νέας γρίπης με την πραγματοποίηση ελέγχου σε όλα τα ύποπτα περιστατικά γριπώδους συνδρομής.
3. Απομόνωση ασθενών.
4. Νοσοκομεία Αναφοράς.

5. Εφαρμογή μέτρων υγιεινής.

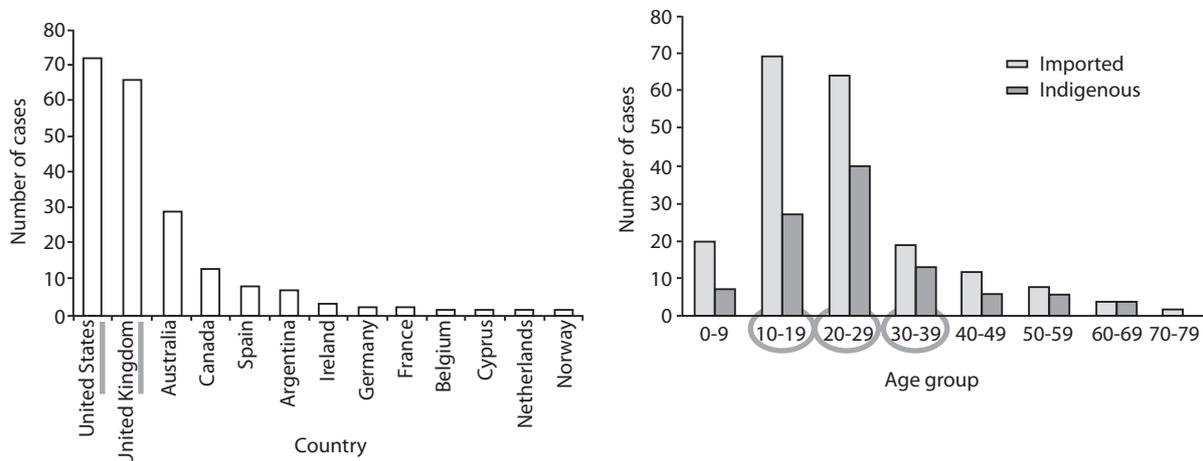
6. Θεραπεία όλων των ασθενών με αντι-ιικά φάρμακα.

7. Διερεύνηση επαφών και χορήγηση χημειοπροφύλαξης στις στενές επαφές.

Ήταν μια επίπονη προσπάθεια ιδιαίτερα για τα νοσοκομεία αναφοράς. Δόθηκε όμως η δυνατότητα της ακριβούς καταγραφής όλων των περιστατικών και ίσως καταφέραμε να ελέγξουμε την εξάπλωση της πανδημίας. Στην πρώτη αυτή φάση, η κύρια μάζα των περιστατικών είτε ήταν τουρίστες είτε ήταν Έλληνες που ταξίδεψαν στην Αγγλία ή την Αμερική, χώρες με μεγάλο αριθμό κρουσμάτων. Επίσης φάνηκε ότι ο κύριος όγκος ασθενών ήταν μεταξύ 10 και 50 ετών όπως φαίνεται στην εικόνα 3.

Στη φάση προσασίας των ασθενών από 15/7/2009 έως και σήμερα στόχος ήταν η καθυστέρηση της εξάπλωσης του ιού. Τα κύρια μέτρα που ελήφθησαν και οι διαπιστώσεις που έγιναν ήταν:

1. Είναι ανέφικτη η περιχαράκωση του ιού και η ανατροπή της εξάπλωσης του.
2. Δεν έχει πλέον νόημα η εργαστηριακή διάγνωση και η καταμέτρηση του συνόλου των κρουσμάτων της νέας γρίπης.
3. Επικέντρωση της προσοχής μας σε άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή νόσηση και επιπλοκές.



Εικ. 3. Ηλικιακή κατανομή και προέλευση ασθενών με νέα γρίπη στη φάση περιχαράκωσης έως 15 Ιουλίου 2009.

4. Απομόνωση των ασθενών με γρίπη στο σπίτι
5. Μέτρα ατομικής υγιεινής.

Η επιδημιολογική επιτήρηση της γρίπης σε αυτή τη φάση γίνεται με:

- Επιτήρηση κρουσμάτων με σοβαρές επιπλοκές ή εκδηλώσεις που νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομεία
- Επιτήρηση συρροών κρουσμάτων σε ευαίσθητους χώρους
- Νοσοκομεία, σχολεία, γηροκομεία
- Επιτήρηση της γρίπης μέσω του «Δικτύου παρατηρητών νοσηρότητας στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» ή Δικτύου “SENTINEL”.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της γρίπης σε φάση πανδημίας είναι κλινική. Ασθενής που έχει συμπτώματα γρίπης θεωρείται ότι έχει τη νέα γρίπη. Δεν είναι απαραίτητη η εργαστηριακή επιβεβαίωση⁵.

Τα κυριότερα συμπτώματα είναι:

Πυρετός, βήχας, πονόλαιμος, καταρροή, μυαλγίες, απώλεια της όρεξης, πονοκέφαλος, κακουχία, ρίγη, δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως διάρροια.

Τα συμπτώματα συνήθως εισβάλλουν αιφνίδια. Συχνά όμως η λοίμωξη δεν δίνει τα συνηθισμένα συμπτώματα (ασυμπτωματική). Ο χρόνος επώασης είναι περίπου 2 ημέρες (εύρος 1-3). Τα άτομα αυτά μπορεί να είναι μεταδοτικά μία ημέρα πριν τη νόσηση τους έως και 7 ημέρες μετά. Τα παιδιά και τα άτομα με εξασθενημένο ανοσολογικό σύστημα μπορούν να μεταδίδουν τον ιό της γρίπης περισσότερο από 7 ημέρες.

Η νέα γρίπη H_1N_1 όπως και η κοινή γρίπη μεταδίδονται άμεσα από μολυσμένα σταγονίδια που εκπέμπονται από άτομο σε άτομο με την ομιλία, τον βήχα, το φτέρνισμα, κ.λπ. και έμμεσα από τις επιφάνειες που μολύνονται από τα σταγονίδια και έρχονται σε επαφή με τα χέρια που αγγίζουν το στόμα, τη μύτη ή τον βλεννογόνο των οφθαλμών. Η μετάδοση του ιού είναι ευχερέστερη τις ψυχρές και ξηρές ημέρες του χειμώνα στα εύκρατα κλίματα.

Ειδική εργαστηριακή διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με λήψη ρινικού ή φαρυγγικού επιχρίσματος και εξέταση σε ειδικά εργαστήρια με μεθόδους μοριακής βιολογίας (RT-PCR για νέα γρίπη H_1N_1). Τονίζεται ότι δεν είναι απαραίτητη στην παρούσα φάση της πανδημίας η εργαστηριακή διάγνωση. Εργαστηριακή επιβεβαίωση απαιτείται σε συγκεκριμένα άτομα, κύρια για επιδημιολογικούς σκοπούς (π.χ. σώματα ασφαλείας, ιατρικό προσωπικό)⁶.

Στα άτομα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές (Πίν. 2) και στα άτομα άνω των 65 ετών, ακόμη και η κοινή γρίπη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα επιπλοκών, γι' αυτό και στα άτομα αυτά συνιστάται ο εμβολιασμός με το εμβόλιο της κοινής γρίπης. Η κύρια διαφορά της νέας γρίπης H_1N_1 από την κοινή γρίπη είναι ότι μεταδίδεται ταχύτερα και προσβάλλει ιδιαίτερα τα νέα άτομα. Οι επιπλοκές της νέας γρίπης H_1N_1 (βαριά νόσηση/θάνατος) δεν είναι συχνότερες από της κοινής γρίπης, αφορούν όμως κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας. Η πιθανότητα βαριάς επιπλοκής ή θανάτου στη νέα γρίπη H_1N_1 είναι πολύ μικρή (περίπου 0.1%). Στη νέα γρίπη H_1N_1 , στις ομάδες υψηλού κινδύνου για επιπλοκές προστίθενται και τα άτομα

Πίνακας 2. Κατηγορίες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκής σε περίπτωση νόσησης από κοινή γρίπη ή νέα γρίπη H₁N₁

Νόσημα	Κοινή γρίπη	Νέα Γρίπη H ₁ N ₁
Καρδιαγγειακά νοσήματα (εκτός από υπέρταση)	Ναι	Ναι
Χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού και άσθμα	Ναι	Ναι
Χρόνια νοσήματα του μεταβολισμού και σακχαρώδης διαβήτης	Ναι	Ναι
Χρόνια νοσήματα του ήπατος και των νεφρών	Ναι	Ναι
Νοσήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού	Ναι	Ναι
Χρόνια νευρολογικά και νευρομυϊκά νοσήματα	Ναι	Ναι
Νοσογόνος Παχυσαρκία	Όχι	Ναι
Εγκυμοσύνη	Ναι	Ναι
Παιδιά < 2 ετών	Ναι	Ναι
Άτομα > 65 ετών	Ναι	Ναι

με νοσογόνο παχυσαρκία.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι ασθενείς με γρίπη σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ από τις 27 Μαΐου 2009 συστήνεται να παραμένουν εθελοντικά στο σπίτι τους για 7 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ή μέχρι την παρέλευση ενός 24ωρου απυρεξίας χωρίς την χρήση αντιπυρετικών.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να προστρέχουν στα νοσοκομεία γιατί δεν απαιτείται εργαστηριακή επιβεβαίωση και γιατί στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η νέα γρίπη είναι ένα αυτοπεριοριζόμενο νόσημα με θνητότητα 0,3%⁷.

Οι ασθενείς πρέπει να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν:

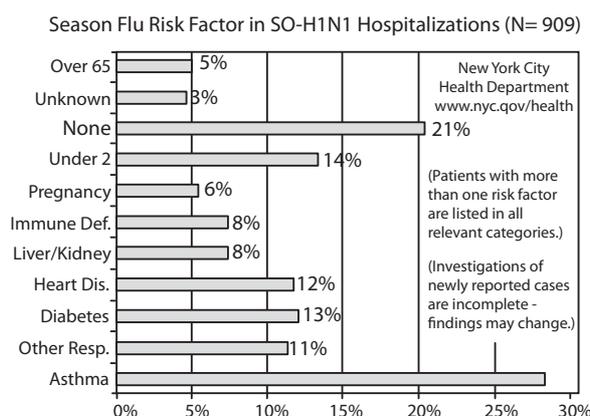
- Ιδιαίτερα έντονη συμπτωματολογία
- Παράταση υψηλού πυρετού για περισσότερο από 3 ημέρες
- Βελτίωση των συμπτωμάτων και κατόπιν νέα επιδείνωση
- Λαχάνιασμα με την άσκηση ή την ηρεμία (που

δεν προϋπήρχε)

- Δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια
- Πόνος στο στήθος
- Αιμορραγικά ή σκουρόχρωμα πτύελα
- Κυάνωση (μελιάνασμα) στα χείλη
- Συνεχείς έμετοι και αδυναμία συγκράτησης υγρών
- Σημεία σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού
- Σημεία αφυδάτωσης, όπως ζάλη στην όρθια θέση, πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Η πλειονότητα των ασθενών που χρειάστηκε να νοσηλευτεί λόγω της νέας γρίπης είχαν κάποιο υποκείμενο νόσημα σε ποσοστό 75% (Εικ. 4).

Ο ιός της γρίπης H₁N₁ είναι ευαίσθητος στα αντι-ικά φάρμακα οσελταμιβίρη (Tamiflu) και ζαναμιβίρη (Relenza). Τα φάρμακα αυτά είναι περισσότερο αποτελεσματικά εάν ληφθούν τις πρώτες 48 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Τα φάρμακα χορηγούνται με συνταγή ιατρού σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα είναι ιδιαίτερα βαριά ή το άτομο έχει παράγοντες κινδύνου. **Δεν χορηγούνται φάρμακα στις περισσότερες περι-**



Εικ. 4. Υποκείμενα νοσήματα σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω της νέας γρίπης.

πτώσεις της νέας γρίπης H₁N₁.

Από μελέτες έχει αποδειχτεί ότι η οσελταμιβίρη όταν χορηγείται τις πρώτες 48 ώρες μειώνει την διάρκεια των συμπτωμάτων κατά 1,4 ημέρες. Κύρια όμως έχει φανεί ότι ελαττώνει τις δευτερογενείς επιπλοκές κατά 50%, την ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών κατά 34% και την ανάγκη για νοσηλεία κατά 61%. Είναι φάρμακο ασφαλές τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, όπως έχει φανεί από μεταanalύσεις. Επίσης έχει αποδειχτεί ότι είναι ασφαλές φάρμακο σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης⁸⁻¹⁰.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Πρακτικές υγιεινής

Ένα από τα καλύτερα μέτρα για την πρόληψη της γρίπης είναι οι καλές πρακτικές υγιεινής. Όταν βήχουμε ή φταρνιζόμαστε είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καλύπτουμε το στόμα μας ή τη μύτη μας με χαρτομάντιλα και αμέσως μετά τη χρήση να τα απορρίπτουμε. Πλένουμε συχνά τα χέρια μας με σαπούνι και ζεστό νερό. Μπορεί να μολυνθούμε αντίστοιχα από τον ιδίο, αν με τα χέρια μας αγγίξουμε μολυσμένες επιφάνειες και στη συνέχεια τα χέρια μας έρθουν σε επαφή με το στόμα, τη μύτη ή τα μάτια μας. Στις περιπτώσεις αυτές το συχνό πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό ή αλκοολούχα αντισηπτικά είναι πολύ καλή πρακτική υγιεινής.

Εθελοντική απομόνωση στο σπίτι

Είναι ένα από τα πιο σημαντικά μέτρα για την πρόληψη της εξάπλωσης της νόσου. Οι ασθενείς μπορεί να μεταδίδουν όσο έχουν πυρετό.

Ελάτπωση της κοινωνικής επαφής

Ένα από τα προτεινόμενα μέτρα για τον περιορισμό της επιδημίας είναι το κλείσιμο των σχολείων. Δεν έχει αποδειχτεί ότι αυτό το μέτρο μπορεί ουσιαστικά να ανακόψει το πανδημικό κύμα. Εντούτοις στην Ελλάδα έχει αποφασιστεί να κλείνουν οι τάξεις των σχολείων για 7 ημέρες όταν υπάρχουν ταυτόχρονα περισσότερα από 4 κρούσματα σε μία τάξη. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι όταν κλείνει μια τάξη θα πρέπει να περιορίζονται και οι υπόλοιπες εξωσχολικές δραστηριότητες των παιδιών.

Στην Μεγάλη Βρετανία το υπολογιζόμενο κόστος από πιθανό 3μηνο κλείσιμο των σχολείων ανέρχεται στο 0,2-1% του ΑΕΠ, ενώ στις ΗΠΑ στο 6% του ΑΕΠ – πιο ακριβό από αντι-ικά και εμβο-

λιασμό. Θα υπάρξουν πολλές χαμένες διδακτικές ώρες. Επίσης θα πρέπει να συνυπολογιστεί η επίπτωση μιας τέτοιας δράσης στο σύστημα υγείας. Το 21% του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στην Βρετανία δεν θα πήγαινε στη δουλειά του μετά το κλείσιμο των σχολείων^{11,12}.

Εμβολιασμοί

Ο εμβολιασμός αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την προστασία του πληθυσμού έναντι ιογενών νοσημάτων. Από τον εμβολιασμό έναντι της εποχικής γρίπης γνωρίζουμε ότι:

- Η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από την συμφωνία των κυκλοφορούντων στελεχών με αυτά που περιλαμβάνει το εμβόλιο
- Προλαμβάνει στο 60-90% τα επεισόδια συμπτωματικής γριπώδους συνδρομής σε άτομα <65 ετών
- Η αποτελεσματικότητα είναι 30-40% σε ηλικιωμένους ασθενείς
- Επιτυγχάνει 50-60% πρόληψη εισαγωγών σε νοσοκομεία
- Η πρόληψη θανατηφόρων επιπλοκών μειώνεται κατά 80%.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ μειώνει την ανάπτυξη σοβαρών αναπνευστικών επιπλοκών και ανάγκη νοσηλείας κατά 50-80% και το ποσοστό των θανάτων από την αναπνευστική νόσο και όλες αιτίες κατά 40-50%. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μειώνει τον κίνδυνο του καρδιαγγειακού θανάτου. Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη μειώνει τα ποσοστά νοσηλείας^{13,14}.

Η ιεράρχηση του εμβολιασμού έναντι της νέας γρίπης στηρίζεται στα επιδημιολογικά δεδομένα της νέας γρίπης. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ παγκόσμια οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες αποτελούν την πλειονότητα των περιπτώσεων που προσβάλλονται από την νόσο. Μεταξύ 1-10% των ασθενών με κλινική νόσο χρειάζονται νοσοκομειακή περίθαλψη. Τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται σε πολύ νεαρά παιδιά. Ποσοστό 10-25% από αυτούς που θα νοσήσουν, θα απαιτήσουν νοσηλεία σε ΜΕΘ και 2-9% από αυτούς θα καταλήξουν. Μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών το 7-10% είναι έγκυες γυναίκες στο 2^ο-3^ο τρίμηνο της κύησης.

Στην Ελλάδα αποφασίστηκε η προσφορά του εμβολίου στο σύνολο του πληθυσμού. Λόγω των περιορισμών της παραγωγής του πανδημικού εμβολίου οι οργανισμοί δημόσιας υγείας έχουν ιεραρχήσει τις ομάδες του πληθυσμού, οι οποίες θα

προηγηθούν στον εμβολιασμό^{15,16}. Η ιεράρχηση στην Ελλάδα είναι η εξής:

- Εμβολιασμός ιατρονοσηλευτικού προσωπικού
- Ευπαθείς στη νέα γρίπη H₁N₁ ομάδες που συνιστάται εμβολιασμός κατά προτεραιότητα (χωρίς ιεράρχηση)
 - Άτομα άνω των 6 μηνών με χρόνια μεταβολικά νοσήματα (ΣΔ)
 - Άτομα άνω των 6 μηνών με χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού
 - Άτομα άνω των 6 μηνών με χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα
 - Άτομα άνω των 6 μηνών με χρόνια ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
 - Άτομα άνω των 6 μηνών με χρόνια νευρομυικά νοσήματα
 - Άτομα άνω των 6 μηνών ανοσοκατασταλμένα
 - Παιδιά που παίρνουν ασπιρίνη μακροχρόνια
 - Οι έγκυες μετά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης
- Εθελοντές αιμοδοτές
- Άτομα που διαβιούν ή φροντίζουν παιδιά 6 μηνών ή μικρότερα
- Ηλικιακές ομάδες υγιών ατόμων (με την εξής σειρά)
- Εργαζόμενοι σε υπηρεσίες αναγκαίες για την εύρυθμη λειτουργία και την ασφάλεια του κρά-

τους

- Λοιπές ομάδες υγιών ατόμων
- Άτομα 18-49 ετών
- Υγιή παιδιά και έφηβοι 6 μηνών-17 ετών
- Ενήλικες 50-65 ετών
- Ενήλικες άνω των 65 ετών.

Στην Ευρώπη και την Ελλάδα έχουν πάρει άδεια από τον ΕΜΕΑ και κυκλοφορούν 2 εμβόλια το Pandemrix της εταιρείας Glaxo και το Focetria της εταιρείας Novartis. Είναι και τα δυο αδρανοποιημένα, ανοσοενισχυμένα εμβόλια που παρασκευάζονται σε καλλιέργειες αβγών όπως και τα εποχικά εμβόλια γρίπης. Η σύσταση και δοσολογία των εμβολίων φαίνονται στον πίνακα 3¹⁷.

Η αρχική έγκριση και των δύο εμβολίων είναι για 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων. Ο ΠΟΥ όμως βλέποντας τα αποτελέσματα των πρώτων κλινικών μελετών και το ικανοποιητικό ποσοστό ανοσοποίησης μετά την πρώτη δόση εξέδωσε οδηγία σύμφωνα με την οποία μία δόση είναι αρκετή για ανοσοεπαρκείς ενήλικες και παιδιά άνω των 10 ετών. Για παιδιά κάτω των 10 ετών και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς συνιστώνται δυο δόσεις με διαφορά 3 εβδομάδων.

Ο εμβολιασμός αντενδείκνυται σε:

- Άτομα με ιστορικό αναφυλαξίας ή απειλητικών για την ζωή παρενεργειών σε συστατικά του εμ-

Πίνακα 3. Εμβόλια έναντι της νέας γρίπης

Name, producer	Product description	Culture medium	Haemagglutinin content	Adjuvant emulsion	Nuber of doses
Celvapan, baxter	Inactivated, whole wild-type ivrus A/California/7/2009 (H ₁ N ₁)v	Cell-culture	7,5 µg	None	All >6 months 2 × 0,5 ml
Pandemrix, GSK	Inactivated, spitt-influenza, reassortant, A/California/7/2009 (H ₁ N ₁)v-like strain	Egg-culture	3,75 µg (per adult dose) 1.875 µg (per pediatric dose)	AS03	>10 years 2 × 0,5 ml 6 months-9 years 2 × 0,25 ml
Focetria Novartis	Inactivated, surface-influenza antigens (haemagglutinin and neuraminidase), reassortant, A/California/7/2009 (H ₁ N ₁)v-like strain	Egg-culture	7,5 µg	MF59	All >6 months 2 × 0,5 ml
Fluval Omminvest	Inactivated, whole reassortant virus A/California/7/2009 (H ₁ N ₁)v-like strain	Egg-culture	6 µg (per adult dose) 3 µg (per pediatric dose)	aluminium phopshate	Adults and adolescents >12 years 1 × 0,5 ml Children 3-12 years 1 × 0,25 ml Children 6 months 3 years* 1 × 0,25 ml (*decision pending)

βολίου

- Άτομα με σοβαρές αντιδράσεις σε προηγούμενο αντιγριπικό εμβολιασμό
- Άτομα που ανέπτυξαν Σύνδρομο Guillain-Barre
- Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών
- Άτομα με πυρετό.

Δεν υπάρχει κίνδυνος νόσησης από τον εμβολιασμό, αφού το εμβόλιο είναι αδρανοποιημένο. Μπορεί όμως μετά τον εμβολιασμό να εμφανιστούν συμπτώματα όπως πυρετός και μυαλγίες τα οποία όμως είναι μικρής διάρκειας και ήπιας βαρύτητας.

Το εμβόλιο της νέας γρίπης μπορεί να γίνει ταυτόχρονα με άλλα αδρανοποιημένα εμβόλια όπως αυτό του πνευμονιοκόκκου και της εποχικής γρίπης, αρκεί να γίνουν σε διαφορετική θέση.

Το εμβόλιο της εποχικής γρίπης δεν προστατεύει έναντι της νέας γρίπης και αυτή την περίοδο η πλειοψηφία των περιπτώσεων γρίπης στην κοινότητα είναι H₁N₁. Η εποχική γρίπη δεν έχει κάνει ακόμη την εμφάνισή της.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου έναντι της νέας γρίπης είναι:

άλγος στο σημείο της ενέσεως 21,7-70%, ερυθρήμα 4-9,2%, κεφαλαλγία 31,3%, κακουχία 17,5%, μυαλγία 17- 42%, πυρετός 3,8%

Ο ΠΟΥ έχει ανακοινώσει 80 εκατομμύρια εμβολιασμούς σε 16 από τις 40 χώρες στις οποίες έχει ξεκινήσει ο εμβολιασμός, με ανεπιθύμητες ενέργειες μέσα σε αποδεκτά όρια. Η Σουηδία έχει ανακοινώσει 2 εκατομμύρια εμβολιασμούς με ασήμαντες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οποίες μόνο 5 αναφυλακτικές αντιδράσεις που αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία. Επίσης, έχει ανακοινώσει 5000 εμβολιασμούς σε παιδιά κάτω των 5 ετών, χωρίς προβλήματα^{18,19}.

Στα εμβόλια της νέας γρίπης περιέχονται ανοσοενισχυτικά τα οποία είναι ουσίες που σκοπό έχουν να αυξήσουν το ποσοστό και την ταχύτητα της ανοσοανοποίησης έναντι της νέας γρίπης. Ο ΠΟΥ αναφέρει ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στα εμβόλια με ανοσοενισχυτικό και χωρίς. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα που εμβολιάστηκαν με εμβόλια που περιείχαν ανοσοενισχυτικό είχαν καλύτερη αντίδραση των T και B μνημονικών λεμφοκυττάρων. Εμβόλια με ανοσοενισχυτικό κυκλοφορούν από το 1997 και υπάρχει 12ετής εμπειρία και πάνω από 60 κλινικές μελέτες.

Τα εμβόλια της νέας γρίπης επειδή παρέχονται σε φιαλίδια των 10 δόσεων περιέχουν θειομερσάλη ως συντηρητικό για την αποφυγή της επι-

μόλυνσης. Η θειομερσάλη περιέχει αιθυλικό υδράργυρο που μεταβολίζεται, αποβάλλεται ταχύτατα και δεν αθροίζεται στον οργανισμό. Ο ΠΟΥ έχει εκδώσει οδηγία ασφάλειας της χρήσης της θειομερσάλης στα εμβόλια ακόμα και σε εγκύους.

Οι έγκυες γυναίκες όπως έχει ήδη αναφερθεί ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου με 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές. Το CDC της Αμερικής έχει εκδώσει οδηγία για την ανάγκη εμβολιασμού των εγκύων γυναικών στη φάση της πανδημίας σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Στην Ελλάδα ο εμβολιασμός των εγκύων γυναικών επιτρέπεται μετά από το 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η Σουηδία και η Ιταλία έχουν ανακοινώσει μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών που εμβολιάστηκαν με απόλυτη ασφάλεια. Ο εμβολιασμός της εγκύου μπορεί να προσφέρει και παθητική ανοσία στο νεογνό το οποίο δεν μπορεί να εμβολιαστεί μέχρι την ηλικία των 6 μηνών^{20,21}.

Θα πρέπει να εμβολιαστεί τουλάχιστον το 30-40% του πληθυσμού για να αποκτήσει ο γενικός πληθυσμός την λεγόμενη “ανοσία αγέλης”, που θα μπορέσει να ανακόψει το κύμα πανδημίας και να ελαττώσει έτσι τον αριθμό των ατόμων που θα προσβληθούν.

Στην περίοδο της πανδημίας από την νέα γρίπη η σωστή διάγνωση και αντιμετώπιση είναι ουσιώδους σημασίας για τον περιορισμό των επιπλοκών. Ο εμβολιασμός όμως είναι ο μόνος που μπορεί να ανακόψει το κύμα της πανδημίας και να περιορίσει τον αριθμό των ασθενών.

ABSTRACT

Metallidis S. Novel influenza H₁N₁: therapy and prevention. *Hell Iatr* 2009, 75: 274-282.

The second pandemic wave of the novel influenza H₁N₁ virus has started in Greece. The National Health System will be tested and challenged. It is necessary to understand all the precautionary measures and treatment strategies that must be taken in order to prevent the pandemic wave. Vaccination against H₁N₁ is crucial for containing the pandemic. The vaccine is safe and effective. In order to achieve the goals of vaccination, we must vaccinate 30-40% of the Greek population.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H₁N₁ influenza virus. *Nature* 2009, 18: 931-9.

2. *Gatherer D.* The 2009 H₁N₁ influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 2009, 45: 174-8.
3. *Duncan B.* How the media reported the first days of the pandemic (H₁N₁) 2009: results of EU-wide media analysis. *Euro Surveill* 2009, 14: 192-86.
4. *Lipsitch M, Hayden FG, Cowling BJ, Leung GM.* How to maintain surveillance for novel influenza A H₁N₁ when there are too many cases to count. *Lancet* 2003, 374: 1209-11.
5. *Jain R, Goldman RD.* Novel influenza A (H₁N₁): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2009, 25: 791-6.
6. *Suntarattiwong P, Jarman RG, Levy J, et al.* Clinical performance of a rapid influenza test and comparison of nasal versus throat swabs to detect 2009 pandemic Influenza A (H₁N₁) infection in thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29: 366-7.
7. *De Rosa FG, Montrucchio C, Di Perri G.* Management of H₁N₁ influenza virus respiratory syndrome. *Minerva Anestesiol* 2009, 75: 654-60.
8. *Lapinsky SE.* H₁N₁ novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med* 2010, 38: e52-7.
9. *Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al.* Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009, 339: b3172.
10. *Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al.* Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H₁N₁) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009, 181: 55-8.
11. *Stern AM, Cetron MS, Markel H.* Closing the schools: lessons from the 1918-19 U.S.
12. *Bermingham A, Ellis J, Pebody R, et al.* Pandemic (H₁N₁) 2009 virus outbreak in a school in London, April-May 2009: an observational study. *Epidemiol Infect* 2009, 20: 1-9. influenza pandemic. *Health Aff (Millwood)* 2009, 28: 1066-78.
13. *Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ.* Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD002733.
14. *Villari P, Manzoli L, Boccia A.* Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine* 2004, 22: 3475-86.
15. *Calatayud L, Kurkela S, Neave PE, Brock A.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on influenza A (H₁N₁) 2009 monovalent vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009, 58: 1100-1.
16. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Influenza vaccination coverage among children aged 6 months – 18 years – eight immunization information system sentinel sites, United States, 2008-09 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58: 1059-62.
17. *Cook S.* European agency approves swine flu vaccines for licensing. *BMJ* 2009, 339: b3992.
18. *Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, et al.* Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009, 374: 2115-22.
19. *DiMenna LJ, Ertl HC.* Pandemic influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009, 333: 291-321.
20. *Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R.* Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy-A retrospective analysis. *Vaccine* 2010, 28: 1877-80.
21. *Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB.* Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009, 201: 547-52.

Αλληλογραφία:

Σ. Μεταλλίδης
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στίλπωνος Κυριακίδη 1
540 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Metallidis
Α' Medical Department Aristotle University
ΑΗΕΡΑ Hospital
1, Stilponos Kyriakidi, Str.
540 06 Thessaloniki
Greece

Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική

Ν. Χαρλαύτης, Ε. Καραμανλής

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου (ΛΧΠ) αποτελεί σημαντική αιτία θνητότητας, νοσηρότητας και αυξημένου κόστους νοσηλείας στο χειρουργικό ασθενή. Η ΛΧΠ μπορεί να μειωθεί σημαντικά με την ορθή χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης. Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη ενδείκνυται για εγχειρήσεις που παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα ΛΧΠ εγχειρήσεις όπου εμφυτεύονται ξένα σώματα και εγχειρήσεις με χαμηλή μεν συχνότητα ΛΧΠ όπου όμως η ανάπτυξη λοίμωξης είναι καταστροφική για τον ασθενή. Τα προφυλακτικά αντιβιοτικά χορηγούνται ενδοφλεβίως εντός 60 λεπτών πριν από τη χειρουργική τομή. Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται για προφύλαξη πρέπει να είναι: 1) Αποτελεσματικά 2)

Ασφαλή και φθηνά 3) Βακτηριοκτόνα για τα πιθανά μικρόβια που μπορούν να δημιουργήσουν διεγχειρητική μόλυνση 4) Να παρουσιάζουν θεραπευτικές στάθμες καθόλη τη διάρκεια της εγχείρησης. Δεν υπάρχει όφελος από την παράταση χορήγησης των αντιβιοτικών πέραν των 24 ωρών, με εξαίρεση τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπου η χημειοπροφύλαξη χορηγείται για 48 ώρες. Η παρατεταμένη χημειοπροφύλαξη οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών, στην αύξηση του κόστους και σε ενδεχόμενες τοξικές επιδράσεις. Η επιλογή των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για κάθε εγχείρηση καθορίζεται από δημοσιευθείσες οδηγίες που προέκυψαν από συνόδους ομοφωνίας και επιστημονικές εταιρείες χειρουργικών λοιμώξεων. *Ελλην Ιατρ 2009, 75: 283-291.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου (ΛΧΠ) αποτελεί μια σημαντική μετεγχειρητική επιπλοκή. Η ΛΧΠ είναι η πιο συχνή λοίμωξη μεταξύ των χειρουργικών ασθενών, ανερχόμενη στο 40% των νοσοκομειακών λοιμώξεων που αναπτύσσονται στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις¹.

Τα 2/3 των λοιμώξεων αυτών αφορούν στην χειρουργική τομή και το 1/3 σε όργανα και ανατομικούς χώρους στους οποίους έγινε η χειρουργική προσπέλαση¹.

Οι ασθενείς με ΛΧΠ εκτός από περιεγχειρητική νοσηρότητα εμφανίζουν:

- Διπλάσια θνητότητα
- 60% μεγαλύτερη πιθανότητα να εισαχθούν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).
- Πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να επανεισαχθούν στο νοσοκομείο¹.

Η ΛΧΠ συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση του κόστους μιας εγχείρησης, καθόσον παρατείνεται ο χρόνος νοσηλείας, ενώ εάν η διάγνωση γίνει μετά την έξοδο από το νοσοκομείο το κόστος αυξάνεται από τις επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία, τις ακτινολογικές εξετάσεις και την επανεισαγωγή στο νοσοκομείο¹.

Ειδικότερα, στις ορθοπεδικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η ΛΧΠ μπορεί να αυξήσει το κόστος κατά 30.000 δολάρια².

Η σημασία της χημειοπροφύλαξης στη χειρουργική φαίνεται από το γεγονός ότι η μέθοδος είχε τη μεγαλύτερη επίδραση στη μείωση των ΛΧΠ, μετά την εφαρμογή της άσηπτης τεχνικής³.

ΙΣΤΟΡΙΑ

Κατά τη δεκαετία του 1950 υπήρχε μια σύγχυση σχετικά με την προφυλακτική χρήση των αντιβιο-

τικών στη χειρουργική. Οι κλινικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο αυτή χαρακτηρίζονται από έλλειψη τυχαιοποίησης και συγκριτικής ομάδας μαρτύρων, λανθασμένο χρόνο έναρξης χορήγησης και παρατεταμένη χορήγηση των αντιβιοτικών^{4,5}.

Οι πειραματικές μελέτες των Miles και συν (1957)⁶ και Burke(1961)⁷ έθεσαν τη βάση για την ορθή αντίληψη της χημειοπροφύλαξης και τεκμηρίωσαν επιστημονικά τον σημαντικό ρόλο του χρόνου χορήγησης, στην προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών στους χειρουργικούς ασθενείς.

Στις πειραματικές αυτές λοιμώξεις μαλακών μορίων, εδείχθη ότι όταν τα αντιβιοτικά χορηγήθηκαν προ ή κατά τη διάρκεια της βακτηριακής μόλυνσης, η λοίμωξη μειώθηκε σημαντικά, ενώ τα αντιβιοτικά δεν ήταν αποτελεσματικά όταν χορηγήθηκαν τρεις ώρες μετά τη βακτηριακή μόλυνση.

Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι τα αντιβιοτικά πρέπει να ευρίσκονται στους ιστούς, κατά το χρόνο της βακτηριακής μόλυνσης, ώστε να εμποδίσουν την ανάπτυξη της λοίμωξης. Ακολούθησαν τυχαιοποιημένες προοπτικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες των Bernard & Cole το 1964⁸ και των Polk και Lopez-Mayor το 1969⁹, οι οποίες έδειξαν ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών, προ, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από κοιλιακή εγχείρηση, ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη των ΛΧΠ.

Ο Stone και συν το 1976¹⁰ έδειξαν ότι η χορήγηση αντιβιοτικών εντός μιας ώρας, προ της τομής, σε γαστρικές, χολικές και εγχειρήσεις του παχέος εντέρου, ελάττωσαν την συχνότητα της ΛΧΠ από 15% σε 3%, σε σχέση με την μη χορήγηση ή την χορήγηση αντιβιοτικών μόνο μετεγχειρητικά. Πολλές μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν τη σημασία της

χημειοπροφύλαξης στην πρόληψη της ΛΧΠ^{1,11-13}.

ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ (ΛΧΠ)

Το 1964 το Εθνικό Ερευνητικό Συμβούλιο (National Research Council) των ΗΠΑ στη προσπάθεια πρόβλεψης του κινδύνου της ΛΧΠ πρότεινε την ταξινόμηση των χειρουργικών τραυμάτων σε άσηπτα, δυνητικά μολυσμένα, μολυσμένα, και ρυπαρά (Πίν. 1)¹⁴. Η ΛΧΠ στα άσηπτα τραύματα προκαλείται από εξωγενή μικρόβια, όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Στις άλλες κατηγορίες τραυμάτων προκαλείται από αερόβια και αναερόβια μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας του ασθενούς¹⁵.

Η ταξινόμηση αυτή των τραυμάτων δεν αξιολογεί επαρκώς τον κίνδυνο της λοίμωξης διότι:

- Δεν εξετάζει το χρονικό διάστημα κατά το οποίο το τραύμα εκτίθεται στα μικρόβια
- Δεν λαμβάνει υπόψη τις συνοδές παθήσεις που μπορούν να αποτελέσουν προδιαθεσικό παράγοντα ΛΧΠ ακόμα και σε άσηπτες εγχειρήσεις.

Στη δεκαετία του 1970 στις ΗΠΑ διερευνήθηκαν και άλλοι παράγοντες κινδύνου εκτός από τον βαθμό μόλυνσης του χειρουργικού τραύματος.

Η μελέτη για την αποτελεσματικότητα του ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control-SE-NIC project)¹⁶ καθόρισε τους παράγοντες κινδύνου εκ μέρους του ασθενούς για την ανάπτυξη ΛΧΠ. Μετά από μελέτη 58.498 ασθενών σε 338 νοσοκομεία κατέληξαν σε 4 παράγοντες κινδύνου:

- Κοιλιακή εγχείρηση
- Διάρκεια εγχείρησης πάνω από 2 ώρες
- Μολυσμένη ή σηπτική εγχείρηση
- Συνύπαρξη τριών ή περισσότερων συνοδών

Πίνακας 1. Κλασική ταξινόμηση χειρουργικών τραυμάτων

Άσηπτα	Εγχειρήσεις στις οποίες δε διανοίγεται το βρογχικό δένδρο, ο γαστρεντερικός και ο ουρογεννητικός σωλήνας, π.χ. θυρεοειδεκτομή, μαστεκτομή, πλαστική κηλών κοιλιακού τοιχώματος. Η συχνότητα ΛΧΠ χωρίς προφύλαξη είναι 1-3% και τα μικρόβια είναι εξωγενούς προέλευσης.
Δυνητικά μολυσμένα	Εγχειρήσεις με διάνοιξη κοίλων σπλάγχων ή δυνητικά μικροβιοφόρων οργάνων, δηλαδή οι προγραμματισμένες εγχειρήσεις πεπτικού, χοληφόρων, παγκρέατος. Η συχνότητα ΛΧΠ είναι 7-8% μετά προφύλαξη και τα μικρόβια είναι ενδογενούς και εξωγενούς προέλευσης.
Μολυσμένα	Υπάρχει ήδη ενοφθαλμισμός του χειρουργικού πεδίου με στελέχη της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας πριν από τη χειρουργική επέμβαση π.χ. πρόσφατα τραύματα, εκλεκτικές επεμβάσεις με μείζονα διασπορά μικροβίων (νέκρωση εντέρου). Η συχνότητα ΛΧΠ είναι 15-20% μετά προφύλαξη. Τα μικρόβια προέρχονται από την ενδογενή χλωρίδα.
Ρυπαρά	Υπάρχει ήδη εγκατεστημένη λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου με στελέχη της ενδογενούς χλωρίδας. Η συχνότητα ΛΧΠ είναι 40-50%. Η περιεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών δε θεωρείται προφυλακτική, αλλά θεραπευτική και διαρκεί 5-7 ημέρες.

Πίνακας 2. American Society of Anaesthesiology (ASA). Ταξινόμηση φυσικής κατάστασης

ASA 1	Φυσιολογικός ασθενής
ASA 2	Μέτρια ή μέση συστηματική διαταραχή που δεν προκαλεί λειτουργικά προβλήματα (Υπέρταση, διαβήτης, χρόνια βρογχίτιδα, νοσογόνος παχυσαρκία, μεγάλη ηλικία)
ASA 3	Βαρεία συστηματική διαταραχή με λειτουργικά προβλήματα (Μη ελεγχόμενη υπέρταση, διαβήτης με αγγειακές επιπλοκές, στηθάγχη, προηγμένη έμφραγμα, σοβαρή πνευμονική νόσος).
ASA 4	Βαρεία συστηματική διαταραχή που απειλεί τη ζωή με ή χωρίς την προγραμματισμένη εγχείρηση (Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθής στηθάγχη, βαρεία πνευμονική, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία)
ASA 5	Προθανάτια κατάσταση, ανεξάρτητα της εγχείρησης (Ραγέν ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, πνευμονική εμβολή)

νοσημάτων.

Η μελέτη συνεχίστηκε το 1975-1976 σε άλλους 59.352 χειρουργικούς ασθενείς στα ίδια νοσοκομεία και κατέληξαν στους ίδιους παράγοντες κινδύνου¹⁶.

Το 1991 προτάθηκε το σύστημα ταξινόμησης της Ομάδας Επιτήρησης των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (National Nosocomial Infection Surveillance-NNIS) η οποία βασίστηκε στο πρόγραμμα SENIC¹⁷.

Η μελέτη έγινε σε 44 νοσοκομεία. Διαπιστώθηκαν 2376 λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου σε 84.691 εγχειρήσεις. Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκαν τρεις παράγοντες κινδύνου:

- Η κατάσταση του χειρουργικού τραύματος ως μολυσμένου/ρουπαρού σύμφωνα με την κλασική ταξινόμηση

- Η συνύπαρξη τριών ή περισσότερων ασθενών, αντικαταστάθηκε από το σύστημα προεγχειρητικής εκτίμησης της Αμερικανικής Εταιρείας Ανασθησιολογίας -ASA (Πιν. 2)¹. Τιμές της ταξινόμησης ASA πάνω από 3 αυξάνουν τον κίνδυνο ΛΧΠ.

- Η διάρκεια της εγχείρησης περισσότερο από ένα χρονικό διάστημα T, το οποίο έχει καθορισθεί για κάθε είδος εγχείρησης.

Ο προσδιορισμός ενός σημείου για κάθε ένα από τους τρεις παράγοντες οδηγεί σ'ένα δείκτη κινδύνου από 0 έως 3.

Τα αποτελέσματα από την μελέτη NNIS έδειξαν ότι η συχνότητα ΛΧΠ σε ασθενείς με δείκτη 0,1, 2,3, ήταν 1,5%, 2,9%, 6,8% και 13% αντίστοιχα¹⁷.

ΧΡΟΝΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ

Ο σκοπός της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης είναι να επιτευχθούν κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, οι μέγιστες ανασταλτικές πυκνότητες (MIC) των μικροβίων που είναι πιθανόν να επιμολύνουν το εγχειρητικό πεδίο^{5,18}.

Όπως προαναφέρθηκε, πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει την ανάγκη χορήγησης

του αντιβιοτικού πριν από την εγχειρητική τομή. Η χορήγηση εξ άλλου της πρώτης δόσης του αντιβιοτικού μετά το πέρας της εγχείρησης είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σχεδόν της ίδιας συχνότητας ΛΧΠ με τους ασθενείς που δεν έλαβαν χημειοπροφύλαξη¹⁰.

Ιδανικά το αντιβιοτικό πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατό πλησιέστερα προς το χρόνο της εγχειρητικής τομής^{7,9,-11,18}.

Το 2002 με βάση τις ενδείξεις από τις δημοσιευμένες μελέτες, η ομάδα εργασίας, του κέντρου ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων (CDC) και των ασφαλιστικών φορέων των ΗΠΑ (Medicare, Medicaid) συνιστά: η χορήγηση του αντιβιοτικού να γίνεται εντός 60 λεπτών προ της χειρουργικής τομής^{19,20}. Όμως, όταν χορηγείται φθοριοκινολόνη ή βανκομυκίνη η έγχυση πρέπει να αρχίζει 120 λεπτά προ της τομής καθόσον η ενδοφλέβιος έγχυση των αντιβιοτικών αυτών πρέπει να γίνεται βραδύως^{19,20}.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Η πλειονότητα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών που καλύπτουν όλο το φάσμα των εγχειρήσεων, έδειξε ότι η χημειοπροφύλαξη μετά τη σύγκλιση του χειρουργικού τραύματος δεν είναι αναγκαία^{1,19,21,22}. Αντίθετα, συμβάλλει στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, στην αύξηση του κόστους νοσηλείας και στην εμφάνιση επιπλοκών που έχουν σχέση με το χορηγούμενο αντιβιοτικό²⁰.

Ειδικότερα, μελέτες σε ορθοκολικές²³, αγγειοχειρουργικές^{3,24}, ορθοπεδικές²⁵ (αντικατάσταση άρθρωσης) και γυναικολογικές εγχειρήσεις²⁶ (υστερεκτομή) έχουν δείξει ότι η χορήγηση αντιβιοτικών μετά το πέρας της εγχείρησης δε συμβάλλει στην ελάττωση της συχνότητας της ΛΧΠ. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η εκτεταμένη μετα-ανάλυση του Mc Donald και συν²². Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες (guide-lines)^{1,19,27} σήμερα συνιστούν την 24ωρη διάρκεια της χημειοπροφύλαξης

για όλες τις εγχειρήσεις και την 48ωρη για τις καρδιοχειρουργικές²⁸, παρά το γεγονός ότι οι ενδείξεις από τις κλινικές μελέτες είναι ότι δεν υπάρχει όφελος από την χημειοπροφύλαξη μετά τη συρραφή του τραύματος⁵.

Ο D. Fry²⁰ υποστηρίζει ότι η 24ωρη χορήγηση, είναι μεγαλύτερης διάρκειας απ'ότι απαιτείται, έχει όμως σκοπό να άρει τη δυσπιστία και την αίσθηση ανασφάλειας των χειρουργών και να τύχει της γενικής αποδοχής τους.

Είναι πιθανότερο ότι η περίοδος πρόληψης τελειώνει με την συρραφή του χειρουργικού τραύματος, καθόσον το δίκτυο ινικής που σχηματίζεται με τη διαδικασία της επούλωσης είναι αδιαπέραστο στη χορήγηση αντιβιοτικών. Επιπλέον, η χειρουργική αιμόσταση που έχει ήδη επιτευχθεί εντός του χειρουργικού τραύματος εμποδίζει το αντιβιοτικό να διεισδύσει στην περιοχή της πιθανής μόλυνσης μετά τη συρραφή του τραύματος²⁰.

Πολλοί χειρουργοί θεωρούν ότι η παρουσία θωρακικών σωλήνων, κλειστών παροχετεύσεων και ενδοφλέβιων γραμμών, αποτελούν αιτία για συνέχιση της χημειοπροφύλαξης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη βιβλιογραφία που να υποστηρίζουν αυτή την άποψη²⁰.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η βιβλιογραφία σχετικά με την κατάλληλη δόση του αντιβιοτικού στη χημειοπροφύλαξη είναι περιορισμένη.

Το αντιβιοτικό πρέπει να χορηγείται σε επαρκή δόση με βάση το σωματικό βάρος και η δόση να επαναλαμβάνεται κάθε 2 χρόνους ημισείας ζωής του φαρμάκου, ώστε να επιτευχθούν ικανοποιητικά αντιμικροβιακά επίπεδα μέχρι τη σύγκλιση του χειρουργικού τραύματος^{18,29,30}.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επανάληψη της δόσης του αντιβιοτικού που έχει βραχύ χρόνο ημισείας ζωής (π.χ. κεφοξιδίνη), κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, έχει συμβάλλει στη μείωση της ΛΧΠ^{5,23,29,30}.

Στον πίνακα 3 συνοψίζονται η αρχική δόση και ο χρόνος επανάληψης της δόσης για αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για προφύλαξη⁵.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Τα αντιβιοτικά που επιλέγονται για προφύλαξη πρέπει να έχουν βακτηριοκτόνο δράση *in vitro* έναντι των πιθανών παθογόνων, που μπορούν να μο-

Πίνακας 3. Συνιστώμενη αρχική δόση και χρόνος επανάληψης της δόσης αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Αντιβιοτικό	Αρχική δόση (i.v.)	Επανάληψη δόσης (ώρες)
Κεφαζολίνη	1-2 g	2-5
Κεφουροξίμη	1.5 g	3-4
Κεφοξιδίνη	1-2 g	2-3
Σιπροφλοξασίνη	400 mg	4-10
Κλινταμυκίνη	600-900 mg	3-6
Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη	3 g	4-6

λύουν το εγχειρητικό πεδίο και να ευρίσκονται σε θεραπευτικές πυκνότητες στους ιστούς, από το χρόνο της τομής έως τη σύγκλιση του εγχειρητικού τραύματος^{5,30}. Η επιλογή πρέπει να στηρίζεται σε δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες²⁰.

Όταν υπάρχουν πολλές επιλογές, είναι λογικό να επιλέγουμε το πλέον φθινό και ατοξικό αντιβιοτικό. Σε ένα νοσοκομειακό περιβάλλον όπου παρατηρείται αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων από MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus) μπορεί να χρησιμοποιηθεί η βανκομυκίνη ή η τεϊκοπλανίνη¹⁹.

Είναι αυτονόητο ότι η συστηματική χρήση των αντιβιοτικών αυτών για προφύλαξη, ευνοεί την εμφάνιση ανθεκτικών μικροβίων. Σε μια μελέτη 885 ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοθωρακικές επεμβάσεις σε ένα νοσοκομείο με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων από MRSA, διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε διαφορά στη ΛΧΠ μεταξύ των ασθενών που έλαβαν για προφύλαξη κεφαζολίνη και αυτών που έλαβαν βανκομυκίνη³¹.

Οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης} και 4^{ης} γενεάς δε συνιστώνται για προφύλαξη διότι η ευρεία χρήση τους οδηγεί στην εμφάνιση αντοχής, ενώ η δράση τους έναντι των σταφυλοκόκκων υστερεί έναντι της κεφαζολίνης⁵.

Στην επιλογή των προφυλακτικών αντιβιοτικών σε ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο, θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη, η μακρά προεγχειρητική νοσηλεία, η υψηλή συχνότητα λοιμώξεων από ανθεκτικά μικρόβια και η ευαισθησία στα αντιβιοτικά της μικροβιακής χλωρίδας του νοσοκομείου^{32,33}.

Στους ασθενείς με τεκμηριωμένη αλλεργία στις β-λακτάμες, για μεν την κάλυψη των Gram θετικών κόκκων, χορηγούμε βανκομυκίνη ή κλινταμυκίνη για δε την κάλυψη των Gram αρνητικών βακτηριδίων, κινολόνη (σιπροφλοξασίνη), αζτρεο-

νάμη ή αμινογλυκοσίδη⁵.

Περαιτέρω θα γίνει σχολιασμός για την χημειοπροφύλαξη για ορισμένες εγχειρήσεις που εκτελούνται συχνότερα ενώ στον πίνακα 4 αναφέρονται οι επιλογές αντιβιοτικών που συνιστούν οι περισσότερες οδηγίες για χημειοπροφύλαξη.

Εγχειρήσεις μαστού

Η λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου (ΛΧΠ) είναι σημαντική διότι μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη συμπληρωματικής θεραπείας. Οι εγχειρήσεις μαστού είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ΛΧΠ από τις άλλες καθαρές εγχειρήσεις. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χημειοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική. Δύο μελέτες³⁴ και η μετα-ανάλυση³⁵ των μελετών αυτών έδειξε ότι η χημειοπροφύλαξη ελάττωσε κατά 38% τις ΛΧΠ. Επιπλέον, μια ανασκόπηση 6 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έδειξε μείωση της συχνότητας της ΛΧΠ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις για καρκίνο του μαστού³⁶.

Εγχειρήσεις κήλης

Η χρήση χημειοπροφύλαξης στη χειρουργική των κηλών αποτέλεσε αντικείμενο έντονης αντιπαράθεσης κατά την τελευταία δεκαετία.

Οι μελέτες των Platt και συν³⁴, Lazorthes και συν³⁷, Celdran και συν³⁸, έδειξαν σημαντική μείωση στη ΛΧΠ. Άλλες μελέτες και μια μετα-ανάλυση³⁹ δεν έδειξαν κάποιο όφελος από τη χημειοπροφύλαξη σε εγχειρήσεις κήλης με τοποθέτηση πλέγματος⁴⁰.

Με βάση τα δεδομένα αυτά δεν υπάρχει σαφής ένδειξη για τη χρήση χημειοπροφύλαξης σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε πλαστική κήλης. Η απόφαση για τη χορήγηση αντιβιοτικών πρέπει να εξατομικεύεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και σε νοσοκομεία με συχνότητα ΛΧΠ άνω του 5%-8%³.

Καρδιακές εγχειρήσεις

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακές εγχειρήσεις είναι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών λόγω της χρήσης καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και συστηματικής υποθερμίας, του μακρού χειρουργικού χρόνου και της χρήσης κεντρικών φλεβικών γραμμών³. Η Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργών Θώρακος συνιστά τη χορήγηση της χημειοπροφύλαξης για 48 ώρες⁴¹. Τα πιο συνήθη μικρόβια που προκαλούν ΛΧΠ, ο χρυσίζων σταφυ-

λόκοκκος και ο αρνητικός στην πηκτάση σταφυλόκοκκος (CNS) παρουσιάζουν αυξανόμενη αντίσταση στις κεφαλοσπορίνες. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στη χρήση γλυκοπεπτιδίων (βανκομυκίνη) για προφύλαξη. Το CDC συνιστά στη χρήση γλυκοπεπτιδίων αντί των β-λακταμικών αντιβιοτικών σε νοσοκομεία με υψηλή αντοχή στα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Όμως δεν έχει σαφώς καθορισθεί ποιο είναι ακριβώς το «υψηλό» επίπεδο αντοχής. Επίσης συνιστάται η χρήση γλυκοπεπτιδίων σε ασθενείς αποικισμένους με MRSA και σε αυτούς με υψηλό κίνδυνο για αποικισμό με MRSA όπως είναι οι ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για περισσότερο από 5 ημέρες¹.

Ολική αρθροπλαστική (ισχίου, γόνατος)

Η χημειοπροφύλαξη στις εγχειρήσεις αυτές στοχεύει στον ευαίσθητο στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (MSSA).

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως η κεφαζολίνη και η κεφουροξίμη. Η βανκομυκίνη και η κλινταμυκίνη χορηγούνται σε ασθενείς με αλλεργία στις β-λακτάμες⁵.

Όσον αφορά στη χρήση τοπικών αντιβιοτικών, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι προσφέρουν κάποιο πλεονέκτημα εφόσον χορηγούνται αντιβιοτικά ενδοφλεβίως⁵.

Ορθοκολικές εγχειρήσεις

Η χλωρίδα του παχέος εντέρου περιλαμβάνει εντερικά Gram αρνητικά (*E. coli*) και αναερόβια (*Bacteroides fragilis*) μικρόβια.

Η κεφοξιτίνη και ο συνδιασμός κεφουροξίμης-μετρονιδαζόλης συνιστώνται για παρεντερική χημειοπροφύλαξη¹.

Η χορήγηση αντιβιοτικών από του στόματος (νεομυκίνη και μετρονιδαζόλη) 18-24 ώρες προ της εγχείρωσης, ελαττώνει το μικροβιακό φορτίο στον αυλό του παχέος εντέρου και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την παρεντερική χημειοπροφύλαξη¹.

Μια ευρεία μελέτη⁴² και μια μετα-ανάλυση⁴² έδειξε την υπεροχή του συνδιασμού παρεντερικών και από του στόματος αντιβιοτικών έναντι μόνον των παρεντερικών.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει λίγες μελέτες για τη χειρουργική χημειοπροφύλαξη. Έτσι, οι σύγχρονες οδηγίες προέρχονται από δεδομένα που προέκυψαν πριν από την αύξηση της αντοχής των Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτη-

Πίνακας 4. Οδηγίες για αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη^{1,15,19,21,32,45}

Εγχείρηση	Μικροβιακή χλωρίδα	Αντιβιοτικά
Οισοφάγος Απόφραξη,διάνοιξη αυλού Διαστολή Σκληροθεραπεία Στόμαχος Δωδεκαδάκτυλο Αιμορραγία, απόφραξη γαστρικά έλκη, κακοήθεια διαδερμική γαστροστομία	Αερόβια (Streptococci, HemInfi ⁵) Neisseria Αναερόβια (Peptostreptococcus) Fusobacterium B. fragilis ⁶ B. melaninogenicus ⁷ Streptococci, Staphylococci Neisseria, Hemophilus B.oralis B. melaninogenicus ⁷ (Στομα-φάρυγγας) Gram(-) Εντερόκοκκοι Πεπροστρεπτόκοκκοι (Εγγύς λεπτό)	Κεφουροξίμη Αμπ./Σουλ. ¹ Αμοξ./Κλαβ. ² Κεφοξιτίνη » »
Χοληφόρα Χοληδοχολιθίαση Ηλικία >70 Αποφρακτικός ίκτερος Πρόσφατη οξεία χολοκυστίτις Επιπλοκές επεμβάσεις	Gram(-), Enterococcus Αναερόβια (σπανιότερα) » » » »	Κεφαζολίνη, Κεφουροξίμη Αμπ./Σουλ. ¹ Κεφοξιτίνη » » »
Λαπαροσκοπική (Υψηλού κινδύνου μόνο)	»	»
Σπλήνας Παροχέτευση	- -	Κεφουροξίμη Αμοξ/κλαβ. ²
ERCP-Stent Ήπαρ/Πάγκρεας	Χλωρίδα χοληφόρων	Πιπερ/ταζο ³ , Σιπροφλοξασίνη Κεφουροξίμη Αμπ/Σουλ. ¹
Παχύ έντερο Αντιβιοτικά per os 1 μμ 2 μμ 11 μμ παραμονή εγχείρησης	Αερόβια (Gram(-) enterococcus) Αναερόβια (B fragilis ⁶) Peptostreptococcus, clostridia)	Κεφουροξίμη+μετρο ⁴ Κεφοξιτίνη Ερταπενέμη Αμπ/Σουλ. ¹ Αμοξ/Κλαβ ² Per os:νεομυκίνη+ Μετρο ⁴
Σκωληκοειδεκτομή	»	Κεφοξιτίνη Κεφουροξίμη+Μετρο ⁴ (Μη διατηρηθείσα) Αμινογλυκοσίδη ή Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή Κινολόνη +Μετρο (Διατηρηθείσα)
Υστερεκτομή	Gram(-), Enterococcus, Streptococcus, αναερόβια	Κεφουροξίμη+μετρο ⁴ Αμπ/σουλμπ. ¹
Αγγειοχειρουργική Πρόθεση, κοιλιακή αορτή, βουβωνική τομή	S. aureus ⁸ ή SCN ⁹ Gram(-)	Κεφουροξίμη Βανκομυκίνη+ κάλυψη Gram(-) Κεφουροξίμη+Μετρο ⁴ (αορτή, λαγόνιος τομή)
Ακρωτηριασμός κάτω άκρων για ισχαιμία	S. aureus ⁸ , SCN ⁹ Gram(-), Clostridia	Κεφουροξίμη+Μετρο ⁴ Αμπ/Σουλ. ¹ Βανκομυκίνη+Gram(-) Κάλυψη+Μετρο ⁴
Καρδιοχειρουργική	S. aureus ⁸ SCN ⁹ Staph. epidermidis	Κεφαζολίνη Κεφουροξίμη

	Gram(-)	Βανκομυκίνη+Γενταμυκίνη (MRSA)
Θωρακοχειρουργική	»	»
Μαστός	<i>S. aureus</i> ⁸	Κεφαζολίνη Κεφουροξίμη
Κήλες (Υψηλού κινδύνου)	<i>S. aureus</i> 8	Κεφαζολίνη Κεφουροξίμη
Κεφαλή Τράχηλος Διάνοιξη βλεννογόνου στοματοφάρυγγα	<i>S. aureus</i> ⁸ <i>Streptococci</i> Αναερόβια στοματικής Κοιλότητας Gram(-)	Κεφουροξίμη+μετρο ⁴ Κλυνταμυκίνη+γενταμυκίνη

Συντομογραφίες: 1. Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη, 2. Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό, 3. Πιπερακιλίνη/Ταζομπακτάμη 4. Μετρονιδαζόλη 5. *Hemophilus Influenzae*, 6. *Bacteroides fragilis* 7. *Bacteroides melaninogenicus* 8. *Staphylococcus aureus*, 9. *Staphylococcus coagulase negative*.

ρίων και υπάρχουν λίγα δεδομένα, σχετικά με την αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιβιοτικών στη χημειοπροφύλαξη.

Ένα νέο αντιβιοτικό, η ερταπενέμη έχει εγκριθεί από τον Αμερικάνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χημειοπροφύλαξη την τελευταία δεκαετία⁴³.

Σε μια μελέτη η ερταπενέμη βρέθηκε υπέρτερη της κεφοτετάνης στην πρόληψη της ΛΧΠ σε εγχειρήσεις του παχέος εντέρου. Η διαφορά ήταν σημαντική 18% στην ομάδα που έλαβε ερταπενέμη έναντι 31% στην ομάδα που έλαβε κεφοτετάνη.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή των αρχών της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης που αφορούν στην επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών, το χρόνο και τη διάρκεια χορήγησης τους, συμβάλλει στη μείωση των λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου, ενώ παράλληλα έχει τη μικρότερη δυνατή επίπτωση στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής.

ABSTRACT

Harlaftis NN, Karamanlis ET. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Hell Iatr 2009, 75: 283-291.

Surgical site infection (SSI) is a major contributor to patient mortality, morbidity and health cost. SSI can be significantly reduced by appropriate administration of prophylactic antibiotics. Multiple studies have confirmed and emphasized the importance of antibiotic prophylaxis. Perioperative surgical prophylaxis is recommended for operative procedures that have a high rate of postoperative SSI, when foreign materials are implanted and when the wound infection rate is low, but the development of a SSI, results in disastrous complications. Prophylactic antimicrobial agents should be administered in-

travenously not more than 60 minutes before surgery. The fundamental characteristics of a prophylactic agent are: 1) Effective 2) Safe and inexpensive 3) Bactericidal for probable intraoperative contaminating pathogens 4) Present at therapeutic levels in both serum and tissue throughout the operation. There is no benefit in continuing prophylaxis after the first 24 hours, with the exception of cardiac surgery in which it is useful to continue the antibiotic prophylaxis for 48 hours. Prolonged prophylaxis should be discouraged because of the possibility of added antimicrobial toxicity, selection of resistant organisms and unnecessary expense. The antimicrobial regimens for various procedures are included in published guidelines from appropriate infection control organizations.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. *Am J Infect Control* 1999, 27(2): 97-132.
2. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, et al. The impact of surgical - site infection in the 1990s: Attributable mortality, excess length of hospitalization and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999, 20: 725-30.
3. Hedrick TL, Smith PW, Gazoni LM, Sawyer RG. The appropriate use of antibiotics in surgery: A review of surgical infections. *Curr Probl Surg* 2007, 44: 635-75.
4. Fennessy BG, O' Sullivan MJ, Fulton G J, Kirwan WO, Redmont HP. Prospective study of perioperative antimicrobial therapy in general surgery. *Surg Infections* 2006, 7(4): 355-61.
5. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery. Baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg* 2005, 140(2): 174-82.

6. Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defense resections of the skin to primary lodgement of bacteria. *Br Exper Pathol* 1957, 38: 79-96.
7. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961, 50: 161-8.
8. Bernard HR, Cole WR. The prophylaxis of surgical infection: The effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery* 1964, 56: 151-7.
9. Polk HC, Lopez-Mayor JF. Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969, 66: 97-103.
10. Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, Geheber CE, Dawkins EJ. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. *Ann Surg* 1976, 184: 443-52.
11. Classen DC, Evans RS, Pestonik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical - wound infection. *N Engl J Med* 1992, 326: 281-6.
12. Silver A, Eichorn A, Kral J, et al. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. The Antibiotic Prophylaxis Study Group. *Am J Surg* 1996, 171: 548-52.
13. Whitman G, Cowell V, Parris K, et al. Prophylactic antibiotic use: hardwiring of physician behavior not education, leads to compliance. *J Am Coll Surg* 2008, 207: 88-94.
14. Howard JM, Barker WF, Culbertson WR, et al. Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation on the operative room and the various other factors. *Ann Surg* 1964, 160(Suppl): 1-192.
15. Ομάδα εργασίας για τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των χειρουργικών λοιμώξεων Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Συντονιστής Σ. Στεργιόπουλος 2007, 16: 258-77.
16. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985, 121: 206-15.
17. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class operating procedure and patient risk index. *Am J Med* 1991, 91: 152-7.
18. Kirby JP, Mazuski JE. Prevention of surgical site infection. *Surg Clin N Am* 2009, 89: 365-9.
19. Bratzler DW, Houck PM. Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for Surgery. An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004, 38: 1706-15.
20. Fry D. The surgical infection prevention project: Process outcomes and future impact. *Surg Infections* 2006, 7 (Suppl 3): S17-26.
21. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999, 56: 1839-88.
22. Mc Donald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Simple versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: A systematic review. *Aust N Z J Surg* 1998, 68: 388-96.
23. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis *Am Surg* 1997, 63: 59-62.
24. Hasselgren P.O, Ivarsson L, Risberg B, Seeman T. Effects of prophylactic antibiotics in vascular surgery: A prospective, randomized double-blind study. *Ann Surg* 1984, 200: 86-92.
25. Wymenga AB, Hekster YA, Theeuwes A, et al. Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Clin Pharmacol Ther* 1991, 50: 215-20.
26. Benson WL, Brown RL, Schmidt PM. Comparison of short and long courses of ampicillin for vaginal hysterectomy. *J Reprod Med* 1985, 30: 874-8.
27. Barie PS, Eachempati SR. Surgical site infections. *Surg Clin North Am* 2005, 85: 1115-35.
28. Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S. Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000, 18: 440-6.
29. Nichols RN, Condon RE, Barie PS. Antibiotic prophylaxis in surgery-2005 and beyond. Roundtable discussion. *Surg Infections* 2005, 6: 349-61.
30. Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Proc* 2000, 75: 98-109.
31. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 123: 326-32.
32. Anonymous. Antimicrobial Prophylaxis for surgery. Treatment guidelines from the Medical Letter 2004, 2: 27-32.
33. Dellinger FP, Gross PA, Barret TL, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994, 18: 422-7.
34. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990, 322: 153-60.
35. Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J Antimicrob Chemother* 1993, 31: 43-8.
36. Cunningham M, Bunn F, Handsoomb K. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, (2): CD 005360.
37. Lazorthes F, Chiotasso P, Massip P, Materre JP, Sarkissian M. Local antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair. *Surg Gynecol Obstet* 1992, 175: 569-70.
38. Celdran A, Frieyro O, de la Pinta JC, et al. The role of antibiotic prophylaxis on wound infection after mesh hernia repair under local anesthesia on an ambulatory basis. *Hernia* 2004, 8: 20-2.
39. Aufenacker TJ, Koelemay MJ, Gouma DJ, Simons MP. Systematic review and meta-analysis of the effective-

- ness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br J Surg* 2005, 93: 5-10.
40. *Perez AR, Roxas MF, Hilvano SS.* A randomized double blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of antibiotic prophylaxis for tension-free mesh hernioraphy. *J Am Coll Surg* 2005, 200: 393-7.
41. *Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR.* The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. part I : duration. *Ann Thorac Surg* 2006, 81: 397-404.
42. *Lewis RT.* Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: A randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg* 2002, 45: 173-80.
43. *Springer R.* The surgical care improvement project-focusing on infection control *Plast Surg Nurs* 2007, 27: 163-7.
44. *Itani KM, Wilson SE, Award SS, et al.* Ertapenem versus Cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med* 2006, 355: 2640-51.
45. *Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA.* Antibiotic prophylaxis to prevent surgical infections. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2008: 168-70.

Αλληλογραφία:

N. Χαλαύτης
Ανθέων 31
546 45 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

N. Harlaftis
Antheon 31
546 45 Thessaloniki
Greece

Συγκριτική αξιολόγηση μεθόδων πρώιμης διάγνωσης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας*

Μ. Παπαϊωάννου, Δ. Σπυράτος, Δ. Χλωρός, Α. Τσιότσιος, Μ. Χάιδις, Β. Τσαγκαράκη, Κ. Σταυρινός, Λ. Σικλετίδης

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Δεν υπάρχουν καθιερωμένες μέθοδοι για την πρώτη διαλογή ασθενών με πιθανή ΧΑΠ στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ). Σκοπός ήταν η σύγκριση διαφορετικών μεθόδων αρχικής διαλογής. Εικοσιπέντε ιατροί της ΠΦΥ υπέβαλαν τους πρώτους 50 ασθενείς που προσήλθαν στα ιατρεία τους σε έλεγχο με το ειδικό ερωτηματολόγιο IPAG για τη διάγνωση της ΧΑΠ στην ΠΦΥ και σε σπιρομέτρηση με το σπιρόμετρο χειρός Ρίκο-6. Αποκλείστηκαν όσοι είχαν διαγνωσμένη ΧΑΠ ή άσθμα ή λάμβαναν βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Τα ευρήματα συγκρίθηκαν με εκείνα σπιρομέτρησης, μετά βρογχοδιαστολή, με ξηρό σπιρόμετρο Vitalograph. Εξετάστηκαν 1.250 άτομα και αξιολογήθηκαν 1.078 (462 άνδρες, 616 γυναίκες, μέσης ηλικίας 65,2). Καπνιστές ήταν οι 522 (48,4%) με ιστο-

ρικό 38±29 πακέτα-έτη. Με το ξηρό σπιρόμετρο διαγνώστηκε ΧΑΠ σε 111 (10,3%) άτομα (40: σταδίου I, 53: II, 16: III και 2: IV) 81% των οποίων ήταν καπνιστές (55±35 πακέτα-έτη). Η ευαισθησία και η ειδικότητα του ερωτηματολογίου IPAG ήταν 91% και 49%, του σπιρομέτρου χειρός 80% και 95% και του συνδυασμού τους 72% και 97% αντίστοιχα. Η αρνητική προγνωστική αξία του ερωτηματολογίου στους καπνιστές ήταν 97% ενώ η θετική προγνωστική αξία του συνδυασμού ερωτηματολογίου και σπιρομέτρου χειρός ήταν 82%. Το ερωτηματολόγιο IPAG και το σπιρόμετρο χειρός Ρίκο-6 μπορεί να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά μεταξύ τους για την επιτυχή αρχική διαλογή ασθενών με πιθανή ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. *Ελλην Ιατρ 2009, 75: 292-297.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς πρόκειται για μία από τις βασικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Με βάση τρέχοντα επιδημιολογικά στοιχεία, η ΧΑΠ αποτελεί την τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου, ενώ υπολογίζεται ότι τις επόμενες δεκαετίες θα αυξηθεί τόσο ο επιπολασμός όσο και η θνησιμότητα που αποδίδεται στη νόσο¹. Το άμεσο αλλά και

το έμμεσο οικονομικό κόστος της ΧΑΠ για το ασφαλιστικό σύστημα και την κοινωνία γενικότερα είναι ιδιαίτερα υψηλό^{2,3}.

Η διάγνωση της ΧΑΠ πιθανολογείται με βάση την κλινική εικόνα (ηλικία, καπνισματικό ιστορικό, δύσπνοια κοπώσεως, παραγωγικός βήχας, απόχρεμψη) και επιβεβαιώνεται με τη σπιρομέτρηση^{1,4}. Η προοδευτική φύση της νόσου έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να αναζητούν ιατρική βοήθεια όταν έχει ήδη επηρεαστεί σημαντικά η ανα-

* Η μελέτη ενισχύθηκε από την εταιρεία Boehringer Ingelheim Hellas.

πνευμονική τους λειτουργία⁴, ενώ εκείνοι με επιβεβαιωμένη ΧΑΠ υποεκτιμούν την επίδρασή της στην καθημερινότητά τους⁵. Το ποσοστό υποδιάγνωσης της νόσου φαίνεται να ξεπερνά το 50% τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ^{6,7}.

Αυξανόμενο ενδιαφέρον φαίνεται να υπάρχει την τελευταία δεκαετία για την πρόωπη διάγνωση της ΧΑΠ σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας καθώς οι γενικοί γιατροί – και όχι οι πνευμονολόγοι – είναι εκείνοι που αντιμετωπίζουν αρχικά τους ασθενείς με αναπνευστικά συμπτώματα^{8,9}. Μολονότι η γενίκευση της χρήσης της σπιρομέτρησης από γενικούς-οικογενειακούς ιατρούς, παθολόγους^{10,11} καθώς και από εκπαιδευμένο παρτιάτρικό προσωπικό¹² σίγουρα θεωρείται κρίσιμης σημασίας, εντούτοις πρόσφατες μελέτες είχαν πενιχρά αποτελέσματα^{13,14}. Επίσης, διερευνάται η αξία της χρήσης ειδικά σχεδιασμένων και πιστοποιημένων ερωτηματολογίων για την αρχική διάγνωση ασθενών με αυξημένη πιθανότητα Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας¹⁵.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο έλεγχος της εγκυρότητας της διάγνωσης της ΧΑΠ με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένου ερωτηματολογίου της IPAG (International Primary Care Airways Guidelines) και σπιρομέτρου χειρός (Piko-6) σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Διερευνήθηκαν η ευαισθησία και η ειδικότητα κάθε μεθόδου καθώς και του συνδυασμού τους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Συμμετείχαν είκοσι πέντε (25) ιατροί της πρωτοβάθμιας περίθαλψης των νομών Πέλλας και Κιλκίς. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν οι πρώτοι πενήντα (50) ασθενείς, άνω των 40 ετών που επισκέφθηκαν κάθε γιατρό. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: α) τεκμηριωμένη ιατρικά και καταγεγραμμένη στο βιβλιάριο υγείας διάγνωση αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (πχ. άσθμα, ΧΑΠ, βρογχεκτασίες), β) ιστορικό άλλου πνευμονικού νοσήματος (πχ. φυματίωση, διάμεσες πνευμονοπάθειες, καρκίνος πνεύμονα) ή χειρουργική επέμβαση αναπνευστικού, γ) συμπτώματα ενδεικτικά μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου (πχ. ασταθής στηθάγχη, επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμική αρτηριακή υπέρταση) ή οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού και δ) όσοι δε μπόρεσαν να συνεργαστούν για τη διερεύνηση τεχνικά αποδεκτής σπιρομέτρησης.

Όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν το προτυποποιημένο ερωτηματολόγιο της IPAG με τη βοήθεια του γενικού γιατρού που είχε εκπαιδευτεί στη χρήση του (παράρτημα Α). Εκείνοι που συγκέντρωσαν συνολικά τουλάχιστον 17 βαθμούς θεωρήθηκε ότι πιθανότατα πάσχουν από ΧΑΠ. Ως καπνιστές θεωρήθηκαν τόσο οι νυν όσο και οι πρώην, ενώ υπολογίστηκε και η κατανάλωση τσιγάρων (πακέτα – έτη = ημερήσιος αριθμός τσιγάρων Χ έτη καπνίσματος/20).

Στη συνέχεια όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση με ειδικό σπιρομέτρο χειρός (Piko-6) από τους γενικούς γιατρούς της μελέτης, οι οποίοι είχαν εξασκηθεί στη σωστή χρήση του. Το σπιρομέτρο αυτό έχει τη δυνατότητα καταγραφής του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) καθώς και του λόγου FEV₁ προς τον FVC₆, δηλ. τον βίαια εκπνεόμενο όγκο σε 6 δευτερόλεπτα εκπνοής (FEV₁/FVC₆). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν προ και 30 λεπτά μετά τη χορήγηση 400 μg σαλβουταμόλης με συσκευή MDI. Οι ασθενείς με FEV₁/FVC₆ <0,7 μετά τη χορήγηση βρογχοδιαστολής θεωρήθηκαν ως πάσχοντες από ΧΑΠ.

Στη συνέχεια, κλιμάκιο τριών πνευμονολόγων επισκέφθηκε τα κατά τόπους γενικά ιατρεία και εξέτασε το σύνολο των ασθενών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση του αναπνευστικού καθώς και σε σπιρομέτρηση με Vitalograph Ltd, Buckingham, England, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Θώρακος (American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria)¹⁶. Χρησιμοποιήθηκαν οι προβλεπόμενες τιμές της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας¹⁷. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν προ και 30 λεπτά μετά τη χορήγηση 400 μg σαλβουταμόλης με συσκευή MDI. Οι ασθενείς με καταγραφή FEV₁/FVC <0,7 μετά τη χορήγηση της βρογχοδιαστολής διαγνώστηκαν ως πάσχοντες από ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ κατηγοριοποιήθηκαν σε στάδια κατά GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease) με βάση τον FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή (στάδιο I: >80% προβλεπόμενου, II: 50-80%, III: 30-50% και IV: <30%).

Μελετήθηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα του ερωτηματολογίου IPAG, του σπιρομέτρου χειρός Piko-6 καθώς και του συνδυασμού τους που πραγματοποιήθηκαν από τους γενικούς γιατρούς σε σχέση με τη σπιρομέτρηση όπως αυτή διερευνήθηκε και ερμηνεύτηκε από ειδικούς πνευμονολόγους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εξετάστηκαν συνολικά 1.250 ασθενείς (50 ασθενείς Χ 25 γενικούς ιατρούς). Εκατόν εβδομήντα δύο ασθενείς δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τελικά, αναλύθηκαν τα δεδομένα 1.078 ασθενών, μέσης ηλικίας 65,3±11,4 ετών. Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1. Το 48,8% των ασθενών ήταν καπνιστές, με μέση ηλικία 62,7±12,5 έτη. Η κατανομή φύλων μεταξύ των καπνιστών ήταν: 360 (77,9%) άνδρες και 162 γυναίκες.

Διαπιστώθηκε ότι 111 (10,3%) ασθενείς έπασχαν από ΧΑΠ. Στην υποομάδα των καπνιστών η συχνότητα της ΧΑΠ ήταν 17,2% (90/522). Οι πάσχοντες από τη νόσο ήταν γηραιότεροι συγκριτικά με τους υπόλοιπους (71,1±8,7 έναντι 64,6±11,5 p<0,001), με παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος (28,8±5 έναντι 29,3±4,6 p=0,228) και μεγαλύτερη κατανάλωση τσιγάρων. Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα, οι καπνισματικές συνήθειες και οι παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας φαίνονται

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα και καπνισματικές συνήθειες του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (N=1.078)

Ηλικία (έτη)	65,3±11,4
Άνδρες / Γυναίκες	616 (57,1%) / 462 (42,9%)
Βάρος (kg)	79,3±14,1
Ύψος (cm)	164,6±9
Δείκτης μάζας σώματος (Βάρος/ύψος ²)	29,3±4,6
Καπνιστές	522 (48,4%)
Πακέτα – έτη (καπνιστές)	38±29,8

Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση

στον πίνακα 1. Οι 82 από τους 90 καπνιστές με ΧΑΠ ήταν άνδρες, ενώ από τους μη καπνιστές μόνον οι 12 από τους 21.

Κατά την κατάταξη των ασθενών με ΧΑΠ κατά GOLD διαπιστώθηκε ότι: 40 (36%) ασθενείς έπασχαν από ήπια νόσο (στάδιο I), 53 (48%) από μέτρια (στάδιο II), 16 (14%) από σοβαρή (στάδιο III) και 2 (2%) από πολύ σοβαρή (στάδιο IV). Οι μετρήσεις με το Piko-6 στην υποομάδα των ασθενών με ΧΑΠ ήταν: FEV₆: 2,82 ±0,88 L, FEV₁: 1,82 ±0,64 L, FEV₁/FVC₆: 0,64±0,07 και ήταν παρόμοιες με τις αντίστοιχες τιμές της σπιρομέτρησης (Πίν. 2).

Βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο της IPAG ενδεικτική χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (≥17 βαθμούς) συγκέντρωσαν 594 (55,1%) ασθενείς. Από τους ασθενείς που αποδείχθηκε ότι έπασχαν από τη νόσο οι 101/111 είχαν θετικό ερωτηματολόγιο. Με βάση τις μετρήσεις του σπιρομέτρου χειρός (Piko-6) μετά βρογχοδιαστολή διαπιστώθηκε ότι 139 (12,9%) ασθενείς παρουσίαζαν ενδείξεις ΧΑΠ. Σε 89 από αυτούς τέθηκε τελικά η διάγνωση της νόσου. Ενδείξεις ΧΑΠ και με τις δύο παραπάνω μεθόδους διαλογής παρουσίαζαν 112 (10,4%) ασθενείς, σε 80 από τους οποίους διαγνώστηκε τελικά η νόσος.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται η ευαισθησία, η ειδικότητα, η αρνητική και η θετική προγνωστική αξία του ερωτηματολογίου IPAG, του Piko-6 και του συνδυασμού τους στο σύνολο των ασθενών της μελέτης καθώς και στην υποομάδα των καπνι-

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά δεδομένα, καπνισματικές συνήθειες και παράμετροι σπιρομέτρησης των ασθενών με ΧΑΠ (N=111)

Ηλικία (έτη)	71,1±8,7
Άνδρες / Γυναίκες	94 (84,7%) / 17 (15,3%)
Βάρος (kg)	82,2±15,2
Ύψος (cm)	170±7,8
Δείκτης μάζας σώματος (Βάρος/ύψος ²)	28,8±5
Καπνιστές	90 (81,1%)
Πακέτα – έτη (καπνιστές)	54,7±35,3
FVC (L)	2,87±0,86
FEV ₁ (L/sec)	1,89±0,64
FEV ₁ % προβλεπόμενου	72±21,5
FEV ₁ / FVC	0,65±0,06

Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση.

στών. Παρατηρούμε ότι η χρήση του ερωτηματολογίου IPAG είναι συμπληρωματική του Piko-6 στην αρχική διαλογή ασθενών με πιθανή ΧΑΠ σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Επομένως, ένας καπνιστής της μελέτης παρουσίαζε μόλις 3% πιθανότητα να πάσχει από ΧΑΠ αν είχε αρνητικό ερωτηματολόγιο (αρνητική προγνωστική αξία 97%) ενώ η πιθανότητα να πάσχει από τη νόσο (δηλ. η θετική προγνωστική αξία) ήταν 82% εφόσον είχε θετικές και τις δύο δοκιμασίες.

Αναλύοντας τις απαντήσεις που δόθηκαν στις τρεις πρώτες ερωτήσεις του ερωτηματολογίου - η υψηλότερη βαθμίδα των οποίων δίνει βαθμολογίες 10, 7, και 5 αντίστοιχα (παράρτημα Α) - διαπιστώσαμε ότι το 61,3% του πληθυσμού που συγκέντρωσε συνολικά ≥17 βαθμούς έλαβε 10 βαθμούς στην πρώτη ερώτηση. Τα ποσοστά για τις δύο επόμενες ερωτήσεις ήταν 24,4% (7 βαθμοί) και 24,7% (5 βαθμοί). Πιθανολογούμε ότι η αναπροσαρμογή της βαθμολογίας στην πρώτη ερώτηση ίσως αυξήσει την ειδικότητα του ερωτηματολογίου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χρήση απλών διαγνωστικών εργαλείων για την αρχική

Πίνακας 3. Ευαισθησία, ειδικότητα θετική και αρνητική προγνωστική αξία των δύο μεθόδων διαλογής και του συνδυασμού τους στο σύνολο των ασθενών (N=1.078) και στους καπνιστές (N=522)

	Ερωτηματολόγιο IPAG		Piko-6		Συνδυασμός	
	Σύνολο	Καπνιστές	Σύνολο	Καπνιστές	Σύνολο	Καπνιστές
Ευαισθησία	91%	93%	80%	80%	72%	74%
Ειδικότητα	49%	39%	95%	94%	97%	97%
Αρνητική προγνωστική αξία	98%	97%	98%	96%	97%	95%
Θετική προγνωστική αξία	17%	24%	64%	75%	71%	82%

διαλογή ασθενών με πιθανή ΧΑΠ σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας είναι αρκετά αξιόπιστη. Ειδικότερα, η χρήση του ερωτηματολογίου είχε μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία και βοήθησε στην επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε σπιρομέτρηση. Ενώ η χρήση του σπιρομέτρου χειρός (Piko-6) σε συνδυασμό με το ερωτηματολόγιο είχε σημαντική θετική προγνωστική αξία και οδήγησε στη διάγνωση ΧΑΠ σε μεγάλο αριθμό των ασθενών.

Η σχέση κόστους-αποτελέσματος της γενίκευσης της χρήσης της σπιρομέτρησης στην πρωτοβάθμια περίθαλψη για την πρόωμη διάγνωση της ΧΑΠ παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα⁸. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν όφελος από την πρόωμη θεραπευτική αντιμετώπιση ασυμπτωματικών ασθενών με ΧΑΠ¹ ενώ η χρήση της σπιρομέτρησης ως μέσου κινητοποίησης φαίνεται να αυξάνει ελάχιστα τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος¹⁸. Για τους παραπάνω λόγους κρίνεται απαραίτητη η σπιρομέτρηση για την πρωτοβάθμια περίθαλψη στη διάγνωση συμπτωματικών (πχ. δύσπνοια, βήχας) ασθενών με ΧΑΠ, στο διαχωρισμό τους από άλλα νοσήματα με παρόμοια κλινική εικόνα (πχ. άσθμα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού) και στη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών^{19,20}. Στην Ολλανδία υπολογίζεται ότι ο μέσος γενικός γιατρός αντιμετωπίζει ετησίως 50-70 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη δύσπνοια, από αυτές μόνο 8 νέες περιπτώσεις άσθματος και 7 με ΧΑΠ, ενώ στο ίδιο χρονικό διάστημα παρακολουθεί 50 ασθενείς με διαγνωσμένο άσθμα και 60 με ΧΑΠ⁸.

Η υποδιάγνωση της ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια περίθαλψη αποτελεί το σημαντικότερο πρόβλημα στην έγκαιρη και ορθή αντιμετώπιση της νόσου και συχνά οφείλεται στην περιορισμένη χρήση της σπιρομέτρησης. Σε επιδημιολογική έρευνα περισσότερων από 1,5 εκ. ασφαλισμένων διαπιστώθηκε ότι μεταξύ 5.039 ατόμων με πρόσφατη διάγνωση ΧΑΠ μόλις το 32% αυτών είχε υποβληθεί σε σπιρομέτρηση²¹. Πρόσφατη μελέτη από την Πολωνία¹¹, μεταξύ 1.960 ατόμων >40 ετών, διαπίστωσε ότι το 9,3% των συμμετασχόντων έπασχε από ΧΑΠ (στάδιο I: 30,6%, στάδιο II: 51,4%) από τους οποίους μόνο στο 18,6% είχε τεθεί στο παρελθόν η διάγνωση της νόσου. Σε πολυκεντρική μελέτη στην Ισπανία²², σε δείγμα 4.035 ατόμων γενικού πληθυσμού (40-69 ετών) διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν 9,1%. Δεν υπήρχε προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ στο 78,2% των περιπτώσεων

ενώ σχεδόν οι μισοί ασθενείς με σοβαρή νόσο δε λάμβαναν καμία ειδική αγωγή.

Σε μελέτη που είχε διεξαχθεί σε 3.158 άτομα ηλικίας 35-70 ετών που δε λάμβαναν βρογχοδιασταλτικά και περιλάμβανε 20 γενικούς γιατρούς στο Βέλγιο¹⁰ διαπιστώθηκε ότι το 7,4% παρουσίαζαν αδιάγνωστη αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Στη δική μας μελέτη, η οποία περιέλαβε και άτομα >70 ετών, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 10,3%. Στην ίδια μελέτη τα ποσοστά ήπιας και μέτριας αποφρακτικής διαταραχής ήταν 39 και 51% αντίστοιχα ενώ στη δική μας μελέτη διαπιστώσαμε 36% ήπια και 48% μέτρια ΧΑΠ.

Σημαντική επίσης θεωρείται και η προγνωστική αξία της σπιρομέτρησης. Οι Albers M και συν.²³ σε πρόσφατη διαχρονική μελέτη 5 ετών μεταξύ 464 ατόμων χωρίς διάγνωση ΧΑΠ διαπίστωσαν ότι το ποσοστό αποφρακτικής διαταραχής αυξήθηκε από 7,5 σε 24,8% ενώ η παρουσία ήπιων αναπνευστικών συμπτωμάτων και αναπνευστικής λειτουργίας κάτω από τα φυσιολογικά όρια σχετίστηκαν με την ανάπτυξη ήπιας ή μέτριας ΧΑΠ.

Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει το πρόβλημα της μειωμένης διαθεσιμότητας, της μη τήρησης των κριτηρίων ορθής εκτέλεσης καθώς και τη λανθασμένη ερμηνεία των αποτελεσμάτων της σπιρομέτρησης από τους γενικούς γιατρούς. Οι μη αποδεκτές προσπάθειες οφείλονται κυρίως στον ανεπαρκή χρόνο εκπνευστικής προσπάθειας με αποτέλεσμα ψευδώς ελαττωμένη FVC και αύξηση του πηλίκου FEV₁/FVC²⁴. Σε συγκριτική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο²⁵ φάνηκε ότι οι γενικοί γιατροί αισθάνονταν αρκετά πιο σίγουροι στη διάγνωση της ΧΑΠ και στην ερμηνεία της σπιρομέτρησης το 2005 σε σχέση με το 2001. Εντούτοις αυτή τους η αυτοπεποίθηση δε συμβάδιζε με τη διαχείριση που πρότειναν σε υποθετικά σενάρια ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη στην Αυστραλία¹² διαπιστώθηκε ότι γενικά ιατροί που στελεχώθηκαν με εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια συγκριτικά με τα υπόλοιπα πέτυχαν να υποβάλουν σε σπιρομέτρηση το 59% των καπνιστών >35 ετών (76% τεχνικά αποδεκτές) έναντι 8% (44% αποδεκτών) σε διάστημα 6 μηνών.

Η χρήση ειδικά σχεδιασμένων ερωτηματολογίων αποτελεί μία συνήθη μέθοδο εντοπισμού ασθενών με υψηλή πιθανότητα για ΧΑΠ. Η δημιουργία του ερωτηματολογίου IPAG βασίστηκε σε 52 ερωτήσεις και μελέτη 818 πρώην και νυν καπνιστών, ηλικίας ≥40 ετών, χωρίς προηγούμενη διάγνωση αναπνευστικής νόσου και διαπίστωσε ευαι-

σθησία 80,4% και ειδικότητα 72% για τις 8 ερωτήσεις με την υψηλότερη διακριτική ικανότητα¹⁵. Στη δική μας μελέτη η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 93 και 39% αντίστοιχα στην ομάδα των καπνιστών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δύο μελέτες διέφεραν στη μέση ηλικία ($58,2 \pm 11,2$ έναντι $62,7 \pm 12,5$) και τη βαρύτητα του καπνισματικού ιστορικού ($25,6 \pm 24,3$ έναντι $38 \pm 29,8$ πακέτα-έτη). Τέλος, η χρήση του σπιρομέτρου χειρός Piko-6 φαίνεται ότι βελτιώνει τη συχνότητα ανίχνευσης της μη διαγνωσμένης αποφρακτικής αναπνευστικής διαταραχής στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης²⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ποσοστό υποδιάγνωσης της ΧΑΠ είναι αρκετά σημαντικό και αυξάνεται ακόμη περισσότερο στην υποομάδα των καπνιστών. Το ερωτηματολόγιο IPAG και το σπιρόμετρο χειρός Piko-6 μπορεί να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά μεταξύ τους για την επιτυχή αρχική διαλογή ασθενών με πιθανότητα ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.

ABSTRACT

Papaioannou M, Spyrtatos D, Chloros D, Tsiotsios A, Haidich A-B, Tsangaraki V, Stavrinou K, Sichletidis L. Comparison of different methods for COPD diagnosis in primary care setting. Hell Iatr 2009, 75: 292-297.

There are no simple established methods for the diagnosis of patients with possible COPD in primary care setting. The aim of our study was the comparison of different methods for COPD diagnosis in primary care. The first fifty patients in twenty-five general practice offices filled-in the special IPAG questionnaire for COPD diagnosis and underwent spirometry with the hand-held Piko-6 spirometer. Patients with known COPD, asthma or under treatment with bronchodilators were excluded. The results were compared with official spirometry parameters (Vitalograph dry spirometer) after bronchodilation. Data from 1,078 out of 1,250 examined patients (462 males, 616 females with a mean age of 65.2 years) were analyzed. The percentage of smokers was 48.4% with 38 ± 29 pack-years of smoking history. COPD was diagnosed in 111 (10.3%) patients (40 in stage I, 53 in II, 16 in III and 2 in IV stage) 81% of whom were smokers with a smoking history of 55 ± 35 pack-years. The sensitivity and specificity for COPD diagnosis were 91% and 49% respectively for the IPAG questionnaire, 80% and 95% for Piko-6 spirometer

and, finally, 72% and 97% for their combination. The negative predictive value of the questionnaire among smokers was 97%, whereas the positive predictive value of the questionnaire/Piko-6 spirometer combination was 82%. The IPAG questionnaire and the hand-held Piko-6 spirometer can be used complementary to increase the possibility of accurate diagnosis of COPD in primary care setting.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guidelines of the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2008). www.goldcopd.org
2. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huuddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
3. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. Chest 2000, 117: 5S-9S.
4. Freeman D, Price D. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: primary care and palliative care. BMJ 2006, 333: 188-90.
5. Rennard S, Decramer M, Carverley PMA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of confronting COPD international survey. Eur Respir J 2002, 20: 799-805.
6. Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective. Chest 2000, 117: 29S-32S.
7. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002, 51: 1-16.
8. Derom E, van Weel C, Liistro G, et al. Primary care spirometry. Eur Respir J 2008, 31: 197-203.
9. van Weel C. Underdiagnosis of asthma and COPD: is the general practitioner to blame? Monaldi Arch Chest Dis 2002, 57: 65-8.
10. Buffels J, Degryse J, Heyrman, et al. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice. The DIDASCO study. Chest 2004, 125: 1394-9.
11. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. Thorax 2008, 63: 402-7.
12. Walters JA, Hansen EC, Johns DP, et al. A mixed methods study to compare models of spirometry delivery in primary care for patients at risk of COPD. Thorax 2008, 63: 408-14.
13. Luardi M, De Benedetto F, Paggiaro P, et al. A randomized controlled trial on office spirometry in asthma and COPD in standard general practice. Chest 2006, 129: 844-52.
14. Miravittles M, de la Rosa C, Naberan K, et al. Use of spirometry and patterns of prescribing in COPD in primary care. Respir Med 2007, 101: 1753-60.
15. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. Respiration 2006, 73: 285-95.

16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005, 26: 319-38.
17. Quanjer PH, Tammelinh GL, Cotes JE, Pedersen DF, Pezzlin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party, Standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal, Official statement of the European Respiratory Society, Eur Respir J 1993,6 (suppl: 16): 5-40.
18. Wilt TJ, Niewoehner D, Kane RL, et al. Spirometry as a motivational tool to improve smoking cessation rates: a systemic review of the literature. Nicotine Tob Res 2007, 9: 21-32.
19. Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, et al. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD. Eur Respir J 2006, 28: 945-52.
20. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. J Fam Pract 2002, 51: 31-6.
21. Han MK, Kim MG, Mardon R, et al. Spirometry utilization for COPD. How do we measure up? Chest 2007, 132: 403-9.
22. Sobradillo Pena V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Chest 2000, 118: 981-9.
23. Albers M, Schermer T, Heijdra Y, et al. Predictive value of lung function below the normal range and respiratory symptoms for progression of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2008, 63: 201-7.
24. Schermer T, Eaton T, Pauwels R, et al. Spirometry in primary care: is it good enough to face demands like World COPD day? Eur Respir J 2003, 22: 725-7.
25. Halpin DM, O' Reilly JF, Connellan S, et al. Confidence and understanding among general practitioners and practice nurses in the UK about diagnosis and management of COPD. Respir Med 2007, 101: 2378-85.
26. Kaufmann M, Hartl S, Geyer K, Breyer MK, Burghuber OC. Measuring FEV6 for detecting early airway obstruction in the primary care setting. Respiration 2009, 78: 161-7.

Αλληλογραφία:

Λ. Σιχλετίδης
ΓΠΝ «Γ Παπανικολάου»
570 10 Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sichleitdis
Gen. Hospital «G. Papanikolaou»
570 10 Exochi, Thessalonikil
Greece

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ΕΡΩΤΗΣΗ	ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΒΑΘΜΟΙ
1. Ποια είναι η ηλικία σας,	40-49 ετών	0
	50-59 ετών	4
	60-69 ετών	8
	70 ετών και άνω	10
2. Πόσα τσιγάρα καπνίζετε την ημέρα (εάν είστε πρώην καπνιστής/στρια πόσα καπνίζατε την ημέρα) Πόσα χρόνια καπνίζετε (ή καπνίζατε),	0-14 πακέτα-έτη	0
	15-24 πακέτα-έτη	2
	25-49 πακέτα-έτη	3
	50 και άνω πακέτα-έτη	7
3. Πόσα κιλά είστε, Τι ύψος έχετε, BMI: B/h ²	BMI < 25,4	5
	BMI 25,4-29,7	1
	BMI > 29,7	0
4. Επηρεάζει ο καιρός το βήχα σας,	Ναι	3
	Όχι	0
	Δε βήχω	0
5. Έχετε παραγωγικό βήχα (πτύελα/φλέγματα) όταν δεν είστε κρυωμένος/η,	Ναι	3
	Όχι	0
6. Έχετε παραγωγικό βήχα (πτύελα/φλέγματα) το πρωί όταν ξυπνάτε,	Ναι	0
	Όχι	3
7. Πόσο συχνά σφυρίζει η αναπνοή σας,	Πότε	0
	Περιστασιακά ή συχνά	4
8. Έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποια αλλεργία,	Ναι	0
	Όχι	3
17 ή περισσότεροι βαθμοί: είναι πιθανή η διάγνωση της ΧΑΠ	Σύνολο	

Συσχέτιση της τερατογόνου δράσης των ρετινοϊκών παραγόντων all-trans και 13-cis retinoic acid με την έκφραση των υποδοχέων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPs) κατά την πρόκληση συγγενών ανωμαλιών των άκρων:

Πειραματική μελέτη σε επίμυες

Α. Χέβια², Π. Φλέγκας¹, Π. Χυτίρογλου², Ε. Νικολούσης¹,
Γ. Καπετάνος³, Ε.-Ν. Εμμανουήλ-Νικολούση¹

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

² Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ,

³ Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

Περίληψη. Οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs) είναι πολυλειτουργικές κυτταροκίνες που συμμετέχουν μεταξύ άλλων και στον σχηματισμό χόνδρου και οστού κατά την εμβρυογένεση. Οι BMP-6 και BMP-7 προάγουν την διαδικασία σκελετογένεσης οδηγώντας τα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα ώστε να διαφοροποιηθούν σε χονδροβλάστες και οστεοβλάστες ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης και την δυναμική της έκφρασης των αρχέγονων κυττάρων-στόχων. Για τη δράση των εν λόγω πρωτεϊνών απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου των αντίστοιχων υποδοχέων με τους οποίους σχηματίζουν ετερομερή σύμπλοκα του τύπου της σερίνης/θρεονίνης κινάσης. Η δράση των BMPs επηρεάζεται από τη χορήγηση, κατά την ενδομήτρια ζωή, ουσιών όπως τα ρετινοϊκά παράγωγα που με την τοξική τους δράση προκαλούν εκτροπή της φυσιολογικής διαφοροποίησης εμβρυϊκών ιστών και οργάνων. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η έκφραση των υποδοχέων των BMP's (BMPRIA και BMPRIIB) κατά την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών των άκρων εμβρύων, υπό την "in vivo" κατά την κύηση επίδραση τερατογόνων παραγόντων. Το υλικό μας αποτέλε-

σαν επτά ομάδες εμβρύων λευκών επίμυων της φυλής Wistar από τις οποίες οι τρεις αποτέλεσαν τις ομάδες ελέγχου. Έγινε θυσία των κυοφορούντων πειραματοζώων, στα οποία χορηγήθηκαν τα δύο ρετινοϊκά παράγωγα την 17^η μέρα της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ελήφθησαν τα έμβρυα. Ομοίως και των πειραματοζώων των ομάδων ελέγχου που ήταν α) ελεύθερα χορήγησης και β) με χορήγηση αραβοσιτελαίου. Οι συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν κατά την μακροσκοπική μελέτη των εμβρύων όσον αφορά στα άκρα είναι οι εξής: Υποπλασία δακτύλων, συνδακτυλίες, ολιγοδακτυλίες, απλασίες τμημάτων των άκρων και φωκομέλειες. Η μελέτη της έκφρασης των BMPRIA και BMPRIIB πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας. Η αξιολόγηση της έκφρασής τους έγινε με βάση τη θετικότητα ή αρνητικότητα της χρώσης. Συγκεκριμένα, οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για τους υποδοχείς των BMPs, BMPRIA και BMPRIIB ήταν: 1) Για τον υποδοχέα BMPRIA α) αρνητική στα έμβρυα μητέρων στις οποίες δε χορηγήθηκε ρετινοϊκός παράγοντας ή χορηγήθηκε μόνον αραβοσιτελαίο (δύο ομάδες ελέγχου) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και, επίσης, β) αρνητική στα έμβρυα μητέρων στις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοϊ-

κοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (δύο ομάδες, all-trans και 13-cis retinoic acid). 2) Για τον υποδοχέα BMPRIIB: α) ήπια έως έντονα θετική στα έμβρυα μητέρων στις οποίες δε χορηγήθηκε ρετινοϊκός παράγοντας ή χορηγήθηκε μόνον αραβοσιτέλαιο (δύο ομάδες ελέγχου) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και β) αρνητική στα έμβρυα μητέ-

ρων στις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοϊκοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (δύο ομάδες, all-trans και 13-cis retinoic acid). Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα οι ρετινοϊκοί παράγοντες φαίνεται να καταστέλλουν την έκφραση των υποδοχέων των BMPs.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 298-307.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs) είναι πολυλειτουργικές κυτταροκίνες οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη του σκελετού κατά την εμβρυογένεση-οργανογένεση όσο και στη διάπλασή του κατά την ενήλικο ζωή¹. Οι BMPs είναι μέλη της υπερ-οικογένειας του μεταρρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF-β). Μέχρι σήμερα, περίπου είκοσι ισομορφές έχουν ταυτοποιηθεί στα θηλαστικά, οι οποίες ανάλογα με τη δομή τους μπορούν να κατανεμηθούν σε υποομάδες.

Ο ρόλος των BMPs κατά την εμβρυογένεση καθώς και κατά την νεαρή και ενήλικο ζωή έχει μελετηθεί εκτεταμένα τα τελευταία χρόνια. Οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών έχουν συμμετοχή σε ποικιλία βιολογικών λειτουργιών. Σε κυτταρικό επίπεδο διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, στην κυτταρική απόπτωση, την επιβίωση και μετανάστευση αυτών καθώς και στην ενεργοποίηση τους σε περιπτώσεις φλεγμονής ή άλλες παθολογικές καταστάσεις. Οι BMPs συμμετέχουν στην ανάπτυξη των χόνδρων και των οστών και προάγουν την διαδικασία διαφοροποίησης διαφορετικών πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες^{1,2}. Η BMP-7 μπορεί να οδηγήσει τα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε χονδροβλάστες και οστεοβλάστες ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης και την δυναμική των αρχέγονων κυττάρων στόχων³, ενώ στις καταβολές των άκρων, η BMP-2 προάγει την ανάπτυξη των πρόδρομων μορφών των χονδροβλαστών και των οστεοβλαστών⁴. Με τον τρόπο αυτό διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην δημιουργία του εμβρυϊκού σκελετού, στην χονδρογένεση, στην οστεογένεση καθώς και στην δημιουργία έκτοπου οστεοειδούς³.

Τα βιολογικά αποτελέσματα της δράσης τους εξαρτώνται από το στάδιο ανάπτυξης του ιστού και το είδος του κυττάρου στο οποίο επιδρούν. Αυτό επιτυγχάνεται με τη σύνδεσή τους με αντίστοιχους υποδοχείς που εντοπίζονται στην επιφάνεια

των κυττάρων στόχων⁵. Οι υποδοχείς αυτοί διακρίνονται στους υποδοχείς τύπου I (BMPRIA, BMPRIIB)⁶ και στους υποδοχείς τύπου II. Κατά την σύνδεση των BMPs με τους αντίστοιχους υποδοχείς σχηματίζονται ετερομερή σύμπλοκα. Υπάρχει εξειδίκευση κατά τη σύνδεση κάθε μίας πρωτεΐνης που συνδέεται με διαφορετική συνάφεια με τον αντίστοιχο κυτταρικό υποδοχέα, ανάλογα και με το είδος του κυττάρου^{7,8}. Η σύνδεση πρωτεΐνης -υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση συγκεκριμένων μελών της οικογένειας των Smad. Συγκεκριμένα οι R-Smad πρωτεΐνες με τη συνέργεια της CO-Smad πρωτεΐνης μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου και ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων στόχων. Με τον τρόπο αυτό, τα μηνύματα φτάνουν στον πυρήνα του κυττάρου. Αποκλεισμός των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών από τους υποδοχείς τους, καταργεί τη φωσφορυλίωση των Smad πρωτεϊνών και αναιρεί τη μετάδοση των μηνυμάτων στον πυρήνα του κυττάρου με αποτέλεσμα τη δημιουργία δυσπλασιών κατά την ανάπτυξη^{9,10}.

Σε ομάδες κνοφορούντων πειραματοζώων στην παρούσα ερευνητική εργασία χορηγήθηκαν τα ρετινοϊκά παράγωγα all-trans και 13-cis retinoic acid. Τα ρετινοϊκά παράγωγα χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία ορισμένων σοβαρών παθήσεων του δέρματος και της στοματικής κοιλότητας¹¹. Πρόσφατα, τα ρετινοϊκά παράγωγα έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας ως χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Το εύρος χρησιμοποίησής τους περιορίζεται από την τερατογόνο δράση τους τόσο σε μικροσκοπικό, όσο και σε μοριακό και βιοχημικό επίπεδο, διότι είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών, όπως απλασίες των άκρων, φωκομέλιες, συνδακτυλίες-ολιγοδακτυλίες, σοβαρότατες κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, εγκεφαλοκήλες, εξόφθαλμο, γναθοπροσωπικές ανωμαλίες, συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος και των άκρων¹²⁻¹⁹. Μελέτες στην ανάπτυξη του εμβρύου υποστηρίζουν τη θεωρία ότι ο ρόλος της τερατογόνου δράσης του

ρετινοϊκού οξέως εξαρτάται από διαφορετικούς υποδοχείς οι οποίοι αντιστοιχούν σε κάθε ρετινοϊκό παράγωγο¹²⁻¹⁴. Η μελέτη της εμφάνισης των συγγενών ανωμαλιών των άκρων υπό την επίδραση των ρετινοϊκών παραγώγων και ο συνδυασμός αυτών με την αντίστοιχη μη έκφραση των υποδοχέων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPRIA και BMPRIB) θα βοηθήσει στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης των ουσιών αυτών (all-trans retinoic acid και 13-cis retinoic acid) κατά την εμβρυογένεση - οργανογένεση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για το πρωτόκολλο της ερευνητικής αυτής εργασίας μελετήθηκαν επτά ομάδες εμβρύων επίμυων της φυλής Wistar. Για κάθε ομάδα 10 ενήλικοι, θηλυκοί, λευκοί επίμυες της φυλής Wistar, ηλικίας 8-10 εβδομάδων, διασταυρώθηκαν σύμφωνα με εφαρμοσμένο και τεκμηριωμένο πρωτόκολλο τερατογένεσης^{11,13,16,20}. Η χρήση των επίμυων της φυλής Wistar θεωρήθηκε η πιο ενδεδειγμένη διότι τα οστά τους έχουν την πλησιέστερη μορφολογία με τα ανθρώπινα οστά σε σύγκριση με άλλα πειραματόζωα.

Από τη στιγμή της διαπίστωσης του κολπικού επίταγου, τα θηλυκά πειραματόζωα τα οποία βρέθηκαν θετικά στην εξέταση αυτή, θεωρήθηκαν ότι διανύουν την ώρα 0 και ημέρα 0 της κύησης τους. Τα πειραματόζωα διατηρήθηκαν σε σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας και σε συνθήκες φωτός/ σκότους 12/12 ώρες κατά την στέγασή τους, ενώ ως προς τις συνθήκες διατροφής τους ακολουθήθηκε η συνήθης διαδικασία διατροφικών συνθηκών των ερευνητικών πειραματόζωων.

Στα πειραματόζωα, αφού χωρίστηκαν σε επτά (7) ομάδες, εφαρμόστηκε το δοσολογικό πρωτόκολλο χορήγησης

των ρετινοϊκών παραγώγων που αναφέρεται παρακάτω. Τα δύο ρετινοϊκά παράγωγα που χρησιμοποιήθηκαν, all-trans retinoic acid (all-trans ρετινοϊκό οξύ) και 13-cis retinoic acid (13-cis ρετινοϊκό οξύ) χορηγήθηκαν σε δύο ομάδες το καθένα, σε χρόνο αντίστοιχα με τη μεσότητα της κύησης τους που αναφέρεται παρακάτω και σε ποσότητα σχήματος πρόκλησης συγγενών ανωμαλιών της κραιογοναθοπροσωπικής περιοχής το οποίο βασίστηκε σε προηγούμενη ερευνητική μας εμπειρία. Σε δύο ομάδες χορηγήθηκε αραβοσιτέλαιο σε χρόνους αντίστοιχους με τον χρόνο χορήγησης των ρετινοϊκών παραγώγων. Μια τελευταία ομάδα πειραματόζωων έμεινε ελεύθερη κάθε χορήγησης και τα έμβρυα αυτά απετέλεσαν την ομάδα σύγκρισης. Η χορήγηση της τερατογόνου ουσίας και του αραβοσιτελαίου έγινε με την εφαρμογή διαοισοφαγικού καθετηριασμού, μία φορά ημερησίως όπως αναφέρεται παρακάτω (Πίν. 1).

Τα κυοφορούντα πειραματόζωα θυσιάστηκαν με τοξική δόση αιθέρα, την 17η ημέρα της κύησης τους και τα έμβρυα συλλέχθηκαν μετά από κάθετη λαπαροτομή και διάνοιξη των πολλαπλών σάκκων της πολύχρους μήτρας τους. Όλα τα έμβρυα καταμετρήθηκαν, διεκπλύθηκαν παρατηρήθηκαν για εντόπιση συγγενών ανωμαλιών των άκρων τους και φωτογραφήθηκαν σε Στερεοσκοπικό Μικροσκόπιο (Πίν. 2). Τα άκρα που παρουσίασαν συγγενείς ανωμαλίες συγκρίθηκαν με τα φυσιολογικά άκρα των εμβρύων τα οποία έμειναν ελεύθερα χορήγησης. Τα άκρα των εμβρύων στα οποία παρατηρήθηκαν συγγενείς ανωμαλίες παρασκευάστηκαν υπό στερεοσκοπικό μικροσκόπιο. Στην συνέχεια, μετά από μονομοποίηση σε διάλυμα 4% φορμόλης, οι ιστοί εγκλείστηκαν σε κύβους παραφίνης. Από κάθε κύβο παραφίνης ελήφθησαν εν σειρά ιστικές τομές πάχους 3 μ, τόσο για την πραγματοποίηση χρώσης Α-ZAN όσο και για την εφαρμογή ανοσοϊστοχημείας (χρώση για BMPRIA και BMPRIB). Ακολούθως, οι χρωσμένες ιστικές τομές μελετήθηκαν σε οπτικό μικροσκόπιο.

Για την εφαρμογή της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου οι

Πίνακας 1

Ομάδες	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4	Ομάδα 5	Ομάδα 6	Ομάδα 7
Ουσία	All-trans retinoic acid	All-trans retinoic acid	13-cis retinoic acid	13-cis retinoic acid	Αραβοσιτέλαιο	Αραβοσιτέλαιο	Χωρίς χορήγηση
Δόση	80 mg/kg/bw	80 mg/kg/bw	50 mg/kg/bw	50 mg/kg/bw			
Χρόνος χορήγησης	10,5 μέρα της κύησης	10,5 και 11,5 μέρα της κύησης	10,5 μέρα της κύησης	10,5 και 11,5 μέρα της κύησης	10,5 μέρα της κύησης	10,5 και 11,5 μέρα της κύησης	

Πίνακας 2

Ομάδες	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4	Ομάδα 5	Ομάδα 6	Ομάδα 7
Ουσία	All-trans retinoic acid	All-trans retinoic acid	13-cis retinoic acid	13-cis retinoic acid	Αραβοσιτέλαιο	Αραβοσιτέλαιο	Χωρίς χορήγηση
Αριθμός πειραματόζωων	10	10	10	10	10	10	10
Αριθμός εμβρύων	45	38	48	42	78	75	82

ιστικές τομές παρέμειναν στον κλίβανο 18 ώρες στους 60°C και στη συνέχεια ακολουθήθηκε το εξής πρωτόκολλο: Αποπαραφίνωση σε ξυλόλες και ενυδάτωση σε κατιούσα σειρά αλκοολών. Δέσμευση της ενδογενούς υπεροξειδάσης με παραμονή σε διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου για 20 λεπτά της ώρας. Έκπλυση σε τρεχούμενο νερό βρύσης για 2 λεπτά και παραμονή σε απεσταγμένο νερό για άλλα 2 λεπτά της ώρας. Αποκάλυψη των αντιγονικών επιτοπίων, με θέρμανση σε κλίβανο, για 25 λεπτά της ώρας, εντός κιτρικού οξέος με PH: 6,0. Αναμονή για 30 λεπτά, ώστε να επανέλθουν οι ιστικές τομές και το διάλυμα σε θερμοκρασία δωματίου, έκπλυση 2 φορές με απεσταγμένο νερό και παραμονή για 5 λεπτά της ώρας σε ρυθμιστικό διάλυμα PBS. Δέσμευση των μη ειδικών θέσεων με την παραμονή σε διάλυμα καζεΐνης 10%. Ολονύχτια επώαση των ιστικών τομών με το αντίστοιχο πρωτογενές αντίσωμα σε αραιώσεις 1/100 εντός ρυθμιστικού διαλύματος, σε θερμοκρασία 4° C. Έκπλυση 2 φορές σε ρυθμιστικό διάλυμα PBS. Επώαση των τομών με το δευτερογενές αντίσωμα σε αραιώση 1/100 εντός ρυθμιστικού διαλύματος, για 30 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου. Έκπλυση 2 φορές σε ρυθμιστικό διάλυμα PBS. Επώαση των ιστικών τομών στο σύμπλεγμα στρεπταβιδίνης/βιοτίνης, για 30 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου. Ανάδειξη της χρώσης αρχικά με εφαρμογή διαλύματος διαμινοβενζιδίνης σε υπεροξειδίου του υδρογόνου για 30 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια χρώση με αιματοξυλίνη Mayer για άλλα 30 δευτερόλεπτα. Αφυδάτωση σε ανιούσα σειρά αλκοολών. Κάλυψη των ιστικών τομών με βάλσαμο του Καναδά. Το Πρωτόκολλο αυτό αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.¹⁰

Για την εφαρμογή των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων, που αφορούσαν τους υποδοχείς BMPRIA, και BMPRIIB χρησιμοποιήθηκαν πολυκλωνικά αντισώματα της εταιρείας Santa Cruz (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, USA).

Για την επιβεβαίωση της ειδικότητας των αντισωμάτων συμπεριλάβαμε θετικούς μάρτυρες γνωστούς από την βιβλιογραφία¹⁰. Επίσης, αντικαταστάθηκε το πρωτογενές αντίσωμα με την αντίστοιχη ποσότητα PBS. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι όλα τα προαναφερόμενα αντισώματα είχαν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί σε δοκιμασμένο πρωτόκολλο ανοσοϊστοχημείας από όπου χρησιμοποιήθηκε και θετικός μάρτυρας από παρόμοιο υλικό (χόνδρος από στέρνο νεογνού επίμυα)¹⁰.

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των υποδοχέων των BMPs (BMPRIA, BMPRIIB) αξιολογήθηκε ως εξής: “-” : αρνητική χρώση, “+” : θετική χρώση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα έμβρυα που συνελέχθησαν από τις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε αραβοσιτέλαιο καθώς και από την ελεύθερη χορήγησης ομάδα παρατηρήθηκαν φυσιολογικά άνω και κάτω άκρα. Και στις δύο ομάδες των εμβρύων στις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοϊκά παράγωγα παρατηρήθηκαν συγγενείς ανωμαλίες τόσο των άνω, όσο και των κάτω άκρων. Οι συγγενείς ανωμαλίες των άκρων οι οποίες παρατηρήθηκαν, φωτογραφήθηκαν στο Στερεοσκοπικό Μικροσκόπιο. Στα άνω άκρα παρατηρήθη-

καν φωκομέλεια λόγω μη φυσιολογικής ανάπτυξης της κερκίδας και γενικά βράχυνση τους σε σύγκριση με τα φυσιολογικά έμβρυα, ολιγοδακτυλία, βραχυδακτυλία και σύμπτωση των μεσοδακτύλιων περιοχών (συνδακτυλία) (Εικ. 1). Στα κάτω άκρα παρατηρήθηκε σχετική βράχυνση τους σε σύγκριση με τα φυσιολογικά έμβρυα, συγγενές εξάρθρωμα του ισχίου, αιμαγγειώματα στις περιοχές των ισχίων και του κάτω τμήματος του μηρού, συγγενής έλλειψη της κνήμης, της περόνης και του άκρου ποδός, συνδακτυλία, βραχυδακτυλία και πλήρης έλλειψη δακτύλων (Εικ. 2).

Αναλυτικά τα έμβρυα τα οποία εκτέθηκαν στην επίδραση του 13-cis retinoic acid (ισοτρετινοϊνης) εμφάνισαν τις παρακάτω ανωμαλίες: σηραγγώδη αιμαγγειώματα σε πολλά σημεία των άκρων, συγγενές εξάρθρωμα του ισχίου (σπανιότερα), ραιβοκοιλοποδία, υποπλασία δακτύλων, μικρά χάσματα της υπερώας, εξόφθαλμο και μέτριες γναθοπροσωπικές ανωμαλίες. Η επίπτωση των ανωμαλιών των άνω άκρων ήταν συχνότερη στα έμβρυα τα οποία συλλέχθηκαν από την ομάδα, που έλαβε «in vivo» ρετινοϊκό παράγωγο της 13-cis μορφής (13-cis retinoic acid).

Τα έμβρυα τα οποία εκτέθηκαν στην επίδραση του all-trans retinoic acid (τρετινοϊνης) εμφάνισαν τις παρακάτω ανωμαλίες: απλασίες των άκρων, φωκομέλεις, βραχεία μηριαία, συνδακτυλίες-ολιγοδακτυλίες, σοβαρότατες κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες και εγκεφαλοκήλες. Οι μεγαλύτερες βλάβες και συγγενείς ανωμαλίες εμφανίζονταν στα άρρενα έμβρυα.

Συγκριτικά παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών ήταν κατά πολύ σοβαρότερη στις εκδηλώσεις της όσον αφορά στα έμβρυα στα οποία χορηγήθηκε το all-trans retinoic acid, σε σχέση με αυτά στα οποία χορηγήθηκε το 13-cis retinoic acid. Επίσης, στα έμβρυα που χορηγήθηκαν τα ρετινοϊκά παράγωγα σε μία μόνον δόση, η εκδήλωση των συγγενών ανωμαλιών ήταν ηπιότερη.

Επίσης, οφείλουμε να αναφέρουμε ότι αν και σε ορισμένα από τα έμβρυα πειραματοζώων στα οποία χορηγήθηκαν ρετινοϊκά παράγωγα τα άκρα τους εμφανίζονταν μακροσκοπικά σε φυσιολογικό μέγεθος και με άρτιο αριθμό δακτύλων, ωστόσο κατά τη μικροσκοπική εξέταση αυτών των άκρων παρατηρήθηκε διαταραχή της μορφολογίας του σχήματος των χόνδρινων προπλασμάτων των οστών τους. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε ιδιαίτερα στο οστό της κνήμης η οποία εμφανιζόταν βραχεία με διαταραχή της μορφολογίας του επιμή-



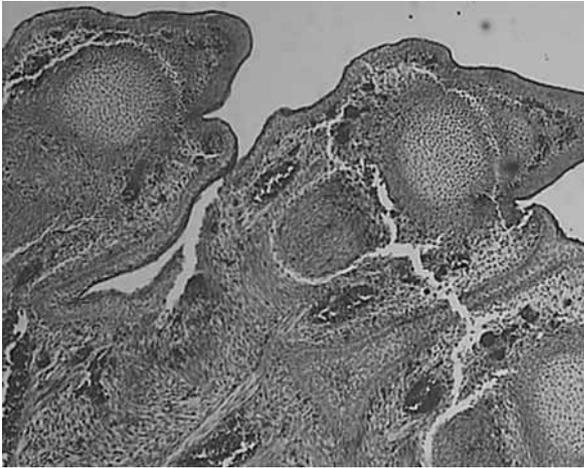
Εικ. 1. Έμβρυο επίμυος της φυλής Wistar ηλικίας 17 ημερών από την 2η ομάδα χορήγησης All-trans retinoic acid. Μερική απλασία του δεξιού μηρού και πλήρης απλασία της δεξιάς κνήμης και του άκρου πόδα. Αριστερά, συγγενές εξάρθρωμα του ισχίου και βραχεία κνήμη. Το κάτω άκρο εμφανίζεται βραχύτερο λόγω της μερικής απλασίας του μηρού, της κνήμης και του άκρου πόδα. Παρατηρούμε επίσης πλήρη έλλειψη δακτύλων και στα δύο κάτω άκρα. Το άνω άκρο παρατηρείται φυσιολογικό (Λήψη εικόνας υπό στερεοσκοπικό μικροσκόπιο).

κους σχήματός της.

Στη συνέχεια ακολούθησε μικροσκοπική παρατήρηση, με Οπτικό Μικροσκόπιο, των ιστοχημικά και ανοσοϊστοχημικά χρωσμένων ιστικών τομών από έμβρυα όλων των ομάδων.

Η μελέτη και αξιολόγηση των ιστικών τομών της χρώσης Azan κατά Heindeinhein έγινε σε διάφορες μεγεθύνσεις. Μελετήθηκαν τμήματα των άκρων από έμβρυα επίμυων και των επτά ομάδων πειραματόζωων, δηλαδή έμβρυα με φυσιολογικά άκρα (ομάδα αροβοσιτέλαιου και ομάδα ελέγχου) και έμβρυα με συγγενείς ανωμαλίες των άκρων [ομάδες στις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοϊκά παρα-

γωγα all-trans retinoic acid (τρειτινοΐνη) και 13-cis retinoic acid (ισοτρειτινοΐνη)]. Όλα τα έμβρυα που μελετήθηκαν ήταν ηλικίας 17 ημερών. Συγκεκριμένα, στα έμβρυα της ομάδας ελέγχου κατά τη μελέτη των ιστικών τομών της χρώσης Azan κατά Heindeinhein, παρατηρήθηκαν ευμεγέθη χονδρικά κύτταρα και χονδροβλάστες με πολλαπλές μιτώσεις, ιδιαίτερα στην περιοχή του περιχονδρίου και του συζευκτικού χόνδρου. Νεαρές μορφές χονδρικών κυττάρων παρατηρήθηκαν στο κέντρο της επίφυσης, ενώ υπερπλαστικά χονδρικά κύτταρα και ώριμα χονδρικά κύτταρα παρατηρήθηκαν γύρω από τις αρθρικές επιφάνειες των επιφύσεων. Σημαντι-



Εικ. 2. Έμβρυο επίμνος της φυλής Wistar ηλικίας 17 ημερών από την 2η ομάδα χορήγησης All-trans retinoic acid. Παρατηρούνται βραχυδακτυλία, oligοδακτυλία άνω άκρου και συνδακτυλία του άνω και κάτω άκρου. Φωκομέλεια του άνω και κάτω άκρου. Διακρίνονται οι μεσοδακτυλικές μεμβράνες που καλύπτουν τις μεσοδακτυλικές πτυχές δίνοντας τη χαρακτηριστική όψη άκρου χήνας. Διακρίνονται 4 δακτυλικές ακτίνες και τα δάκτυλα εμφανίζονται βραχύτερα από αυτά των φυσιολογικών εμβρύων (Λήψη εικόνας υπό οπτικό μικροσκόπιο).

κή διαφοροποίηση των χονδροβλαστών παρατηρήθηκε στα όρια διάφυσης και επίφυσης των χόνδρινων προπλασμάτων των οστών καθώς και χονδρικά κύτταρα με αρχόμενη διαφοροποίηση στην περιοχή του πυρήνα οστέωσης. Τα ευρήματα της μικροσκοπικής μελέτης, δηλαδή η φυσιολογική και αναμενόμενη απεικόνιση των κυτταρικών μορφών του αναπτυσσόμενου οστού, συμβαδίζουν με την μακροσκοπική εικόνα των εμβρύων των πειραματοζώων που έμειναν ελεύθερα χορήγησης ή αυτών στα οποία χορηγήθηκε αραβοσιτέλαιο. Θα πρέπει εδώ να σχολιαστεί ότι σε όλες τις ιστοικές τομές από τις προαναφερόμενες ομάδες παρατηρήθηκε η φυσιολογική εξέλιξη της χονδρογένεσης-οστεογένεσης, δηλαδή οι φυσιολογικές ζώνες οστεοποίησης. Ιδιαίτερα παρατηρήθηκε η ζώνη των υπερτροφικών κυττάρων και των νεκρών κυττάρων του χόνδρινου προπλάσματος, οι οποίες εμφανίζονταν με πυκνοχρωματικούς πυρήνες.

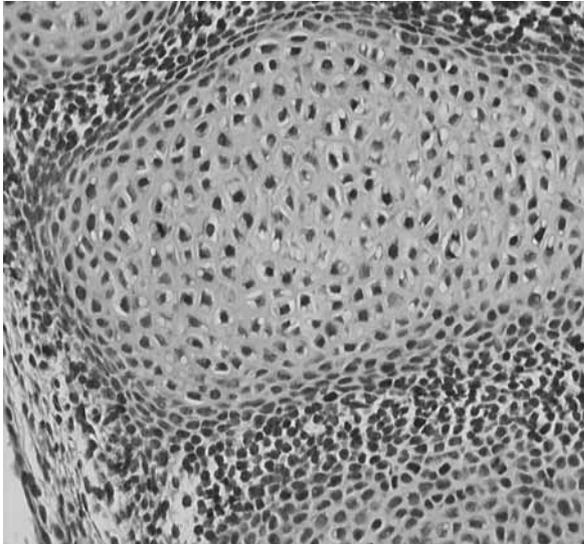
Στα έμβρυα των πειραματοζώων που χορηγήθηκε all-trans retinoic acid (τρειτινοΐνη), κατά τη μελέτη των ιστοικών τομών της χρώσης Azan κατά Heindeinhein παρατηρήθηκαν νεαρές μορφές χονδρικών κυττάρων με έντονη μιτωτική δραστηριότητα, ώριμα χονδρικά κύτταρα με πυκνοχρωματικούς πυρήνες και έντονη διαφοροποίηση χονδροβλαστών στις μεγαλύτερες μεγεθύνσεις. Χαρα-

κτηριστική εικόνα oligοδακτυλίας, βραχυδακτυλίας και συνδακτυλίας στην οποία ήταν εμφανής η διατήρηση των επιθηλιακών γεφυρών των μεσοδακτυλικών περιοχών παρατηρήθηκε στις μικρότερες μεγεθύνσεις. Τα μικροσκοπικά μας ευρήματα είναι συμβατά με τα ευρήματα της μακροσκοπικής μας μελέτης στα έμβρυα των πειραματοζώων που χορηγήθηκε all-trans retinoic acid (τρειτινοΐνη).

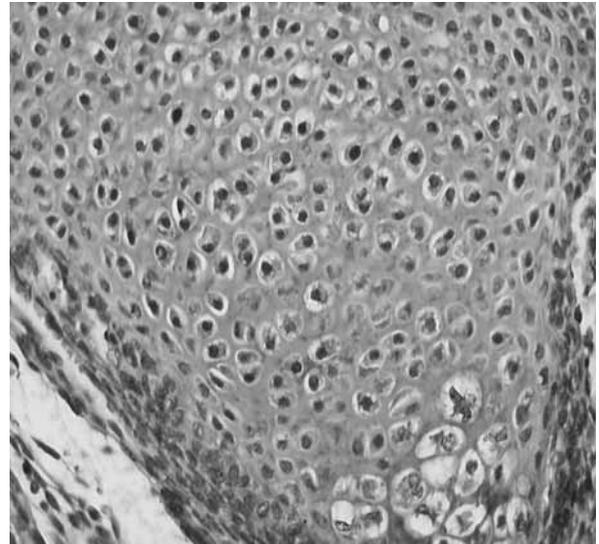
Στα έμβρυα πειραματοζώων που χορηγήθηκε 13-cis retinoic acid (ισοτρειτινοΐνη), κατά τη μελέτη των ιστοικών τομών της χρώσης Azan κατά Heindeinhein παρατηρήθηκαν ευμεγέθη χονδρικά κύτταρα με πυκνοχρωματικούς πυρήνες και μιτωτική δραστηριότητα, νεαρές μορφές χονδρικών κυττάρων, διαφοροποίηση χονδροβλαστών, και χονδρικά κύτταρα σε διάφορες φάσεις ανάπτυξης στις μεγαλύτερες μεγεθύνσεις. Χαρακτηριστική εικόνα βραχυδακτυλίας και συνδακτυλίας στην οποία ήταν εμφανής η διατήρηση των επιθηλιακών γεφυρών των μεσοδακτυλικών περιοχών παρατηρείται στις μικρότερες μεγεθύνσεις. Οι ιστολογικές εικόνες της χρώσης Azan κατά Heindeinhein συμβαδίζουν με τις εικόνες της μακροσκοπικής μελέτης των εμβρύων πειραματοζώων στα οποία χορηγήθηκε 13-cis retinoic acid (ισοτρειτινοΐνη).

Κατά τη μελέτη των ιστοικών τομών διαπιστώσαμε ότι: Η χρώση για τον υποδοχέα BMPRIA ήταν: α) APNΗΤΙΚΗ για τα έμβρυα από μητέρες οι οποίες δεν υποβλήθηκαν στην επίδραση του ρετινοϊκού οξέος και συγκεκριμένα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης παρέμειναν χωρίς χορήγηση ρετινοϊκού παράγοντα ή χορήγηση αραβοσιτελαίου (Εικ. 3) και επίσης β) APNΗΤΙΚΗ για τα έμβρυα από μητέρες οι οποίες υποβλήθηκαν στην επίδραση του ρετινοϊκού οξέος και, συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις μητέρες είχε γίνει χορήγηση all-trans retinoic acid και 13-cis retinoic acid (Εικ. 4).

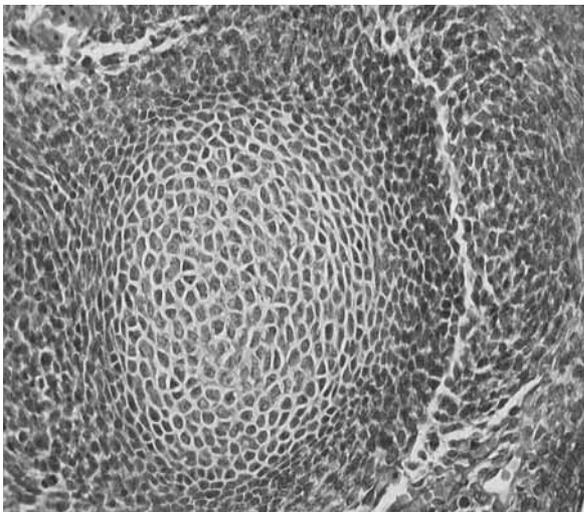
Η χρώση για τον υποδοχέα BMPRIIB ήταν: α) ΘΕΤΙΚΗ ή ΗΠΙΑ ΘΕΤΙΚΗ για τα έμβρυα από μητέρες οι οποίες δεν υποβλήθηκαν στην επίδραση του ρετινοϊκού οξέος και, συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρέμειναν χωρίς χορήγηση ρετινοϊκού παράγοντα ή χορήγηση καλαμποκέλαιου (Εικ. 5) και, αντιθέτως, β) APNΗΤΙΚΗ για τα έμβρυα από μητέρες οι οποίες υποβλήθηκαν στην επίδραση του ρετινοϊκού οξέος και, συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις μητέρες είχε γίνει χορήγηση all-trans retinoic acid και 13-cis retinoic acid (Εικ. 6).



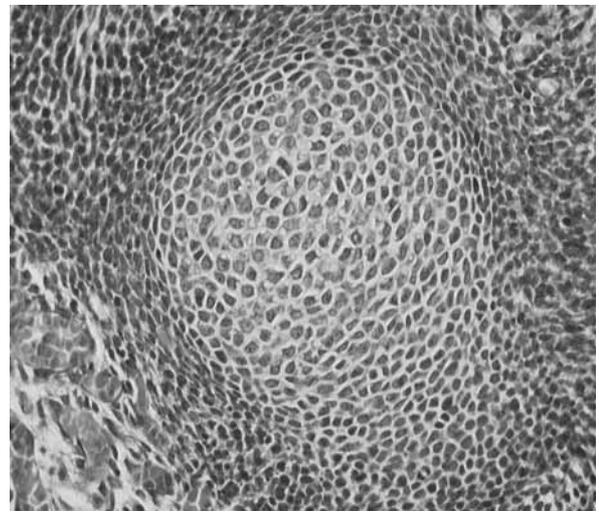
Εικ. 3. Έμβryo επίμνος φυλής Wistar ηλικίας 17 ημερών. Ανήκει στην ομάδα ελέγχου. Για τη συγκεκριμένη φωτογραφία έχει απομονωθεί περιοχή από το μετατάρσιο του κάτω άκρου (άκρο πόδα). Αρνητική ανοσοϊστοχημική έκφραση του BMPRIA. Μεγέθυνση X 400 (Λήψη εικόνας υπό οπτικό μικροσκόπιο).



Εικ. 5. Έμβryo επίμνος φυλής Wistar ηλικίας 17 ημερών. Ανήκει στην ομάδα ελέγχου. Παρατηρούνται χονδροκύτταρα, ευμεγέθη και υπερτροφικά χονδρικά κύτταρα και χονδροβλάστες. Ήπια θετική ανοσοϊστοχημική έκφραση του BMPRII. Μεγέθυνση X 400 (Λήψη εικόνας υπό οπτικό μικροσκόπιο).



Εικ. 4. Έμβryo επίμνος φυλής Wistar ηλικίας 17 ημερών. Ανήκει στην ομάδα πειραματοζώων που χορηγήθηκε "in vivo", ρετινοϊκό παράγωγο της 13-cis μορφής (13-cis retinoic acid). Για τη συγκεκριμένη φωτογραφία έχει απομονωθεί περιοχή του άνω άκρου σε έμβryo που παρουσίαζε μακροσκοπικά συνδακτυλία και ολιγοδακτυλία (δάκτυλα). Αρνητική ανοσοϊστοχημική έκφραση του BMPRIA. Μεγέθυνση X 400 (Λήψη εικόνας υπό οπτικό μικροσκόπιο).



Εικ. 6. Έμβryo επίμνος φυλής Wistar ηλικίας 17 ημερών. Ανήκει στην ομάδα πειραματοζώων που χορηγήθηκε "in vivo", ρετινοϊκό παράγωγο της all-trans μορφής (all-trans retinoic acid). Στο έμβryo παρατηρήθηκε μακροσκοπικά βραχύ μηριαίο. Χονδροκύτταρα. Αρνητική ανοσοϊστοχημική έκφραση του BMPRII. Μεγέθυνση X 250 (Λήψη εικόνας υπό οπτικό μικροσκόπιο).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών και οι υποδοχείς τους τις τελευταίες δεκαετίες αποτέλεσαν και αποτελούν αντικείμενο εκτενούς μελέτης με προσπάθεια κατανόησης των μηχανισμών δράσης τους, τόσο στο επίπεδο της εμβρυογένεσης, όσο και στην επίπεδο της οργανογένεσης. Μελέτες υποδηλώνουν ότι πολλές σκελετικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα της αποτυχίας της διαμεσολαβητικής δράσης των BMPs στη διαφοροποίηση και ωρίμανση των κυττάρων κατά τον σχηματισμό του χόνδρου και του οστού²¹.

Οι υποδοχείς των BMPs έχουν ταυτοποιηθεί και έχει αποδειχθεί η σημασία τους κατά την διάρκεια της ανάπτυξης των οστών. Επίσης, αυτοί έχουν βρεθεί όχι μόνο στα οστεοβλαστικά κύτταρα αλλά και σε κύτταρα φυσιολογικά ή καρκινικά. Ωστόσο, η ικανότητα και η συνάφεια σύνδεσης με κάθε υποδοχέα φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα στα μέλη των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών.

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε συγκριτικά την τερατογόνο έκφραση των ρετινοϊκών παραγώγων all-trans retinoic acid και 13-cis retinoic acid και τη συσχέτισή της με την έκφραση των υποδοχέων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPRs) στα άκρα εμβρύων πειραματοζώων, στα οποία χορηγήθηκε "in vivo" all-trans retinoic acid και 13-cis retinoic acid κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα ρετινοϊκά παράγωγα all trans retinoic acid και 13-cis retinoic acid τα οποία χρησιμοποιήθηκαν, λειτουργούν ως διεγέρτες πολλαπλών κυτταρικών διαύλων με αποτέλεσμα την πρόκληση συγγενών ανωμαλιών των άκρων, όπως η συγγενής έλλειψη τμημάτων των άκρων ή και των δακτύλων, η βράχυνση των δακτυλικών φαλάγγων και η σύμπτωση των μεσοδακτυλικών περιοχών^{22,23}. Η επίδραση του ρετινοϊκού οξέος προκαλεί εξασθένηση της δράσης των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών όσον αφορά την κατάληξη των πρόδρομων χονδρικών μεσεγγυματικών κυττάρων. Υψηλές δόσεις ρετινοϊκού οξέος εμποδίζουν την ανάπτυξη του σκελετού επιδρώντας στην διαφοροποίηση των μεσεγγυματικών κυττάρων στα μεσοδακτύλια διαστήματα προκαλώντας συνδακτυλίες. Το ρετινοϊκό οξύ εμποδίζει την χονδρογένεση στα οστά των άνω άκρων μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο περιφερικό άκρο της καταβολής του άκρου, και αυτό προκαλεί διαταραχές στο μήκος των οστών των άκρων²⁴.

Ήδη, από το 1977 ταυτοποιήθηκε η τοξική ε-

πίδραση των ρετινοϊκών παραγώγων στους κυτταρικούς πληθυσμούς των υπό διαφοροποίηση μεσεγγυματικών κυττάρων και χονδροβλαστών στα άκρα πειραματοζώων. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι τα συγκεκριμένα παράγωγα εστιάζουν ιδιαίτερα την κυτταροτοξικότητά τους στους υπό διαφοροποίηση πληθυσμούς της σειράς των χονδρικών κυττάρων, στοχεύοντας προφανώς, στην αλλαγή βασικών μοριακών μηχανισμών διαφοροποίησης αυτών^{25,26}.

Οι Emmanouil-Nikoloussi και συν. μελέτησαν την επίδραση των ρετινοϊκών παραγόντων σε πολλαπλά όργανα της κρανιογναθοπροσωπικής περιοχής περιλαμβάνοντας στις μελέτες αυτές την διαφοροποίηση των χόνδρινων προπλασμάτων των γνάθων, ενώ μία εκτεταμένη μελέτη τους αφορά στην τερατογόνο επίδραση των ρετινοϊκών παραγόντων στον οφθαλμό, όπου ανέλυσαν εκτενώς την επίπτωση της ανοφθαλμίας σε έμβρυα πειραματοζώων^{11,13,14,18,20,27}. Σε όλες τις προαναφερθείσες ερευνητικές εργασίες τους υπάρχει η τεκμηρίωση της τερατογόνου δράσης των ρετινοϊκών παραγώγων και της αναστολής της ανάπτυξης των χόνδρινων προπλασμάτων των οστών της κρανιογναθοπροσωπικής περιοχής. Όσον αφορά στα χονδρικά κύτταρα και τη διαφοροποίησή τους υπό την επίδραση των ρετινοϊκών παραγώγων μελετήθηκε η επίδραση των ρετινοϊκών παραγώγων σε σειρές χονδροκυττάρων επιβεβαιώνοντας την τερατογόνο επίδρασή τους και την αναστολή της διαφοροποίησής τους στα χονδρικά κύτταρα^{28,29}. Μία εκτεταμένη μελέτη των Tzimas et al.³⁰ αποδεικνύει τη βλαπτική επίδραση των ρετινοϊκών παραγώγων στον πλακούντα πειραματοζώων, με συνέπεια τη διαπερατότητα του μητροπλακουντιακού φραγμού από τα ρετινοϊκά παράγωγα.

Παρατηρήθηκε ότι από τη χρονική στιγμή της χορήγησης του ρετινοϊκού παράγωγου καθώς και από την χορηγούμενη δόση εξαρτώνται ο αριθμός και ο βαθμός των συγγενών ανωμαλιών των άκρων που προκαλούνται^{25,31}.

Συνοψίζοντας στην ερευνητική αυτή εργασία η ανοσοϊστοχημική χρώση για τον υποδοχέα BMPRIA έδειξε απουσία έκφρασής του στα κύτταρα του χόνδρου εμβρύων από τις μητέρες στις οποίες δε χορηγήθηκε ρετινοϊκός παράγοντας ή χορηγήθηκε μόνον αραβοσιτέλαιο αλλά και από τις μητέρες στις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοϊκοί παράγοντες.

Διαφορετικά ήταν τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημικής χρώσης για τον υποδοχέα BMPRII.

Αυτή κατέδειξε ήπια έως έντονη θετική έκφρασή του στα κύτταρα του χόνδρου εμβρύων που προέρχονταν από μητέρες στις οποίες δε χορηγήθηκε ρετινοϊκός παράγοντας ή χορηγήθηκε μόνον αραβοσιτέλαιο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αντίθετα, είχαμε απουσία έκφρασης του στα κύτταρα του χόνδρου εμβρύων που προέρχονταν από μητέρες στις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοϊκοί παράγοντες.

Με βάση τα προηγούμενα αποτελέσματα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η θετική έκφραση του υποδοχέα BMPRIIB σε αντίθεση με τον υποδοχέα BMPRIA στα πειραματόζωα των ομάδων ελέγχου πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι υποδοχείς ίσως αρχίζουν να εκφράζονται νωρίτερα στην εμβρυική ζωή. Επίσης, η αρνητική έκφραση του υποδοχέα BMPRIIB στα πειραματόζωα των ομάδων εμβρύων από μητέρες στις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοϊκοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υποδηλώνει την ικανότητα των ρετινοϊκών παραγόντων να καταστέλλουν την έκφραση του εν λόγω υποδοχέα.

ABSTRACT

Cheva A, Flegkas P, Chitiroglou P, Nikolousis E, Kapetanios G, Emmanouil-Nikolousi E.N. Comparative analysis of all-trans retinoic acid and 13-cis retinoic acid teratogenic expression in limb development in correlation with bone morphogenetic protein receptors' (BMPRs) expression. Experimental study in rats. *Hell Iatr* 2009, 75: 298-307.

Bone morphogenetic proteins (BMPs) play crucial roles during embryogenesis and organogenesis, contributing to embryonic skeleton development. During musculoskeletal system development, they play a dominant role in embryonic/foetal skeletal development, chondrogenesis and osteogenesis, as well as in ectopic ossification. The aim of this study was the comparative analysis of all-trans retinoic acid and 13-cis retinoic acid teratogenic expression in limb development in correlation with bone morphogenetic protein receptors' (BMPRs) expression. All-trans retinoic acid and 13-cis retinoic acid were administered to Wistar rats during midgestation following standard protocol. It has already been proven that these retinoic acid derivatives can cause deformities in the craniomaxillofacial area of rat embryos and fetuses. Seven groups of Wistar rat fetuses were studied. For the two retinoic derivatives that were used for this study, we have administered all-trans retinoic acid in two groups and 13-cis retinoic

acid in two other groups. Corn oil was also administered to two groups of Wistar rats at gestational time similar to retinoic derivative administration. One last group of rats remained untreated and free of any administration. Pregnant Wistar rats were sacrificed on 17th gestational day. In fetuses treated with retinoid analogues, were observed phocomelia, oligodactyly, brachydactyly and contingency of the interdigital areas, i.e., syndactyly. Additionally, severe congenital hindlimb anomalies, i.e. congenital hip dislocation, cavernous hemangiomas and aplasia of femur as well as of tibia and fibula were observed. Immunohistochemical staining for BMPRIA receptor was: a) negative in untreated or corn oil treated fetuses (controls) and b) negative in fetuses treated with retinoid analogues during pregnancy. Immunohistochemical staining for BMPRIIB receptor was: α) positive or mild positive in untreated or corn oil treated fetuses (controls) and b) negative in fetuses treated with retinoid analogues during pregnancy. Expression of BMPRIIB, in contrast to BMPRIA, in free of treatment, or corn oil treated fetuses can be due to the fact that these receptors are expressed earlier in embryonic/ foetal life. Absence of expression of BMPRIIB in fetuses treated with retinoid analogues suggests that retinoid analogues inhibit such expression.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Bramlage CP, Haupl T, Kaps C, Bramlage P, Muller GA, Strutz F.* Bone morphogenetic proteins in the skeletal system. *Z Rheumatol* 2005, 64: 416-22.
2. *Bandyopadhyay A, Tsuji K, Cox K, Harfe BD, Rosen V, Tabin CJ.* Genetic analysis of the roles of BMP2, BMP4, and BMP6 in limb patterning and skeletogenesis. *PLoS Genet* 2006, 2(2): e216.
3. *Wozney JM.* Bone morphogenetic proteins.: Prog growth factor. *Res* 1989, 1: 267-80.
4. *Bramlage CP, Haupl T, Kaps C, Bramlage P, Muller GA, Strutz F.* Bone morphogenetic proteins in the skeletal system. *Z Rheumatol* 2005, 64: 416-22.
5. *Yamashita H, Ten Dijke P, Heldin CH, Miyazono K.* Bone morphogenetic protein receptors. *Bone* 1996, 19: 569-74.
6. *Yi SE, Daluiski A, Pederson R, Rosen V, Lyons KM.* The type I BMP receptor BMPRIIB is required for chondrogenesis in the mouse limb. *Development* 2000, 127: 621-30.
7. *Mohan RR, Kim WJ, Mohan RR, Chen L, Wilson SE.* Bone morphogenetic proteins 2 and 4 and their receptors in the adult human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, 39: 2626-36.
8. *Nishitoh H.* Identification of receptors for bone morphogenetic proteins. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 1997, 64: 24-37.
9. *Affrakhte M, Moren A, Jossan S, et al.* Induction of inhibi-

- tory Smad6 and Smad7 mRNA by Tgf-Beta family members. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 249: 505-11.
10. Χέβα Δ.Α. Διερεύνηση του ρόλου των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών σε φυσιολογικούς και παθολογικούς ιστούς. Διδακτορική Διατριβή. Θεσσαλονίκη 2006.
 11. Emmanouil-Nikoloussi E.N, Katsarma E, Goret-Nicaise M, Dhem A, Foroglou Ch. All-trans retinoic acid interfering with palatal development. Scanning Electron Microscopical and Light Microscopical observations in embryonic rat palate. *Morphologie* 2000, 84: 13-21.
 12. Coberly S, Lammer E, Alashari M. Retinoic acid embryopathy: case report and review of literature.: *Pediatr Pathol Lab Med* 1996, 16, 823-36.
 13. Emmanouil-Nikoloussi EN, Kerameos-Foroglou Ch, Goret-Nicaise M, Dhem A. Variations of Retinoic acid teratogenicity on craniofacial area. *Annals of 2nd Mediterranean Congress of Oral and Maxillofacial Surgery*. Corfu, Greece, 5-9 June. Monduzzi Editore S.p.A. Bologna (Italy) 1993: 101-4.
 14. Emmanouil-Nikoloussi E-N, Goret-Nicaise M and Dhem A. Anterior neural tube malformations induced after all-trans retinoic acid administration. Macroscopical observations. *Morphologie* 2000a, 84: 1-11.
 15. Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Manthos A, Foroglou CH. Histological study of anophthalmia observed in exencephalic embryos after all-trans retinoic acid administration. *Journal of Toxicology. Journal of Toxicology. Cutaneous and Occular Toxicology* 2003, 22,1 & 2, 33-46.
 16. Emmanouil-Nikoloussi EN, Foroglou P, Goret-Nicaise M, Foroglou-Kerameos Ch, Thliveris J, Dhem A. Histological and scanning electron microscopic (SEM) analysis of craniofacial and limb features presenting similarities with mandibulofacial dysostosis and postaxial a-crofacial dysostosis in rat embryos treated with retinoic acid. *Reproductive Toxicology. European Teratology Society Annual Meeting* 2000; 27: 2-5.
 17. Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Foroglou Ch, Dhem A. Anterior Neural tube malformations induced after all-trans retinoic acid administration in white rat embryos. I. Macroscopical observations. *Morphologie* 2000c, 84: 1-11.
 18. Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Foroglou Ch., et al. Craniofacial abnormalities induced by retinoic acid: a preliminary histological and scanning electron microscopic (SEM) study. *Exp Toxic Pathol* 2000, 52: 445-53.
 19. Emmanouil-Nikoloussi EN, Kerameos-Foroglou Ch. Congenital Syndromes connected with tongue malformations. *Bulletin de l' Association des Anatomistes* 1992, 76: 67-72.
 20. Emmanouil-Nikoloussi EN, Kerameos-Foroglou Ch. The pathogenesis of branchial –arch-derived congenital malformations. *Annals of 2nd Mediterranean Congress of Oral and Maxillofacial Surgery*. Corfu, Greece, 5-9 June. Monduzzi Editore S.p.A. Bologna (Italy), 1993, 97-100.
 21. Guha U, Gomes WA, Kobayashi T, Pestell RG, Kessler JA. In vivo evidence that BMP signaling is necessary for apoptosis in the mouse limb. *Dev Biol* 2002, 249: 108-20.
 22. Abu-Hijleh G, Padmanabhan R. Retinoic acid-induced abnormal development of hindlimb joints in the mouse. *Eur J Morphol* 1997, 35: 327-36.
 23. Brown JM, Tickle C. Retinoids and the molecular basis of limb patterning. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol* 1992, 103 :641-7.
 24. Agnish ND, Kochhar DM. Developmental toxicology of retinoids. In: Koren G. *Retinoids in clinical practice. The risk-benefit ratio*. 1993; Marcel Dekker Inc. New York, Basel, Hong Kong 1993, 47-76.
 25. Sulik KK, Alles AJ. Teratogenicity of retinoids. In: Saurat JH, eds. *Retinoids: 10 years on*. Basel: Karger, 1991, 282-95.
 26. Sulik KK, Dehart DB, Rogers JM, Chernoff N. Teratogenicity of low doses of all-trans retinoic acid in pre-somite mouse embryos. *Teratology* 1995, 51: 398-403.
 27. Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Foroglou CH, et al. Craniofacial abnormalities induced by retinoic acid : A preliminary histological and scanning electron microscopic (SEM) study. *Exp Toxic Pathol* 2000, 52: 445-53.
 28. Sulik KK, Dehart DB. Retinoic - acid - induced limb malformations resulting from apical ectodermal ridge cell death. *Teratology* 1988, 37: 527-37.
 29. Summerbell D, Maden M. Retonoid acid, a developmental signaling molecule. *Trend Neurosci* 1990; 13: 142-7.
 30. Tzimas G, Nau H, Hendrickx AG, Peterson PE, Hummler H. Retinoid metabolism and transplacental pharmacokinetics in the cynomolgus monkey, a non-teratogenic dosing regimen with all-trans-retinoid acid. *Teratology* 1996, 54: 255-65.
 31. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996, 10: 940-54.
- Αλληλογραφία:*
 Ε.-Ν. Εμμανουήλ-Νικολούση
 Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας
 & Ανθρωπολογίας
 Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
 541 24 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Ε.-Ν. Emmanouil-Nikoloussi
 Laboratory of Histology-Embryology
 & Anthropology
 Medical School Aristotle University
 541 24 Thessaloniki
 Greece

Ελλιπής εφαρμογή του νόμου περί συγκατάθεσης ασθενούς πριν από μία χειρουργική επέμβαση

Α. Ματαυτσή¹, Ο. Κυριλλοπούλου², Σ. Μπουκουβάλα²,
Σ. Πελιτάρη², Σ. Δημητράκος¹

¹ Β' Οφθαλμολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκης,

² Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η έρευνα σε νοσοκομεία του νομού Θεσσαλονίκης, σχετικά με την εφαρμογή του νόμου περί συγκατάθεσης ασθενούς πριν από μια χειρουργική επέμβαση. Πραγματοποιήθηκε συλλογή πληροφοριών από τις χειρουργικές κλινικές τεσσάρων πανεπιστημιακών νοσοκομείων για α) την ύπαρξη εντύπου συγκατάθεσης και β) τη διαδικασία συμπλήρωσης. Ακολούθησε σύγκριση των εντύπων που συγκεντρώθηκαν μεταξύ τους, καθώς και με ανάλογα που ισχύουν σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Τριάντα από τις 40 κλινικές είχαν έντυπο συγκατάθεσης. Έξι βασικά στοιχεία (στοιχεία ασθενούς/γονέα, στοιχεία ιατρού, είδος επέμβασης, επιπλοκές, υπογραφή ασθενούς/γονέα, υπογραφή ιατρού) αναφέρονται μόνο στα 9 από τα 30 υπάρχοντα έντυπα, ενώ τα υπόλοιπα

βρέθηκαν ελλιπή ως προς τα στοιχεία αυτά. Διαπιστώθηκε, ακόμη, πως οι κλινικές δεν ακολουθούν σταθερή πολιτική ως προς τη διαδικασία λήψης συγκατάθεσης και, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει σε χώρες όπως η Μ. Βρετανία και η Γερμανία, συγκατάθεση πριν από χειρουργική επέμβαση δε λαμβάνεται εγγράφως σε όλες τις περιπτώσεις. Από τα ευρήματα αυτά προκύπτει πως θα ήταν ίσως χρήσιμη η ύπαρξη ενός εντύπου προτεινόμενου από τους ιατρικούς συλλόγους, το οποίο να περιέχει τα απαραίτητα στοιχεία ώστε να εφαρμόζεται ο σχετικός νόμος, προς χρήση των ενδιαφερομένων χειρουργικών κλινικών. Στην παρούσα μελέτη προτείνεται μια τέτοια πρότυπη φόρμα συγκατάθεσης.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 308-314.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τα άρθρα 11 και 12 του νόμου 3418/2005 που αφορά στον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας¹, ο ιατρός είναι υποχρεωμένος να ενημερώνει τον ασθενή πλήρως και κατανοητά για την πραγματική κατάσταση της υγείας του, το περιεχόμενο και τα αποτελέσματα της προτεινόμενης ιατρικής πράξης, τις συνέπειες και τους ενδεχόμενους κινδύνους ή επιπλοκές από την εκτέλεσή της, τις εναλλακτικές προτάσεις, καθώς και για τον πιθανό χρόνο αποκατάστασης. Επίσης, ο ιατρός οφείλει να σέβεται την επιθυμία όσων επιλέγουν να μην ενημερωθούν. Στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει να ενημερώνει άλλο ή άλλα πρόσωπα που

ο ίδιος ο ασθενής θα υποδείξει.

Αν ο ίδιος ο ασθενής δεν έχει την ικανότητα να συναινέσει, τότε ο ιατρός οφείλει να ενημερώσει, εκτός από τον ίδιο τον ασθενή στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό, και τα τρίτα πρόσωπα που έχουν την εξουσία να συναινέσουν για την εκτέλεση της πράξης αυτής. Σε περίπτωση ανήλικου ασθενούς, η συναίνεση δίνεται από αυτούς που ασκούν τη γονική μέριμνα ή έχουν την επιμέλειά του.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να καταβάλλεται κατά την ενημέρωση που αφορά σε ειδικές επεμβάσεις, όπως μεταμοσχεύσεις, μεθόδους ιατρικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, επεμβάσεις αλλαγής ή αποκαταστάσεως φύλου, αισθητικές ή κο-

σημτικές παρεμβάσεις.

Προϋποθέσεις για έγκυρη συναίνεση είναι οι ακόλουθες:

- α) να παρέχεται μετά από πλήρη και κατανοητή ενημέρωση
- β) ο ασθενής να έχει ικανότητα για συναίνεση
- γ) η συναίνεση να μην είναι αποτέλεσμα πλάνης, απάτης ή απειλής.

Κατ' εξαίρεση, συναίνεση δεν απαιτείται στις επείγουσες περιπτώσεις και στην περίπτωση απόπειρας αυτοκτονίας.

Σήμερα, λόγω της συνεχώς αυξανόμενης έκθεσης των ιατρών στα μέσα μαζικής ενημέρωσης και τη δικαιοσύνη, η τήρηση των παραπάνω καθίσταται αναγκαία, ως ένδειξη σεβασμού προς τον ασθενή και μέτρο προστασίας του γιατρού. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να ερευνηθεί σε νοσοκομεία του Νομού Θεσσαλονίκης κατά πόσο εφαρμόζεται ο νόμος 3418/2005 που αφορά στη συγκατάθεση ασθενούς πριν από μια χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, μελετήθηκε η επάρκεια των εντύπων συγκατάθεσης που υπάρχουν στις διάφορες χειρουργικές κλινικές και προτάθηκε ένα πρότυπο έντυπο συγκατάθεσης

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η έρευνά μας περιλαμβάνει όλες τις χειρουργικές κλινικές τεσσάρων νοσοκομείων της Θεσσαλονίκης (ΑΧΕΠΑ, ΙΠ-ΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ, Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ), οι περισσότερες των οποίων είναι πανεπιστημιακές κλινικές, συμπεριλαμβανομένων και των τριών πανεπιστημιακών οφθαλμολογικών κλινικών. Επιπλέον συμπεριλήφθηκε η οφθαλμολογική κλινική του νοσοκομείου «Άγιος Δημήτριος», και συνολικά οι κλινικές έφθασαν τον αριθμό 40.

Σε όλες τις κλινικές τέθηκαν τα παρακάτω ερωτήματα: αν υπάρχει έντυπο συγκατάθεσης, ποια είναι η διαδικασία συμπλήρωσης του εντύπου, ποιος είναι υπεύθυνος γι' αυτή, πότε πραγματοποιείται και με ποιον τρόπο, καθώς επίσης εάν υπάρχει έγγραφο συγκατάθεσης για την αναισθησία. Ζητήθηκε επίσης ένα αντίγραφο του εντύπου συγκατάθεσης για ανάλυση των στοιχείων του.

Στη συνέχεια, συγκρίθηκε ενδεικτικά η υπάρχουσα κατάσταση στην Ελλάδα με την τακτική που εφαρμόζεται σε 2 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το Ηνωμένο Βασίλειο και τη Γερμανία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 αναφέρεται ο αριθμός των κλινικών που φέρουν έντυπο συγκατάθεσης. Στον πίνακα 2 συνοψίζονται τα δεδομένα που προέκυψαν από την ανάλυση των στοιχείων των εντύπων και τις απαιτήσεις του νόμου 3418/2005.

Όσον αφορά στη διαδικασία χορήγησης του

Πίνακας 1. Αριθμός χειρουργικών κλινικών νοσοκομείων της Θεσσαλονίκης που έχουν έντυπο συγκατάθεσης

Έντυπο συγκατάθεσης	Σύνολο χειρουργικών κλινικών		Οφθαλμολογικές κλινικές	
	Αριθμός	%	Αριθμός	%
ΝΑΙ	30/40	(75%)	3/5	(60%)

εντύπου, διαπιστώσαμε πως δεν υπάρχει κοινή πολιτική μεταξύ των ιατρών κάθε κλινικής, ούτε και μεταξύ των διαφόρων κλινικών. Συγκεκριμένα, το έντυπο συγκατάθεσης υπογράφεται μεν πάντα πριν το χειρουργείο, ωστόσο δεν υπάρχει καθορισμένη χρονική στιγμή που αυτό δίνεται στον ασθενή. Επιπλέον, τόσο η ενημέρωση όσο και το έντυπο δε δίνονται πάντα από τον θεράποντα ιατρό, όπως θα έπρεπε, αλλά και από ιατρούς που δεν μπορούν να ενημερώσουν σωστά και πλήρως τον ασθενή.

Στοιχεία από το Ηνωμένο Βασίλειο

Σύμφωνα με τον Βρετανικό Ιατρικό Σύλλογο (General Medical Council) και το Βρετανικό Υπουργείο Υγείας², στη Μ. Βρετανία ισχύουν, όσον αφορά το νόμο περί συγκατάθεσης ασθενούς, όσα έχουν προαναφερθεί για την Ελλάδα. Εντούτοις, υπάρχουν και ορισμένα επιπλέον στοιχεία. Αναφέρεται από το νόμο ότι:

Ο ασθενής έχει δικαίωμα αλλαγής της απόφασής του ακόμα και μετά την υπογραφή του σχετικού εντύπου.

Παιδιά άνω των 16 χρόνων ή ακόμα και μικρότερα σε ηλικία, τα οποία σύμφωνα με την κρίση του γιατρού έχουν την ηλικιακή, πνευματική και συναισθηματική ωριμότητα να κατανοήσουν την κατάστασή τους, μπορούν να δώσουν μόνα τους συγκατάθεση. Αντιθέτως, στην Ελλάδα ασθενείς μόνο άνω των 18 ετών μπορούν να συγκαταθέσουν τα ίδια, χωρίς συναίνεση των γονέων/κηδεμόνων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους σημαντικούς κινδύνους οι οποίοι θα επηρεάζαν την κρίση ενός λογικού ασθενούς, χωρίς υπερβολική όμως ενημέρωση για στοιχεία που δεν είναι σημαντικά στη λήψη της απόφασης.

Η συγκατάθεση μπορεί να είναι γραπτή αλλά και προφορική.

Πριν την υπογραφή του ειδικού εντύπου δίνονται συστηματικά στους ασθενείς σχετικές οδηγίες και πληροφορίες αναλυτικά για τη συμπλήρωσή του.

Πίνακας 2. Στοιχεία που υπάρχουν στα έντυπα συγκατάθεσης των χειρουργικών κλινικών σε νοσοκομεία της Θεσσαλονίκης

Στοιχεία εντύπων	Σύνολο χειρουργικών κλινικών		Οφθαλμολογικές κλινικές	
	Αριθμός	(%)	Αριθμός	(%)
Στοιχεία ασθενούς	30/30	100%	3/3	100%
Υπογραφή ασθενούς	30/30	100%	3/3	100%
Στοιχεία ιατρού	13/30	43,3%	2/3	66,6%
Υπογραφή ιατρού	18/30	60%	1/3	33,3%
Στοιχεία συγγενούς	13/30	43,3%	1/3	33,3%
Υπογραφή συγγενούς	13/30	43,3%	1/3	33,3%
Υπογραφή μάρτυρα	4/30	13,3%	2/3	66,6%
Στοιχεία μεταφραστή	3/30	10%	1/3	33,3%
Πάθηση	0/30	0%	0/3	0%
Είδος επέμβασης	14/30	46,6%	3/3	100%
Ποσοστό επιτυχίας	3/30	10%	2/3	66,6%
Χρόνος αποκατάστασης	0/30	0%	0/3	0%
Είδος Αναισθησίας	5/30	16,6%	3/3	100%
Είδος επιπλοκών	20/30	66,6%	3/3	100%
Συχνότητα επιπλοκών	0/30	0%	0/3	0%
Αντιμετώπιση επιπλοκών	0/30	0%	0/3	0%
Συγκατάθεση ασθενούς για περαιτέρω ενέργειες	13/30	43,3%	2/3	66,6%
Δυνατότητα ασθενούς:				
- να εκφράσει τυχόν απορίες	1/30	3,3%	1/3	33,3%
- να αποκλείσει ενέργειες	1/30	3,3%	1/3	33,3%
Εναλλακτικές προτάσεις	0/30	0%	0/3	0%
Λήψη φωτογραφικού/ βιντεοσκοπημένου υλικού	5/30	16,6%	0/3	0%

Στοιχεία από τη Γερμανία

Σύμφωνα με τα στοιχεία που βρήκαμε, στο ισχύον σύστημα της Γερμανίας πριν από κάθε χειρουργική πράξη δίνεται γραπτό έντυπο συγκατάθεσης ειδικό για τη συγκεκριμένη επέμβαση (Einwilligungserklärung zur Operation).

Για παράδειγμα, στην Πανεπιστημιακή Κλινική Γενικής Χειρουργικής του Münster³ και συγκεκομμένα στο "Klinik für Allgemein und Visceral Chirurgie", το έντυπο αυτό περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Στοιχεία ασθενούς/συγγενούς και ιατρού
- Κατάσταση ασθενούς, διάγνωση, είδος επέμβασης
- Επιπλοκές
- Μετεγχειρητική αποκατάσταση
- Παρατηρήσεις ιατρού
- Δυνατότητα να ρωτήσει, εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις
- Συγκατάθεση ασθενούς για περαιτέρω ενέργειες
- Επιβεβαίωση της νηφάλιας κατάστασης στην οποία βρίσκεται ο ασθενής
- Υπογραφή ασθενούς/συγγενούς
- Υπογραφή ιατρού

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο σύνολο των χειρουργικών κλινικών που μελετήθηκαν, έντυπα συγκατάθεσης υπάρχουν μόνο στο 75%. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις οφθαλμολογικές κλινικές, ούτε και μεταξύ των υπολοίπων ειδικοτήτων. Το ποσοστό αυτό κρίνεται χαμηλό γιατί σύμφωνα με το σχετικό νόμο θα έπρεπε να υπάρχει έντυπο στο 100% των κλινικών. Βέβαια η ύπαρξη εντύπων σε μια κλινική δεν εξασφαλίζει ότι αυτά συμπληρώνονται σε κάθε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης, και στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχε η δυνατότητα να ερευνηθεί η παράμετρος αυτή.

Κατ' αντιδιαστολή, σε κάθε χειρουργική κλινική στη μελέτη μας υπήρχε απαραίτητα αναισθησιολογικό έντυπο συγκατάθεσης. Αυτό αναδεικνύει το γεγονός ότι οι αναισθησιολόγοι είναι περισσότερο οργανωμένοι, αλλά και ευαισθητοποιημένοι στον κίνδυνο που διατρέχουν από την έλλειψη κατάλληλης ενημέρωσης των ασθενών και στην ανάγκη της έγγραφης συγκατάθεσης αυτών.

Όσον αφορά στις άλλες ευρωπαϊκές χώρες, πέραν του νομοθετικού πλαισίου, η λήψη γραπτής συγκατάθεσης είναι καθολικά εφαρμοζόμενη πρακτική, ως μέρος της ιατρικής κουλτούρας. Στην Ελλάδα, δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη η νοοτροπία

αυτή. Φαίνεται μάλιστα ότι αριθμός ιατρών δεν γνωρίζει το νόμο που ισχύει, τι πρέπει ακριβώς να περιέχει ένα ολοκληρωμένο έντυπο συγκατάθεσης, τις διάφορες πτυχές του, καθώς και την όλη φιλοσοφία που διέπει την διαδικασία⁵. Γι' αυτό, και η υποχρεωτική συμπλήρωση εντύπου συγκατάθεσης, βάσει πρωτοκόλλου, θα υποβοηθούσε τον ιατρό, έστω και με αυτόν τον τρόπο, να ακολουθήσει τα επιθυμητά βήματα για τη συγκατάθεση μετά από σωστή ενημέρωση.

Η ανάλυση των στοιχείων που αναγράφονται στα επιμέρους έντυπα των κλινικών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη έδωσε ενδιαφέρουσες πληροφορίες. Σημαντική παρατήρηση είναι ότι υπάρχει έλλειψη βασικών στοιχείων σε μεγάλο αριθμό εντύπων.

Συγκεκριμένα, στο 56,7% των εντύπων συγκατάθεσης απουσιάζουν τα στοιχεία του ιατρού που ενημερώνει τον ασθενή, ενώ σε ποσοστό 40% δεν προβλέπεται η υπογραφή του. Αξιοσημείωτο είναι ότι η πάθηση που πρόκειται να αντιμετωπισθεί χειρουργικά δεν αναφέρεται σε κανένα έντυπο, παρά μόνο μπορεί να υπονοηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις από το είδος της επέμβασης ή από πληροφορίες που περιέχονται στο ιστορικό, όταν αυτό επισυνάπτεται με το έντυπο συγκατάθεσης. Είναι εντυπωσιακό το ότι μόλις στα μισά έντυπα αναφέρεται το είδος της επέμβασης, ενώ στα υπόλοιπα ο ασθενής δίνει συγκατάθεση για χειρουργείο χωρίς να αναφέρεται για ποιο χειρουργείο πρόκειται.

Οι επιπλοκές της εγχείρησης αναφέρονται στο 66,6%, ποσοστό αρκετά μεγάλο αλλά όχι πλήρως ικανοποιητικό. Η έλλειψη ενημέρωσης του ασθενούς για τους κινδύνους και τις τυχόν επιπλοκές της επέμβασης και του τρόπου αντιμετώπισης αυτών μπορεί κατά βάση να ακυρώσει τη συγκατάθεση του ασθενούς, και σε περίπτωση δικαστικής διαμάχης να θεωρηθεί σκόπιμη παραπληροφόρηση του ασθενούς και να ενεργήσει σε βάρος του ιατρού.

Ο χρόνος αποκατάστασης, ο τρόπος αντιμετώπισης των επιπλοκών, καθώς και πιθανές εναλλακτικές προτάσεις θεραπείας, δε βρήκαμε να αναφέρονται σε κανένα έντυπο. Επίσης, μόνο στο 16,6% των εντύπων αναφέρεται το είδος της αναισθησίας που θα χορηγηθεί πριν την εκτέλεση της επέμβασης και μόνο στο 10% αναφέρεται το προσδοκώμενο όφελος της επέμβασης, παρόλο που ο νόμος 3418/2005 ορίζει ότι όλα τα παραπάνω θα έπρεπε να αποτελούν απαραίτητα στοιχεία

της ενημέρωσης του ασθενούς.

Η συγκατάθεση του ασθενούς για λήψη βιντεοσκοπημένου ή φωτογραφικού υλικού για εκπαιδευτικούς σκοπούς, επιστημονικά συνέδρια και δημοσιεύσεις, συναντάται μόλις στο 16,6% των εντύπων. Αυτό το ποσοστό αξιολογείται ως μη αναμενόμενα μικρό, δεδομένου ότι η παρούσα έρευνα αφορά κυρίως πανεπιστημιακές κλινικές. Σε αυτές, μέσα από το κλινικό και χειρουργικό έργο επιτελείται και το εκπαιδευτικό και ερευνητικό, δηλαδή η παρακολούθηση και συμμετοχή στις ιατρικές πράξεις ειδικευομένων και φοιτητών, καθώς και η συλλογή υλικού για παρουσίαση σε μαθήματα, συνέδρια και επιστημονικές δημοσιεύσεις. Στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητη η συγκατάθεση του ασθενούς.

Η δυνατότητα του ασθενούς να αποκλείσει ενέργειες και να εκφράσει τυχόν απορίες σχετικές με την επέμβαση αναφέρεται σε πολύ χαμηλό ποσοστό εντύπων (3,3%). Αυτό πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι πολλοί ιατροί δεν κρίνουν αναγκαία τη γραπτή κατοχύρωση της επικοινωνίας τους με τον ασθενή. Ωστόσο, η καταγραφή αυτή προστατεύει τον ιατρό και τον ασθενή από παρεξηγήσεις, και ενισχύει την επαγρύπνηση για αποφυγή τυχόν παραλείψεων.

Τα στοιχεία και η υπογραφή μεταφραστή, στις περιπτώσεις που αυτός κρίνεται αναγκαίος, βρέθηκαν στο 10% των εντύπων. Το ποσοστό αυτό είναι μικρό, δείχνει όμως ότι άρχισε να γίνεται αναγκαία η παρουσία μεταφραστή. Ειδικά σήμερα που ο αριθμός των μεταναστών στη χώρα μας έχει αυξηθεί κατά πολύ, η συμβολή του μεταφραστή θα ήταν χρήσιμη, εξασφαλίζοντας ίση μεταχείριση μεταξύ των ασθενών και αποφυγή των δυσκολιών επικοινωνίας και άρα παρεξηγήσεων.

Σύμφωνα με τις πρόσθετες πληροφορίες που συλλέξαμε από τις κλινικές, δεν υπάρχει κοινή πολιτική ανάμεσα στους ιατρούς της κάθε κλινικής, ούτε και μεταξύ των διαφόρων κλινικών σχετικά με το χρόνο και τρόπο λήψης της συγκατάθεσης. Η διαδικασία της ενημέρωσης, είναι καλό να γίνεται με προγραμματισμένο τρόπο, δηλαδή σε χρονική στιγμή που να προηγείται επαρκώς από τη διεξαγωγή του χειρουργείου, και από άτομο που μπορεί να ενημερώσει σωστά τον ασθενή. Για παράδειγμα, γραπτή συναίνεση μπορεί να λαμβάνεται κατά τον προγραμματισμό του χειρουργείου στα εξωτερικά ιατρεία.

Επίσης, το περιεχόμενο της ενημέρωσης είναι καλό να είναι προσυμφωνημένο, δηλαδή να μην

ποικίλει σημαντικά μεταξύ ιατρών, έτσι ώστε να μην υπάρχουν περιθώρια παρεξήγησης από τον ασθενή, όταν μάλιστα γνωρίζουμε ότι η αναζήτηση δεύτερης γνώμης είναι συχνό φαινόμενο. Έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς που ενημερώνονται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας από τον ιατρό, έχουν αρτιότερη επίγνωση της κατάστασής τους και προβαίνουν σε σωστότερες και ωριμότερες αποφάσεις, όντας ταυτόχρονα περισσότερο προετοιμασμένοι για τις συνέπειες αυτών⁴.

Σημαντικό στοιχείο όχι μόνο για την ύπαρξη της ενημέρωσης αλλά και για τη σαφήνεια αυτής, είναι η νοοτροπία τόσο του ιατρού όσο και του ασθενή. Παρά τις ενδεχόμενες δυσκολίες, γλωσσικές, θρησκευτικές και άλλες⁶, ο ιατρός οφείλει να είναι προσιτός στους ασθενείς, να δείχνει υπομονή και να δίνει στον ασθενή τη δυνατότητα συζήτησης μαζί του για τυχόν απορίες, προβληματισμούς και διευκρινίσεις σχετικές με την εγχείρηση, κερδίζοντας απόλυτα την εμπιστοσύνη του. Κάποιες φορές το δικαίωμα του ασθενή για ενημέρωση επισκιαίζεται από την αντίληψη περί αυθεντίας του ιατρού, που επικρατούσε για χρόνια και που σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών υπάρχει ακόμα και σήμερα⁹. Επομένως, θα πρέπει να εγκαταλειφθούν οι παραπάνω πεπαλαιωμένες αντιλήψεις ούτως ώστε ο ασθενής να μη φοβάται να θέσει ερωτήσεις, και να ζητήσει περαιτέρω διευκρινίσεις. Με άλλα λόγια πρέπει να προωθείται η από κοινού λήψη απόφασης για τη διενέργεια της επέμβασης^{4,18,21-23}. Τέλος, ο ιατρός πρέπει να ρωτάει τον ασθενή αν και κατά πόσο του έγινε κατανοητή η ενημέρωση, ακόμη κι αν ο ίδιος δεν έχει εκφράσει ερωτήματα^{7,8}.

Είναι προφανές το γεγονός ότι η συγκατάθεση πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση δεν είναι απλά η υπογραφή του αντίστοιχου εντύπου. Πρόκειται για μία διαδικασία, η οποία απαιτεί τη λεπτομερή ενημέρωση του ασθενούς και τη συμμετοχή του στη λήψη των αποφάσεων¹⁸⁻²⁰. Για τη λήψη της απόφασης μπορεί να χρειαστούν περισσότερες από μία συζητήσεις - συναντήσεις του ιατρού με τον ασθενή¹⁵⁻¹⁷.

Σε μια άλλη κατηγορία επεμβάσεων, τις θεωρούμενες εγχειρήσεις εκλογής, όπως είναι για παράδειγμα η ρινοπλαστική ή η διόρθωση διαθλαστικών ανωμαλιών των οφθαλμών με τη χρήση laser, η ανάγκη για έγγραφη συγκατάθεση είναι επιτακτική¹². Στις παραπάνω εγχειρήσεις, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάζει την ιατρική ένδειξη της εγχείρησης και τα οφέλη αυτής, ενημερώνοντας αναλό-

γως τον ασθενή^{13,14} και συζητώντας μαζί του.

Είναι γενικός κανόνας ότι όσα περισσότερα στοιχεία έχει ένα έγγραφο τόσο πιο δύσκολα συμπληρώνεται. Επίσης όσο πιο δεσμευτικά στοιχεία έχει μια συγκατάθεση τόσο ο ασθενής είναι πιο επιφυλακτικός. Ωστόσο, η συστηματική και περιεκτική καταγραφή των βασικών στοιχείων που ορίζει ο νόμος 3418/2005 σε ένα καλά σχεδιασμένο έντυπο μπορεί να μετατρέψει τη λήψη συγκατάθεσης σε μια ουσιαστική διαδικασία, χρήσιμη για τον ασθενή και τον ιατρό.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τη μελέτη μας, η λήψη γραπτής συγκατάθεσης που περιλαμβάνει όλα τα στοιχεία που απαιτεί ο σχετικός νόμος δεν εφαρμόζεται σε πολλές περιπτώσεις, καθιστώντας έτσι τον ασθενή μη καλά ενημερωμένο και τον ιατρό εκτεθειμένο. Η ενημέρωση και η συγκατάθεση του ασθενούς πριν από κάθε επέμβαση αποτελεί για τον ιατρό, πέρα από μέρος του έργου που επιτελεί, και μια μορφή προληπτικής άμυνας, μια διαδικασία που τον προστατεύει σε κάποιον βαθμό και τον καλύπτει νομικά^{10,11}, κάτι που δεν έχει πλέον το περιθώριο να αμελεί ή να παραλείπει.

Θα ήταν χρήσιμο να υπάρχει ένα πρότυπο έντυπο το οποίο θα μπορεί να εφαρμόζεται για οποιαδήποτε χειρουργική πράξη, με δυνατότητες βέβαια προσαρμογής σε κάθε ειδικότητα, εφόσον αυτή κριθεί απαραίτητη. Με την ευκαιρία της παρούσας μελέτης, προτείνεται ένα έντυπο συγκατάθεσης που στηρίχθηκε στις απαιτήσεις του νόμου 3418/2005. Ιδανικά, οι Ιατρικοί Σύλλογοι και οι Ιατρικές Εταιρείες, με τη συμβολή νομικών, θα μπορούσαν να συντάξουν και να κάνουν διαθέσιμο ένα έντυπο συγκατάθεσης, έτσι ώστε αυτό να είναι επίσημο και κοινά αποδεκτό.

ABSTRACT

Mataftsi A, Kyrillopoulou O, Boukouvala S, Pelitari S, Dimitrakos S. Inadequate adherence to the law concerning preoperative informed consent. Hell Iatr 2009, 75: 308-314.

The aim of this study was to investigate adherence to the law regarding the preoperative informed consent in hospitals of Thessaloniki prefecture. Data from the surgical departments of four university hospitals were collected, regarding a) the existence of a consent form, and b) the procedure of taking consent. The consent forms collected were compared with each other as well as with those used in other European countries. Thirty of the forty

investigated departments had a consent form. Six basic pieces of information (identifier of the patient/parent, identifier of the doctor, type of operation, complications, signature of patient/parent, signature of doctor) were found in only 9 of the 30 consent forms, while they were partly missing from the remaining consent forms. The policy in taking informed consent was also found to differ among departments, and, in contrast to what is the case in countries like the U.K. or Germany, preoperative written consent is not universally taken. Our findings indicate that it might be helpful to construct a consent form that would contain the necessary information for adequate application of the law, and that would be recognised by the medical associations, for use by the surgical departments. In this study, such a consent form is proposed for consideration.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τράπεζα νομικών πληροφοριών ΝΟΜΟΣ. ν. 3418/2005/Α-287 κώδικας ιατρικής δεοντολογίας.
2. Department of health. 12 keys points on consent: the law in England. 23618 2P 200k Aug 01 (COL) 24702. www.dh.gov.uk/en/publichealth/scientificdevelopmentgeneticsandbioethics/consent/index.htm
3. Einwilligungserklärung zur Operation από την πανεπιστημιακή κλινική Γενικής Χειρουργικής του Münster.
4. Bottrell MM, Alpert H, Fischbach RL, Emanuel LL. Hospital informed consent for procedure dorms. Arch Surg 2000, 135: 26-33.
5. Iglesias Lepine ML, Pedro Botet Montova J, Pallas Villaronga O, Hernandez Leal E, Echarte JL, Solsona Du-ran JF. Informed consent: opinions of health care personnel from a teaching hospital. Rev Clin Esp 2007, 207: 483-8.
6. Wolf AMD, Nasser JF, Wolf AM, Schorling JB. The impact of informed consent on patient interest in prostate-specific antigen screening. Arch Intern Med 1996, 156: 1333-6.
7. Pape T. Legal and ethical consideration of informed consent. AORN J 1997, 65: 1122-7.
8. English DC. Valid informed consent: a process, not a signature. Am Surg 2002, 68: 45-8.
9. Picano E. Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: how to escape from a communication inferno. BMJ 2004, 329: 849-51.
10. Appelbaum PS, Lidz CW, Meisel A. Informed consent: legal theory and clinical practice. New York, NY: Oxford Univ Press 1987.
11. Dawes PJD, Davison P. Informed Consent: what do patients want to know? JR Soc Med 1994, 87: 149-52.
12. Kay R, Siriwardena AK. The process of informed consent for urgent abdominal surgery. J Med Ethics 2001; 27: 157-61.
13. Singh A, Scheer I, Thakar R, Sultan AH. Trials and tribulations of the current national consent form. J Obstet Gynaecol 2007, 27: 475-8.
14. Akkad A, Jackson C, Kenyon S, Dixon-Woods M, Taub N, Habiba M. Informed consent for elective and emergency surgery: questionnaire study. BJOG 2004, 111: 1133-8.
15. Lidz CW, Appelbaum PS, Meisel A. Two models of implementing informed consent. Arch Intern Med 1988, 148: 1385-9.
16. Arnold RM, Lidz CW. Clinical aspects of consent in health care In: Reich WT, ed. Encyclopedia of Bioethics. 2nd ed. New York: Macmillan 1995: 1250-6.
17. Berg JW, Appelbaum PS, Lidz CW, Parker LS. Informed consent: legal theory and clinical practice. 2nd ed. New York: Oxford Univ Press 2001.
18. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Making Health Care Decisions: The Ethical and Legal Implications of Informed Consent in the Patient-Practitioner Relationship. Washington, DC: President's Commission; 1982.
19. Katz J. The Silent World of Doctor and Patient. New York: Free Pr; 1984.
20. Brody H. The Healer's Power. New Haven, CT: Yale Univ. Pr 1992.
21. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). Soc Sci Med 1997, 44: 681-92.
22. Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision making model. Soc Sci Med 1999, 49: 651-61.
23. Towle A, Godolphine W. Framework for teaching and learning informed shared decision making. BMJ 1999, 319: 766-71.

Αλληλογραφία:

A. Ματαυτσή
B' Οφθαλμολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου»
Περιφερειακή οδός – Νέα Ευκαρπία
564 29 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Mataftsi
B' Ophthalmologic Department
Aristotle University «G. Papageorgiou» Hospital
Ring Road – Nea Efkarpia
546 29 Thessaloniki
Greece

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΕ ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ Ή ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ

Σε περίπτωση ασθενούς ενήλικα ικανού προς δικαιοπρακτική δήλωση

Ο/Η υπογεγραμμένος /η
με ημερομηνία γέννησης

- 1) δηλώνω πως ενημερώθηκα πλήρως από τον ιατρό μου
για την κατάσταση της υγείας μου/ την πάθησή μου, η οποία είναι
.....
λόγω της κατάστασης αυτής συστέινεται να υποβληθώ στην εξής χειρουργική επέμβαση
με το εξής προγραμματισμένο είδος αναισθησίας
.....
το είδος, ο σκοπός, και το προσδοκώμενο όφελος της επέμβασης σε γενικές γραμμές είναι
.....
από την επέμβαση αυτή πιθανόν να προκύψουν οι παρακάτω επιπλοκές με την αντίστοιχη συχνότητα:
.....
ενημερώθηκα επίσης και για τον τρόπο αντιμετώπισης αυτών των επιπλοκών
.....
- 2) δίνω, μετά από πλήρη ενημέρωσή μου, τη συγκατάθεσή μου για την εφαρμογή των παραπάνω χειρουργικών πράξεων
- 3) Αποδέχομαι ότι κατά τη διάρκεια της επεμβάσεως, απρόβλεπτες καταστάσεις μπορεί να απαιτήσουν επιπρόσθετη ή διαφορετική διαδικασία από αυτή που μου εκτέθηκε παραπάνω, για τη χειρουργική επέμβαση ή/και το είδος της αναισθησίας. Γι' αυτό δίνω τη συγκατάθεσή μου και ζητώ όπως ο ιατρός ή οι συνεργάτες του, εκτελέσουν όλες τις ιατρικές πράξεις που αυτοί θα κρίνουν αναγκαίες.
Οι μόνες ενέργειες, τις οποίες αποκλείω να μου διενεργηθούν, είναι οι ακόλουθες:
.....
- 4) Δίνω τη συγκατάθεσή μου για τη φωτογράφιση ή τη βιντεοσκόπηση της επεμβάσεως ή της διαδικασίας που πρόκειται να διενεργηθεί και που θα περιλαμβάνει κάποια σημεία του σώματός μου, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί για ερευνητικούς ή εκπαιδευτικούς σκοπούς, υπό τον όρο ότι δεν θα αποκαλυφθεί η ταυτότητά μου από τις εικόνες ή από συνοδευτικούς τίτλους. Συναινών στην παρουσία εκπαιδευόμενων κατά τη διάρκεια της επέμβασης.
- 5) Δέχομαι να υποβληθώ σε μετάγγιση αίματος ή άλλων παραγώγων του, εφόσον αυτό κριθεί αναγκαίο από το θεράποντα ιατρό μου, γνωρίζοντας ότι αυτό εγκυμονεί ποσοστό κινδύνου μετάδοσης νοσημάτων ή άλλων επιπλοκών. Για τα νοσήματα που πιθανόν να μεταδοθούν καθώς και για τις υπόλοιπες επιπλοκές δηλώνω ότι έχω ενημερωθεί πλήρως.
- 6) Δηλώνω ότι ο γιατρός μου, έδωσε σαφείς εξηγήσεις και μου διευκρίνισε πλήρως τις απορίες που εξέφρασα.
- 7) Αναγνωρίζω ότι όλα τα κενά διαστήματα του εγγράφου είτε συμπληρώθηκαν είτε διαγράφηκαν πριν την υπογραφή μου.
- 8) Διατηρώ το δικαίωμα αλλαγής γνώμης σχετικά με την πραγματοποίηση της επέμβασης ακόμη και μετά την υπογραφή του παρόντος εγγράφου.
- 9) Δηλώνω ότι κατά την υπογραφή του συγκεκριμένου εντύπου είχα πλήρη διαύγεια πνεύματος και δεν ήμουν υπό την επήρεια ουσιών.

Ημερομηνία..... Τόπος

.....
(Υπογραφή ασθενούς ή
προσώπου νομίμως
εξουσιοδοτημένου
να συναινέσει)

.....
(Υπογραφή ιατρού
που έκανε την
ενημέρωση)

.....
(Όνομα και υπογραφή
μεταφραστή)

Πνευμονική ασπεργίλλωση σε άρρωστο με ανοσοκαταστολή, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και αποτυχία της μονοθεραπείας

Β. Κουρκούμπας¹, Λ. Γαμβρίλη¹, Σ. Βογιατζής², Χ. Τρακατέλλη¹, Σ. Μυγιάκης¹, Μ. Σιών¹

¹ Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη

² Πνευμονολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η συστηματική ασπεργίλλωση είναι μια αερομεταδιδόμενη νόσος, η συχνότητα της οποίας έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια, αποτέλεσμα ίσως των ευρέως εφαρμοζόμενων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών. Η συχνότερη εντόπιση της νόσου είναι στον πνεύμονα, όπου η κλινική, αλλά και η ακτινολογική εικόνα συχνά δεν είναι διαγνωστικές, με αποτέλεσμα δυσχέρεια για την τελική διάγνωση. Η ανοχή του *Aspergillus fumigatus*

στα αντιμυκητιασικά φάρμακα είναι επίσης ένα πρόβλημα στη θεραπεία της νόσου. Περιγράφεται η περίπτωση ενός αρρώστου με βαριά πνευμονική ασπεργίλλωση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ανοσοκαταστολή και με ανοχή στη μονοθεραπεία με αντιμυκητιασικά φάρμακα και συζητούνται τα προβλήματα τόσο στη διάγνωση, όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπισή του.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 315-318.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα στελέχη του *Aspergillus* προκαλούν νόσο στον άνθρωπο είτε με αποικισμό και αλλεργικές αντιδράσεις, ή με αποικισμό προϋπαρχουσών κοιλοτήτων ή, τέλος, με διήθηση των ιστών.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν. Το φάσμα της πνευμονικής νόσου κυμαίνεται από τη μη διηθητική νόσο, όπως είναι ο αποικισμός ή και η παρουσία μάζας στον πνεύμονα (ασπεργίλλωμα), από την αλλεργική αντίδραση, υπεύθυνη για το σύνδρομο της αλλεργικής βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης έως τη διηθητική λοίμωξη, όπως είναι η χρόνια νεκρωτική ασπεργίλλωση και η διηθητική πνευμονική ασπεργίλλωση^{1,2}.

Η διηθητική ασπεργίλλωση αναπτύσσεται σε άτομα με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ανοσοκαταστολή και χαρακτηρίζεται από βαριά κλινική εικόνα και μεγάλη θνητότητα. Ιδιαίτερα βαριά κλινική

εικόνα, με δυσμενή πρόγνωση της νόσου έχει παρατηρηθεί μεταξύ των αρρώστων που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και ασπεργίλλωση^{3,4}.

Παρά τις νεότερες εξελίξεις στη μελέτη του *Aspergillus*, υπάρχουν αδιευκρίνιστα στοιχεία της συμπεριφοράς του και έτσι η αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με τον μύκητα παθήσεων γίνεται κατά κάποιον τρόπο εμπειρικά και με μεγάλη δυσκολία.

Μια πρόσθετη δυσκολία στην αντιμετώπιση των διηθητικών ασπεργίλλωσεων είναι η ανάπτυξη ανοχής του μύκητα στα αντιμυκητιασικά φάρμακα⁵⁻⁷, γεγονός που, όχι σπάνια, επιβάλλει τη χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων⁸⁻¹¹.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας, ηλικίας 67 ετών, προσήλθε για ρίγος συνοδευόμενο από υψηλό πυρετό μέχρι 39°C, δύσπνοια, έντονο ξηρό βήχα

και ετερόπλευρη πλευροδυνία. Τα συμπτώματα αυτά άρχισαν πριν από 24 ώρες και επιδεινώθηκαν πολύ γρήγορα.

Κατά την κλινική εξέταση ο άρρωστος εμφάνιζε όψη βαριά πάσχοντα, ήταν δυσπνοϊκός και τα ζωτικά του σημεία ήταν: Αναπνοές 35/1', σφύξεις 95/1', θερμοκρασία 38°C, saO_2 82%, pO_2 42 mmHg, pCO_2 33 mmHg και pH 7,456.

Η ακρόαση των πνευμόνων αποκάλυψε ελάττωση της έντασης του αναπνευστικού ψιθυρίσματος άμφω και διάσπαρτους τριζόντες ρόγχους επίσης άμφω. Η υπόλοιπη κατά συστήματα εξέταση δεν αποκάλυψε παθολογικά στοιχεία.

Στην απλή ακτινογραφία θώρακα ο καρδιοθωρακικός δείκτης ήταν αυξημένος και από το πνευμονικό παρέγχυμα διαπιστώθηκε πύκνωση του δεξιού άνω λοβού και μία οζώδης σκίαση στον δεξιό κάτω λοβό (Εικ. 1).

Ο άρρωστος έπασχε από ελκώδη κολίτιδα από 14 ετών για την οποία από μινός ελάμβανε μεθυλπρεδνιζολόνη 36 mg/d, αζαθειοπρίνη 150 mg/H και μεσαλαζίνη 3,2 g/H, κατόπιν νοσηλείας του σε νοσοκομείο για παρόξυνση της νόσου. Επίσης, είχε υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων προ 12ετίας, έπασχε από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, απότοκο κατάχρησης καπνού για πολλά χρόνια και πρόσφατα είχε εμφανίσει και αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.

Άμεσα μετά την εισαγωγή του ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος και ούρων και εστάλησαν δείγματα αίματος και ούρων για ορολογικό έλεγχο μυκοπλάσματος, χλαμυδίων, ιολογικό έλεγχο και ανίχνευση στα ούρα αντιγόνων λεγεωνέλλας και πνευμονιοκόκκου, όπως επίσης και καλλιέργειες πτυέλων. Άμέσως μετά, στον άρρωστο χορηγήθηκε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με πιπερακιλλίνη+ ταζομπακτάμη και λεβοφλοξασίνη και χορήγηση οξυγόνου εξαιτίας της βαριάς υποξυγοναιμίας.

Τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας διενεργήθηκε αξονική τομογραφία θώρακα (Εικ. 2), η οποία έδειξε ογκομορφες πυκνώσεις στο πρόσθιο τμήμα του δεξιού άνω λοβού, στο μέσο λοβό και στο κορυφαίο τμήμα του δεξιού κάτω λοβού, όπως επίσης και εκτεταμένη πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα στο δεξιό κάτω λοβό και πύκνωση στον αριστερό κάτω λοβό.

Την τρίτη και τέταρτη ημέρα νοσηλείας η κατάσταση του αρρώστου δεν παρουσίαζε σημεία βελτίωσης και τα αποτελέσματα των εξετάσεων που αναφέρθηκαν ήταν αρνητικά.



Εικ. 1. Απλή ακτινογραφία θώρακα (βλ. κείμενο).

Διενεργήθηκε βρογχοσκόπηση, η οποία δεν ήταν αποκαλυπτική και ελήφθησαν βρογχικό έκπλυμα και μεταβρογχοσκοπικά πτύελα για άμεσες χρώσεις και καλλιέργειες για κοινά και ειδικά παθογόνα. Η μικροβιολογική εξέταση των δειγμάτων αυτών αποκάλυψε την παρουσία μυκήτων με μορφολογικά χαρακτηριστικά ασπέργιλλου.

Μετά από αυτά τα ευρήματα διακόπηκαν τα χορηγούμενα αντιβιοτικά και άρχισε η χορήγηση βοριконаζόλης i.v. 6 mg/kg/H σε δύο ίσες διαμεσικές δόσεις για το πρώτο 24ωρο και στη συνέχεια 4 mg/kg/H επίσης σε δύο ίσες δόσεις, ενώ παράλληλα επιχειρήθηκε η σταδιακή διακοπή της κορτιζόνης.

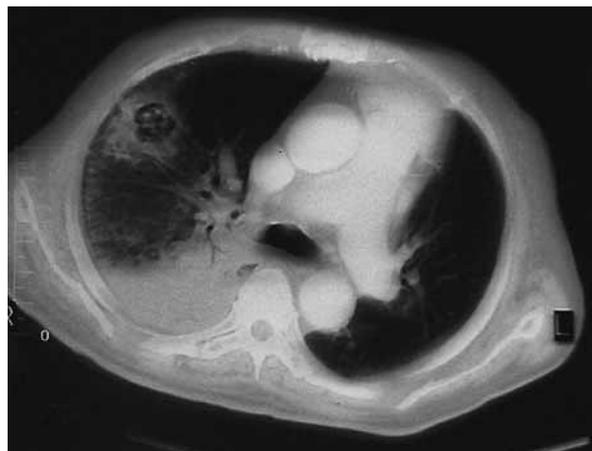
Για την επιβεβαίωση των ευρημάτων από τα βρογχικά εκπλύματα διενεργήθηκε κατευθυνόμενη διατοιχωματική βιοψία της μιας εκ των ογκομορφων βλαβών. Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού της βιοψίας έδειξε άφθονα φλεγμονώδη στοιχεία μεταξύ των οποίων υπήρχαν πολλές υφές ασπέργιλλου και η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε νεκρώσεις του πνευμονικού παρέγχυματος, κύτταρα φλεγμονής, κοκκιώματα και αθροίσματα αποικιών ασπέργιλλου, ενώ στην καλλιέργεια του υλικού απομονώθηκε *Aspergillus fumigatus*.

Με τη χορήγηση βοριконаζόλης ο άρρωστος εμφάνισε προοδευτική βελτίωση της γενικής του κατάστασης, ύφεση του πυρετού και των αναπνευστικών του λειτουργιών με παράλληλη βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων του.

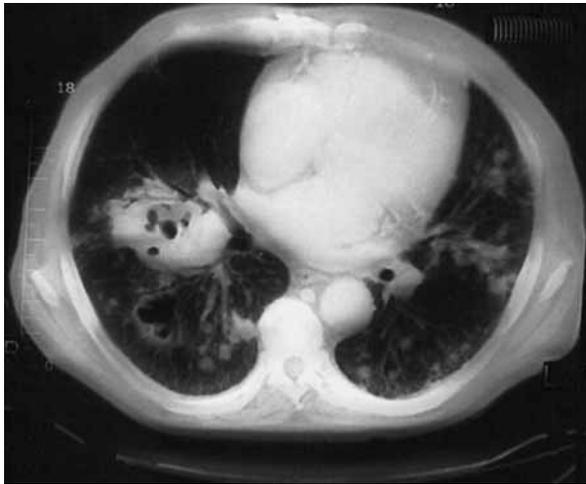
Αιφνιδίως, την 17^η ημέρα νοσηλείας του εμφάνισε οξύ επεισόδιο αποκορεσμού, πτώση της αρτηριακής πίεσης, πυρετό και εκ νέου αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Ο άρρωστος αντιμετωπίστηκε και επειγόντως διενεργήθηκε νέα αξονική τομογραφία θώρακα (Εικ. 3) στην οποία απεικονίστηκαν μια νέα, μεγάλη πύκνωση στο δεξιό μέσο και κάτω λοβό και πολλαπλές, αμφοτερόπλευρες οζιδιακές βλάβες σε όλα τα πνευμονικά πεδία των πνευμόνων.

Ελήφθησαν καλλιέργειες πτυέλων, αίματος και ούρων και στην φαρμακευτική αγωγή προστέθηκαν καρβαπενέμη, βανκομυκίνη και κασποφουγκίνη i.v. (δόση εφόδου 70 mg και ακολούθως 50 mg/H). Μετά τα αρνητικά αποτελέσματα όλων των καλλιεργειών, διακόπηκε η χορήγηση των αντιβιοτικών και διατηρήθηκε μόνο η συνδυασμένη χορήγηση βοριконаζόλης και κασποφουγκίνης.

Η περαιτέρω πορεία του αρρώστου ήταν καλή και με-



Εικ. 2. Αξονική τομογραφία πνεύμονα (βλ. κείμενο).



Εικ. 3. Αξονική τομογραφία θώρακα (βλ. κείμενο).

τά από 40 συνολικά ημέρες νοσηλείας εξήλθε του νοσοκομείου με τη σύσταση να λαμβάνει per os βοριконаζόλη, 300 mg/H, για 6 συνολικά μήνες. Στις περιοδικές επισκέψεις του στο ιατρείο λοιμώξεων της κλινικής, ένα χρόνο μετά, ο άρρωστος είναι σε καλή κατάσταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο άρρωστος που μελετήθηκε είχε αρκετούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ασπεργίλλωσης. Ελάμβανε από μακρού κορτικοστεροειδή για την ελκώδη κολίτιδα, έπασχε από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη. Η αρχική κλινική, αλλά και η ακτινολογική του εικόνα δεν ήταν διαγνωστικές. Η πρόσφατη νοσηλεία του σε νοσοκομείο έστρεψε την αρχική διάγνωση σε πνευμονική νοσοκομειακή λοίμωξη και για το λόγο αυτό η αρχική θεραπεία ήταν προς την κατεύθυνση αυτή με τη χορήγηση πιπερακιλλίνης+ταζομπακτάμης και λεβοφλοξασίνης.

Η αποτυχία της θεραπείας αυτής και οι αρνητικές καλλιέργειες όλων των δειγμάτων, σε συνδυασμό με την άτυπη ακτινολογική εικόνα, δημιούργησαν έντονες αμφιβολίες για την αρχική διάγνωση και για το λόγο αυτό διενεργήθηκε βρογχοσκόπηση και ελήφθησαν βρογχικά εκπλύματα. Η βρογχοσκόπηση ήταν μη διαγνωστική, ενώ στα βρογχικά εκπλύματα διαπιστώθηκε η παρουσία *Aspergillus fumigatus*.

Η ανεύρεση *Aspergillus spp.* στα βρογχικά εκπλύματα είναι μια ασφαλής, χρήσιμη και αρκετά ειδική μέθοδος διάγνωσης των μυκητιάσεων του πνεύμονος, ακόμη και σε περιπτώσεις που οι άλλες διαγνωστικές εξετάσεις αποτυγχάνουν¹².

Αμέσως διακόπηκε η χορήγηση του προηγούμενου θεραπευτικού σχήματος και στον άρρωστο

χορηγήθηκε βοριконаζόλη. Η βοριконаζόλη είναι μια δεύτερης γενιάς τριαζόλη, η οποία είναι δραστητική έναντι ενός ευρέος φάσματος μυκήτων συμπεριλαμβανομένων των *Aspergillus*, *Candida* και *Cryptococcus neoformans*, της οποίας η βιοδιαθεσιμότητα, όταν χορηγηθεί από το στόμα αγγίζει το 90%¹³ και εμφανίζεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο στα επιθηλιακά κύτταρα, όσο και στα μακροφάγα των κυψελίδων¹⁴, γεγονός που την καθιστά θεραπεία πρώτης εκλογής για την πνευμονική ασπεργίλλωση.

Η δραματική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του αρρώστου και η εμφάνιση νέων ακτινολογικών ευρημάτων θεωρήθηκε αρχικά ως μια νοσοκομειακή πνευμονική λοίμωξη ή μια υποτροπή της ασπεργίλλωσης, παρά τη συνεχιζόμενη χορήγηση βοριконаζόλης. Για το λόγο αυτό χορηγήθηκαν καρβαπενέμη, βανκομυκίνη και προστέθηκε και δεύτερο αντιμυκητιστακό, η κασποφουγκίνη. Προηγουμένως ελήφθησαν νέες καλλιέργειες πτυέλων, αίματος και ούρων, οι οποίες απέβησαν αρνητικές και για το λόγο αυτό διακόπηκαν τα αντιβιοτικά και ο άρρωστος παράμεινε υπό διπλή αντιμυκητιστακή αγωγή.

Η περαιτέρω πορεία της κατάστασης του αρρώστου ήταν ικανοποιητική και μετά από 40 ημέρες νοσηλείας εξήλθε με τη σύσταση να λαμβάνει για μεγάλο χρονικό διάστημα βοριконаζόλη από το στόμα, προς αποφυγήν υποτροπής της νόσου.

ABSTRACT

Kourkoumbas V, Gamvrili L, Vogiatzis S, Trakatelli Ch, Miyakis S, Sion M. Pulmonary aspergillosis in an immunosuppressed patient with chronic obstructive pulmonary disease and failure of monotherapy. *Hell Iatr* 2009, 75: 315-318.

Systemic aspergillosis is an air-transmitted disease, whose incidence has increased dramatically in recent years, perhaps as resulting from the widespread use of immunosuppressive therapy. The most frequent location of the disease is the lung, where the clinical and radiological findings are often not diagnostic, making it difficult to reach the final diagnosis. The resistance of *Aspergillus fumigatus* to antifungal drugs is also an emerging problem. We describe a patient with severe pulmonary aspergillosis, chronic obstructive pulmonary disease, immunosuppression and resistance to monotherapy with antifungal drugs and discuss the problems in both diagnosis and treatment.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al.* Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine* 2000, 79: 250-60.
2. *Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2008, 46: 327-60.
3. *Ader F, Nseir S, Berre R, et al.* Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11: 427-9.
4. *Bulba P, Dive A, Sibille Y.* Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007, 30: 782-800.
5. *Verweij PE, Snelders E, Kema GH, et al.* Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *Lancet Infect* 2009, 9: 789-95.
6. *Howard SJ, Pasqualotto AC, Denning DW.* Azole resistance in allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* bronchitis. *Drug Resist Updat* 2009, 12: 141-7.
7. *Thompson GR, Patterson TF.* Pulmonary aspergillosis. *Sem Respir Crit Care Med* 2008, 28: 103-10.
8. *Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al.* Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006, 53: 337-49.
9. *Petratis V, Petratiene R, Hope WW, et al.* Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: In vitro and in vivo correlations of the concentration and dose dependent interaction between anidulafungin and voriconazole by bliss independence drug interaction analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53: 2382-91.
10. *van de Sande WW, Mathot RA, ten Kate MT, et al.* Combination therapy of advanced invasive pulmonary aspergillosis in transiently neutropenic rats using human pharmacokinetic equivalent doses of voriconazole and anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53: 2005-13.
11. *Clemons KV, Stevens DA.* Efficacy of micafungin alone or in combination against experimental pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2006, 44: 69-73.
12. *Cordani S, Manna A, Vignali M, Tascini C.* Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in patients with hematological malignancies and pneumonia. *Infez Med* 2008, 16: 209-13.
13. *Theuretbacher U, Ihle F, Derendorf H.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006, 45: 649-63.
14. *Crandon JL, Banevicius MA, Fang AF, et al.* Bronchopulmonary disposition of intravenous voriconazole and anidulafungin given in combination to healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53: 5102-7.

Αλληλογραφία:

Σ. Μυγιάκης

Γ' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»

Περιφερειακή οδός – Νέα Ευκαρπία

564 29 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Migiakis

3rd Medical Department

“Papageorgiou” Hospital

Ring Road – Nea Efkarpia

564 29 Thessaloniki

Greece

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. Νικολαΐδης,

Δ. Παπαδημητρίου, Κ. Ράμμος, Μ. Τσολάκη

Τόμος 75, Τεύχη 1 - 4, 2009

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ενημερωτικά άρθρα

ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ Χ, ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗΣ Γ: Το οξειδωτικό stress στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	5
ΚΑΜΠΑΡΟΥΔΗΣ Α, ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ: Εξελίξεις στη χειρουργική των επινεφριδίων	26
BENGMARK S: Βιο-οικολογική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατικής βλάβης και εγκεφαλοπάθειας	38
ΜΠΟΥΓΟΥΛΙΑ Μ, ΕΥΘΥΜΙΟΥ Η: Φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας	47
ΠΟΝΤΙΚΙΔΗΣ Ν, ΚΡΑΣΣΑΣ ΓΕ: Εγκεκριμένες ενδείξεις και μελλοντικές προοπτικές χορήγησης της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης TSH	101
ΚΑΪΚΗ-ΑΣΤΑΡΑ Α: Άσκηση και νευροβιολογικοί μηχανισμοί της μνήμης	112
ΚΑΛΕΚΟΥ-ΓΡΕΚΑ Χ: Σάρκωμα μαλακών μορίων	124
ΟΡΦΑΝΑΚΗ Γ, ΜΠΑΛΑΣΚΑΣ Η: Νεφρογενής συστηματική ίνωση	185
ΚΑΡΑΒΑΣΙΛΕΙΑΔΟΥ Σ, ΤΣΑΛΛΑ Σ: Κυστική ίνωση και άσκηση	197
ΣΙΑΤΡΑΣ Θ: Κακώσεις στις επιφύσεις των οστών των αθλητών και αθλητριών της ενόργανης γυμναστικής και επιπτώσεις στην ανάπτυξή τους	204
ΧΑΡΛΑΥΤΗΣ Ν, ΚΑΡΑΜΑΝΛΗΣ Ε: Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική ...	283

Στρογγυλή Τράπεζα

ΕΞΗΝΤΑΡΗ Μ: Μορφολογία του νέου ιού Α (H ₁ N ₁) και νοσογόνος δράση του	259
ΚΙΟΥΜΗΣ ΠΠ: Αναπνευστικές επιπλοκές από τη γρίπη	263
ΡΟΗΛΙΔΗΣ Ε: Νέα γρίπη H ₁ N ₁ στην παιδική ηλικία	269
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ: Νέα γρίπη H ₁ N ₁ – Πρόληψη και αντιμετώπιση	274

Ερευνητικές εργασίες

ΜΑΣΤΡΟΚΩΣΤΑΣ Α, ΓΚΡΙΖΙΩΤΗ Μ, ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ: Η επίδραση της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης κρυσταλλικής ινσουλίνης για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας στη θνησιμότητα των ενήλικων ασθενών της ΜΕΘ. Υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση;	57
ΣΙΝΑΚΟΣ Ε, ΓΙΓΗ Ε, ΤΣΑΠΑΣ Β, ΛΑΛΛΑ Θ, ΜΠΕΛΟΥ Α, ΣΟΥΚΙΑ Α, ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ-ΓΙΓΗ Μ: Εφαρμογή, αξιολόγηση και συσχέτιση με διάφορους παράγοντες του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής (HQLQ) στη χρόνια ηπατίτιδα C	65
ΜΑΜΕΛΕΤΖΗ Δ, ΘΕΟΧΑΡΗ Β, ΚΟΥΪΔΗ Ε, ΚΟΝΔΥΛΗΣ Δ, ΣΙΠΚΑ Χ, ΚΑΛΤΣΑΤΟΥ Α, ΚΑΠΡΙΝΗΣ Γ, ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ Α: Η επίδραση της μακροχρόνιας άσκησης στη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής ατόμων με σχιζοφρένια	74
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Ν, ΓΕΩΡΓΙΑΝΟΣ Π, ΓΡΗΓΟΡΑΚΗ Ε, ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΗΣ Δ, ΤΣΑΧΟΥΡΙΔΟΥ Ο, ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Γ, ΜΠΕΝΟΣ Α: Οι διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας του ελληνικού πληθυσμού από τους κυριότερους τύπους καρκίνου (1980-2005)	84
ΧΥΤΑΣ Η, ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Μ, ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ, ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Π, ΝΤΟΜΠΡΟΣ Ν: Μεταβολές των τιμών αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική και παράγοντες που συσχετίζονται με αυτές	134
ΛΕΥΚΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΜΠΑΛΤΑΤΖΙΔΗΣ Α, ΔΡΕΒΕΛΕΓΚΑΣ Α, ΧΑΡΙΤΑΝΤΗ Α, ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΑΣ: Εγκεφαλικό απόστημα	144
ΜΑΚΕΔΟΥ Κ, ΗΛΙΑΔΗΣ Σ, ΦΕΣΛΗΚΙΔΗΣ Θ, ΓΩΓΟΥ Μ, ΚΑΡΑ Ε, ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Γ: Η αντιοξειδωτική δράση του κρόκου Κοζάνης (<i>Crocus sativus</i> L.) στις λιποπρωτεΐνες του ορού	149
ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ Λ, ΧΛΩΡΟΣ Δ, ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Θ, ΦΟΥΡΚΙΩΤΟΥ Ι, ΜΑΡΚΟΥ Σ: Απεικονιστικά και σπироμετρικά ευρήματα σε εργαζομένους που εκτέθηκαν σε χαμηλές συγκεντρώσεις χρυσού	154
ΒΑΦΕΙΑΔΟΥ Ε, ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΟΕ, ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ, ΚΩΣΤΑ Κ, ΓΙΩΒΟΣ Ι: Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην αρτηριακή πίεση και την ινσουλινοαντοχή σε μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες	215
ΠΕΛΑΓΙΔΟΥ Δ, ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ, ΧΛΩΡΟΣ Δ, ΧΑΪΔΙΤΣ Α-Μ, ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ Λ: Διερεύνηση της καπνισματικής συμπεριφοράς εφήβων σε σχέση με την ύπαρξη αποτρεπτικών ή μη παραγόντων	223
ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Μ, ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ, ΧΛΩΡΟΣ Δ, ΤΣΙΟΤΣΙΟΣ Α, ΧΑΪΔΙΤΣ Μ, ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗ Β, ΣΤΑΥΡΙΝΟΣ Κ, ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ Λ: Συγκριτική αξιολόγηση μεθόδων πρώιμης διάγνωσης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας	292

ΧΕΒΑ Α, ΦΛΕΓΚΑΣ Π, ΧΥΤΙΡΟΓΛΟΥ Η, ΝΙΚΟΛΟΥΣΗΣ Ε, ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ Γ, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ-ΝΙΚΟΛΟΥΣΗ Ε-Ν: Συσχέτιση της τερατογόνου δράσης των ρετινοϊκών παραγόντων all-trans και 13-cis retinoic acid με την έκφραση των υποδοχέων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPs) κατά την πρόκληση συγγενών ανωμαλιών των άκρων: Πειραματική μελέτη σε επίμυες	298
ΜΑΤΑΥΤΣΗ Α, ΚΥΡΙΑΛΟΠΟΥΛΟΥ Ο, ΜΠΟΥΚΟΥΒΑΛΑ Σ, ΠΕΛΙΤΑΡΗ Σ, ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΣ Σ: Ελλιπής εφαρμογή του νόμου περί συγκατάθεσης ασθενούς πριν από μια χειρουργική επέμβαση	308

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

ΦΡΕΓΓΙΔΗΣ Θ, ΑΚΡΙΤΙΔΟΥ Θ, ΣΠΥΡΙΔΗΣ Α, ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΑΛΕΒΙΖΟΣ Μ: Πνευμονική εμβολή σε ασθενή φορέα των μεταλλάξεων Leiden και G20210A της προθρομβίνης σε ετεροζυγωτία	169
ΣΠΥΡΙΔΗΣ Χ, ΑΡΑΠΟΓΛΟΥ Σ, ΚΑΜΠΑΡΟΥΔΗΣ Α, ΑΛ ΜΟΓΡΑΜΠΙ Σ, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Σ, ΒΕΝΙΖΕΛΟΣ Ι, ΦΡΑΓΚΑΝΔΡΕΑΣ Γ, ΤΣΑΝΤΗΛΑΣ Δ, ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ: Νόσος του Castleman σε ασθενή με χοληδοχολιθίαση	175
ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗΣ Γ, ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ Α, ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Δ, ΚΑΤΣΑΝΟΣ Ι, ΗΛΟΝΙΔΗΣ Γ: Κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο με συνοδό διάχυτη ενδιαγγειακή πήξη σε ψυχωσική ασθενή	234
ΚΟΥΡΚΟΥΜΠΑΣ Β, ΓΑΜΒΡΙΑΗ Α, ΒΟΓΙΑΤΖΗΣ Σ, ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗ Χ, ΜΥΓΙΑΚΗΣ Σ, ΣΙΩΝ Μ: Πνευμονική ασπεργίλλωση σε άρρωστο με ανοσοκαταστολή, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και αποτυχία της μονοθεραπείας	315

Επίκαιρο θέμα

ΔΕΛΑΝΤΩΝΗ Α: Οι δυνατότητες της υπολογιστικής τομογραφίας κωνικής δέσμης και οι διαφορές της από την συμβατική αξονική τομογραφία	163
--	-----

Ειδικά άρθρα

ΜΑΝΩΛΕΔΑΚΗΣ Ι: Ευθανασία	91
ΜΥΡΩΝΙΔΟΥ-ΤΣΟΥΒΕΛΕΚΗ Μ, ΑΝΔΡΟΝΟΓΛΟΥ Μ, ΤΣΑΡΤΣΑΛΗΣ Σ, ΚΑΛΟΥΣΗΣ Κ: Αρώματα και αρωματοποιία στον αρχαίο ελληνικό κόσμο	241

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

- (ΑΣ) Άρθρο σύνταξης
(ΕΑ) Ενημερωτικό άρθρο
(ΕΔΑ) Ειδικό άρθρο
(ΕΕ) Ερευνητική εργασία
(ΕΠΕ) Ενδιαφέρουσα περίπτωση
(ΣΤ) Στρογγυλή Τράπεζα
- Αθλητού και αθλητριών της ενόργανης γυμναστικής κακώσεις επιφύσεων των οστών (ΕΑ), 204
Αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης μεταβολές των τιμών σε ασθενείς πανεπιστημιακής παθολογικής κλινικής (ΕΕ), 134
Ανασυνδυασμένης ανθρώπινος TSH εγκεκριμένες ενδείξεις και μελλοντικές προοπτικές χορήγησης (ΕΑ), 101
Ανεπάρκεια νεφρική χρόνια και οξειδωτικό stress (ΕΑ), 5
Ανωμαλιών συγγενών των άκρων πρόκληση και συσχέτιση της τερατογόνου δράσης των ρετινοϊκών παραγόντων All-Trans και 13-cis retinoic Acid με την έκφραση των υποδοχέων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPRs) (ΕΕ), 298
Απόστημα εγκεφαλικό (ΕΕ), 144
Αρώματα και αρωματοποιία στον αρχαίο ελληνικό κόσμο (ΕΔΑ), 241
Άσκηση και νευροβιολογικοί μηχανισμοί της μνήμης, (ΕΑ), 112
Άσκηση και κυστική ίνωση (ΕΑ), 197
Άσκησης μακροχρόνια επίδραση στη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής του ατόμου με σχιζοφρένεια (ΕΕ), 74
Ασπεργίλλωση πνευματική σε άρρωστο με ανοσοκαταστολή, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και αποτυχία της μονοθεραπείας (ΕΠ), 315
Γρίπη και αναπνευστικές επιπλοκές (ΣΤ), 263
Γρίπη H₁N₁ στην παιδική ηλικία (ΣΤ), 269
Γρίπης H₁N₁ πρόληψη και αντιμετώπιση, (ΣΤ), 274
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο σε ψυχωσική ασθενή (ΕΠΕ), 234
Δράση αντιοξειδωτική του κρόκου Κοζάνης στις λιποπρωτεΐνες του ορού (ΕΕ), 149
Δράση νοσογόνος και μορφολογία του νέου ιού A(H₁N₁) (ΣΤ), 259
Εγκεφαλικό απόστημα (ΕΕ), 144
Εγκεφαλοπάθειας και χρόνιας ηπατικής βλάβης αντιμετώπιση «βιοοικολογική» (ΕΑ), 38
Εμβολή πνευμονική σε ασθενή φορέα των μεταλλάξεων Leiden και G20210A της προθρομβίνης σε ετεροζυγωτία (ΕΠΕ), 169
Επινεφριδίων χειρουργικές εξελίξεις (ΕΑ), 26
Επιπλοκές αναπνευστικές από τη γρίπη (ΣΤ), 263
Ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής (HQLQ) εφαρμογή, αξιολόγηση και συσχέτιση με διάφορους παράγοντες στη χρόνια ηπατίτιδα C (ΕΕ), 65
Ευθανασία (ΕΔΑ), 91
Ευρήματα απεικονιστικά και σπιρομετρικά σε εργαζομένους που εκτέθηκαν σε χαμηλές συγκεντρώσεις χρυσού (ΕΕ), 154
Εφήβων διερεύνηση της καπνισματικής συμπεριφοράς σε σχέση με την ύπαρξη αποτρεπτικών ή μη παραγόντων (ΕΕ), 223
Ηπατικής βλάβης χρόνιας αντιμετώπιση «Βιοοικολογικά» (ΕΑ), 38
Ηπατίτιδα χρόνια C και ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (HQLQ) (ΕΕ), 65
Θεραπεία φαρμακευτική της παχυσαρκίας (ΕΑ), 47
Θνησιμότητας του ελληνικού πληθυσμού διαχρο-

- νικές τάσεις από τους κυριότερους τύπους καρκίνου (1980-2005), (ΕΕ), 84
- Θνησιμότητα ενήλικων ασθενών της ΜΕΘ και επίδραση της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης κρυσταλλικής ινσουλίνης για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας (ΕΕ), 57
- Ινσουλίνης κρυσταλλικής χορήγηση για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας και θνησιμότητα των ενήλικων ασθενών και ΜΕΘ (ΕΕ), 57
- Ινσουλινοαντοχή, αρτηριακή πίεση σε μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες και επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΕΕ), 215
- Ίνωση νεφρογενής συστηματική (ΕΑ), 185
- Ίνωση κυστική και άσκηση (ΕΑ), 197
- Ιού Α (H_1N_1) μορφολογία και νοσογόνος δράση (ΣΤ), 259
- Κακώσεις στις επιφύσεις των οστών αθλητών και αθλητριών ενόργανης γυμναστικής (ΕΑ), 204
- Καπνισματικής συμπεριφοράς εφήβων διερεύνηση (ΕΕ), 215
- Καρκίνος και διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας του ελληνικού πληθυσμού (ΕΕ), 84
- Κρόκου Κοζάνης αντιοξειδωτική δράση στις λιποπρωτεΐνες του ορού (ΕΕ), 149
- Λιποπρωτεΐνες ορού και αντιοξειδωτική δράση του κρόκου Κοζάνης (ΕΕ), 149
- Μαλακών μορίων σαρκώματα (ΕΑ), 124
- Μεταλλάξεις Leiden και G20210A της προθρομβίνης και πνευμονική εμβολή (ΕΠΕ), 169
- Μετεμηνόπαυσιακών γυναικών αρτηριακή πίεση και ινσουλινοαντοχή και επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΕΕ), 215
- Μνήμης μηχανισμοί νευροβιολογικοί και άσκηση (ΕΑ), 142
- Νεφρογενής συστηματική ίνωση (ΕΑ), 185
- Νόμου περί συγκατάθεσης ασθενούς πριν από μια χειρουργική επέμβαση ελλιπής εφαρμογή (ΕΕ), 308
- Νόσος Castleman σε ασθενή με χοληδοχολιθίαση (ΕΠΕ), 175
- Πήξη διάχυτη ενδαγγειακή και σύνδρομο νευροληπτικό κακόηθες σε ψυχωσική ασθενή (ΕΠΕ), 234
- Ρετινοϊκών παραγόντων All-Trans και 13-cis retinoic Acid συσχέτιση της τερατογόνου δράσης με την έκφραση υποδοχέων των μορφογενετικών πρωτεϊνών του οστού (BMPRs) κατά την πρόκληση συγγενών ανωμαλιών των άκρων (ΕΕ), 298
- Σαρκώματα μαλακών μορίων (ΕΑ), 124
- Stress οξειδωτικό στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΕΑ), 5
- Σύνδρομο νευροληπτικό κακόηθες με συνοδό διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σε ψυχωσική ασθενή (ΕΠΕ), 234
- Σχιζοφρενών στη λειτουργική ικανότητα και ποιότητα ζωής επίδραση της μακροχρόνιας άσκησης (ΕΕ), 74
- Παχυσαρκίας φαρμακευτική θεραπεία (ΕΑ), 47
- Πνευμονοπάθειας χρόνιας αποφρακτικής συγκριτική αξιολόγηση μεθόδων πρόωμης διάγνωσης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (ΕΕ), 292
- Πνευμονοπάθεια χρόνια αποφρακτική και πνευμονική ασπεργίλλωση (ΕΠΕ), 315
- Τομογραφίας υπολογιστικής κωνικής δέσμης δυνατότητες και διαφορές απ' τη συμβατική αξονική τομογραφία (ΕΘ), 163
- TSH ανθρώπινης ανασυνδυασμένης εγκεκριμένες ενδείξεις και μελλοντικές προοπτικές χορήγησης (ΕΑ), 101
- Χημειοπροφύλαξη αντιμικροβιακή στη χειρουργική (ΕΑ), 283
- Χοληδοχολιθίαση και νόσος του Castleman (ΕΠΕ), 175
- Χρυσοτίλη χαμηλές συγκεντρώσεις σε εργαζομένους και ευρήματα απεικονιστικά και σπироμετρικά (ΕΕ), 154
- Ψυχωσική ασθενής με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΕΠΕ), 234

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

- ΑΚΡΙΤΙΔΟΥ Θ., 169
ΑΛ ΜΟΓΡΑΜΠΙ Σ., 175
ΑΛΕΒΙΖΟΣ Μ., 169
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ Ο.Ε., 215
ΑΝΔΡΟΝΟΓΛΟΥ Μ., 241
ΑΡΑΠΟΓΛΟΥ Σ., 175
- ΒΑΦΕΙΑΔΟΥ Ε., 215
ΒΕΝΙΖΕΛΟΣ Ι., 175
ΒΟΓΙΑΤΖΗΣ Σ., 315
BENGMARK S., 38
- ΓΑΜΒΡΙΑΝ Λ., 315
ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ Α., 234
ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ., 26, 175
ΓΕΩΡΓΙΑΝΟΣ Π., 84
ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ., 215
ΓΙΓΗ Ε., 65
ΓΙΩΒΟΣ Ι., 215
ΓΚΡΙΖΙΩΤΗ Μ., 57
ΓΡΗΓΟΡΑΚΗ Ε., 84
ΓΩΓΟΥ Μ., 149
- ΔΕΛΑΝΤΩΝΗ Α., 163
ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΣ Σ., 308
ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ Α.Σ., 144
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Δ., 234
ΔΡΕΒΕΛΕΓΚΑΣ Α., 144
- ΕΞΗΝΤΑΡΗ Μ., 259
ΕΥΘΥΜΙΟΥ Η., 47
- ΗΛΙΑΔΗΣ Σ., 149
ΗΛΟΝΙΔΗΣ Γ., 234
- ΚΑΪΚΗ-ΑΣΤΑΡΑ Α., 112
ΚΑΛΕΚΟΥ-ΓΡΕΚΑ Χ., 124
ΚΑΛΟΥΣΗΣ Κ., 241
- ΚΑΜΠΑΡΟΥΔΗΣ Α., 26, 175
ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ Γ., 298
ΚΑΡΑ Ε., 149
ΚΑΡΑΒΑΣΛΕΙΑΔΟΥ Σ., 197
ΚΑΡΑΜΑΝΛΗΣ Ε., 283
ΚΑΤΣΑΝΟΣ Ι., 234
ΚΙΟΥΜΗΣ Ι. Π., 263
ΚΟΥΡΚΟΥΜΠΑΣ Β., 315
ΚΡΑΣΣΑΣ Γ. Ε., 101
ΚΥΡΙΛΛΟΠΟΥΛΟΥ Ο., 308
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Θ., 154
ΚΩΣΤΑ Κ., 215
- ΛΑΛΛΑ Θ., 65
ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ Α., 169
ΛΕΥΚΟΠΟΥΛΟΣ Α., 144
- ΜΑΚΕΔΟΥ Κ., 149
ΜΑΝΩΛΕΔΑΚΗΣ Ι., 91
ΜΑΡΚΟΥ Σ., 154
ΜΑΣΤΡΟΚΩΣΤΑΣ Α., 57
ΜΑΤΑΥΤΣΗ Α., 308
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ., 134, 274
ΜΠΑΛΑΣΚΑΣ Η., 185
ΜΠΑΛΑΤΑΤΖΙΔΗΣ Α., 144
ΜΠΕΛΛΟΥ Α., 65
ΜΠΕΝΟΣ Α., 84
ΜΠΟΥΓΟΥΛΙΑ Μ., 47
ΜΠΟΥΚΟΥΒΑΛΑ Σ., 308
ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗΣ Γ., 5, 234
ΜΥΓΙΑΚΗΣ Σ., 315
ΜΥΡΩΝΙΔΟΥ-ΤΖΟΥΒΕΛΕΚΗ Μ., 241
- ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Π., 134
ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ Χ., 5
ΝΙΚΟΛΟΥΣΗ-ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ε.-Ν., 298
ΝΙΚΟΛΟΥΣΗΣ Ε., 298
ΝΤΟΜΠΡΟΣ Ν., 134

- ΟΡΦΑΝΑΚΗ Γ., 185
- ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Γ., 149
- ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Γ., 84
- ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Ν., 84
- ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ., 57
- ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Σ., 175
- ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Μ., 134, 292
- ΠΕΛΑΓΙΔΟΥ Δ., 223
- ΠΕΛΙΤΑΡΗ Σ., 308
- ΠΟΝΤΙΚΙΔΗΣ Ν., 101
- ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ-ΓΙΓΗ Μ., 65
- ΡΟΗΛΙΔΗΣ Ε., 269
- ΣΙΑΤΡΑΣ Θ., 204
- ΣΙΝΑΚΟΣ Ε., 65
- ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ Λ., 154, 223, 292
- ΣΙΩΝ Μ., 315
- ΣΟΥΚΙΑ Α., 65
- ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ., 154, 292
- ΣΠΥΡΙΔΗΣ Α., 169
- ΣΠΥΡΙΔΗΣ Χ., 175
- ΣΤΑΥΡΙΝΟΣ Κ., 292
- ΤΖΟΛΛΑ Σ., 197
- ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗ Χ., 315
- ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗ Β., 292
- ΤΣΑΝΤΗΛΑΣ Δ., 175
- ΤΣΑΠΑΣ Β., 65
- ΤΣΑΡΤΣΑΛΗΣ Σ., 241
- ΤΣΑΧΟΥΡΙΔΟΥ Ο., 84
- ΤΣΙΟΤΣΙΟΣ Α., 292
- ΦΕΣΣΛΗΚΙΔΗΣ Θ., 149
- ΦΛΕΓΚΑΣ Π., 298
- ΦΟΥΡΚΙΩΤΟΥ Ι., 154
- ΦΡΑΓΚΑΝΔΡΕΑΣ Γ, 175
- ΦΡΕΓΓΙΔΗΣ Θ., 169
- ΧΑΪΔΤΙΣ Α.-Μ., 223, 292
- ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΗΣ Δ., 84
- ΧΑΡΙΤΑΝΤΗ Α., 144
- ΧΑΡΛΑΥΤΗΣ Ν., 283
- ΧΕΒΑ Α., 298
- ΧΛΩΡΟΣ Δ., 154, 223, 292
- ΧΥΤΑΣ Η., 134
- ΧΥΤΙΡΟΓΛΟΥ Π., 298

Ευχαριστίες

Στην επιλογή των εργασιών που δημοσιεύθηκαν στα τεύχη του 2009 βοήθησαν ουσιαστικά οι ακόλουθοι κριτές:

Α. Καμπαρούδης	Κ. Μανδαλά
Χ. Καλέκου-Γρέκα	Κ. Πολυζωίδης
Θ. Γερασιμίδης	Β. Άθυρος
Δ. Πατάκας	Γ. Ηλονίδης
Γ. Ευστρατιάδης	Σ. Εφραιμίδης
Μ. Εμποριάδου	Μ. Παπαδημητρίου
Γ. Καπετάνος	Δ. Καρβουνάρης
Δ. Πανίδης	Ι. Γιώβος
Μ.-Ι. Χολέβας	Κ. Αρβανιτάκης
Ν. Ασημής	Δ. Καραμήτσος
Σ. Μποσαντζοπούλου-Καμπούρογλου	Γ. Γαρυφαλλος
Η. Βαϊνάς	Θ. Δαρδαβέσης
Α. Δεληγιάννης	Γ. Κολιάκος
Ε. Βρεττού	Ι. Κανέλλος

Η Επιτροπή Συντάξεως τους ευχαριστεί θερμά.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, στη νέα της εκδοτική περίοδο, θα δημοσιεύει εργασίες όλων των ειδικοτήτων όπως επίσης και αυτές που προέρχονται από τις βασικές βιολογικές επιστήμες και την ιατρική εκπαίδευση, με κύριο σκοπό την καλλίτερη και πληρέστερη ενημέρωση του γιατρού.

Κάθε εργασία ακολουθεί μια αυστηρή δομή και ανήκει σ' ένα τύπο άρθρου. Μεικτές κατηγορίες εργασιών δε γίνονται δεκτές.

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από ένα συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξοικειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γνώσεις στο θέμα με κύρια έμφαση όμως στις σύγχρονες απόψεις, τεκμηριωμένες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 δακτυλογραφημένες σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιοδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς. Τα άρθρα αυτά υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννοήσεως με την Επιτροπή Συντάξεως.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 5-10 περίπου δακτυλογραφημένες σελίδες με 8-10 βιβλιογραφικές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Ερευνητικές εργασίες: Έχουν κλινικό-εργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που πε-

ριγράφονται για πρώτη φορά, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση 2-4 δακτυλογραφημένες σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

Γενικά θέματα: Εδώ υπάγονται ποικίλα θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βαθμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο "Ειδικό άρθρο", "Γενικά θέματα", "Πρόοδοι στην Ιατρική" κ.τ.λ.).

Το άρθρο της κατηγορίας αυτής δεν απαιτεί ειδική δομή κατά τη σύνταξή του.

Όλες οι εργασίες (μαζί με τις φωτογραφίες τους) που αποστέλλονται στο περιοδικό συνοδεύονται απαραίτητα από ένα δεύτερο αντίγραφο και μια επιστολή προς τη Συντακτική Επιτροπή, όπου δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό και επίσης ότι έχει την έγκριση για δημοσίευση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού.

Όταν επιστρέψει (ο χρόνος δεν μπορεί να προκαθοριστεί) συμπληρώνεται από τους συγγραφείς (αν χρειαστεί) σύμφωνα με τις υποδείξεις των συμβούλων και τελικά παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

Όταν η εργασία αρχίζει να τυπώνεται αποστέλλεται στους συγγραφείς, για έλεγχο, δοκίμιο της α' διορθώσεως. Στο δοκίμιο αυτό δεν είναι δυνατή καμιά απολύτως προσθήκη, αλλαγή, βελτίωση κ.λ.π., παρά μόνον η διόρθωση λαθών του τυπογραφείου.

Το δοκίμιο της πρώτης διορθώσεως συνοδεύεται και από ειδικό έντυπο, στο οποίο ο συγγραφέας σημειώνει το συνολικό αριθμό των ανατύπων.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση μερική ή ολική επιτρέπεται μόνο ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

*Ανάτυπο με τις αναλυτικές οδηγίες προς τους συγγραφείς μπορείτε να ζητήσετε από τον εκδότη,
UNIVERSITY STUDIO PRESS. Αρμενοπούλου 32, Τηλ. 209 837, 209 637 - Θεσσαλονίκη.*