

# Ελληνική Ιατρική

Τόμος 76 • Τεύχος 1  
Ιανουάριος – Μάρτιος 2010

## Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	5	<b>Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άπνοια ύπνου</b> <i>A. Πατάκα</i>
	11	<b>Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε νοσηλευόμενους ασθενείς – Διαστρωμάτωση κινδύνου</b> <i>E. Μανδαλά, X. Λαφάρας</i>
	19	<b>Επίδραση της ενόργανης γυμναστικής στην οστική πυκνότητα των νεαρών αθλητών</b> <i>Θ. Σιάτρας</i>
	28	<b>Η αντιμικροβιακή δράση των αιθέριων ελαίων βασιλικού, φύγανης, θυμαριού, χαμομηλού και τεϊόδενδρου</b> <i>H. Σακκάς, X. Παπαδοπούλου</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	37	<b>Η επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην αντισωματική απάντηση ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα στο επταδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο</b> <i>E. Φαρμάκη, Φ. Κανακούδη-Τσακαλίδου, B. Σπούλου, M. Τραχανά, M. Τριτσώνη, Π. Πρατσίδου-Γκέρτση, M. Θεοδωρίδου</i>
	46	<b>Ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και καρδιακό επιπωματισμό</b> <i>X. Λαφάρας, Δ. Πλατογιάννης, E. Μανδαλά, P. Βαλερή, N. Μπαρμπετάκης, Γ. Ηλονίδης, Θ. Μπισχιώτης</i>
	52	<b>Η ανέσηση των δεικτών του οξειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ελάττωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας σε παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό μεταβολικό σύνδρομο</b> <i>I.M. Καραμούζης, X. Κανακά-Gantenbein, Π. Περβανίδου, A.A. Μαγιάκου, Σ. Ηλιάδης, I. Παπασωτηρίου, M. Καραμούζης, Γ.Π. Χρούσσος</i>
	61	<b>Πλεονεκτήματα της συνδυασμένης (γενικής και επισκληρίδιας) αναισθησίας έναντι της γενικής στις λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές</b> <i>E. Σιδηροπούλου, Δ. Τσαντήλας, A. Σιδηρόπουλος, A. Τσολπάκης, I. Γερογιάννης, Θ. Γερασιμίδης</i>
	66	<b>Η σημασία των αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα καρκίνου παχέος εντέρου</b> <i>Γ. Φραγκανδρέας, Σ. Αράπογλου, A. Καμπαρούδης, I. Γερογιάννης, A. Τσολπάκης, A. Λαζόπουλος, N. Φλάρης, Θ. Γερασιμίδης</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	71	<b>Πολυτραυματίας – Προνοσοκομειακή φροντίδα – Αντιμετώπιση στο ΤΕΠ</b> <i>B. Φυντανίδου, B. Γροσομανίδης</i>

# Helleniki Iatriki

Volume 76 • No 1  
January – March 2010

---

## Contents

<i>Brief reviews</i>	5	<b>Strokes and sleep apnea</b> <i>A. Pataka</i>
	11	<b>Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients – Risk stratification</b> <i>E. Mandala, Ch. Lafaras</i>
	19	<b>Effects of gymnastics on young athletes' bone mineral density</b> <i>Th. Siatras</i>
	28	<b>Antimicrobial activities of basil, oregano, thyme, chamomile and tea tree essential oils</b> <i>H. Sakkas, C. Papadopoulou</i>
<i>Investigative papers</i>	37	<b>The effect of anti-TNF agents on the antibody response to 7valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis</b> <i>E. Farmaki, F. Kanakoudi-Tsakalidou, V. Spoulou, M. Trachana, M. Tritsoni, P. Pratsidou-Gertsis, M. Theodoridou</i>
	46	<b>Intrapericardial chemotherapy with cisplatin in patients with non small lung cancer and cardiac tamponade</b> <i>Ch. Lafaras, D. Platogiannis, E. Mandala, R. Valeri, N. Barbetakis, G. Ilonidis, T. Bischiniotis</i>
	52	<b>Enhanced oxidative stress, platelet activation and reduced antioxidant capacity between obese adolescent and prepubertal girls with full or partial metabolic syndrome</b> <i>I.M. Karamouzis, Ch. Kanaka-Gantenbein, PI. Pervanidou, AA. Magiakou, S. Iliadis, I. Papasotiriou, M. Karamouzis, GP. Chrouzos</i>
	61	<b>The benefits of combine general and epidural anesthesia versus general anesthesia in laparoscopic cholecystectomies</b> <i>E. Sidiropoulou, D. Tsantilas, A. Sidiropoulos, A. Tsolpakis, I. Gerogianis, Th. Gerasimidis</i>
	66	<b>The significance of the number of lymph nodes dissected and identified in the surgical specimens of colo cancer</b> <i>G. Fragkadreas, S. Arapoglou, A. Kamparoudis, J. Gerogiannis, A. Tsolpakis, A. Lazopoulos, N. Flaris, Th. Gerasimidis</i>
<i>Special article</i>	71	<b>Polytrauma patient. Prehospital care-treatment in the Emergency Department</b> <i>V. Fydanidou, V. Grosomanidis</i>

## Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άπνοια ύπνου\*

Αθανασία Πατάκα

Πνευμονολόγος

**Περίληψη.** Έχει διαπιστωθεί πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αγγειακών εγκεφαλικών επεισόδιων (AEE) και του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (OSAHS). Οι κύριοι μηχανισμοί μέσω των οποίων συμβαίνει αυτό είναι η διατοροχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, η ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, η αυξημένη ενδοκράνια πίεση κατά τις άπνοιες, η διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού, το οξειδωτικό stress και η επιδείνωση πραγόντων κινδύνου για AEE (υπέρταση, αρρυθμίες,

αθηροσκλήρωση, παχυσαρκία) εξαιτίας του OSAHS. Αναφέρεται υψηλή συχνότητα διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου μετά από AEE, κυρίως αποφρακτικών άπνοιών και λιγότερο κεντρικών ή αναπνοής Cheyne-Stokes. Οι διαταραχές της αναπνοής μετά AEE σχετίζονται με επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης. Το CPAP αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής, ολλά η συμμόρφωση των ασθενών με AEE είναι χαμηλή.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 5 - 10.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδιαφέρον για τη σχέση των διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (AEE) χρονολογείται από το 1818 με τις παρατηρήσεις του John Cheyne<sup>1</sup>. Στις μέρες μας το ενδιαφέρον συνεχίζει να είναι αυξημένο και προσανατολίζεται στην απάντηση των παρακάτω ερωτημάτων:

– Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για AEE σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome-OSAHS)?

– Υπάρχει αυξημένη συχνότητα διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο μετά από AEE και επηρεάζουν οι διαταραχές αυτές την μετέπειτα νοηρότητα και θυησιμότητα του ασθενή?

Τα AEE αποτελούν την πιο συχνή αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο για νευρολογική αιτία με συχνότητα 2-18/1000 στο γενικό πληθυσμό και μια με-

γάλη πηγή αναπτηρίας στην κοινωνία<sup>2</sup>. Οι παράγοντες κινδύνου για AEE είναι γνωστοί και διακρίνονται σε αναστρέψιμους και μη αναστρέψιμους. Οι κύριοι αναστρέψιμοι είναι η υπέρταση, ο σαχχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, οι καρδιακές νόσοι, η υπερλιπιδαιμία, η καρωτιδική αρτηριακή στένωση, το κάπνισμα, η έλλειψη άσκησης, το προηγούμενο AEE ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο [transient ischemic attack (TIA)] και πρόσφατα περιλαμβάνεται και η υπνική άπνοια (OSAHS). Στους μη αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η ηλικία (>55 έτη), το άρρεν φύλο, οι μετεμηποπανιακές γυναίκες, το οικογενειακό ιστορικό AEE, οι Αφρο-αμερικανοί<sup>3</sup>.

### Σχετίζονται τα AEE με τον ύπνο;

Παλαιότερα υπήρχε η αντίληψη πως τα AEE ήταν συχνότερα τη νύχτα<sup>4</sup>. Αργότερα δύναται βρέθηκε πως ο κίνδυνος για AEE (ισχαιμικών, αιμορραγικών,

\* Εργασία η οποία βραβεύθηκε στο 25<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο 18-20/3/2010. (Βραβείο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης).

TIA) ήταν αυξημένος τις πρωινές ώρες (6 πμ - 12 μμ), περίπου το 49% των AEE και ο κίνδυνος ήταν ελαττωμένος τις νυχτερινές ώρες (12 πμ - 6 πμ)<sup>5</sup>. Συνεπώς, ο ύπνος δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για AEE, αν και μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερης βαρύτητας AEE<sup>6</sup>.

### **Αποτελεί η υπνική άπνοια παράγοντα κινδύνου για AEE;**

Έχουν γίνει πολλές μελέτες για τη διαπίστωση της συσχέτισης μεταξύ AEE και OSAHS. Πρότος ο Kapen μελέτησε αναδρομικά τη συχνότητα του OSAHS σε ασθενείς με AEE και διαπίστωσε πως 72% των ασθενών είχαν AHI >10/h, 53% AHI >20/h και 30% AHI >40/h (όπου AHI= αριθμός των απνοιών και υποπνοιών, ανά ώρα ύπνου)<sup>7</sup>. Η πρώτη μελέτη έγινε το 1995 από τους Mohensin and Valor<sup>8</sup>. Οι 10 ασθενείς με ισχαιμικό AEE είχαν AHI 52±10/h σε σύγκριση με τους 10 υγιείς παρόμοιας ηλικίας, BMI, καπνίσματος και υπέρτασης που είχαν μόνο 3±1/h. Το 1996 ο Dyken<sup>8</sup> έκανε την πρώτη προοπτική μελέτη της συχνότητας OSAHS σε ασθενείς με AEE. Στην παραπάνω μελέτη βρέθηκε πως 77% των ανδρών και 64% των γυναικών με AEE είχαν AHI>10 και χειρότερη έκραση από τους μάρτυρες (23% αντρών, 14% γυναικών είχαν AHI>10). Η θνητισμότητα των ασθενών με AEE ήταν 20,8% και όλοι οι ασθενείς που πέθαναν είχαν OSAHS<sup>9</sup>. Την ίδια χρονιά ο Bassetti<sup>10</sup> σύγκρινε τον AHI σε ασθενείς με οξύ AEE (έλεγχος 12 ημέρες μετά AEE), TIA και μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Βρέθηκε και σε αυτή τη μελέτη πως οι ασθενείς με AEE είχαν συχνότερα διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο (AHI>10: 69%AEE vs 16% controls, AHI >20 : 53% AEE vs. 5% controls). Το σημαντικότερο εύρημα της μελέτης ήταν πως δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ευρημάτων της καταγραφής ύπνου (AHI, % κεντρικών/ ολικές άπνοιες, Cheyne-Stokes, minSatO<sub>2</sub>%) των ασθενών που είχαν μόνιμες βλάβες, δηλαδή AEE και εκείνων με TIA. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι το OSAHS δεν αποτελεί μόνο αποτέλεσμά του AEE, αφού οι ασθενείς με TIA δεν είχαν μόνιμη βλάβη, αλλά αποτελεί και παράγοντα κινδύνου AEE<sup>10</sup>. Συνεχίζοντας τη μελέτη διαπίστωσαν πως δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ AEE ή TIA και στη βαρύτητα του OSAHS σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών<sup>11</sup>. Πιο πρόσφατες μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών έδειξαν πως

υπάρχει συσχέτιση των διαταραχών της αναπνοής με τα AEE. Η Sleep Heart Health Study μελέτησε 6424 ενήλικες δεέχοντας πως η συσχέτιση των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο ήταν ισχυρότερη με το AEE παρά με τη στεφανιαία νόσο (1,58 vs. 1,27)<sup>12</sup>. Το 2005 οι Arzt και συν.<sup>13</sup> μελέτησαν 1475 ενήλικες 30-60 ετών και διαπίστωσαν πως ο AHI >20 αύξησε ανεξάρτητα τον κίνδυνο AEE (OR 3,83; 95% CI, 1,17- 12,56; p = 0,03) σε σχέση με AHI<5, μετά από προσαρμογή ηλικίας, φύλου, BMI, αλκοόλ, καπνίσματος, διαβήτη και υπέρτασης. Την ίδια χρονιά οι Yaggi και συν.<sup>14</sup> έδειξαν σε μία μελέτη 1022 ενηλίκων που παραπέμφθηκαν για πιθανή υπνική άπνοια πως το OSAHS σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για AEE, TIA και θάνατο(HR 1,97; 95% CI, 1,12 με 3,48; p = 0,01) και μάλιστα ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου, μετά από προσαρμογή ηλικίας, φύλου, φυλής, BMI, καπνίσματος, διαβήτη, υπερολιπιδαιμίας, κολπικής μαρμαρυγής, υπέρτασης.

### **Μηχανισμοί μέσω των οποίων το OSAHS αποτελεί παράγοντα κινδύνου AEE**

Φυσιολογικά η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) ελαττώνεται κατά 5-28% στον non-REM ύπνο και αυξάνεται 4-41% κατά τον REM ύπνο. Ελέγχεται κυρίως από τα επίπεδα PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, H αύξηση του PCO<sub>2</sub> ή/και η ελάττωση του PO<sub>2</sub> οδηγούν σε αγγειοδιαστολή και αύξηση της CBF. Απότομες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης δε μεταβάλλουν την CBF, λόγω της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση φαίνεται πως διαταράσσεται σε ασθενείς με OSAHS, λόγω ταχέων διακυμάνσεων της πίεσης κατά τις άπνοιες<sup>15</sup>. Κατά τις άπνοιες η αρνητική ενδοθωρακική πίεση οδηγεί σε ελάττωση της ταχύτητας CBF και επαναλαμβανόμενα επεισόδια προδιαθέτουν σε ισχαιμικές αλλοιώσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με πτωχές αιμοδυναμικές εφεδρείες (π.χ στένωση αγγείων)<sup>16</sup>. Η ροή στη μέση εγκεφαλική ελαττώνεται κατά τις αποφρακτικές (όχι κεντρικές) άπνοιες και σχετίζεται με τη διάρκεια τους<sup>17</sup>. Έχει βρεθεί πως οι αλλαγές της ταχύτητας της CBF και της τάσης στα τοιχώματα των εγκεφαλικών αγγείων μπορεί να οδηγήσουν σε μικρο- και μακροαγγειοπάθειες<sup>18</sup>.

Οι ασθενείς με σοβαρό OSAHS έχουν αυξημένη ενδοκράνια πίεση κατά τον ύπνο, αλλά και κατά την εγρήγορση. Αυτό συμβαίνει γιατί προς το τέλος της άπνοιας η ενδοθωρακική πίεση φτάνει έως και -80 cm H<sub>2</sub>O και σε συνδυασμό με την

απουσία βαλβίδων στις φλέβες μεταξύ εγκεφάλου-καρδιάς οδηγεί σε αύξηση του όγκου των εγκεφαλικών φλεβών και αυξημένη ενδοκράνια πίεση κατά την άπνοια. Επίσης η αγγειοδιαστολή λόγω υποξίας ή και υπερκαπνίας που σχετίζονται με την άπνοια οδηγούν σε αύξηση του ενδοκράνιου όγκου αίματος<sup>19</sup>. Όλα τα παραπάνω προδιαθέτουν σε εγκεφαλική ισχαμία.

Η υπεροπτηκτικότητα παιζει ουσιαστικό ρόλο στην εμφάνιση ΑΕΕ και οι ασθενείς με OSAHS (και ιδιαίτερα εκείνοι με AEE) έχει βρεθεί πως έχουν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου το πρωί που σχετίζονται σημαντικά με τον AHI<sup>20</sup>. Η πηκτικότητα του αίματος είναι μεγαλύτερη τις πρωινές ώρες σε ασθενείς με OSAHS<sup>21</sup>, έχουν ελαττωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα και παρουσιάζουν αυξημένη συγκόλληση αιμοπεταλίων, αύξηση CD40 συνδέτη και P-σελευκτίνης<sup>22,23</sup>.

## Το OSAHS επιδεινώνει παράγοντες κινδύνου ΑΕΕ όπως:

**1. Υπέρταση:** Το OSAHS αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόκλησης συστηματικής υπέρτασης. Υπάρχει δοσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ της βαρύτητας του, όπως εκφράζεται με τον AHI, και του κινδύνου υπέρτασης. Οι νεότεροι ασθενείς με OSAHS βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρταση<sup>24,25</sup>. Μη θεραπευθέντες ασθενείς με OSAHS είναι συνήθως non-dippers με ή χωρίς συστηματική υπέρταση και αυτοί βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>26</sup>. Έχουν βρεθεί πιο συχνά σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα στην MRI σε υπερτασικούς ασθενείς που είτε είχαν μεγάλη πτώση της πίεσης τη νύχτα (extreme dippers) ή υψηλότερη πίεση κατά τον ύπνο (risers)<sup>27</sup>.

**2. Αρρυθμίες:** Οι καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα ΑΕΕ και διάφοροι τύποι αρρυθμιών (κολπική μαρμαρυγή, ταχυ-βραδυαρρυθμίες, κολποκοιλιακός αποκλεισμός) συναντώνται σε ασθενείς με OSAHS και υποχωρούν με χρήση CPAP<sup>28</sup>.

**3. Αθηροσκλήρωση:** Η αθηροσκλήρωση αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ΑΕΕ και οι ασθενείς με OSAHS έχουν αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης (ιδιαίτερα στις καρωτίδες)<sup>29,30</sup>. Υπάρχει η υπόθεση πως οι δονήσεις που δημιουργούνται από το ροχαλητό μεταδίδονται στο τοίχωμα των καρωτίδων και συμβάλλουν στην αλλοίωση του ενδοθηλίου και έναρξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά και

στη ορήξη της υπάρχουσας πλάκας οδηγώντας σε εμβολικό ΑΕΕ. Το βαρύ ροχαλητό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης καρωτίδων<sup>31</sup>. Η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων βρέθηκε να σχετίζεται με την ηλικία, το κάπνισμα, το άρρεν φύλο, την υπέρταση και το ροχαλητό, ενώ, αντίθετα, η αθηροσκλήρωση της μηριαίας βρέθηκε να σχετίζεται με την ηλικία, το κάπνισμα, το άρρεν φύλο, όχι όμως με το ροχαλητό ή το OSAHS<sup>31</sup>. Επιπρόσθετα, το OSAHS συμβάλλει στη δημιουργία οξειδωτικού stress, αύξησης των προφλεγμονώδών παραγόντων και των κυτταροκινών που παίζουν ωριμό στην αθηρογένεση<sup>32</sup>.

**4. Παχυσαρκία:** Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ. Έχει βρεθεί πως BMI >30 kg/m<sup>2</sup> διπλασιάζει τον κίνδυνο για AEE<sup>33</sup> και για κάθε μονάδα αύξησης του BMI ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 6%. Το OSAHS προδιαθέτει για αύξηση βάρους. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σε παχύσαρκους ασθενείς, που σχετίζονται με τον BMI, αλλά μόνο σε παχύσαρκους με OSAHS σχετίζονται με τον AHI. Η λεπτίνη λίσως προδιαθέτει στη συνάθροιση των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο ΑΕΕ<sup>34</sup>.

**5. Μεταβολικό σύνδρομο:** Αν και υπάρχουν διαφορίες για το αν το OSAHS προδιαθέτει ή είναι το αποτέλεσμα του μεταβολικού συνδρόμου, δεν υπάρχει αμφιβολία πως υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ τους<sup>35,36</sup>. Το μεταβολικό σύνδρομο εξ ορισμού περιλαμβάνει παράγοντες που προδιαθέτουν για ΑΕΕ (υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία).

**Ανοικτό ωοειδές τρόμα:** Η παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρόματος είναι συχνότερη σε ασθενείς με OSAHS σε σχέση με φυσιολογικούς και αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ λόγω παράδοξης εμβολής από δεξιά προς τα αριστερά ιδιαίτερα προς το τέλος των απνοιών (λόγω Valsalva)<sup>37</sup>.

## Υπάρχει αυξημένη συχνότητα διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο μετά από ΑΕΕ και επηρεάζουν οι διαταραχές αυτές τη μετέπειτα νοσηρότητα και θνητότητα; Άπνοια ως επίπτωση ΑΕΕ

Αναφέρεται υψηλή συχνότητα (32-98%) διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου μετά από ΑΕΕ<sup>38-40</sup>. Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου μετά από ΑΕΕ φαίνεται να είναι πιο σοβαρές εάν το ΑΕΕ ξεκίνησε κατά τον ύπνο<sup>41</sup>. Ασθενείς μετά από ΑΕΕ παρουσιάζουν δια-

ταραχές του ρυθμού ύπνου-αφύπνισης, είναι ανήσυχοι τη νύχτα και ληθαργικοί τη μέρα. Συνήθως οι αλλαγές αυτές ερμηνεύονται ως νευρολογική επιδείνωση και τους χορηγούνται ηρεμιστικά και υπνωτικά φάρμακα επιδεινώνοντας τις άπνοιες<sup>42</sup>.

Ο τύπος της άπνοιας (αποφρακτικός ή κεντρικός) δε βοηθά στον εντοπισμό του ΑΕΕ, αφού ο ίδιος τύπος άπνοιας μπορεί να οφείλεται σε βλάβες διαφρενητικών περιοχών του ΚΝΣ και αντίστροφα, βλάβη μίας περιοχής να προκαλέσει διάφρορους τύπους διαταραχών της αναπνοής, π.χ βλάβη στον προμήκη μπορεί να προκαλέσει κεντρικές, αποφρακτικές ή και τους δύο τύπους άπνοιών<sup>43,44</sup>.

Κάποιος θα μπορούσε να πιστεύει ότι επειδή η βλάβη εντοπίζεται στο ΚΝΣ πιο συνηθισμένες είναι οι κεντρικές άπνοιες ή η αναπνοή Cheyne-Stokes μετά από ένα οξύ ΑΕΕ<sup>45</sup>. Έχει διαπιστωθεί όμως πως οι αποφρακτικές άπνοιες είναι ο συχνότερος τύπος άπνοιών, εκτός αν συνυπάρχει αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια<sup>10,46,47</sup>. Οι κεντρικές άπνοιες και η αναπνοή Cheyne-Stokes σχετίζονται με το ΑΕΕ και είναι συνέπειά του κατά την οξεία φάση, ενώ οι αποφρακτικές άπνοιες/ OSAHS προϋπάρχουν και επιμένουν και μετά το ΑΕΕ<sup>39</sup>.

### Επιπτώσεις διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου μετά από ΑΕΕ

Μετά το ΑΕΕ ο εγκέφαλος ισχαιμεί, κυρίως στην περιοχή της περιεστικής ζώνης εμφράκτου (penumbra) και οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, της εγκεφαλικής ροής και κορεσμού του  $O_2$  κατά τις άπνοιες παίζουν καθοριστικό ρόλο. Οι διαταραχές της αναπνοής σχετίζονται με επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης το πρώτο 24h μετά από ΑΕΕ<sup>41</sup>. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν πως οι ασθενείς με ΑΕΕ και OSAHS είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν νωρίτερα νευρολογική επιδείνωση, κατάθλιψη, διαταραχμένη λειτουργική κατάσταση, μακρότερη περιόδο αποκατάστασης και νοσηλείας<sup>42,48</sup>. Το OSAHS σχετίζόταν με 8 φορές αύ-

ξηση του κινδύνου πρώιμης νευρολογικής επιδείνωσης και μετά από προσαρμογή στη βαρύτητα του ΑΕΕ<sup>42,48</sup>. Ο ΑΗΙ βρέθηκε πως σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα ασθενών που πέρασαν ΑΕΕ<sup>49</sup> και ΑΗΙ > 15 διπλασίασε περίπου τον κίνδυνο θανάτου μετά από 10ετή παρακολούθηση<sup>50</sup>.

### Θεραπεία των υπνικών απνοιών σε ασθενείς με ΑΕΕ

Το CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, Θετική Συνεχής Πίεση Ανώτερων Αεραγωγών) αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής, δρώντας ως νάρθηκας συνεχούς θετικής πίεσης, κατά την εισπνοή και την εκπνοή, αποτρέποντας τη σύγκλειση των ανώτερων αεραγωγών. Έχει βρεθεί πως οι ασθενείς με ΑΕΕ που δεν χρησιμοποιούσαν CPAP, ενώ το χρειάζονταν (ΑΗΙ > 20) ανέησαν τον κίνδυνο για νέο ΑΕΕ και τη θνησιμότητα<sup>51</sup>. Το CPAP συμβάλλει ακόμη στην ελάττωση της συστηματικής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με OSAHS, προφυλάσσοντάς τους από έναν από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ<sup>52,53</sup>. Για να είναι όμως αποτελεσματικό το CPAP θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τουλάχιστον 4h/νύχτα, ώστε να ελαττώνει κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε επίπεδα υγιών<sup>54</sup>. Οι ασθενείς με ΑΕΕ παρουσιάζουν αρκετά προβλήματα κατά την εφαρμογή της συσκευής CPAP που φαίνονται στον πίνακα 1 και συμβάλλουν στη συμμόρφωση τους<sup>55</sup>. Σε ασθενείς που δεν ανέχονται το CPAP πρέπει να δοκιμάζεται η αποφυγή ύπνου θέσης ύπνου και κατασταλτικών φαρμάκων, αφού επιδεινώνουν το πρόβλημα<sup>56</sup>.

Το CPAP όμως, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς, ώστε να μην οδηγήσει σε πτώση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής σε ασθενείς με χαμηλή πίεση πλήρωσης, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ταχύτητας εγκεφαλικής αιματικής ροής και αιμάτωσης του εγκεφάλου<sup>57</sup>, επιδεινώνοντας την ισχαιμία στον ήδη ίσχαιμο εγκέφαλο.

**Πίνακας 1.** Προβλήματα κατά την εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με ΑΕΕ

Αιτίες μη εφαρμογής CPAP σε ΑΕΕ	Πρόβλημα
Πληγία/ πάρεση άνω άκρου Αφασία/ εγκεφαλοπάθεια Πάρεση προσώπου	Δυσκολία / αδυναμία ανεξάρτητης εφαρμογής / λειτουργίας της συσκευής / μάσκας Δυσκολία / αδυναμία ανεξάρτητης εφαρμογής / λειτουργίας της συσκευής / μάσκας Κακή εφαρμογή της μάσκας / διαφυγή αέρα / επιπεφυκίτιδα/μη αποτελεσματική πίεση / κατακερματισμός ύπνου / επιμένον OSAHS
Ρινική ξηρότητα/ επίσταξη Δυσφαγία	Αντιπηκτικά / αντι-αιμοπεταλικά / κίνδυνος εισρόφησης Κίνδυνος εισρόφησης με την εφαρμογή θετικής πίεσης στους αεραγωγούς

## ABSTRACT

**Pataka A.** Strokes and sleep apnea. *Hell Iatr* 2010, 76: 5-10.

It has been realized that a relationship exists between stroke and Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS). The main mechanisms, via which this happens, are a disturbance of cerebral vascular autoregulation, a decrease of cerebral blood flow, an increased intracranial pressure during apneas, a disturbance of blood coagulation mechanism, oxidative stress and aggravation from the OSAHS of risk factors for stroke (hypertension, arrhythmias, atherosclerosis, obesity). During sleep after a stroke, it is reported a high frequency of breathing disturbance, mainly obstructive and less central apneas or Cheyne-Stokes breathing. The disturbances of breathing after a stroke are related to a deterioration of neurological situation. The CPAP constitutes the first line of treatment, but the compliance of patients with stroke is low.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cheyne JA. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hospital Rep* 1818, 2: 216-22.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992, 339: 342-4.
3. Rundek T, Sacco RL. Risk factor management to prevent first stroke. *Neurol Clin* 2008, 26: 1007-45.
4. Marshall J. Diurnal variation in occurrence of strokes. *Stroke* 1977, 8: 230-1.
5. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998, 29: 992-6.
6. Jiménez-Conde J, Ois A, Rodriguez-Campello A, Gomis M, Roquer J. Does sleep protect against ischemic stroke? Less frequent ischemic strokes but more severe ones. *J Neurol* 2007, 254: 782-8.
7. Kopen S, Goldberg J, Wynter J. The incidence and severity of obstructive sleep apnea in ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 1991, 41(Suppl. 1): 125.
8. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1995, 76: 71-6.
9. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman B. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996, 27: 401-7.
10. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attacks and stroke. A prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996, 47: 1167-73.
11. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999, 22: 217-23.
12. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 19-25.
13. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 1447-51.
14. Yaggi HK, Concato J, Kieran WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005, 353: 2034-41.
15. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 1587-91.
16. Behrens S, Spengos K, Hennerici M. Acceleration of cerebral blood flow velocity in a patient with sleep apnea and intracranial arterial stenosis. *Sleep Breath* 2002, 6: 111-4.
17. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998, 29: 87-93.
18. Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Varszegi M, Rüther E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke* 1992, 23: 1427-33.
19. Jenum P, Børgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989, 95: 279-83.
20. Shamsuzzaman AS, Somers VK. Fibrinogen, stroke, and obstructive sleep apnea: an evolving paradigm of cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 2018-20.
21. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, De Carli F, Ferrillo F, Nobili F. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000, 22: 21-7.
22. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995, 108: 625-30.
23. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175: 612-7.
24. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997, 157: 1746-52.
25. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000, 283: 1829-36.
26. Selic C, Siccoli MM, Hermann DM, Bassetti CL. Blood pressure evolution after acute ischemic stroke in patients with and without sleep apnea. *Stroke* 2005, 36: 2614-8.
27. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 41 Suppl 1: S61-6.
28. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000, 118: 591-5.

29. Wattanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008; 197: 125-31.
30. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 625-30.
31. Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep*. 2008; 31: 1207-13.
32. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
33. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke* 2004; 35: 2764-9.
34. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003; 254: 32-44.
35. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387-92.
36. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-24.
37. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003; 4: 219-23.
38. Harbison J, Ford GA, James OF, Gibson GJ. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM* 2002; 95: 741-7.
39. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-80.
40. Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke* 2002; 33: 2037-42.
41. Iranzo A, Santamaría J, et al. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002; 60: 58: 911-6.
42. Giubilei F, Iannilli M, Vitale A, et al. Sleep patterns in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 567-71.
43. Vingerhoets F, Bogousslavsky J. Respiratory dysfunction in stroke. *Clin Chest Med* 1994; 15: 729-37.
44. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 1997; 28: 1765-72.
45. Lee MC, Klassen AC, Heaney LM, Resch JA. Respiratory rate and pattern disturbances in acute brain stem infarction. *Stroke* 1976; 7: 382-5.
46. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000; 247: 41-7.
47. Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1048-52.
48. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26: 293-297.
49. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267-72.
50. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297-301.
51. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123-9.
52. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
53. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-10.
54. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
55. Strollo PJ Jr, Sanders MH, Atwood CW. Positive pressure therapy. *Clin Chest Med* 1998; 19: 55-68.
56. Dziewas R, Hopmann B, Humpert M, et al. Positional sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Neurol Res* 2008; 30: 645-8.
57. Scala R, Turkington PM, Wanklyn P, Bamford J, Elliott MW. Acceptance, effectiveness and safety of continuous positive airway pressure in acute stroke: a pilot study. *Respir Med* 2009; 103: 59-66.

*Αλληλογραφία:*

Α. Πατάκα  
Γ. Καραμανλή 92, Ν. 551  
552 36 Πανόραμα  
Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Α. Πατάκα  
Γ. Καραμανλή 92, Ν. 751  
552 36 Πανόραμα  
Θεσσαλονίκη  
Greece

## Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε νοσηλευόμενους ασθενείς – Διαστρωμάτωση κινδύνου

Ε. Μανδαλά<sup>1</sup>, Χ. Λαφάρας<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη,

<sup>2</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) αποτελεί σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή που εκδηλώνεται συχνά στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) ευθύνεται για το 10% των θανάτων σε νοσηλευόμενους ασθενείς, σε νεκροτομικές μελέτες. Αντιπροσωπεύει τη πρώτη αιτία απρόβλεπτου θανάτου στους νοσηλευόμενους και σχετίζεται με ανεπαρκή θρομβοπροφύλαξη για ΦΘΕΝ, που την αναδεικνύει ως σοβαρή κρίση της δημόσιας υγείας. Αυτό καθιστά την προφύλαξη της ΦΘΕΝ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου επιβεβλημένη και όχι προαιρετική. Αυτό το άρθρο ασχολείται με την εκτίμηση του

κινδύνου σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με τα μέτρα θρομβοπροφύλαξης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians (ACCP, 2008), τη διάρκεια της προφύλαξης, καθώς επίσης και με τα νέα αντιθρομβωτικά φάρμακα. Η αναγνώριση της συχνότητας και της κλινικής σημασίας της θρόμβωσης θα ενθαρρύνει την ευρύτερη χρήση της αντιθρομβωτικής προφύλαξης στους νοσηλευόμενους ασθενείς, και ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες ομάδες, γεγονός που θα οδηγήσει σε σημαντική μείωση της ΦΘΕΝ και, τελικά, του σχετιζόμενου θανάτου.

Ελλην Iatpr 2010, 76: 11 - 18.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) αποτελεί σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή που εκδηλώνεται συχνά στους νοσηλευόμενους ασθενείς, αλλά μπορεί να προσβάλει και περιπατητικούς ασθενείς. Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) ευθύνεται για το 10% των θανάτων σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε νεκροτομικές μελέτες<sup>1,2</sup>. Ήδη, από το 2001 αναγνωρίστηκε στις ΗΠΑ ότι η θρομβοπροφύλαξη στους κατάλληλους νοσηλευόμενους ασθενείς είναι το «νούμερο ένα» μέτρο προφύλαξης, στην κλινική πράξη (Agency for Healthcare Research and Quality 2001)<sup>3</sup>. Το 2003 καταγράφηκε ότι περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν

κάθε χρόνο από ΠΕ, παρά από τα τροχαία ατυχήματα, τον καρκίνο του μαστού και το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) μαζί (American Public Health Association 2003)<sup>4</sup>. Στο συνέδριο αυτό το 2003 ο Samuel Goldhaber χαρακτήριζε τη ΦΘΕΝ ως μια «κρίση της Δημόσιας Υγείας» και το 2007 γράφει στο Journal of Thrombosis and Haemostasis: «πρέπει να περάσουμε ένα ισχυρό μήνυμα: η προφύλαξη της ΦΘΕΝ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι επιβεβλημένη και όχι προαιρετική»<sup>5</sup>.

Ωστόσο, ενώ η χρήση θρομβοπροφυλακτικών μεθόδων έχει πιθανόν επηρεάσει την εμφάνιση της ΦΘΕΝ μετεγχειρητικά, η θρομβοπροφύλαξη

στους νοσηλευόμενους σε παθολογικά τμήματα ασθενείς είναι ακόμη ανεπαρκής. Μελέτη που έγινε σε 200000 ασθενείς, σε περισσότερα από 200 νοσοκομεία σε όλες τις πολιτείες των ΗΠΑ έδειξε ότι μόλις το ένα τρίτο των ασθενών ελάμβανε την κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη<sup>6</sup>. Στον Καναδά, σε ανασκόπηση 4000 ασθενών, το ποσοστό αυτό έφτασε μόλις το ένα έκτο<sup>7</sup>. Στην πολύ πρόσφατη μελέτη ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in the Acute Hospital Care Setting) του 2008 βρέθηκε ότι από 70000 ασθενείς, σε 358 νοσοκομεία από 32 χώρες, οι μισοί περίπου εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ, αλλά μόνον το 60% των χειρουργικών ασθενών και το 40% των παθολογικών ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη<sup>8</sup>. Στη Μεγάλη Βρετανία η «αρίστη» αυτή έχει πρόσφατα αναγνωριστεί σε επίπεδο πολιτικής της Υγείας (House of Commons Health Committee, 2007). Υπολογίζεται ότι περίπου 25000 θάνατοι θα μπορούσαν να προ-

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ και παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία στο νοσηλευόμενο ασθενή

**Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση σχετιζόμενοι με τις επεμβατικές μεθόδους:**

Μείζων ορθοπεδική επέμβαση κάτω ακρων (π.χ. αντικατάσταση γόνατος ή ισχίου)  
Χειρουργική επέμβαση κοιλίας ή πυέλου διάρκειας >30 min υπό γενική αναισθησία  
Μείζον τραύμα, σε κάταγμα ισχίου πολύ αυξημένος κίνδυνος

**Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση που σχετίζονται με τον ασθενή:**

Ηλικία >40 ετών, ιδιαίτερα >60 ετών  
Παχυσαρκία, ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup>, ιδιαίτερα >35 kg/m<sup>2</sup>  
Προηγηθείσα ΕΒΦΘ ή ΠΕ  
Θρομβοφιλία (Πίν. 2, 3)  
Καρδιακή ανεπάρκεια  
Νοσήματα αναπνευστικού συστήματος  
Βαρειά λοίμωξη  
Ακνητοποίηση

**Παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία που σχετίζονται με τις επεμβατικές μεθόδους:**

Νευροχειρουργικές επεμβάσεις  
Επεμβάσεις οφθαλμού  
Άλλες επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας  
**Παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία σχετιζόμενοι με τον ασθενή:**  
Αιμορροφιλία και άλλες αιμορραγικές διαταραχές  
Θρομβοπενία (plt < 100x10<sup>9</sup>/l)  
Πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία (τον τελευταίο μήνα)  
Μη ελεγχόμενη υπέρταση  
Σοβαρή ηπατοπάθεια (παράταση PT ή κιρσοί οισοφάγου)  
Πεπτικό έλκος  
Ενδοκαρδίτιδα

ληφθούν ετησίως με διαστρωμάτωση του κινδύνου για ΦΘΕΝ σε κάθε ασθενή με την εισαγωγή του στο νοσοκομείο (Department of Health 2007)<sup>9</sup>.

### ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΦΘΕΝ

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε διάφορες ομάδες ασθενών με σκοπό την εκτίμηση της συχνότητας ΠΕ και ΕΒΦΘ, για την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου. Η απόφαση του εάν ο ασθενής χρειάζεται θρομβοπροφύλαξη εξαρτάται από τον απόλυτο κίνδυνο για θρόμβωση και η επιλογή της προφύλαξης από την εξισορρόπηση μεταξύ του κινδύνου για θρόμβωση και του κινδύνου για αιμορραγία (Πίν. 1). Ο κίνδυνος για ΦΘΕΝ στο νοσηλευόμενο ασθενή εξαρτάται όχι μόνο από τα αίτια της εισαγωγής του (κίνδυνος σχετιζόμενος με τις επεμβατικές μεθόδους), αλλά, επίσης, και από προϋπάρχοντες προδιαθεσικούς παράγοντες (κίνδυνος σχετιζόμενος με τον ασθενή) (Πίν. 1). Τα αίτια της κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας τα οποία σχετίζονται με τον κίνδυνο για θρόμβωση φαίνονται αναλυτικά στους πίνακες 2 και 3<sup>10</sup>.

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου για θρόμβωση θα πρέπει να βασίζεται σε μια απλή μέθοδο που να ισχύει για όλους τους ασθενείς ή να εξατομικεύεται ανά ομάδες ασθενών, π.χ. νοσηλευόμενους ή μη, παθολογικούς, ογκολογικούς, χειρουργικούς ή ασθενείς με ορθοπεδικά προβλήματα; Το ιδανικότερο θα ήταν να γίνεται η διαστρωμάτωση του κινδύνου για καθένα ασθενή με την εισαγωγή

**Πίνακας 2. Αίτια κληρονομικής θρομβοφιλίας**

**A. Ισχυρά τεκμηριωμένα δεδομένα**

Έλλειψη αντιθρομβίνης  
Έλλειψη πρωτεΐνης C  
Έλλειψη πρωτεΐνης S  
Ανίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR)  
Παράγοντας V Leiden  
Προθρομβίνη G20210A  
Ομοκυττινούρια

**B. Δεδομένα μέτριας τεκμηρίωσης**

Αύξηση παραγόντων I (ινωδογόνου), II (προθρομβίνης), VIII, IX, XI  
Πολυμορφισμοί παράγοντα XIII  
Υπερομοκυττινούρια  
Δυσινωδογόνοια  
Ελάττωση TFPI

**Γ. Δεδομένα με ασθενή τεκμηρίωση**

Ελάττωση πρωτεΐνης Z  
Έλλειψη TPA  
Αύξηση PAI-1  
Υπο- και δυσ-πλασμινογόνοια  
Υποϊνωδόλυση

**Πίνακας 3.** Αίτια επίκτητης θρομβοφύλαξης**A. Ισχυρά τεκμηριωμένα δεδομένα**

Καρκίνος

Χημειοθεραπεία (L-ασπαραγινάση, αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όπως θαλιδομίδη, λεναλινομίδη)

Μυελούπερπλαστικά νεοπλάσματα

Θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT)

Νεφρωσικό σύνδρομο

Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (ΘΘΠ)

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Αντισυλληπτικά

Θεραπεία με οιστρογόνα

Κύηση/Λοχεία

Θεραπεία με εκλεκτικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ταμιοξιφένη, ραλοξιφένη)

Αντιφασφολιπιδικά αντισώματα (αντιπηκτικό λύκου, ACA, αντι-β2 GP1)

Παροξυντική Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία (PNH)

Κοκκιωμάτωση Wegener

**B. Δεδομένα μέτριας τεκμηρίωσης**

Φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου

Νόσος Bürger

Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Βεհέτ

Κιρσοί

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Θεραπεία με προγεστερόνη

«Θεραπεία» υπογονιμότητας

Υπερομοκυστεΐναιμία

HIV λοίμωξη

Αφυδάτωση

του στο νοσοκομείο και να αναθεωρείται περιοδικά κατά τη διάρκεια της νοσήλείας του, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με παθολογικά νοσήματα, αφού ο κίνδυνος μπορεί να κλιμακωθεί κατά τη διάρκεια της νοσήλείας του. Ανάλογα με το βαθμό κινδύνου θα πρέπει να δίνονται συμβουλές για την ελάττωσή του, όπως για παραδειγμα τρογής κινητοποίησης και θρομβοπροφύλαξης στους ασθενείς μετρίου προς υψηλού κινδύνου [Thromboembolism Risk Factors (THRIFFT) Consensus Group 1992]<sup>11</sup>. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για θρόμβωση στο δεδομένο ασθενή<sup>12,13</sup> (Πίν. 2, 3).

Οι Kucher και συν., 2005 πρότειναν ένα απλό σύστημα βαθμολόγησης (scoring) για οκτώ παράγοντες κινδύνου (Πίν. 4)<sup>21</sup>. Πρόσφατα προστέθηκαν άλλοι τρεις, παράλληλη κάτω άκρων, κάπνισμα και ενδοφλέβια χρήση ουσιών<sup>22</sup>. Βρέθηκε ότι με τη χρήση του συστήματος αυτού ελαττώθηκαν τα επεισόδια ΕΒΦΘ ή ΠΕ στις 90 ημέρες<sup>21</sup>.

Μέχρι σήμερα, διάφορα απλοποιημένα μοντέλα υπολογισμού του κινδύνου (Risk Assessment Model-RAM) έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική

**Πίνακας 4.** Σύστημα βαθμολόγησης παραγόντων κινδύνου για ΦΘΕΝ, κατά Kucher

Παράγοντες κινδύνου	Βαθμός κινδύνου
Νεοπλασία	3
Προηγηθείσα ΦΘΕΝ	3
Υπερπηκτικότητα	3
Πρόσφατο μεγάλο χειρουργείο	2
Μεγάλη ηλικία	1
Παχυσαρκία	1
Κατάκλιση	1
Ορμονική θεραπεία	1

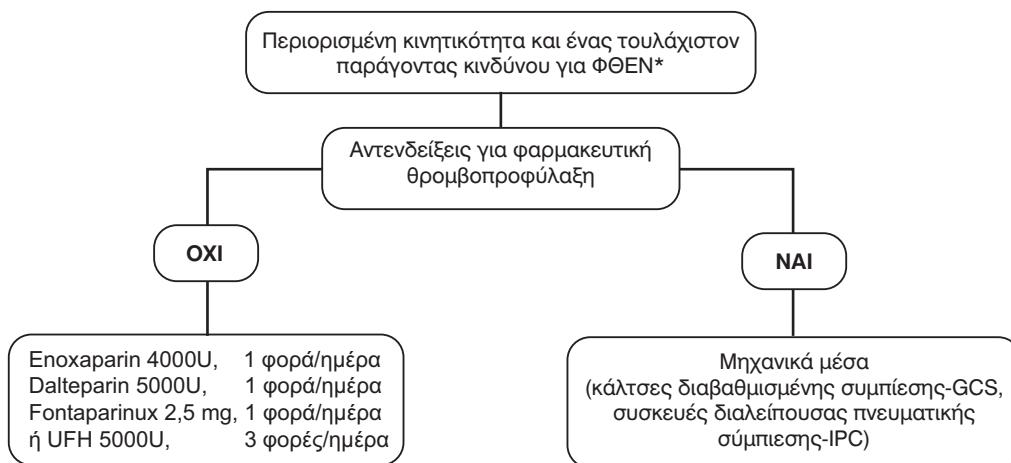
Απαιτείται θρομβοπροφύλαξη σε άθροισμα παραγόντων κινδύνου  $\geq 4$

πράξη για τους χειρουργικούς ασθενείς<sup>14,15</sup>. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχτεί εάν αυτά εφαρμόζονται επιτυχώς και στους παθολογικούς ασθενείς και, ενώ οι νοσηλευόμενοι ασθενείς στην πλειοψηφία τους είναι ενδιαμέσου ή υψηλού κινδύνου, μόλις λίγοι από αυτούς προς το παρόν λαμβάνουν προφύλαξη<sup>7,16</sup>.

Διάφορα μοντέλα RAM και αλγόριθμοι έχουν κατά καιρούς προταθεί για τους παθολογικούς ασθενείς<sup>17-19</sup>. Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται ένα μοντέλο από το DVT FREE Registry της Αμερικής που ενσωματώνει τις στρατηγικές θρομβοπροφύλαξης με βάση τη διαστρωμάτωση κινδύνου, με τη μορφή αλγορίθμου<sup>20</sup>.

## Η ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΟΥΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι σχετικές με τις ενδείξεις και το είδος της θρομβοπροφύλαξης μελέτες στους παθολογικούς ασθενείς άρχισαν πριν 30 χρόνια. Περιελάμβαναν όμως μικρό αριθμό ασθενών και συνεπώς τα αποτελέσματα δεν ήταν ασφαλή. Τα τελευταία χρόνια, τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έγιναν με την ενοξαπαρίνη, τη δαλτεπαρίνη και το fondaparinux, η μελέτη MEDENOX<sup>22</sup>, PREVENT<sup>23</sup> και ARTEMIS<sup>24</sup>, αντίστοιχα, με παραπλήσια κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού. Και στις τρεις μελέτες, με 1102, 3706 και 849 ασθενείς αντίστοιχα, φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για ΦΘΕΝ ελαττώθηκε περίπου στο 50% σε σχέση με το placebo. Με βάση, λοιπόν, τα ευρήματα από τη μελέτη MEDENOX και την επαλήθευσή τους από τις άλλες δύο μεγάλες μελέτες, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι Geerts και συν., 2004 (American College of Chest Physicians-ACCP)<sup>25</sup> και οι Nicolaides και συν., 2006 (International Consensus Statements-ICS)<sup>26</sup> έχουν δώσει ένδειξη επιπέδου τεκμηρίωσης 1A



**Εικ. 1.** Αλγόριθμος για τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη θρομβοπροφύλαξη παθολογικών ασθενών υψηλού κινδύνου<sup>20</sup>. \*Ηλικία >70 ετών, ενεργός νεοπλασία, προηγούμενη ΦΘΕΝ, γνωστή θρομβοφιλία, πρόσφατος τραυματισμός ή χειρουργική επέμβαση, καρδιακή ή/και αναπνευστική ανεπάρκεια, οξεία λοιμωξη, ζευματική νόσος, παχυσαρκία, ορμονική θεραπεία. Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου μπορεί να ωφεληθούν από το συνδυασμό φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης και μηχανικών μέσων. UFH: μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

και Α αντίστοιχα, για τη χρήση θρομβοπροφύλαξης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών άνω των 40 ετών που νοσηλεύονται με οξύ παθολογικό πρόβλημα και/ή μειωμένη κινητικότητα, όπως με: οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία III/IV κατά NYHA), αναπνευστική δυσχέρεια, νεοπλασματική νόσο που χρειάζεται θεραπεία, οξεία λοιμωξη συμπεριλαμβανομένης και της στήψης, ζευματική νόσο, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ακόμη, προφύλαξη πρέπει να δίνεται και σε ασθενείς με οξύ παθολογικό νόσημα και ελαττωμένη κινητικότητα και έναν από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: ιστορικό ΦΘΕΝ, νεοπλασία ή ηλικία άνω των 75 ετών. Η προφύλαξη που προτείνεται για τους παθολογικούς ασθενείς τόσο από την ACCP, όσο και από την ICS είναι κατά προτίμηση HMMB (ενοξαπαρίνη 40 mg ή δαλτεπαρίνη 5000 IU) μία φορά/ημέρα, ή fondaparinux 2,5 mg μία φορά/ημέρα, είτε UFH 5000 IU 3 φορές/ημέρα (Εικ. 1).

Μηχανικά μέσα μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά, μόνον στις περιπτώσεις αντένδειξης προφύλαξης με φάρμακα<sup>25,26</sup> (Εικ. 1). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για αυτές τις μεθόδους προφύλαξης στους παθολογικούς ασθενείς, με εξαίρεση μόνο μία μικρή μελέτη σε ασθενείς με AEE<sup>25</sup>.

## Διάρκεια Θρομβοπροφύλαξης

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες για την πα-

ράταση της θρομβοπροφύλαξης μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Έτσι, η απόφαση αυτή παραμένει, προς το παρόν, υποκειμενική. Πολύ ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα από πρόσφατη μελέτη κατά την οποία φάνηκε ότι συμπτωματική ΦΘΕΝ συμβαίνει συχνότερα κατά το πρώτο τρίμηνο μετά τη νοσηλεία, παρά κατά τη διάρκειά της<sup>27</sup>. Η πρόσφατη μελέτη EXCLAIM (Extended Clinical prophylaxis in Acutely Ill Medical patients, 2007) σε 4726 ακινητοποιημένους, νοσηλευόμενους σε παθολογικά τμήματα ασθενείς έδειξε ελάττωση κατά 44% του συνδυασμού συμπτωματικής φλεβοθρόμβωσης με ασυμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ (όπως φάνηκε υπερηχογραφικά) στους ασθενείς εκείνους που συνέχισαν την ενοξαπαρίνη 40 mg την ημέρα, για 3 εβδομάδες μετά αρχική περίοδο 10 ημερών, σε σύγκριση με placebo<sup>27</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά ενθαρρύνουν τη θρομβοπροφύλαξη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

## Η ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η ΦΘΕΝ αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητισμότητας στους ασθενείς με καρκίνο. Υπολογίζεται ότι σε έναν από τους επτά νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο που πεθαίνουν, αυτία είναι η ΠΕ. Οι ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ τους πρώτους μήνες μετά τη διάγνωση και σε περιπτώσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων<sup>28</sup>. Επιπλέον, ο κίνδυνος επι-

τείνεται όταν συνυπάρχουν διαταραχές αληθονομικής θρομβοφιλίας<sup>29</sup>. Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης ενισχύεται περαιτέρω από τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεβοθρόμβωση. Αυτό σημαίνει είτε ότι η νεοπλασία μπορεί να επάγει την υπερπηκτικότητα ακόμη και χρόνια πριν την κλινική της εκδήλωση, είτε ότι ο καρκίνος και η θρόμβωση έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου.

### Διαστρωμάτωση κινδύνου για θρόμβωση σε ασθενείς με καρκίνο

Εκτός από τις χειρουργικές επεμβάσεις, οι συχνότερες παθολογικές καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για θρόμβωση στους ασθενείς με καρκίνο είναι η ακινησία (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας), η χημειοθεραπεία με ή χωρίς ορμονοθεραπεία και η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων<sup>30</sup>. Το σύστημα βαθμονόμησης των Kucher και συν., 2005, (Πίν. 4) μπορεί να εφαρμοστεί και σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί ένα μοντέλο πρόβλεψης της ΦΘΕΝ που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία, χρησιμοποιώντας βασικές κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους (Πίν. 5)<sup>31</sup>. Οι ασθενείς με σκορ 0 έχουν μικρό κίνδυνο για ΦΘΕΝ, με σκορ 1-2 ενδιάμεσο κίνδυνο και εκείνοι με σκορ ≥3 είναι υψηλού κινδύνου για ΦΘΕΝ μετά από χημειοθεραπεία.

Αν και η ακτινοθεραπεία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕΝ στους καρκινοπαθείς, δεν υπάρχουν ανάλογες μελέτες.

Οι μεγάλες κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω<sup>22-24</sup> για την πρόληψη της ΦΘΕΝ στους νοσηλευόμενους ασθενείς σε παθολογικά τμήματα, περιελάμβαναν και ασθενείς με καρκίνο. Επιπλέον, το πρόγραμμα της προφύλαξης των Kucher και συν., 2005 (Πίν. 4) για την ελάττωση της

ΦΘΕΝ με τη χρήση θρομβοπροφύλαξης στους νοσηλευόμενους ασθενείς, περιελάμβανε στο 80% ασθενείς με καρκίνο που νοσηλεύονταν σε παθολογικά τμήματα. Οι τρέχουσες στρατηγικές προφύλαξης που προτείνονται είναι: ενοξαπαρίνη 40 mg μία φορά/ημέρα ή δαλτεπαρίνη 5000 U μία φορά/ημέρα ή fondaparinux 2,5 mg μία φορά/ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί UFH 5000 U 2-3 φορές/ημέρα<sup>25,26</sup>. Επιπλέον, σύμφωνα με τη μελέτη EXCLAIM επιλεγμένοι ασθενείς με καρκίνο μπορεί να ωφεληθούν από την παράταση της προφύλαξης για ένα μήνα μετά την έξοδο από το παθολογικό τμήμα<sup>28</sup>.

Αντίθετα, δεν υπάρχει τεκμηρίωση για τη συστηματική χρήση θρομβοπροφύλαξης στους ασθενείς με καρκίνο. Η απόφαση αυτή εναπόκειται στην κρίση του θεράποντα ιατρού με βάση το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, την ύπαρξη θρομβοφιλίας, τις συνυπάρχουσες παθήσεις και τις επιλογές του ασθενή<sup>28</sup>.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη με HMMB ή βαρφαρίνη (με INR περίπου 1,5) ασθενών με μυέλωμα που λαμβάνουν θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή δεξαμεθαζόνη<sup>32</sup>.

### Η ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΟΥΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο κίνδυνος για ΦΘΕΝ που σχετίζεται με την αντικατάσταση άρθρωσης των κάτω άκρων φαίνεται να είναι πολύ μικρότερος στις μέρες μας. Αυτό οφείλεται, πιθανόν, στη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών, στη χρήση περιοχικής αναισθησίας και τη γρήγορη κινητοποίηση του ασθενή. Έτσι, σήμερα, ο κίνδυνος για θανατηφόρα ΠΕ θεωρείται πολύ μικρός από ορισμένους ορθοπαϊδικούς που δε χρησιμοποιούν θρομβοπροφύλαξη στην κλινική πράξη. Άλλοι, πάλι, δίνουν μόνον ασπιρί-

**Πίνακας 5.** Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ μετά χημειοθεραπεία<sup>31</sup>

Παράγοντες κινδύνου	Βαθμός κινδύνου
Εντόπιση καρκίνου: στόμαχος, πάγκρεας	2
Εντόπιση καρκίνου: πνεύμονας, λέμφωμα, γυναικολογικός, ουροδόχου κύστης, όρχεων	1
Αιμοπετάλια $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Αιμοσφαιρίνη $< 100 g/l$ ή χρήση ερυθροποιητίνης	1
Λευκοκύτταρα $> 11 \times 10^9/l$	1
Δείκτης μάζας σώματος $\geq 35 kg/m^2$	2

Ασθενείς με σκορ 0: μικρού κινδύνου, σκορ 1-2: ενδιάμεσου κινδύνου, σκορ  $\geq 3$ : υψηλού κινδύνου για ΦΘΕΝ

νη. Η μελέτη PEP (Pulmonary Embolism Prevention) χρησιμοποίησε την ασπιρίνη σαν προφύλαξη στους ορθοπαδικούς ασθενείς<sup>33</sup>. Συμπερασματικά, η ασπιρίνη πιθανώς ασκεί κάποια δράση στην ελάτωση της ΦΘΕΝ, αλλά αυτή είναι κατώτερη από τις μικρές δόσεις HMMB. Εξάλλου, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας είναι υψηλότερος με την ασπιρίνη, σε σύγκριση με την HMMB.

To fondaparinux είναι πιο αποτελεσματικό από την HMMB, όσον αφορά στη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου, αλλά σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, ιδιαίτερα αν χορηγηθεί μέσα σε 6 ώρες από τη χειρουργική επέμβαση<sup>34,35</sup>. Ένα μεγάλο πλεονέκτημα του fondaparinux είναι ότι δεν προκαλεί σύνδρομο HITT. Έτσι, δεν απαιτείται έλεγχος των αιμοπεταλίων, ο οποίος καθίσταται προβληματικός όταν η θρομβοπροφύλαξη είναι παρατεταμένη. Ένα μειονέκτημα είναι ο σχετικά μεγαλύτερος χρόνος δράσης και, συνεπώς, ο κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη ραχιαία αναισθησία. Έτσι, σήμερα, προτείνεται η έναρξη του fondaparinux να γίνεται μετεγχειρητικά στην προγραμματισμένη αρθροπλαστική και να συνεχίζεται μέχρι την 28<sup>η</sup> μέρα. Στις περιπτώσεις κατάγματος του μηριαίου, όπου η χειρουργική επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει για 24-48 ώρες, προτείνεται έναρξη με HMMB και αλλαγή σε fondaparinux την 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα και συνέχιση μέχρι την 28<sup>η</sup> μέρα. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να αποφευχθεί ο πρώιμος κίνδυνος αιματώματος του νωτιαίου σωλήνα σε όλους τους ασθενείς, η διεγχειρητική αιμορραγία στην προγραμματισμένη χειρουργική, καθώς και να ελαττωθεί ο κίνδυνος της πρώιμης μετεγχειρητικής αιμορραγίας και η όψιμη επιπλοκή του HITT, σε όλους τους ασθενείς<sup>34,35</sup>.

Ο νέος αναστολέας θρομβίνης που χορηγείται από το στόμα dabigatran εγκρίθηκε ως εναλλακτικός παράγοντας για προφύλαξη από ΦΘΕΝ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος. Οι μελέτες RE-NOVATE και RE-MODE έδειξαν αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και αιμορραγικές επιπλοκές του dabigatran ανάλογες με της ενοξαπαρίνης. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν καρδιαγγειακές επιπλοκές (οξεία ισχαιμικά σύνδρομα) σε διάρκεια 3 μηνών παρακολούθησης των ασθενών που ελάμβαναν dabigatran, γεγονός που αποδεικνύει τη αποφυγή φαινομένου rebound με τη διακοπή του φαρμάκου. Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει τη χορήγηση 110 mg dabigatran 1-4 ώρες μετά την επέμβαση και κα-

τόπιν 220 mg για 10 ημέρες στην αρθροπλαστική του γόνατος και για 28-35 ημέρες στην αρθροπλαστική ισχίου<sup>36-38</sup>. Νέες μελέτες που αφορούν στη θεραπεία της ΦΘΕΝ και στην πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, πιθανόν θα αποδείξουν τα πλεονεκτήματα των αναστολών της θρομβίνης στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ποιότητα ζωής συγκριτικά με τα παράγωγα δικονυμαρδόλης, σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών.

H NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) σκοπεύει να δημοσιεύσει το 2009 νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της ΦΘΕΝ σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Η ACCP, επίσης, πρόσφατα ετούμασε νέα αναθεωρημένη έκδοση για τη θρομβοπροφύλαξη όπου συστήνεται οι κλινικοί γιατροί να χορηγούν τον κάθε αντιθρομβωτικό παράγοντα στην προτεινόμενη δοσολογία από την κατασκευάστρια εταιρεία (Grade 1C)<sup>39</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου είναι πολλαπλοί. Ενώ η χορήση των μέτρων θρομβοπροφύλαξης έχει πιθανόν επηρεάσει την εμφάνιση της μετεγχειρητικής ΦΘΕΝ, η σημασία των νοσημάτων της παθολογίας στην εκδήλωση θρομβοεμβολιών επεισοδίων έχει σχετικά πρόσφατα αναγνωριστεί. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των ηπαρινών και του fondaparinux στην πρόληψη ΦΘΕΝ σε νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς, με έναν ελάχιστο κίνδυνο αιμορραγίας. Η αναγνώριση της κλινικής σημασίας της θρόμβωσης και των προδιαθεσικών παραγόντων στους ασθενείς υψηλού κινδύνου θα οδηγήσει στην ευρύτερη χορήση της αντιθρομβωτικής προφύλαξης σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ορισμένους τύπους καρκίνου. Καθώς νέα αντιθρομβωτικά φάρμακα μπαίνουν στην κλινική πράξη, αναμένεται ότι θα επηρεάσουν τα δεδομένα προφύλαξης αυτών των ασθενών.

## ABSTRACT

**E. Mandala, C. Lafaras. Venous thromboprophylaxis in hospitalized patients – Risk stratification.** Hell Iatr 2010, 76: 11-18.

Acute venous thromboembolism (VTE) is a serious and potentially fatal disorder, which often

complicates the course of hospitalized medical patients. Postmortem studies indicate that pulmonary embolism is responsible for 10% of deaths in hospitalized patients. As it represents the number one cause of unexpected hospital death and is related to i-inadequate VTE thromboprophylaxis, amounts to a public health crisis. Thus, VTE thromboprophylaxis in high risk patients is mandatory, not optional. This review deals with the risk assessment for hospitalized patients, thromboprophylaxis according to evidence-based clinical practice guidelines of American College of Chest Physicians (ACCP 2008), duration of prophylaxis in relationship to stratification of patient risk and new antithrombotic drugs. Recognition of the incidence and clinical importance of thrombosis will probably encourage more widespread use of antithrombotic prophylaxis in medical patients and especially in some particular groups, leading to VTE reduction and eventually death.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J Roy Soc Med* 1989, 82: 203-5.
2. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Path* 1997, 50: 609-10.
3. Agency for Healthcare Research and Quality 2001. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. In: Evidence Report/Technology Assessment report number 43. AHRQ Publication 01-E058. <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/pdf/ptsafety.pdf>.
4. American Public Health Association 2003. Deep-vein thrombosis: advancing awareness to protect patient lives. <http://www.apha.org/NR/rdonlyres.pdf>.
5. Goldhaber SZ. Preventing pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a 'call to action' for vascular medicine specialists. *J Thromb Haemost* 2007, 5: 1607-9.
6. Amin A, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *J Thromb Haemos* 2007, 5: 1610-16.
7. Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007, 119: 145-155.
8. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008, 371: 387-94.
9. Department of Health 2007. Report of the independent expert working group on the prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients. [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistic s/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_073944](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistic s/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_073944).
10. Heit J. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *ASH 2007 Education Program Book*, p. 127-35.
11. *Thromboembolism Risk Factors (THRIFT) Consensus Group*. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Br Med J* 1992, 305: 567-74.
12. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Sem in Hematol* 1997, 34: 171-87.
13. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005, 94: 750-9.
14. Kakkar V, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993, 341: 259-65.
15. Kearon C, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* (ed. by R. Colman, J. Hirsh, V. Marder, A. Clowes & J. George), pp. 1393-404. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
16. Yu HT, Dylan ML, Lin J, Dubois RW. Hospitals' compliance with prophylaxis guidelines for venous thromboembolism. *Am J Health-System Pharmacy* 2007, 64: 69-76.
17. Bergmann JF, Kher A. Venous thromboembolism in the medically ill patient: a call to action. *Int J Clin Pract* 2005, 59: 555-61.
18. Samama MM, Dahl OE, Mismetti P, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica* 2006, 91: 64-7.
19. Haas SK, Hach-Wunderle V, Mader FH, Ruster K, Paar WD. An evaluation of venous thromboembolic risk in acutely ill medical patients immobilized at home: the AT-HOME Study. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2007, 277: 7-13.
20. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004, 93: 259-62.
21. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005, 352: 969-77.
22. Samama M, Cohen AT, Darmon JY, et al. Comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999, 341: 793-800.
23. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004, 110: 874-79.
24. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006,

- 332: 325-9.
25. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004, 126: 338-400.
  26. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006, 25: 101-61.
  27. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Int Med*, 2007, 167: 1471-5.
  28. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Late breaking clinical trial: extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced morbidity: the EXCLAIM study. *J Thromb* 2006, 22: 31-8.
  29. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005, 293: 715-22.
  30. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005, 6: 401-10.
  31. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007, 5: 632-4.
  32. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25: 5490-505.
  33. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000, 355: 1295-302.
  34. NICE, 2007. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. <http://www.nice.org.uk/CG046>.
  35. Meissner M, Wakefield T, Ascher E, et al. Acute venous disease: Venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surgery* 2007, 46: 25-53.
  36. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007, 5: 2178-85.
  37. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate compared with enoxaparin for the extended prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *Lancet* 2007, 370: 949-56.
  38. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008, 358: 2776-86.
  39. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133: 381-453.

*Αλληλογραφία:*

Ε. Μανδαλά  
Καρόλου Ντηλ 12  
546 23 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

E. Mandala  
12, Charles Diehl Str.  
546 23 Thessaloniki  
Greece

## Επίδραση της ενόργανης γυμναστικής στην οστική πυκνότητα των νεαρών αθλητών

Θεοφάνης Σιάτρας

Εργαστήριο Εργοφυσιολογίας – Εργομετρίας, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Οι ασκήσεις της ενόργανης γυμναστικής (ΕΓ) μπορούν να επιφέρουν υψηλά φορτία στο μυοσκελετικό σύστημα των νεαρών αθλητών. Ωστόσο, η ΕΓ θα μπορούσε να είναι μια δραστηριότητα πολύ αποτελεσματική για την προαγωγή της πυκνότητας των οστών. Με την παρούσα ανασκόπηση εξετάστηκε η επίδραση που ενδεχομένως έχει η ΕΓ στην οστική πυκνότητα και τη δομή των οστών των αθλητών και αθλητριών στις ηλικίες της σωματικής ανάπτυξης. Σημαντικός αριθμός ερευνών κατέδειξε ότι οι αθλητές και οι αθλήτριες της ΕΓ παρουσιάζαν αυξημένη επιφανειακή οστική πυκνότητα, σε σύγκριση με συνομήλικα παιδιά που δεν αθλούνταν συστηματικά. Βελτιωμένα βρέθηκαν επίσης το περιεχόμενο των οστών σε μεταλλικά στοιχεία και η επιφάνεια των οστών. Η αύξηση στην πυκνότητα, τα μεταλλικά άλατα και την επιφάνεια των

οστών παρουσιάστηκε κυρίως στις περιοχές του σκελετού που επιβαρύνονταν περισσότερο, όπως στους οσφυϊκούς σπονδύλους, τον αυχένα του μηριαίου, τον τροχαντήρα και την κερκίδα. Συμπεραίνεται ότι η προπόνηση της ΕΓ έχει ως συνέπεια την προσαρμογή του αναπτυσσόμενου σκελετού στα συχνά μηχανικά ερεθίσματα της άσκησης, με αποτέλεσμα την αύξηση της οστεογένεσης και της εναπόθεσης οστίτη ιστού στις επιφορτιζόμενες περιοχές. Έτσι, τα οστά των αθλητών καθίστανται πιο πυκνά και ανθεκτικά στις ισχυρές επιβαρύνσεις του αθλήματος. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι οι προσαρμογές αυτές μπορούν να διατηρηθούν και μετά την απόσυρση των αθλητών/-τριών από την ενεργό δράση, μειώνοντας τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων στην ενήλικη ζωή.

Ελλην Iatpr 2010, 76: 19 - 27.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συστηματική άσκηση, που πραγματοποιείται υπό την επίδραση της βαρύτητας, φαίνεται ότι σχετίζεται με την αύξηση της μάζας και της πυκνότητας των οστών,<sup>1-3</sup> καθώς και με τη μεταβολή της μηκορραχιτεκτονικής δομής του οστού.<sup>4</sup> Από πειραματικές μελέτες φάνηκε ότι τα φορτία, που επαναλαμβάνονται τακτικά και προκαλούν υψηλές επιβαρύνσεις στο μυοσκελετικό σύστημα, έχουν μια σαφή επίδραση οστεογένεσης στον ανθρώπινο σκελετό<sup>5-7</sup>. Γενικά, το όφελος σε οστική μάζα κατά την άσκηση φαίνεται να είναι μεγαλύτερο στα παιδιά και τους εφήβους παρά στους ενήλικες<sup>8-12</sup>.

Οι προσγειώσεις, τα άλματα και οι ωθήσεις με τα χέρια είναι κινητικά στοιχεία που μπορούν

να προκαλέσουν υψηλές φορτίσεις στα οστά, είτε λόγω της δράσης της βαρύτητας, είτε από την έλξη των μυών στα σημεία πρόσφυσης. Στους αθλητές και τις αθλήτριες της ενόργανης γυμναστικής (ΕΓ), τα οστά των άνω και κάτω άκρων και οι σπόνδυλοι υφίστανται πολύ συχνά τέτοιου είδους δυνάμεις ταχείας ανάπτυξης και βραχείας διάρκειας. Το μέγεθος της κατακόρυφης αντίδρασης κατά τις προσγειώσεις, αλλά και κατά τις ωθήσεις των ποδιών ή των χεριών στα διάφορα όργανα, μπορεί να φτάσει από 4 έως 14 φορές το βάρος του σώματος των αθλητών<sup>13-16</sup> και να μεταδώσει προς τον σκελετό μεγάλες συμπιεστικές δυνάμεις. Επιπρόσθετα, η μική σύσπαση μπορεί να παράγει μεγάλες εφελκυστικές δυνάμεις στα σημεία της πρόσφυσης των

τενόντων στα οστά<sup>17</sup> και να δράσει ως ένας επιπλέον παράγοντας για την αύξηση της οστικής παραγωγής<sup>18</sup>. Κατά την εκτέλεση των ασκήσεων στα δόργανα της ΕΓ αναπτύσσονται πολύ υψηλές δυνάμεις κατά τη μικρή σύσπαση, προκειμένου να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό ύψος πτήσης στην τροχιά του κέντρου μάζας του σώματος (π.χ. διπλό τεντωμένο σάλτο πίσω στο έδαφος) ή να διατηρηθεί το σώμα σε ακραίες θέσεις κατά την εκτέλεση των στατικών ασκήσεων δύναμης (π.χ. ανάποδος σταυρός στους κρίκους).

Λόγω της πρόσωρης έναρξης της άσκησης, οι αθλητές και οι αθλήτριες της ΕΓ υποβάλλονται επί πολλά χρόνια σε συχνή, μεγάλου όγκου και υψηλής έντασης προπόνηση<sup>19</sup>. Αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια την προσαρμογή του αναπτυσσόμενου σκελετού στα συχνά μηχανικά ερεθίσματα, με την αύξηση της οστεογένεσης και την εναπόθεση περισσότερου οστίτη ιστού στις επιφορτιζόμενες περιοχές, ώστε να καταστούν τα οστά πιο πυκνά και ανθεκτικά στις ισχυρές επιβαρύνσεις. Εικάζεται λοιπόν ότι η ΕΓ, με τα υψηλά φροτία στο μυοσκελετικό σύστημα και το νεαρό της ηλικίας των αθλητών, θα μπορούσε να είναι μια δραστηριότητα πολύ αποτελεσματική για την προαγωγή της πυκνότητας και της μάζας των οστών.

Με την παρούσα ανασκόπηση θα γίνει προσπάθεια να απαντηθούν ερωτήματα σχετικά με την επίδραση που ενδεχομένως έχει η προπόνηση της ΕΓ στην οστική πυκνότητα και την κατασκευή του αναπτυσσόμενου σκελετού των αθλητών και των αθλητριών. Η έρευνα της βιβλιογραφίας περιορίστηκε σε επιστημονικά άρθρα στην αγγλική γλώσσα και πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των προγραμμάτων αναζήτησης PubMed, Scopus και ScienceDirect. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Bone mineral density, Bone mineral content, Bone mass, Bone area, Sports, Gymnastics, Children, Adolescents. Η επιλογή των άρθρων εστιάστηκε κυρίως στην επίδραση που έχει η προπόνηση της ΕΓ στην οστική πυκνότητα και τη δομή των οστών των νεαρών αθλητών και αθλητριών.

## ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ, ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Τα οστά προσαρμόζουν τη μάζα και τη μικροαρχιτεκτονική τους δομή στα δυναμικά μηχανικά ερεθίσματα που δέχονται κατά την κίνηση ή την έντονη μικρή σύσπαση. Μέσω των οστεοκυττάρων, που ελέγχουν τις οστεοβλαστικές και οστεοκλαστικές

σειρές, το ερέθισμα μεταφράζεται σε εντολή οστικής παραγωγής<sup>20</sup>. Για να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός χρειάζονται έντονα ερεθίσματα, ενώ δεν αποκρίνεται σε ερεθίσματα μικρής έντασης χωρίς τη δράση της βαρούτητας, όπως κατά τη διάρκεια της κολύμβησης<sup>21</sup>. Έτσι, όταν αυξάνεται η επιβάρυνση, παρατηρείται αύξηση της οστικής παραγωγής, ενώ όταν μειώνεται, παρατηρείται οστική απώλεια. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με τη θεωρία του «Μηχανοστάτη» του Frost<sup>22</sup>, κατά την οποία η υπέρβαση ενός επιπέδου αποτελεσματικής μηχανικής φόρτισης μπορεί να διεγείρει τους οστεοβλάστες και να αυξήσει την οστική παραγωγή.

Η οστική μάζα επισωρεύεται μέχρι την ηλικία των 18-25 ετών, έχοντας την πιο ουσιαστική αύξηση κατά τη διάρκεια της γρήγορης ανάπτυξης στην εφηβεία<sup>9,12,23,24</sup>. Η κορύφωση για την απόκτηση της οστικής μάζας είναι μεταξύ των ηλικιών 11-14 ετών<sup>25,26</sup>. Μετά την ηλικία των 16 ετών, ο ρυθμός της συσσώρευσης της οστικής μάζας αρχίζει να μειώνεται<sup>26</sup>. Επιπλέον, η αύξηση της μάζας των οστών κατά τις αναπτυξιακές ηλικίες είναι ένα σημαντικό μέτρο πρόληψης κατά της οστεοπόρωσης στην ενήλικη ζωή<sup>25,27</sup>, αφού η οστική μάζα έχει το μεγαλύτερο μερίδιο στην αντοχή του οστού, με ποσοτό που ξεπερνά το 80%<sup>28</sup>. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη μέγιστη οστική μάζα είναι οι γενετικοί παράγοντες<sup>29</sup>, αλλά και οι περιβαλλοντικοί, όπως η πρόσληψη ασβετείου μέσω της διατροφής<sup>30,31</sup> και το μηχανικό φροτίο<sup>32</sup>, που προέρχεται από τις φυσικές δραστηριότητες<sup>33,34</sup>.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο αθλητισμός μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της πυκνότητας των οστών, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Οι αθλητές εμφανίζουν βελτιωμένη οστική πυκνότητα σε αθλήματα που απαιτούν μεγάλη μικρή δραστηριότητα, όπως η άρση βαρών και η πάλη<sup>7,35,36</sup> και σε δραστηριότητες όπου οι αθλητές μεταφέρουν το βάρος του σώματος, όπως το ποδόσφαιρο, η πετοσφαίριση, το τένις και οι δρόμοι ταχύτητας<sup>37</sup> ή οι ασκούμενοι υφίστανται υψηλές κρούσεις, όπως στα άλματα, το μπαλέτο και την ΕΓ<sup>38-40</sup>. Η αυξημένη οστική πυκνότητα, όπως φάνηκε από προηγούμενες μελέτες σε αθλήτριες ποδοσφαιριστριών, παρουσιάζεται κατά προτίμηση στις επιφορτισμένες περιοχές του σκελετού (π.χ. ισχίο), οι οποίες δέχονται τη μεγαλύτερη επιβάρυνση<sup>3,41</sup>.

Αναφορικά με τις δραστηριότητες που διενεργούνται στο νερό υπό την επίδραση της άνωσης (π.χ. κολύμβηση), βρέθηκε ότι οι αθλητές αν και έχουν υψηλότερη μικρή μάζα σε σύγκριση με μη

δραστήρια άτομα, δεν παρουσιάζουν διαφορές στην πυκνότητα των οστών τους<sup>21</sup>. Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι δυνάμεις κρούσης, που δέχονται οι αθλητές σε δραστηριότητες κατά τις οποίες μεταποτίζουν το βάρος του σώματός τους, είναι μεγαλύτερης σπουδαιότητας στη ρύθμιση της οστικής μάζας, από τις τάσεις που ασκούνται από τους μυς στα οστά κατά τη διάρκεια μη κρουστικών κινήσεων<sup>37</sup>. Συγκεκριμένα, οι παραπάνω ερευνητές βρήκαν ότι υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη οστική πυκνότητα στο ισχίο, στις αθλήτριες που συμμετείχαν σε δραστηριότητες με μεταφορά του σώματος και κρούσεις (ποδόσφαιρο, τένις, πετοσφαίριση, δρόμοι ταχύτητας, άλματα), σε σύγκριση με εκείνες που συμμετείχαν σε αθλήματα με επαναλαμβανόμενες μη κρουστικές κινήσεις (κολύμβηση). Αντίθετα, άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι εκτός από τα κατακόρυφα φορτία, φαίνεται ότι και η τάση που δέχονται τα οστά κατά τη διάρκεια της μυϊκής σύσπασης, μπορεί να προκαλέσει ερεθίσμα οστεογένεσης. Από διάφορα ευρήματα φάνηκε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ μυϊκής δύναμης και οστικής πυκνότητας των παρακείμενων οστών<sup>42,43</sup>, καθώς οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης αύξησαν την οστική πυκνότητα<sup>44</sup>. Αυτό παρατηρήθηκε και σε αθλήτριες ΕΓ, όπου μετά από 3 χρόνια εντατικής προπόνησης η επιταχυνόμενη αύξηση της επιφανειακής οστικής πυκνότητας και του περιεχομένου των οστών σε μεταλλικά στοιχεία συνδέθηκε με την αύξηση της μυϊκής μάζας των αθλητριών<sup>45</sup>. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα των Nordström και συν.<sup>24</sup>, οι οποίοι βρήκαν ότι, σε μια ομάδα εφήβων αγοριών με φυσιολογικά επίπεδα ασκήσης, η μέγιστη δύναμη του τετρακέφαλου παρουσίασε σημαντική συχέτιση με την οστική πυκνότητα στις περιοχές των παρακείμενων οστών του μηρού και της κνήμης. Μια εξήγηση για τη σχέση αυτή, είναι ότι οι μύες ασκούν επαναλαμβανόμενες και ισχυρές δυνάμεις πάνω στα οστά κατά τη διάρκεια της μυϊκής σύσπασης και προκαλούν ερεθίσματα οστεογένεσης<sup>43,46</sup>.

Επιπροσθέτως, ειδικά στον γυναικείο αθλητισμό και ιδιαίτερα σε δραστηριότητες κατά τις οποίες απαιτείται πολύωρη καθημερινή προπόνηση και χαμηλό σωματικό βάρος από την προεφηβική ηλικία, ορισμένες αθλήτριες μπορεί να οδηγηθούν σε διαταραχές πρόσληψης τροφής, χαμηλό ποσοστό λίπους και μείωση παραγωγής οιστρογόνων με κίνδυνο την καθυστέρηση της εμφάνισης εμμηναρχής<sup>47,48</sup>. Σε αθλήτριες μεγαλύτερης ηλικίας, η διαταραχμένη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής μπορεί να οδηγήσει σε αμηνόρροια με συ-

νακόλουθη απώλεια οστικής μάζας και οστεοπενία ή οστεοπόρωση και πρόωμα κατάγματα<sup>49</sup>. Από διάφορες έρευνες φάνηκε ότι η καθυστέρημένη εμμηναρχή και οι εμμηνορρυτικές δυσλειτουργίες, όπως η αμμηνόρροια και η ολιγομηνόρροια, είναι στενά συνδεδεμένες με τη χαμηλή οστική πυκνότητα των αθλητριών και αυτό ισχύει και για τις μη αθλήτριες<sup>50</sup>. Κάτι ανάλογο βρέθηκε και από τους Nichols και συν.<sup>37</sup>, οι οποίοι μέτρησαν μειωμένη οστική πυκνότητα σε ολιγο/αμμηνορροϊκές αθλήτριες σε σύγκριση με αθλήτριες που είχαν κανονικό εμμηνορρυτικό κύκλο.

## ΕΝΟΡΓΑΝΗ ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Παρόλα τα προβλήματα που αναφέρονται για τους αθλητές και τις αθλήτριες της ΕΓ, όπως κακώσεις στο μυοσκελετικό σύστημα<sup>51,52</sup>, αλλοιώσεις στις επιφύσεις των οστών,<sup>53-55</sup> καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης<sup>56,57</sup>, φαίνεται ότι αυτός ο τύπος της προπόνησης με τις μεγάλες επιβαρύνσεις μπορεί να ευνοήσει την αύξηση της οστικής πυκνότητας σε περιοχές που δέχονται μεγάλα φορτία. Αυτό ισχύει ιδίως για τα επιμήκη οστά των άνω και κάτω άκρων και τους σπονδύλους, που κατά την εκτέλεση των ασκήσεων υποβαστάζουν το βάρος του σώματος<sup>58</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ΕΓ, κατά την εκτέλεση των ακροβατικών ασκήσεων παράγονται υψηλές κατακόρυφες δυνάμεις αντίδρασης, που επιφέρουν στους αθλητές μεγάλα φορτία στο μυοσκελετικό τους σύστημα από νεαρή ακόμη ηλικία. Επίσης, για την εκτέλεση των στατικών ασκήσεων δύναμης παράγονται μέγιστες μυϊκές συσπάσεις, που επιφέρουν μεγάλες εφελκυστικές δυνάμεις στα οστά. Τα στοιχεία αυτά, όταν επαναλαμβάνονται συχνά στην προπόνηση και τους αγώνες, σύμφωνα με τη θεωρία του «Μηχανοστάτη»<sup>22</sup> μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στον σκελετό με την αύξηση των ανόργανων στοιχείων. Έτοις, τα οστά καθίστανται πιο πυκνά και ανθεκτικά στις ισχυρές κρούσεις και τις μυϊκές συσπάσεις<sup>40</sup>.

Η πυκνότητα των οστών των αθλητών και αθλητριών της ΕΓ μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέθοδο της διπλής φωτονιακής απορροφησιομετρίας (DEXA, Dual-Energy X-ray Absorptiometry). Η μέθοδος αυτή είναι η καταλληλότερη και η πλέον εφαρμοσμένη για τη μέτρηση του περιεχομένου των οστών σε μεταλλικά στοιχεία (g), της επιφανειακής οστικής πυκνότητας ( $g/cm^2$ ) και της επιφάνειας των οστών ( $cm^2$ ) σε παιδιά και εφήβους<sup>3,24,59</sup>.

<sup>61</sup>. Όπως αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία, οι περιοχές του σκελετού που εξετάζονται χυρίως στους αθλητές της ΕΓ είναι αυτές που επιβαρύνονται περισσότερο κατά την προπόνηση, όπως η οσφύς, το ισχίο και το αντιβράχιο<sup>61</sup>. Συγκεκριμένα, μπορεί να εξεταστεί η οστική πυκνότητα των οσφυϊκών σπονδύλων, του αυχένα του μηριαίου, του τροχαντήρα, της κερκίδας<sup>60</sup> ή ακόμη και ολόκληρου του σκελετού<sup>58</sup>.

Οι Courteix και συν.<sup>60</sup> έδειξαν ότι, η οστική πυκνότητα των αθλητριών της ΕΓ που ασκούνταν εντατικά, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των κοριτσιών των ομάδων ελέγχου (μη ασκούμενες και κολυμβήτριες), σε όλες τις περιοχές του σκελετού που εξετάστηκαν (οσφυϊκοί σπόνδυλοι, τροχαντήρας, αυχένας μηριαίου). Επιπλέον, επισήμαναν το γεγονός ότι, αν και οι αθλήτριες της ΕΓ είχαν μικρότερη σκελετική ηλικία, παρουσίαζαν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προπόνηση υψηλών κρούσεων της ΕΓ μπορεί να συμβάλει θετικά στην αύξηση της οστικής παραγωγής στις επιφορτισμένες περιοχές του σκελετού. Οι ίδιοι ερευνητές, σε προηγούμενη μελέτη τους<sup>62</sup>, υπογράμμισαν ότι η μυϊκή μάζα ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας για την πρόβλεψη της οστικής πυκνότητας και του περιεχομένου των οστών σε ανόργανα άλατα. Κάτι ανάλογο αναφέρθηκε από τους Laing και συν.<sup>45</sup>, οι οποίοι επισήμαναν ότι, μετά από 3 χρόνια εντατικής προπόνησης ΕΓ, η επιταχυνόμενη αύξηση της επιφανειακής οστικής πυκνότητας και του περιεχομένου των οστών σε μεταλλικά στοιχεία συνδέθηκε με την αύξηση της μυϊκής μάζας των αθλητριών. Επίσης, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι υπήρξε αύξηση κατά 19% των επιπέδων της επιφανειακής οστικής πυκνότητας των οσφυϊκών σπονδύλων, ενώ στον τροχαντήρα και τον αυχένα του μηριαίου η αύξηση ήταν της τάξης του 23%. Σημειώνεται ότι στη μελέτη αυτή δεν υπήρξαν διαφορές στην πρόσληψη ασβεστίου μεταξύ των ομάδων (αθλητές - μη αθλητές), αφού το ασβέστιο από τις τροφές είναι καθοριστικός παράγοντας για την αύξηση της οστικής πυκνότητας<sup>30</sup>. Το γεγονός αυτό ενισχύει το αποτέλεσμα των Laing και συν.<sup>45</sup>, δηλαδή ότι το κέρδος των αθλητών σε οστική πυκνότητα οφείλεται στο είδος της προπόνησης της ΕΓ. Ακόμη, οι αθλητές της ΕΓ που συμμετέχουν σε αγώνες από την παιδική ηλικία παρουσιάζουν έως και 30% υψηλότερη επιφανειακή οστική πυκνότητα σε σύγκριση με τους μη αθλητές<sup>8</sup>. Πρόσφατα, οι Bareither και συν.<sup>63</sup> ανέφεραν επίσης ένα ποσοστό

αύξησης της τάξης του 24% σε αθλήτριες ΕΓ με μεγάλη προπονητική ηλικία -σε σύγκριση με γυναίκες που δεν ασκούνταν- μετά από μέτρηση της οστικής πυκνότητας του ακραίου τμήματος της κερκίδας. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε προέφηβες αθλήτριες ΕΓ χωρίς εμπηναρχή, οι οποίες είχαν και μεγαλύτερο πλάτος περιόστεο στη συγκεκριμένη περιοχή<sup>64</sup>. Τα αποτελέσματα των ερευνών έδειξαν ότι το ακραίο τμήμα της κερκίδας ανταποκρίνεται στους τύπους και τα μεγέθη των φορτίων που απαντώνται στην ΕΓ (υψηλές κρούσεις), αυξάνοντας την ποιότητα του οστού. Τέτοιες βιολογικές παρεμβάσεις έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν την αντοχή του οστού και ως εκ τούτου να μειώσουν τη συχνότητα των καταγμάτων τύπου Colles<sup>65</sup>.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η σύγκριση μεταξύ αθλητριών της ΕΓ κολεγίου και μη αθλητριών,<sup>65</sup> κολυμβητριών<sup>66</sup> και δρομέων<sup>67</sup>, που έδειξε ότι υπάρχει μέχρι και 36% υψηλότερη επιφανειακή οστική πυκνότητα στις αθλήτριες της ΕΓ. Η αυξημένη οστική πυκνότητα στις αθλήτριες της ΕΓ παρατηρήθηκε παρά τους περιορισμούς που υπήρξαν στο διαιτολόγιο τους<sup>65</sup>, την καθυστέρηση της σωματικής τους ανάπτυξης<sup>68</sup>, τη διαφοροποίηση στη σκελετική τους ηλικία<sup>69</sup> και τον ακανόνιστο εμπηνορρυθμισμό τους κύκλο<sup>67</sup>. Αυτό φανερώνει ότι η υψηλών φορτίων δραστηριότητα της ΕΓ έχει μια πολύ ισχυρή επίδραση στην οστεογένεση. Επιπλέον, σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι η ολική οστική πυκνότητα των αθλητριών της ΕΓ ήταν σημαντικά υψηλότερη από των αθλητριών του ανωμάλου δρομού<sup>70</sup> και από αυτή άλλων αθλητριών (κολύμβησης, καταδύσεων, στίβου, ποδοσφαίρου) που είχαν ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια<sup>71</sup>. Το ίδιο φαινόμενο παρουσιάστηκε και σε αθλήτριες ΕΓ και ρυθμικής γυμναστικής μικρότερης ηλικίας που είχαν και καθυστέρηση της εφηβείας. Συγκεκριμένα, οι αθλήτριες της ΕΓ παρουσίαζαν υψηλότερη οστεογένεση<sup>72</sup>.

Δεδομένων των ευεργετημάτων που έχει ο αθλητισμός υψηλών επιδόσεων στην οστική μάζα και πυκνότητα, οι Bradney και συν.<sup>59</sup> μελέτησαν την επίδραση που θα μπορούσε να έχει η μέτριας έντασης άσκηση σε προεφηβικά αγόρια. Τα παιδιά συμμετείχαν σε ένα οκτάμηνο πρόγραμμα φυσικής αγωγής σε σχολικό περιβάλλον, διάρκειας 30 λεπτών 3 φορές την εβδομάδα, που περιλάμβανε διάφορες δραστηριότητες, δύος ενόργανη γυμναστική, καλαθοσφαίριση, άσκηση με βάρος, αεροβιτική, ποδόσφαιρο, πετοσφαίριση και χορούς. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν εντυπωσιακά και έδειξαν μια

αύξηση στην επιφανειακή οστική πυκνότητα των παιδιών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα. Η αύξηση ήταν σχεδόν διπλάσια από αυτή των παιδιών που δεν συμμετείχαν στο πρόγραμμα: στους οσφυϊκούς σπονδύλους (0,61 vs. 0,26 %/μήνα), στα οστά των ποδιών (0,76 vs. 0,34 %/μήνα) και στο σύνολο του σκελετού (0,32 vs. 0,17 %/μήνα).

Ένας ερευνητικός προβληματισμός ήταν ότι η αντίδραση του οργανισμού σε μια δραστηριότητα υψηλής επιβάρυνσης μπορεί να είναι διαφορετική ανάμεσα στον αναπτυσσόμενο και στον πλήρως αναπτυγμένο σκελετό. Αυτή η αντίληψη επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα των Kirchner και συν.<sup>65</sup>, ότι η αυξημένη επιφανειακή οστική πυκνότητα ήταν ήδη παρόύσα σε μεγάλο βαθμό σε προεμμηνορρυτικές αθλήτριες της ΕΓ<sup>40</sup>. Το παραπάνω αποτέλεσμα, συγκρινόμενο με αυτό του Lohman και συν.<sup>73</sup>, οι οποίοι βρήκαν μικρό κέρδος οστικής πυκνότητας σε ενήλικες γυναίκες κατά τη διάρκεια προπόνησης αντιστάσεων, δηλώνει ότι τα ευεργετήματα στον σκελετό από την προπόνηση της ΕΓ επιτυγχάνονται κυρίως κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Έτοι, η εξάσκηση στην ΕΓ σε νεαρές ηλικίες αγοριών και κοριτσιών (κάτω των 10 ετών), μπορεί να βελτιώσει θεαματικά την οστική μάζα σε διάφορες περιοχές του σκελετού, όπως άνω και κάτω άκρα, λεκάνη και σπονδυλική στήλη<sup>74</sup>. Ειδικότερα για τις διαφύσεις της κεφαλίδας και της κνήμης, αναφέρθηκε ότι η επιφάνεια και το πλάτος του φλοιού των οστών των αγοριών και κοριτσιών της ΕΓ ήταν μεγαλύτερα από αυτά των μη αθλητών της ομάδας ελέγχου<sup>75</sup>. Επίσης, οι Ward και συν.<sup>75</sup> βρήκαν μεγαλύτερη επιφανειακή οστική πυκνότητα και αυξημένο περιεχόμενο οστών σε μεταλλικά στοιχεία στους οσφυϊκούς σπονδύλους των αθλητών της ΕΓ, χωρίς ιδιαίτερες διαφορές στο μέγεθος των σπονδύλων σε σύγκριση με τους μη αθλητές. Δεν είναι όμως σίγουρο ότι αυτά τα πλεονεκτήματα στα οστά των μικρών αθλητών της ΕΓ παρουσιάζονται πριν από την έναρξη της προπόνησης ή οφειλονται ολοκληρωτικά στην προπόνηση. Για το λόγο αυτό οι Laing και συν.<sup>61</sup> εξέτασαν κατά τη διάρκεια 24 μηνών τις μεταβολές στο περιεχόμενο των οστών σε μεταλλικά στοιχεία, καθώς και στην επιφάνεια και την πυκνότητα των οστών σε μια ομάδα αρχαριων αθλητριών ΕΓ ηλικίας 4-8 ετών, σε σύγκριση με συνομήλικες μη αθλήτριες οι οποίες δεν είχαν προηγούμενη συστηματική συμμετοχή σε φυσικές δραστηριότητες. Οι ερευνητές, μετά από προσαρμογή των δεδομένων σε σχέση με τις αρχικές τιμές, βρήκαν ότι οι αθλήτριες της ΕΓ είχαν μεγαλύτερο ποσοστό αυξή-

σεων στην επιφάνεια και την πυκνότητα των οστών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προπόνηση της ΕΓ ήταν αυτή που ευθυνόταν για την αύξηση των μετάλλων σε όλο τον σκελετό και ειδικότερα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και το αντιβράχιο.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η υψηλής επιβάρυνσης προπόνηση της ΕΓ σε μικρούς και μεγάλους σε ηλικία αθλητές, επηρεάζει θετικά την αύξηση της οστικής πυκνότητας και του περιεχομένου σε ανόργανα άλατα και της επιφάνειας των οστών<sup>39,76,77</sup>. Επιπλέον, σύμφωνα με τους Slemenda και συν.<sup>25</sup>, οι αυξήσεις στην οστική πυκνότητα και τα μεταλλικά στοιχεία σε όλες τις περιοχές του σκελετού, ήταν θετικά συνδεδεμένες με την αύξηση του βάρους και του αναστήματος των αθλητών. Άλλοι ερευνητές παρατήρησαν ότι, έφηβες χορεύτριες με φυσιολογικό ειμηνορρυτικό κύκλο, οι οποίες, όπως και οι αθλήτριες της ΕΓ, υφίστανται τακτική και εντατική άσκηση με πολλά άλματα, είχαν υψηλότερη οστική πυκνότητα σε σύγκριση με μη ασκούμενα κορίτσια. Αυτό παρουσιάστηκε σε περιοχές που δέχονταν υψηλά φορτία, όπως ο αυχένας του μηριαίου, ο τροχαντήρας και η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης<sup>78</sup>. Το εύρημα συμφωνεί με αυτό των Modlesky και συν.<sup>79</sup>, που υποστήριξαν ότι η υψηλού φορτίου προπόνηση της ΕΓ με την επιδραση της βαρύτητας μπορεί να αυξήσει την οστική πυκνότητα του ανώτερου μέρους της κνήμης και να προάγει την μικροαρχιτεκτονική των οστών. Εξάλλου σε άλλη έρευνα αναφέρθηκε ότι δεν παρατηρήθηκαν θετικές επιδράσεις σε περιοχές του σκελετού, όπως το κρανίο, που δεν επηρεάζονται από το βάρος του σώματος<sup>8</sup>.

Γενικά, η αύξηση της οστικής πυκνότητας καθιστά τα οστά πιο ανθεκτικά σε ισχυρές επιβάρυνσεις και μετριάζει τον κίνδυνο κάκωσης σε αυτά. Το μέγεθος των αυξήσεων στην πυκνότητα και το πλάτος των οστών φαίνεται ότι είναι συνδεδεμένο με τον αθροιστικό όγκο της προπόνησης της ΕΓ. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι τέτοιου είδους προπόνηση μπορεί να επιφέρει γενικευμένες αυξήσεις στην οστική πυκνότητα όλου του σκελετού<sup>8,40</sup>, αφού συγκριτικά με άλλα αθλήματα (ποδόσφαιρο και τένις), φάνηκε ότι μόνο τα «εμπλεκόμενα» σωματικά μέλη προσαρμόστηκαν στην επιβάρυνση<sup>3,80</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι ο τρόπος προπόνησης σε αθλήματα όπως η ΕΓ, που επιβάλει μεγάλα μηχανικά φορτία στο ερειστικό σύστημα για μεγάλο χρονικό διάστημα, ευθύνεται για το συσωρευμένο κέρδος που υπάρχει στην πυκνότητα

και το περιεχόμενο των μεταλλικών στοιχείων στα οστά των αθλητών. Εφόσον η οστική παραγωγή διατηρηθεί μέχρι την ενήλικιση, αυτό μπορεί να συντελέσει στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και τη μείωση των καταγμάτων. Εξάλου, η ΕΓ μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μεταβολές στο πλάτος του φλοιού των οστών, που φαίνεται να διατηρείται και μετά την αποχώρηση των αθλητών από την ενεργό δράση, ακόμη και μέχρι τα γηρατειά<sup>8,81,82</sup>. Όπως φάνηκε και από μια έρευνα των Zanker και συν.<sup>83</sup> οι αθλήτριες της ΕΓ, σε σύγκριση με συνομήλικες αγύμναστες γυναίκες που δεν διέφεραν στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, ακόμη και μετά από 12 χρόνια απόσυρσης από την προπόνηση, εμφάνιζαν μέχρι και 11% μεγαλύτερη επιφανειακή οστική πυκνότητα στο μηριαίο οστό. Αυτό προφανώς οφείλεται στο γεγονός ότι κατά την προπόνηση της ΕΓ ορισμένες περιοχές του σκελετού, όπως τα μηριαία οστά, υποβάλλονται σε μεγάλες επιβαρύνσεις, πολύ μεγαλύτερους μεγέθους από ότι κατά τις καθημερινές δραστηριότητες<sup>18</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόωρη έναρξη της προπόνησης της ΕΓ με τις πολλές και μεγάλους μεγέθους κρούσεις στα κάτω και άνω άκρα, καθώς και το αναπτυγμένο μυϊκό σύστημα των αθλητών και των αθλητριών, ενδεχομένως προκαλούν ένα έντονο ερέθισμα οστεογένεσης.

Ο αναπτυσσόμενος σκελετός των παιδιών είναι πολύ ευαίσθητος στα μηχανικά ερεθίσματα που δέχεται κατά την άσκηση. Ειδικότερα, η προπόνηση υψηλής επιβάρυνσης της ΕΓ μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στα οστά των αθλητών και των αθλητριών, με τη δημιουργία των κατάλληλων συνθηκών για την αύξηση της οστικής πυκνότητας, καθώς και του περιεχομένου σε μεταλλικά στοιχεία και της επιφάνειας των οστών, καθιστώντας τις επιφορτιζόμενες περιοχές πιο ανθεκτικές σε ισχυρά φροτία. Επίσης, οι προσαρμογές αυτές φαίνεται ότι μπορούν να διατηρηθούν και μετά την απόσυρση τους από την ενεργό δράση και να μειώσουν τους κινδύνους οστεοπόρωσης και καταγμάτων στην ενήλικη ζωή.

Γενικά, οι πληροφορίες της παρούσας ανασκόπησης μπορούν να ληφθούν υπόψη από τους ειδικούς αιτρούς και προπονητές για τον σχεδιασμό των κατάλληλων προγραμμάτων άσκησης κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, που έχουν ως εμβιομηχανικό πλεονέκτημα τις δομικές μεταβολές στην πυκνότητα και την αρχιτεκτονική των οστών.

## ABSTRACT

*Siatras Th. Effects of gymnastics on young athletes' bone mineral density. Hell Iatr 2010, 76: 19-27.*

Gymnastics is a weight-bearing activity that can incur high loads on young athletes' musculoskeletal system. Nevertheless, this activity might be very effective in bone mineral density enhancement. This review had focused on the gymnastics' effect on bone mineral density and bone structure in male and female athletes at developmental ages. Many studies have demonstrated that gymnasts presented increased areal bone mineral density in comparison with age-matched non-athletes. Bone mineral content and bone area appeared improved too. This accrual on bone mineral density, bone mineral content and bone area was mainly detected in specific skeletal sites, such as the lumbar spine, trochanter, femur, neck and radius, which are the most loaded sites. It is suggested that a gymnastics effect is the adaptation of the growing skeleton to the training frequent stimulants, with consequent enhancement of the ossification in the loaded sites. Thus, gymnasts' bones become more dense and resistant to sport-specific powerful loadings. Moreover, it appears that these adaptations can be preserved after gymnasts' retirement from training, thus reducing potential risks of osteoporosis and fractures in later life.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Heinonen A, Oja P, Kannus P, et al. Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. Bone 1995, 17: 197-203.
- Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD. Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. J Bone Miner Res 1997, 12: 1453-62.
- Pettersson U, Nordström P, Alfredson H, Henriksson-Larsén K, Lorentzon R. Effect of high impact activity on bone mass and size in adolescent females: A comparative study between two different types of sports. Calcif Tissue Int 2000, 67: 207-14.
- Jaffré C, Benhamou CL, Courteix D. Bone properties assessment by ultrasonic image in young female gymnasts after repositioning the region of interest. Sci Sports, 2003, 18: 37-9.
- Lanyon LE. Functional strain as a determinant of bone structure to function. Calcif Tissue Int 1984, 39: S56-61.
- Rubin CT, Lanyon LE. Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodelling in bone. J Orthop Res 1987, 5: 300-10.
- Virvidakis K, Georgiou E, Korkotsios A, Ntalis K, Proukakis C. Bone mineral content of junior competitive

- weight lifters. *Int J Sports Med* 1990, 11: 244-6.
8. Bass S, Pearce G, Bradney M, et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 1998, 13: 500-7.
  9. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73: 555-63.
  10. Greene DA, Naughton GA. Adaptive skeletal responses to mechanical loading during adolescence. *Sports Med* 2006, 36: 723-32.
  11. Mackelvie KJ, McKay HA, Khan KM, Crocker PR. A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls. *J Pediatr* 2001, 139: 501-8.
  12. Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, et al. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1995, 10: 711-5.
  13. McKnight-Gray JL. Kinetics of the lower extremities during drop landings from three heights. *J Biomech* 1993, 26: 1037-46.
  14. Özgüven HN, Berme N. An experimental and analytical study of impact forces during human jumping. *J Biomech* 1988, 21: 1061-6.
  15. Panzer VP, Wood GA, Bates BT, Mason BR. Lower extremity loads in landings of elite gymnasts. In: De Groot G, Hollander A, Huijing P, Van Ingenschenau G, eds. *Biomechanics XI*. Amsterdam: Free University Press, 1988: 727-35.
  16. Takei Y. Techniques used by elite women gymnasts performing the handspring vault at the 1987 Pan American Games. *Int J Sport Biomech* 1990, 6: 29-55.
  17. Lima F, De Falco V, Baima J, Carazzato JG, Pereira RMR. Effect of impact load and active load on bone metabolism and body composition of adolescent athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33: 1318-23.
  18. Frost HM. Why do bone strength and mass in aging adults become unresponsive to vigorous exercise? Insights of the Utah paradigm. *J Bone Miner Res* 1999, 17: 90-7.
  19. Daly RM, Bass SL, Finch CF. Balancing the risk of injury to gymnasts: how effective are the counter measures? *Br J Sports Med* 2001, 35: 8-20.
  20. Ηλιόπουλος Α. Κυτταρικές οστικές σειρές. Ελληνική Ρευματολογία 2000, 11: 15-23.
  21. Fehling PC, Alekel L, Clasey J, Rector A, Stillman RJ. A comparison of bone mineral densities among female athletes in impact loading and active loading sports. *Bone* 1995, 17: 205-10.
  22. Frost HM. Bone mass and the mechanostat: a proposal. *Anat Rec* 1987, 219: 1-9.
  23. Hut SL, Johnston CC, Mazess RB. Bone mass in normal children and young adults. *Growth* 1985, 49: 34-43.
  24. Nordström P, Thorsen K, Nordström G, Bergström E, Lorentzon R. Bone mass, muscle strength, and different body constitutional parameters in adolescent boys with a low or moderate exercise level. *Bone* 1995, 17: 351-6.
  25. Slemenda SW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr* 1994, 125: 201-7.
  26. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 1060-10.
  27. Snow-Harter C, Marcus R. Exercise, bone mineral density, and osteoporosis. *Exerc Sport Sci Rev* 1991, 19: 351-88.
  28. Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop* 1982, 165: 239-52.
  29. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993, 8: 1-9.
  30. Johnston CJ, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *New Engl J Med* 1992, 327: 82-7.
  31. Moyer-Mileur LJ, Xie B, Ball SD, Pratt T. Bone mass and density response to a 12-month trial of calcium and vitamin D supplement in preadolescent girls. *J Musculoskel Neuron Interact* 2003, 3: 63-70.
  32. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporos Int* 1990, 1: 56-60.
  33. Grimston SK, Willows ND, Hanley DA. Mechanical loading regime and its relationship to bone mineral density in children. *Med Sci Sports Exerc* 1993, 11: 1203-10.
  34. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC. Role of physical activity in development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991, 11: 1227-33.
  35. Conroy BP, Kraemer WJ, Maresh CM, et al. Bone mineral density in elite junior Olympic weight lifters. *Med Sci Sports Exerc* 1993, 25: 1103-9.
  36. Dinç H, Savci G, Demirci A, Sadikolu MY, Tuncel E, Yavuz H. Quantitative computed tomography for measuring bone mineral density in athletes. *Calcif Tissue Int* 1996, 58: 398-401.
  37. Nichols JF, Rauh MJ, Barrack MT, Barkai HS. Bone mineral density in female high school athletes: Interactions of menstrual function and type of mechanical loading. *Bone* 2007, 41: 371-7.
  38. Bailey DA, Martin AD, Howie JL. Bone density and physical activity in young women. In: Russo P, Gass G, eds. *Exercise, nutrition and performance*. Sydney: Cumberland College of Science, 1986: 127-37.
  39. Courteix D, Lespessailles E, Loiseau S, Obert P, Germain P, Benhamou CL. Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int* 1998, 8: 152-8.
  40. Nickols-Richardson SM, Modlesky CM, O'Connor PJ, Lewis RD. Premenarcheal gymnasts possess higher bone mineral density than controls. *Med Sci Sports Exerc*

- 2000, 32: 63-9.
41. Alfredson H, Nordström P, Lorentzon R. Total and regional bone mass in female soccer players. *Calcif Tissue Int* 1996, 59: 438-42.
  42. Madsen OR, Schaadt O, Bliddal H, Egsmose C, Sylvest J. Relationship between quadriceps strength and bone mineral density of the proximal tibia and distal forearm in women. *J Bone Miner Res* 1993, 12: 1439-44.
  43. Snow-Harter C, Bouxsein M, Lewis B, Charette S, Weinstein P, Marcus R. Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res* 1990, 5: 589- 95.
  44. Hyakutake S, Goto S, Yamagata M, Moriya H. Relationship between bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine and quadriceps and hamstrings torque in healthy Japanese subjects. *Calcif Tissue Int* 1994, 55: 223-9.
  45. Laing EM, Massoni JA, Nickols Richardson SM, Modlesky CM, O'Connor PJ, Lewis RD. A prospective study of bone mass and body composition in female adolescent gymnasts. *J Pediatr* 2002, 141: 211-6.
  46. Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res* 1996, 11: 218-25.
  47. Theodoropoulou A, Markou KB, Vagenakis GA, et al. Delayed but normally progressed puberty is more prone-unced in artistic compared with rhythmic elite gymnasts due to the intensity of training. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6022-7.
  48. Yabuuchi F, Ichikawa Y, Arakawa M, Chiba G. The influence of strenuous muscle stimulation on the menarche. *J UOEH* 1984, 6: 47-55.
  49. Hobart JA, Smucker DR. The female athlete triad. *Am Fam Physician* 2000, 61: 3357-64.
  50. Pettersson U, Stalnacke B, Ahlenius G, Henriksson-Larsen K, Lorentzon R. Low bone mass density at multiple skeletal sites, including the appendicular skeleton in amenorrheic runners. *Calcif Tissue Int* 1999, 64: 117-25.
  51. Caine D, Knutzena K, Howeb W, et al. A three-year epidemiological study of injuries affecting young female gymnasts. *Phys Ther Sport* 2003, 4: 10-23.
  52. Kolt G, Kirkby R. Epidemiology of injury in elite and subelite female gymnasts: a comparison of retrospective and prospective findings. *Br J Sports Med.* 1999, 33: 312-8.
  53. Albanese SA, Palmer AK, Kerr DR, Carpenter CW, Lisi D, Levinsohn EM. Wrist pain and distal growth plate closure of the radius in gymnasts. *J Pediatr Orthop* 1989, 9: 23-8.
  54. Caine D, Howe W, Ross W, Bergman G. Does repetitive physical loading inhibit radial growth in female gymnasts? *Clin J Sport Med* 1997, 7: 302-8.
  55. DiFiori J, Puffer J, Aish B, Dorey F. Wrist pain, distal radial physeal injury and ulnar variance in young gymnasts. Does a relationship exist? *Am J Sports Med* 2002, 30: 879-85.
  56. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, Benardot D, Leglise M, Vagenakis A. Growth retardation in artistic compared with rhythmic elite female gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3169-73.
  57. Mansfield MJ, Emans SJ. Growth in female gymnasts: should training decrease during puberty? *J Pediatr* 1993, 122: 237-40.
  58. Nickols-Richardson SM, O'Connor PJ, Shapses SA, Lewis RD. Longitudinal bone mineral density changes in female child artistic gymnasts. *J Bone Miner Res* 1999, 14: 994-1002.
  59. Bradney M, Pearce G, Naughton G, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: A controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 1998, 13: 1814.
  60. Courteix D, Lespessailles E, Jaffre C, Obert P, Benhamou CL. Bone mineral acquisition and somatic development in highly trained girl gymnasts. *Acta Paediatr* 1999, 88: 803-8.
  61. Laing EM, Wilson AR, Modlesky CM, O'Connor PJ, Hall DB, Lewis RD. Initial years of recreational artistic gymnastics training improves lumbar spine bone mineral accrual in 4- to 8-year-old females. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 509-19.
  62. Courteix D, Lespessailles E, Loiseau S, Obert P, Ferry B, Benhamou CL. Lean tissue mass is a better predictor of bone mineral content and density than body weight in prepubertal girls. *Rev Rhum [Engl Ed]* 1998, 65: 328-36.
  63. Bareither ML, Grabiner MD, Troy KL. Habitual site-specific upper extremity loading is associated with increased bone mineral of the ultradistal radius in young women. *J Women Health* 2008, 17: 1577-81.
  64. Dowthwaite JN, Flowers PP, Spadaro JA, Scerpella TA. Bone geometry, density, and strength indices of the distal radius reflect loading via childhood gymnastic activity. *J Clin Densitom* 2007, 10: 65-75.
  65. Kirchner EM, Lewis RD, O'Connor PJ. Bone mineral density and dietary intake of female college gymnasts. *Med Sci Sports Exerc* 1995, 27: 543-9.
  66. Taaffe DR, Snow-Harter C, Connolly DA, Robinson TL, Brown MD, Marcus R. Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *J Bone Miner Res* 1995, 10: 586-93.
  67. Robinson TL, Snow-Harter C, Taaffe DR, Gillis D, Shaw J, Marcus R. Gymnasts exhibit higher bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea. *J Bone Miner Res* 1995, 10: 26-35.
  68. Bass S, Bradney M, Pearce G, et al. Short stature and delayed puberty in gymnasts: Influence of selection bias on leg length and the duration of training on trunk length. *J Pediatr* 2000, 136: 149-55.
  69. Claessens AL, Lefevre J, Beunen G, De Smet L, Veer AM. Physique as a risk factor for ulnar variance in elite female gymnasts. *Med Sci Sports Exerc* 1996, 28: 560-9.
  70. Bemben DA, Buchanan TD, Bemben MG, Kneehans AW. Influence of type of mechanical loading, menstrual status, and training season on bone density in young women athletes. *J Strength Cond Res* 2004, 18: 220-6.

71. Mudd LM, Fornetti W, Pivarnik JM. Bone mineral density in collegiate female athletes: comparisons among sports. *J Athl Train* 2007, 42: 403-8.
72. Vicente-Rodriguez G, Dorado C, Ara I, et al. Artistic versus rhythmic gymnastics: effects on bone and muscle mass in young girls. *Int J Sports Med* 2007, 28: 386-93.
73. Lohman T, Going S, Pamenter R, et al. Effects of resistance training on regional and total bone mineral density in premenopausal women: a randomized prospective study. *J Bone Miner Res* 1995, 10: 1015-24.
74. Zanker CL, Gannon L, Cooke CB, Gee KL, Oldroyd B, Truscott JG. Differences in bone density, body composition, physical activity, and diet between child gymnasts and untrained children 7-8 years of age. *J Bone Miner Res* 2003, 18: 1043-50.
75. Ward KA, Roberts SA, Adams JE, Mughal MZ. Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children. *Bone* 2005, 36: 1012-8.
76. Cassell C, Benedict M, Specker B. Bone mineral density in elite 7- to 9-yr-old female gymnasts and swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1996, 28: 1243-6.
77. Claessens AL, Vandun P, Beunen G, et al. Bone density in world-class female gymnasts. *J Sports Sci* 1990, 8: 167.
78. To WW, Wong MW, Lam IY. Bone mineral density differences between adolescent dancers and non-exercising adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005, 18: 337-42.
79. Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone microarchitecture in female collegiate gymnasts. *Osteoporos Int* 2008, 19: 1011-8.
80. Haapasalo H, Sievanen H, Kannus P, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Dimensions and estimated mechanical characteristics of the humerus after long-term tennis loading. *J Bone Miner Res* 1996, 11: 864-72.
81. Kirchner EM, Lewis RD, O'Connor P. Effect of past gymnastics participation on adult bone mass. *J Appl Physiol* 1996, 80: 226-32.
82. Lindholm C, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral content of young female former gymnasts. *Acta Paediatr* 1995, 84: 1109-12.
83. Zanker CL, Osborne C, Cooke CB, Oldroyd B, Truscott JG. Bone density, body composition and menstrual history of sedentary female former gymnasts, aged 20-32 years. *Osteoporos Int* 2004, 15: 145-54.

**Αλληλογραφία:**

Θ. Σιάτρας  
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης  
541 24 Θεσσαλονίκη  
E-mail: fsiatras@phed.auth.gr

**Corresponding author:**

Th. Siatras  
Department of Physical Education and Sport Science  
Aristotle University  
541 24 Thessaloniki  
Greece

## Η αντιμικροβιακή δράση των αιθέριων ελαιών βασιλικού, ρίγανης, θυμαριού, χαμομηλού και τεϊόδενδρου

Ηρακλής Σακκάς, Χρυσάνθη Παπαδοπούλου

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Περιληψη.** Η εμφάνιση αναδυόμενων και η επανεμφάνιση παλαιών λοιμωδών νοσημάτων, σε συνδυασμό με την αυξανόμενη αντίσταση των μικρο-οργανισμών στα υπάρχοντα φάρμακα, επιβάλλει την ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών ουσιών. Τα φυτά, εξαιτίας της μεγάλης δομικής πολυμορφίας των συστατικών τους, αποτελούν ατέλειωτη πηγή ανακάλυψης νέων φαρμά-

κων. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναφορά στην ιστορία, παραγωγή, σύσταση και χρήσεις των αιθέριων ελαιών και ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την αντιβακτηριακή, αντιμυκητιασική και αντιπαρασιτική δράση των αιθέριων ελαιών βασιλικού, ρίγανης, θυμαριού, χαμηλού και τεϊόδενδρου.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 28 - 36.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φύση είναι γεμάτη μυστήρια μερικά από τα οποία έχουμε διερευνήσει, αλλά πολλά ακόμη παραμένουν ανεξερεύνητα, ενώ όλο και περισσότερο αντιλαμβανόμαστε το ανεξάντλητο απόθεμα των φυσικών συστατικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην φαρμακολογική έρευνα. Μέχρι σήμερα, από τις 11500 γνωστές διαφορετικές φυσικές ουσίες, μόνον οι 60 έχουν αναπαραχθεί συνθετικά και από τα περίπου 250000 φυτικά είδη του πλανήτη μας μόλις το 10% έχει ελεγχθεί φαρμακολογικά. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 80% περίπου του πληθυσμού της γης, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, στηρίζεται στην παραδοσιακή θεραπευτική σε ότι αφορά στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, κάνοντας χρήση των φαρμακευτικών φυτών και των εκχυλισμάτων τους<sup>1-3</sup>.

Δεν είναι λοιπόν τυχαίο ότι όλοι οι ανθρώπινοι πολιτισμοί βασίστηκαν – και ακόμη βασίζονται – στην βιοποικιλότητα της φύσης ως πηγής θεραπευτικών ουσιών. Εξάλλου, ένα μεγάλο ποσο-

στό των σύγχρονων φαρμάκων των αναπτυγμένων χωρών προέρχονται κυρίως από φυτά και θαλάσσιους οργανισμούς. Από τους πρωτόγονους λαούς μέχρι σήμερα η χρήση φυσικών ουσιών (δρόγες) ως φαρμάκων και όχι μόνον, είναι ποικιλή. Φυσικές ουσίες φυτικής, ζωικής ή ορυκτής προέλευσης χρησιμοποιούνται ως φάρμακα, αρτύματα, ευφραντικά, καλλυντικά, παραισθητικόνα, θυμιάματα, καπνιστικά και μασητικά<sup>4</sup>, και έχουν αποτελέσει τη βάση των παραδοσιακών ιατρικών της Ινδίας, της Ελλάδας και της Κίνας<sup>2</sup>.

### 2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Στην Αρχαία Ελλάδα γινόταν εκτεταμένη χρήση θεραπευτικών βιτάνων και εκείνοι που σχετίζονταν με την προμήθεια των φαρμακευτικών βιτάνων ονομάζονταν ωζοτόμοι και φαρμακοπόλες<sup>5,6</sup>. Στο έργο του Ιπποκράτη αριθμούνται 336 δρόγες, ενώ ο Γαληνός ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε σύνθετα φάρμακα συνδυάζοντας πολλές δρόγες μαζί. Θεραπευτικά έλαια και παρασιτού,

γλυκόριζας, μύρου και παπαρούνας αναφέρονται σε πήλινα ευρήματα σφηνοειδούς γραφής της Μεσοποταμίας του 2600 π.Χ.<sup>2</sup>, ενώ στη Βίβλο περιγράφονται περίπου 30 φαρμακευτικά φυτά<sup>7</sup>. Επίσης, στο βιβλίο «Περί ύλης της ιατρικής» του Διοσκουρίδη περιγράφονται περίπου 950 φάρμακα, από τα οποία τα 600 είναι φυτικά, ενώ τα υπόλοιπα είναι ξωικά ή ορυκτά<sup>5,6</sup>.

Στο Μεσαίωνα με τις καλλιέργειες των φαρμακευτικών φυτών στα μοναστήρια αναπτύχθηκε η γνώση γύρω από τις θεραπευτικές ιδιότητες των βοτάνων. Στη διάρκεια της Οθωμανικής Αυτοκρατορίας πολλά ελληνορθόδοξα μοναστήρια δημιουργήσαν νοσοκομεία, όπου παρασκεύαζαν φάρμακα από βότανα που καλλιεργούσαν οι μοναχοί. Στην Ελλάδα για αιώνες, μεγάλο μέρος των θεραπευτικών αναγκών των κατοίκων καλύπτονταν από τους κατά τόπους εμπειρικούς γιατρούς (κομπογιανίτες)<sup>8</sup>, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τους περίφημους Βικογιατρούς της περιοχής του Ζαγορίου στην Ήπειρο (17<sup>ος</sup> - 19<sup>ος</sup> αιώνας), οι οποίοι χρησιμοποιούσαν για θεραπευτικούς σκοπούς βότανα από τη Χαράδρα του Βίκου<sup>9</sup>.

Σταδιακά με την εξέλιξη της Ιατρικής Επιστήμης υπήρξε μία βαθμιαία απομάκρυνση από τα παραδοσιακά λαϊκά θεραπευτικά μέσα<sup>7</sup>.

Όμως σήμερα τα φαρμακευτικά φυτά και τα εκχυλίσματά τους αποτελούν πάλι αντικείμενο μελέτης σε μία προσπάθεια συμπλήρωσης ή αντικατάστασης των ήδη ευρέως χρησιμοποιούμενων συνθετικών χημικών ουσιών. Ήδη αιθέρια έλαια από παραδοσιακά βότανα (π.χ. οιγανέλαιο) άρχισαν να αντικαταστούν τα χημικά συντηρητικά σε διάφορα τρόφιμα (π.χ. αλλαντικά), καθώς και τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για προληπτικούς λόγους ή ως αυξητικοί παράγοντες στην κτηνοτροφία. Υπολογίζεται ότι σήμερα υπάρχουν περίπου 3000 γνωστά αιθέρια έλαια από τα οποία τα 300 είναι διαδεδομένα στο εμπόριο<sup>3,10</sup>.

Η παραγωγή των αιθέριων ελαίων από τα φυτά γίνεται με απόσταξη, ζύμωση, έκθλιψη, εκχύλιση, υδρόλυση και αεροσμό, αλλά η πιο συχνή μέθοδος είναι η απόσταξη με υδρατμούς<sup>3,10</sup> και μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλα τα μέρη του φυτού (άνθη, κάλυκες, σπόροι, φύλλα, κλαδιά, ρίζες, φλοιούδη και ξυλώδη τμήματα)<sup>3</sup>. Η απομόνωση των επιμέρους συστατικών επιτυγχάνεται με χρωματογραφικές μεθόδους, χυρίως με τη χρήση αέριας χρωματογραφίας συζευγμένης με φασματογράφο μάζας (GC-MS)<sup>10</sup>.

Η απόσταξη ως μέθοδος παραλαβής αιθέριων

ελαίων χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Αιγύπτιους, Ινδούς και Πέρσες πριν από δύο χιλιετηρίδες και βελτιώθηκε από τους Αραβες τον 9<sup>ο</sup> μ.Χ. αιώνα<sup>10</sup>. Εκτός της GC-MS χρησιμοποιούνται επίσης η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC)<sup>11</sup>, και η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης<sup>2,12</sup>.

Ο όρος «αιθέριο έλαιο», χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Παράκελσο τον 16<sup>ο</sup> αιώνα για το χαρακτηρισμό του δραστικού συστατικού μιας δρόγης<sup>13</sup>. Τα συστατικά των αιθέριων ελαίων, χωρίζονται σε δύο ομάδες, τους υδρογονάνθρακες ελαιώδους υφής και τους οξυγονωμένους υδρογονάνθρακες στερεάς υφής<sup>13</sup>. Γενικά τα αιθέρια έλαια είναι εύφλεκτα, ελαϊδη και πτητικά υγρά, με ειδικό βάρος συνήθως μικρότερο από 1, ισχυρό δείκτη διάθλασης και στροφική ικανότητα, αυξημένη διαλυτότητα σε λιπόφιλους διαλύτες και λιπαρά έλαια και ελάχιστη διαλυτότητα στο νερό. Όταν είναι καθαρά είναι στην πλειονότητα τους άχροα ως υποκίτρινα, αλλά σε μακροχρόνια παραμονή υφίστανται αλλοιώσεις του χρώματος και της οσμής τους και ζητινοποιήση, εξαιτίας των αυτοξειδώσεων, του πολυμερισμού και της υδρόλυσης εστέρων. Επηρεάζονται από την υγρασία, τη θερμότητα, το φως και τον αέρα και για αυτό η φύλαξη τους πρέπει να γίνεται σε μικρά, σκουρόχρωμα, ερυητικά ακλεισμένα φιαλίδια<sup>13</sup>.

Η σύσταση των αιθέριων ελαίων εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, όπως οι περιβαλλοντικές συνθήκες, η εποχή και η ώρα της ημέρας που συλλέγεται το φυτό, η σύσταση του εδάφους και οι μέθοδοι καλλιέργειας, η διαδικασία διύγρανσης, οι συνθήκες αποθήκευσης ως την παραγωγή του ελαίου, η μέθοδος παραλαβής και ανάλυσης των επιμέρους συστατικών<sup>14-16</sup>. Η χρήση τους είναι ευρεία και καλύπτει τους τομείς της κοσμετολογίας, αρωματοποιίας, βιομηχανίας τροφίμων, ποτοποιίας, φαρμακευτικής και ιατρικής<sup>17</sup>. Εμφανίζουν επίσης ευρεία χρήση ως στοματικά αντισηπτικά διαλύματα και οδοντόκρεμες εξαιτίας της δράσης έναντι βακτηρίων της στοματικής κοιλότητας<sup>18</sup>, όπως ο *Streptococcus mutans*, υπεύθυνος για τη δημιουργία οδοντικής πλάκας, δυσσοσιμίας του στόματος, ουλίτιδας και τερηδόνας<sup>19</sup>. Όμως, σε υπερδοσολογία τα αιθέρια έλαια είναι δυνατό να προκαλέσουν τοπικές (δερματικές εκδηλώσεις) ή συστηματικές διαταραχές (δηλητηριάσεις) και ουσίες όπως η εστραγόλη και η μεθυλοευγενόλη, συστατικά του αιθέριου ελαίου του βασιλικού έχουν ενοχοποιηθεί για καρκινογένεση<sup>20</sup>. Επίσης, αιθέρια

έλαια που περιέχουν κιτράλη (citrat), προκαλούν δερματικό ερεθισμό<sup>21</sup>, ενώ κανείς δεν αποκλείει την εμφάνιση τέτοιων εκδηλώσεων και από άλλα συστατικά που δεν έχουν μελετηθεί ακόμη<sup>16</sup>.

### 3. ΑΙΘΕΡΙΟ ΕΛΑΙΟ ΒΑΣΙΛΙΚΟΥ

Ο βασιλικός, *Ocimum basilicum* L. (ώκιμον κατά το Διοσκουρίδη), ανήκει στην οικογένεια των χειλανθών (*Labiatae*). Η οικογένεια *Labiatae* ή *Lamiaceae*, αποτελεί μία από τις σπουδαιότερες αριθμώντας πάνω από 5000 είδη φαρμακευτικών και αρωματικών φυτών με εξαγόμενα αιθέρια έλαια με πολλαπλές εφαρμογές<sup>2</sup>. Το γένος *Ocimum* L. αποτελείται από 30 είδη που συναντώνται σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές της Ασίας, Αφρικής, Κεντρικής και Νότιας Αμερικής<sup>22,23</sup>, αλλά και στη Μεσόγειο με εκπροσώπους τα είδη *O. americanum* L., *O. canum*, *O. gratissimum* L., *O. tenuiflorum* L., *O. trichodon*, *O. citriodorum* L., *O. minimum* L., *O. micranthum*, *O. grandiflorum* L., *O. Urticifolium* κ.ά.<sup>20,24,25</sup>. Το όνομά του προέρχεται από τη λέξη «βασιλεύς» και είναι ιερό φυτό για πολλούς λαούς όπως και για τους Έλληνες. Σύμφωνα με την παράδοση φύτωσε στο σημείο ταφής του Τιμίου Σταυρού και με το άρωμα του οδήγησε την Αγία Ελένη στην ανεύρεσή του<sup>26</sup>.

Τα φύλλα του βασιλικού περιέχουν αιθέριο έλαιο σε ποσοστό 0,2-1% με κύρια συστατικά τη λιναλούλη (linalool) και μεθυλοχαβικόλη (methyl chavicol) (εστραγόλη)<sup>27,28</sup>, αλλά και τα ο-κυμένιο, κιτράλη, α-πινένιο, καμφένιο, β-πινένιο, γερανιόλη και γερανιάλη<sup>13</sup>. Εξαιτίας ωστόσο των παραλλαγών στη μορφολογία των φυτών και τη σύσταση του ελαίου, έχουν περιγραφεί αρκετοί χημειότυποι με μεμονωμένα ή και ως μίγματα τα βασικά συστατικά λιναλούλη και μεθυλοχαβικόλη, αλλά και με συνδυασμούς λιναλούλης και ευγενόλης ή μεθυλοχαβικόλης και μεθυλοευγενόλης<sup>29,30</sup>. Έτσι για παραδειγμα αναφέρονται 6 χημειότυποι για το *O. basilicum* και 3 για το *O. gratissimum*<sup>24</sup>. Υπάρχουν 2 βασικοί τύποι βασιλέλαιου που είναι διαδεδομένοι στο εμπόριο. Ο πρώτος ('Reunion Type'), αποτελείται κυρίως από μεθυλοχαβικόλη σε ποσοστό 80%, ενώ ο δεύτερος ('European Type') προέρχεται από τη Γαλλία, Ιταλία, Αίγυπτο και Νότια Αφρική και αποτελείται τόσο από λιναλούλη (35-50%), όσο και από μεθυλοχαβικόλη (15-25%)<sup>20</sup>.

Ο βασιλικός έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια στη λαϊκή ιατρική ως αντιφλεγμονώδες και αναλγητικό, για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων όπως η δυσπεψία και ο βήχας, αλλά διαθέτει και

αντιοξειδωτική δράση<sup>23,25</sup> και έχει χρησιμοποιηθεί ως καρύκευμα στη μαγειρική<sup>28</sup>, σαν προσθετικό σε προϊόντα με βάση τη ντομάτα με υψηλή οξύτητα και που είναι επιλογεπή σε μόλυνση από οξειάντοχα βακτήρια<sup>27</sup> καθώς και σε είδη ζαχαροπλαστικής, κονσερβοποιημένα προϊόντα κρέατος και λουκάνικα. Αποτελεί επίσης συστατικό οδοντιατρικών σκευασμάτων και στοματικών διαλυμάτων, ενώ παρουσιάζει και εντομοαπωθητική δράση, κυρίως χάρη στην ύπαρξη της λιναλούλης<sup>20,30</sup>.

Το αιθέριο έλαιο του βασιλικού εμφανίζει αντιμικροβιακή δράση που αποδίδεται στα βασικά συστατικά του, λιναλούλη και μεθυλοχαβικόλη, με την πρώτη να παρουσιάζεται δραστικότερη της δεύτερης, ενώ τα κατά Gram θετικά βακτήρια εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαίσθησία από τα Gram αρνητικά<sup>27</sup>. Το φάσμα δραστικότητας περιλαμβάνει βακτήρια και μύκητες όπως *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. hydrophila*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *E. aerogenes*, *L. innocua*, *L. monocytogenes*, *P. vulgaris*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. marcescens*, *Y. enterocolitica*, *C. albicans*, *S. cerevisiae* κ.ά.<sup>27,28,31</sup>. Σε ότι αφορά την τοξικότητα του ελαίου, θεωρείται ότι η μεθυλοευγενόλη και η μεθυλοχαβικόλη (εστραγόλη) είναι υπεύθυνες για κυτταροτοξικές βλάβες και καρκινογένεση, για αυτό σύμφωνα με το Συμβούλιο της Ευρώπης (Council of Europe) η μεν πρώτη δεν πρέπει να ανιχνεύται, η δε δεύτερη δεν πρέπει να ξεπερνά το όριο των 0,05 mg/kg στα προϊόντα τροφίμων<sup>20</sup>.

### 4. ΑΙΘΕΡΙΟ ΕΛΑΙΟ ΘΥΜΑΡΙΟΥ

Το θυμάρι ανήκει στην οικογένεια των χειλανθών (*Labiatae*) και με το όνομα αυτό ανευρίσκονται περίπου 350 είδη του γένους *Thymus* που συναντώνται στην Ευρώπη, Βόρεια Αφρική και Ασία. Αποτελεί αρωματικό και φαρμακευτικό φυτό αυξημένου οικονομικού ενδιαφέροντος και αντιπροσωπευτικά είδη του γένους αποτελούν το άγριο θυμάρι (*T. serpyllum*) και το κοινό θυμάρι (*T. vulgaris*). Άλλα είδη διαδεδομένα στη λεκάνη της Μεσογείου είναι: *T. satureioides* (Μαρόκο), *T. willkommii*, *T. carnosus* (Ιβηρική), *T. moroderi* (Ισπανία), *T. grandulosus* (Ισπανία και Β. Αφρική), *T. villosus*, *T. capitellatus*, *T. camphoratus* (Πορτογαλία), *T. longicaulis*, *T. poulegoides* (Ιταλία) *T. lotoccephalus*, *T. herba-barona*. Η δρόγη περιέχει αιθέριο έλαιο 1-2,5%, που συνίσταται κυρίως από θυμόλη και καρβακόλη σε εκατοστιαία περιεκτικότητα πάνω από 50%, ενώ η καρβακόλη αποτελεί το κύριο συ-

στατικό του αιθέριου ελαίου στο ελληνικό είδος *Thymus capitatus* (*Coridothymus capitatus*). Σήμερα στην Ελλάδα υπάρχουν 31 αυτοφυή φυτά του γένους (5 ενδημικά) με αντιπροσωπευτικότερο είδος το *T. sibthorpii*, ενώ το *T. capitatus* διακινείται εμπορικά ως «ρίγανη» λόγω της παρόμοιας οσμής και σύστασης σε καρβακρόλη<sup>13</sup>.

Το αιθέριο έλαιο του *T. vulgaris* είναι δυνατό να περιέχει έως και 30 μονοτερπένια, με αποτέλεσμα η χημική πολυμορφία στη σύσταση των αιθέριων ελαίων μεταξύ φυτών του ίδιου είδους να είναι μεγάλη και να προκύπτουν διαφορετικοί χημειότυποι. Έτσι στη Νότια Γαλλία για παραδειγμα συναντώνται 6 χημειότυποι ελαίων του είδους *T. vulgaris*, ανάλογα με το συστατικό που επικρατεί (geraniol, α-terpineol, thuyanol-4, linalool, carvacrol, thymol), ενώ στην Ισπανία έχει περιγραφεί χημειότυπος με βασικό συστατικό την 1,8 κινεόλη<sup>13</sup>.

Το θυμαρέλαιο αποτελεί ένα από τα 10 πιο εμπορικά έλαια παγκοσμίως, διαθέτει αντιοξειδωτικές, αντιβακτηριακές, αντιμυκητιασικές ιδιότητες, χρησιμοποιείται δε και ως φυσικό συντηρητικό τροφίμων<sup>32</sup>. Αποτελεί αρωματικό προσθετικό σε ποικιλία τροφίμων και ποτών και βρίσκεται εφαρμογές στην αρωματοποίησα σαν συστατικό καλλυντικών σκευασμάτων π.χ. αποσμητικά σαπούνια και στοματικά διαλύματα, ενώ έχει και θεραπευτική χρήση εξαιτίας των αντιμικροβιακών του ιδιοτήτων<sup>33,34</sup>. Η αντιμικροβιακή του δράση περιλαμβάνει ευρύ φάσμα βακτηρίων και μυκήτων, όπως *B. cereus*, *B. subtilis*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *E. coli* O157: H7, *Y. enterocolitica*, *S. flexneri*, *C. jejuni*, *P. aeruginosa*, *S. sonei*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *S. cerevisiae*, *T. mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Epidemophyton floccosum*, *Micromsporum canis*<sup>33,35-39</sup>.

## 5. ΑΙΘΕΡΙΟ ΕΛΑΙΟ ΡΙΓΑΝΗΣ

Ανήκει στην οικογένεια των χειλανθών (*Labiatae*) με κύριο εκπρόσωπο το είδος *Origanum vulgare*. Επυμολογικά η ονομασία «*Origanum*» προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «όρος» και «γάνος» (λαμπρότητα, ακτινοβολία, κάλλος), αφού η ρίγανη φύεται σε υψόμετρα 400-1800 m<sup>40</sup>. Η περιεκτικότητα της δρόγης σε αιθέριο έλαιο κυμαίνεται από 0,5-2%<sup>41</sup>, έως και 7% για το *O. vulgare*<sup>42</sup>, ενώ τα βασικά του συστατικά αποτελούν οι ισομερείς φαινόλες καρβακρόλη (carvacrol) και θυμόλη (thymol) σε ποσοστό 45-80%, καθώς και τα πρόδρομα μονοτερπένια τους π-κυμένιο (p-cymene) και γ-

τερπινένιο ( $\gamma$ -terpinene), που είναι πρόδρομες ενώσεις των παραπάνω και απαντούν σε μικρότερη αναλογία που κυμαίνεται από 5 έως 7%<sup>41,43</sup>, ωστόσο υπάρχουν παραδείγματα όπου οι συγκεντρώσεις διαφοροποιούνται έως 80% και 64% για την καρβακρόλη και θυμόλη αντίστοιχα και μέχρι 52% για καθένα από τα πρόδρομα μόρια τους<sup>44</sup>.

Η περιεκτικότητα σε καρβακρόλη διαφέρων χημειότυπων του *O. vulgare* ποικίλει και είναι δυνατό να φθάνει το 95%<sup>42</sup>, ενώ γενικά η συγκεντρώση του αιθέριου ελαίου εξαρτάται από το είδος, την εποχή συλλογής του φυτού, τη γεωγραφική θέση, το μέρος του φυτού που χρησιμοποιείται και τη μέθοδο έκλυσης του ελαίου<sup>44</sup>. Όσο όμως κι αν παρουσιάζεται μεταβλητότητα στις συγκεντρώσεις των 4 βασικών συστατικών στα διάφορα είδη, το συνολικό τους άθροισμα είναι ισοδύναμο, όπως προκύπτει από τα είδη της ελληνικής ρίγανης που έχουν συλλεχθεί από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και φθάνει μέχρι το 90% της σύστασης του ελαίου<sup>41</sup>.

Το γένος *Origanum* L. περιλαμβάνει 49 είδη με μορφολογική και χημική ποικιλότητα, 38 από τα οποία στην περιοχή της Μεσογείου και κυρίως στην Ανατολική Μεσόγειο, ενώ στην Ελλάδα απαντούν 11 είδη στην πλειοψηφία τους στην περιοχή της Κρήτης<sup>45,46</sup>. Τα σημαντικότερα είδη είναι το *O. vulgare* με τα υποείδη *O. vulgare* L. subsp. *vulgare*, *O. vulgare* subsp. *L. glandulosum*, *O. vulgare* subsp. *L. gracile*, *O. vulgare* subsp. *hirtum*, *O. vulgare* subsp. *L. viridulum*, *O. vulgare* subsp. *L. virens*<sup>41</sup>, το *O. Heracleoticum*, που αναφέρεται από το Διοσκουρίδη ως «ορίγανος η ηρακλεοτική» και το *O. dictamnus* (*Amaracus dictamnus*) της Κρήτης<sup>35</sup>, από το οποίο παραλαμβάνεται η πόα του Κρητικού Δικτάμου.

Άλλα είδη είναι τα: *O. microphyllum* (Κρήτη), *O. scabrum* (Στερεά και Νότια Ελλάδα)<sup>46</sup>, *O. tournefortii* (Κρήτη και Κυκλαδες), *O. dubium* (Κύπρος)<sup>47</sup>, η τουρκική ρίγανη *O. onites* που ενδημεί στη Σικελία και Α. Μεσόγειο, *O. symes* (Ελλάς), *O. akhdarense* και *O. cyrenaicum* (Λιβύη), *O. libanoticum* (Λίβανος), *O. bargyli* (Συρία), *O. dayi* και *O. ramonense* (Ισραήλ), *O. elongatum* και *O. grosii* (Μαρόκο), *O. floribundum* (Αλγερία), *O. petraeum*, *O. punonense* και *O. jordanicum* (Ιορδανία)<sup>41</sup> και τα φυόμενα στην Τουρκία είδη *O. acutidens*, *O. solymicum*, *O. bilgeri* (Dulger, 2005), *O. minutiflorum* (wild oregano)<sup>48</sup>, *O. boissieri*, *O. saccatum*, *O. hypericifolium*, *O. brevidens*, *O. haussknechtii*, *O. leptocladum*, *O. rotundifolium*, *O. amanum*, *O. micranthum*<sup>41</sup>.

Τα δύο πιο γνωστά εμπορικά είδη όγανης είναι η ελληνική (*O. vulgare* subsp. *hirtum*) και η τουρκική (*O. onites*) των οποίων η εκατοστιαία περιεκτικότητα σε αιθέριο έλαιο υπερβαίνει το 2%<sup>41</sup>. Συγγενή είδη αποτελούν το *O. syriacum* (wild marjoram) ή *za'atar* κατά τους Άραβες που φύεται στη Ν. Ευρώπη, Δ. Ασία και Α. Μεσόγειο και αποτελείται από καρβακρόλη, π-κυμένιο και γ-τερπινένιο σε ίσες περίπου συγκεντρώσεις<sup>49</sup> και το *O. majorana*<sup>50</sup> που προέρχεται από την Ασία, είναι η γνωστή μαντζουράνα ή «αείφυλος αμάρακος» κατά το Θεόφραστο και «σάμψυχο» κατά το Διοσκουρίδη, η δε σύστασή της διαφέρει αφού αποτελείται από μονοτερπένια, κυρίως τερπινεν-4-όλη, α- και γ- τερπινένια και τερπινεόλη και σε μικρότερη συγκέντρωση φαινόλες, καρβακρόλη και θυμόλη<sup>51</sup>.

Η όγανη αποτελεί από την αρχαιότητα διαδεδομένο άρτυμα, ενώ το αιθέριο έλαιο παρουσιάζει αντισηπτική και αντισπασμαδική δράση<sup>41</sup>. Ο Βιργίλιος στο δωδέκατο βιβλίο της «Αινειάδας» διηγεύται πως όταν πληγώθηκε ο Αινείας από βολή βέλους η μητέρα του Αφροδίτη έσπευσε στο δρός Ίδη να μαζέψει δίκταμνο, «φυτόν όπερ επιζητεί η αγορία αιξ, όταν το ταχύ βέλος του κυνηγού την πλήξῃ»<sup>26</sup>. Μέλη του γένους χρησιμοποιούνται ευρέως σαν αρωματικά σε προϊόντα τροφίμων και αλκοολούχων ποτών<sup>46</sup> αλλά και ως αντιοξειδωτικά, αφού μελέτες έδειξαν ότι το αιθέριο έλαιο της όγανης πλούσιου σε θυμόλη και καρβακρόλη εμφανίζει την εντονότερη αντιοξειδωτική ισχύ παρουσιάζοντας αξιοσημείωτη δράση στην παρεμπόδιση οξειδωσης των λιπών<sup>53</sup>. Ωστόσο, η χρήση του αιθέριου ελαίου ως συντηρητικό είναι περιορισμένη εξαιτίας του ισχυρού αρώματος που διαθέτει, με αποτέλεσμα να επιδρά αρνητικά στις οργανοληπτικές ιδιότητες του τροφίμου<sup>54</sup>.

Σε ότι αφορά την αντιμικροβιακή δράση, αυτή καλύπτει ευρύ φάσμα και φαίνεται πως οφείλεται αποκλειστικά στην παρουσία των φαινολικών συστατικών καρβακρόλης και θυμόλης, κάτι που φαίνεται και από την απουσία αντιμικροβιακής δράσης των προδορόμων μορίων π-κυμένιου και γ-τερπινένιου έναντι μεθικιλίνη ανθεκτικών στελέχων *S. aureus*<sup>52</sup>. Έτσι το *O. scabrum* με περιεκτικότητα σε καρβακρόλη 74,86% παρουσιάζει ισχυρότερη δράση έναντι βακτηρίων και μυκήτων σε σχέση με το *O. microphyllum* που περιέχει κυρίως τερπινεν-4-όλη (24,86%)<sup>46</sup>, ενώ θεωρείται πιθανό να μην υπάρχει και συνεργική δράση μεταξύ των φαινολικών συστατικών<sup>54</sup>.

Έχει περιγραφεί τόσο μικροβιοστατική όσο

και μικροβιοκτόνος δράση του ελαίου έναντι βακτηρίων όπως methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *L. monocytogenes*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *B. subtilis*, *B. cereus*, *Serratia liquefaciens*, *Lactobacillus carvatus*, *Lactobacillus sakei*, μυκήτων όπως *A. flavus*, *A. niger*<sup>35,52,54</sup>, *C. albicans*<sup>55-57</sup>, *Trichophyton rubrum*<sup>55</sup>, παρασίτων όπως *Blastocystis hominis*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana*<sup>12</sup>, δεν είναι όμως σαφής ο μηχανισμός δράσης τόσο του ελαίου όσο και των βασικών του συστατικών<sup>54</sup>.

## 6. ΑΙΘΕΡΙΟ ΕΛΑΙΟ ΤΕΪΟΔΕΝΔΡΟΥ

Το τεϊόδενδρο (Tea tree) ανήκει στην οικογένεια των Μυρτωδών (*Myrtaceae*), που περιλαμβάνει περίπου 3800 είδη και 140 γένη, που εμφανίζονται σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές, κυρίως στην Αυστραλία, Κεντρική και Νότια Αμερική<sup>58</sup>. Τα αντιπροσωπευτικότερα γένη της οικογένειας είναι τα *Leptospermum* και *Melaleuca*, ενώ τα αιθέρια έλαια της οικογένειας διαθέτουν αντιβακτηριακές, αντιμυκητιασικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες<sup>59-62</sup>. Χαρακτηριστικά είδη από τα 100 περίπου του γένους *Melaleuca* αποτελούν τα *M. alternifolia*, *M. ericifolia*, *M. leucadendron*, *M. armillaris*, *M. styphelioides*, *M. bracteata*, *M. quinquenervia*, *M. squamophpic*, *M. uncinata*<sup>21</sup>.

Το αιθέριο έλαιο (Tea Tree Oil, ΤΤΟ) παραλαμβάνεται από τα φύλλα και τα τελικά κλαδιά της δρόγης *Melaleuca alternifolia* με τη μέθοδο της απόσταξης με υδρατμούς<sup>58,63</sup>, και δεν σχετίζεται με το κοινό τούτο (*Camelia sitensis*) της οικογένειας των τεοειδών (*Camelliaceae*)<sup>64</sup>. Η δρόγη απαντά στην Αυστραλία, κυρίως στη Νέα Νότια Ουαλαία και ευδοκιμεί σε πεδινές παράκτιες περιοχές. Οι ιδιότητες του ελαίου δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά το 1928 από Αυστραλούς επιστήμονες, η δε σύστασή του περιλαμβάνει περίπου 100 ενώσεις, κυρίως μονοτερπένια, σεσκιτερπένια και τα αλκοολικά παράγωγά τους<sup>59,64</sup> πλειοψηφία των οποίων έχει ταυτοποιηθεί με χρωματογραφικές μεθόδους.

Το βασικό συστατικό του είναι η τερπινεν-4-όλη (terpinen-4-ol) και σε μικρότερες συγκεντρώσεις το γ-τερπινένιο (γ-terpinene), α-τερπινένιο (α-terpinene), α-τερπινεόλη (α-terpineol), α-τερπινολένη (α-terpinolene), 1,8-κινεόλη ή ευκαλυπτόλη (1,8-cineole), α-πινένιο (α-pinene), β-πινένιο (β-pinene), που καθοδίζουν και τους χημειότυπους του ελαίου ανάλογα με την εκατοστιαία περιεκτικότητά τους, με σημαντικότερο αυτόν της τερπινεν-4-όλης<sup>60,64</sup>. Η ποιότητα και η εμπορική

χρήση του ελαίου καθορίζεται από τις προδιαγραφές του “Australian Standard for Oil of Melaleuca Terpinen-4-ol type, AS 2782-1997; ISO 4730: 1996”, που ορίζει το εύρος των συγκεντρώσεων για 14 συνολικά συστατικά και σύμφωνα με το οποίο η εκατοστιαία περιεκτικότητα της τερπινεν-4-όλης που αποτελεί το πρωτεύον αντιμικροβιακό συστατικό του ελαίου πρέπει να είναι ίση ή μεγαλύτερη του 30% και η αντίστοιχη της 1,8-κινεόλης που είναι ερεθιστική για το δέρμα, μικρότερη ή ίση του 15% της συνολικής<sup>62,64</sup>.

Οι αιβορίγινες ιθαγενείς της Αυστραλίας χρησιμοποίησαν το τείδενδρο για πολλούς αιώνες σε διάφορες εφαρμογές και θεραπευτικά τα φύλλα του ως επουλωτικά καταπλάσματα και άλλοτε ως εκχύλισματα σε παθήσεις του αναπνευστικού και του δέρματος, ή με τη μορφή εισπνοών στην αντιμετώπιση του βήχα και του κοινού κρυολογήματος, ενώ η προφορική παραδόση κάνει λόγο για τη δημιουργία φυσικών «θεραπευτικών λιμνών» μέσα στις οποίες έπεφταν φύλλα που με την πάροδο του χρόνου υφίσταντο αποσύνθεση<sup>63</sup>. Τα τελευταία 70 χρόνια έχει αυξηθεί κατά πολύ η χρήση του ΤΤΟ στην αντιμετώπιση δερματικών παθήσεων αφού διαθέτει αντιβακτηριακή, αντιμυκητιασική, αντική, αντιπαρασιτική και αντιφλεγμονώδη δράση<sup>63</sup>. Μάλιστα ο προσδιορισμός της αντιμικροβιακής δράσης συναντά τις απαιτήσεις του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για ασφαλή και δραστικά τοπικά αντισηπτικά, με συνέπεια να αποτελεί το πρώτο φυσικό προϊόν αυτής της κατηγορίας<sup>13</sup>.

Το αιθέριο έλαιο του τείδενδρου διαθέτει επίσης και αντιοξειδωτική δράση που αποδίδεται στα 3 τερπενικά συστατικά του α-τερπινένιο, γ-τερπινένιο και α-τερπινολένη και λιγότερο στην τερπινεν-4-όλη<sup>64</sup>. Αναφέρεται πως κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, οι Αυστραλοί στρατιώτες ήταν εφοδιασμένοι με αιθέριο έλαιο τείδενδρου στα κυτία τους, εξαιτίας των φαρμακευτικών του ιδιοτήτων και μάλιστα το προϊόν ήταν απαλλαγμένο και από τους κρατικούς δασμούς<sup>63</sup>. Όπως αποδεικνύεται από ακινητές μελέτες το έλαιο είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί κατά της ακμής, πιτυρίασης, στοματικής και κολπικής καντιτίασης, επιχειρήσεων έρπητα, πόδι του αθλητή, ονυχομυκητιάσεων και στην εκρίζωση μεθικυλίνη-ανθεκτικών *S. aureus* στελεχών<sup>58-60,63,65</sup>, ενώ περιέχεται σε πληθώρα καλλυντικών και φαρμακευτικών προϊόντων όπως αντισηπτικές κρέμες, σκευάσματα περιποίησης των μαλλιών, οδοντόχρεμες και στοματικά διαλύματα και αντισηπτικά σαπούνια<sup>17</sup>.

Η αντιβακτηριακή δράση καλύπτει ευρύ φάσμα μικροοργανισμών όπως *S. aureus*, *E. coli* και *P. aeruginosa*, που περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο που έχει ορίσει ο FDA, για προσδιορισμό της *in vitro* αντιμικροβιακής δράσης των ουσιών που προορίζονται για χρήση ως αντισηπτικά, αλλά και πολλούς άλλους όπως methicillin-resistant *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, vancomycin-resistant enterococci, beta-haemolytic streptococci, *Micrococcus* spp., *A. baumannii*, *B. cereus*, *Bacteroides* spp., *Corynebacterium* spp., *K. pneumoniae*, *Lactobacillus* spp., *P. vulgaris*, *Pseudomonas* spp., *S. typhimurium*<sup>21,63,66-68</sup>, καθώς και πολλά παθογόνα της στοματικής κοιλότητας. Μάλιστα η MIC του ελαίου για την πλειοψηφία των μικροοργανισμών ανευρίσκεται μικρότερη του 1% (v/v), με εξαιρέσεις όπως των *E. faecalis* και *P. aeruginosa* που εμφανίζονται ανθεκτικότεροι<sup>63</sup>.

Διαθέτει επίσης αντιεπίκη δράση έναντι ερπητοϊών<sup>69</sup> και ισχυρή αντιμυκητιασική δράση έναντι ευαίσθητων και ανθεκτικών στις αζόλες στελεχών *Candida*, όπως *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*<sup>67,70,71</sup>, κρυπτόκοκκου<sup>70</sup>, *S. cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaryomyces hanseenii*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton interdigitale*, *A. fumigatus*, *A. flavous*, *A. niger*, *Penicillium* species, *Microsporum gypseum*, *Fusarium* spp., *Penicillium* spp.,<sup>58</sup>, ενώ σε μελέτη των Hammer και συν.<sup>59</sup> τα επιμέρους συστατικά τερπινεν-4-όλη, α-τερπινεόλη, 1,8-κινεόλη και λιναλοόλη εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές MIC έναντι στελεχών μυκήτων από το αυτούσιο έλαιο, αποδεικνύοντας μεμονωμένα την ισχυρή αντιμυκητιασική τους δράση. Το αιθέριο έλαιο του τείδενδρου όταν χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις είναι τοξικό προκαλώντας δερματικές ή και γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις<sup>62,65</sup>. Σύμφωνα με την American Association of Poison Control Centers, το 2003 καταγράφηκαν 7310 περιστατικά δηλητηριάσεων με αιθέρια έλαια και το ΤΤΟ κατείχε τη δεύτερη θέση με 787 περιπτώσεις, ενώ έχουν επίσης περιγραφεί συστηματικές διαταραχές και ωτοτοξικότητα σε πειραματόζωα, καθώς και *in vitro* κυτταροτοξικότητα<sup>63</sup>.

## 7. ΑΙΘΕΡΙΟ ΕΛΑΙΟ ΜΠΛΕ ΧΑΜΟΜΗΛΙΟΥ

Το αιθέριο έλαιο του χαμομηλιού λαμβάνεται από τα άνθη και τα μισχωτά τμήματα φυτών του είδους *Chamomilla recutita* L. (συν. *Matricaria recutita*, *Matricaria chamomilla*) της οικογένειας των Συν-

θέτων (*Asteraceae* ή *Compositae*) που αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα φυτά παγκοσμίως<sup>34</sup>. Ενδημεί στην Ευρώπη και Δ. Ασία και αναφέρεται επίσης με τα ονόματα German chamomile και Hungarian chamomile<sup>53</sup>.

Τα κύρια συστατικά του ελαίου που βρίσκεται σε ποσοστό 0,4-2% στα άνθη της δρόγης, είναι το σεσκιτερπένιο α-bisabolol με τα οξείδιά του ( $\leq 78\%$ ) και τα παράγωγα αξούλενιου, συμπεριλαμβανομένου του χαμαζουλένιου (chamazulene) (1-15%)<sup>72,53</sup>. Σε αντίθεση με τα οξείδιά του, το σεσκιτερπένιο α-bisabolol καθώς και το χαμαζουλένιο προσφέρουν τα καλύτερα ποιοτικά χαρακτηριστικά της σύστασης του αιθέριου ελαίου<sup>13</sup>. Το βαθύ μπλε χρώμα του ελαίου λόγω της παρουσίας του χαμαζουλένιου έχει χαρακτηριστικό άρωμα και πικρή γεύση. Σήμερα τα έλαια που είναι πλούσια σε a-bisabolol προτιμούνται στο εμπόριο λόγω των αντιφλεγμονώδων ιδιοτήτων των σεσκιτερπενικών τους συστατικών<sup>34</sup>.

Το έλαιο παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση και ήπια αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή δράση και η εμπορική χρήση του αφορά καλλυντικά προϊόντα (σαπούνια, λοσιόν, κρέμες), απορρυπαντικά, προϊόντα ζαχαροπλαστικής και αρτοποιίας, αλκοολούχα ποτά και αρωματικά αφεψήματα. Σε ότι αφορά την αντιμικροβιακή του δράση, αυτή είναι ασθενής, κάτι που προκύπτει από αρκετές μελέτες, όπως η αντίστοιχη των McKay και Blumberg<sup>53</sup> όπου η αντιμικροβιακή ισχύς υπολείπονταν αρκετά της αντίστοιχης δράσης που επέδειξαν τα έλαια της μενταζ, γαρύφαλλου, κανέλας και θυμαριού σε μελέτη έναντι Gram (+) και Gram (-) βακτηρίων.

## ABSTRACT

**Sakkas H, Papadopoulou C. Antimicrobial activities of basil, oregano, thyme, chamomile and tea-tree essential oils. Hell Iatr 2010; 76: 28-36.**

The increasing resistance of pathogens to currently used antimicrobials in combination with the appearance of emerging and reemerging diseases requires the development of new and effective antimicrobial treatments. Plants constitute an infinite reservoir of medicinal substances due to the immense structural polymorphism of their compounds. In the present paper the history of production, composition, activity and utilization of the plant essential oils is reviewed, with particular emphasis on the antimicrobial activities of basil, oregano, thyme, chamomile and tea-tree essential oils.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Craig W. Health promoting properties of common herbs. Am J Clin Nutr 1999, 70: 491-9.
2. Gurib-Fakim A. Medicinal Plants: Traditions of yesterday and drus of tomorrow. Mol Aspects of Med 2006, 27: 1-93.
3. Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. BMC Complementary and Alternative Medicine 2006, 6: 39.
4. Βεργουκίδου-Βιτσαροπούλου Ε. Σημειώσεις Φαρμακογνωσίας. 1997, Πανεπιστήμιο Αθηνών.
5. Παπαδόπουλος Γ. Σταθμοί της Αρχαίας Ελληνικής Ιατρικής. 2001. Πρακτικά εκπαιδευτικού διημέρου Ελληνικής Εταιρίας Εθνοφαρμακολογίας: «Θεραπευτική και Φάρμακα στην Αρχαία Ελλάδα».
6. Σκαλτσά Ε. Τα φάρμακα στην Αρχαία Ελλάδα. 2001. Πρακτικά εκπαιδευτικού διημέρου Ελληνικής Εταιρίας Εθνοφαρμακολογίας: «Θεραπευτική και Φάρμακα στην Αρχαία Ελλάδα».
7. Cowan M.M. Plant products as antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev 1999, 12: 564-82.
8. Ρηγάτος Γ. Η Αρχαία Ιατρική στη λαϊκή μας παράδοση. 2001. Πρακτικά εκπαιδευτικού διημέρου Ελληνικής Εταιρίας Εθνοφαρμακολογίας: «Θεραπευτική και Φάρμακα στην Αρχαία Ελλάδα».
9. Μάλαμας Μ. Η Λαϊκή Βοτανοθεραπευτική στο Ζαγόρι. Διδακτορική διατριβή. 1982. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
10. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. Inter J Food Microbiol 2004, 94: 223-53.
11. Pothier J, Galand N, El Ouali M, Viel C. Comparison of planar chromatographic methods (TLC, OPLC, AMD) applied to essential oils of wild thyme and seven chemo-types of thyme. Il Farmaco. 2001: 505-11.
12. Anthony J-P, Fyfe L, Smith H. Plant active components - a resource for antiparasitic agents? Trends Parasitol 2005, 21: 462-8.
13. Σακκάς Η. Μελέτη της αντιμικροβιακής δράσης αιθερίων ελαίων. Διδακτορική διατριβή, 2007, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
14. Burt SA, Reinders RD. Antibacterial activity of selected plant essential oils against Escherichia coli O157-H7. Lett Appl Microbiol 2003, 36: 162-7.
15. Suhr KI, Nielsen PV. Antifungal activity of essential oils evaluated by two different application techniques against rye bread spoilage fungi. J Appl Microbiol 2003, 94: 665-74.
16. Smith RL, Cohen SM, Doull J, et al. A procedure for the safety evaluation of natural flavor complexes used as ingredients in food: essential oils. Food Chem Toxicol 2005, 43: 345-63.
17. Hayes AJ, Markovic B. Toxicity of Australian essential oil Backhousia citriodora (Lemon myrtle). Part 1. Antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity. Food Chem Toxicol 2002, 40: 535-43.
18. Wallace RJ. Antimicrobial properties of plant secondary metabolites. Proc Nutr Soc 2004, 63: 621-9.

19. Seymour R. Additional properties and uses of essential oils. *J Clin Periodont* 30: 19-21.
20. Schulz H, Schrader B, Quilitzsch R, Pfeffer S, Kruger H. Rapid classification of basil chemotypes by various vibrational spectroscopy methods. *J Agric Food Chem* 2003, 51: 2475-81.
21. Wilkinson J, Cavanagh H. Antibacterial activity of essential oils from Australian native plants. *Phytother Res* 2005, 19: 643-6.
22. Suppakul P, Miltz J, Sonneveld K, Bigger S. Antimicrobial Properties of Basil and its Possible Application in Food Packaging. *J Agric Food Chem* 2003, 51: 3197-207.
23. Jayasinghe C, Gotoh N, Aoki T, Wada S. Phenolics composition and antioxidant activity of sweet basil (*Ocimum basilicum*). *J Agric Food Chem* 2003, 51: 4442-9.
24. Vieira R, Grayer R, Paton A. Chemical profiling of *Ocimum americanum* using external flavonoids. *Phytochemistry* 2003, 63: 555-67.
25. Trevisan MTS, Silva M.GV, Pfundstein B, Spiegelhalder B, Owen R.W. Characterization of the volatile pattern and antioxidant capacity of essential oils from different species of the genus *Ocimum*. *J Agric Food Chem* 2006, 54: 4378-82.
26. Νεώτερον Εγχυλοπαιδικόν Λεξικόν «Ηλίου» «Βασιλικός»: 1975, Τόμος Ε, σελ. 624-5.
27. Lachowicz K.J, Jones GP, Briggs DR, Bienvenu FE, Wan J, Wilcock A, Coventry MJ. The synergistic preservative effects of the essential oils of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) against acid-tolerant food microflora. *Lett Appl Microbiol* 1998, 26: 209-14.
28. Opalchenova G, Obreshkova D. Comparative studies on the activity of basil - an essential oil from *Ocimum basilicum* L. - against multidrug resistant clinical isolates of the genera *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *Pseudomonas* by using different test methods. *J Microbiol Methods* 2003, 54: 105-10.
29. Lewinsohn E, Ziv Raz I, Dudai N, et al. Biosynthesis of estragole and methyl-eugenol in sweet basil (*Ocimum basilicum* L.). Developmental and chemotypic association of allylphenol O-methyltransferase activities. *Plant Science* 2000, 160: 27-35.
30. Villalobos-Pascual MJ, Acosta-Ballesta MC. Chemical variation in an *Ocimum basilicum* germplasm collection and activity of the essential oils on *Callosobruchus maculatus*. *Biochem Systematics Ecol* 2003, 31: 673-9.
31. Sacchetti G, Medici A, Maietti S, et al. Composition and functional properties of the essential oil of Amazonian Basil, *Ocimum micranthum* Willd, Labiateae in comparison with commercial essential oils. *J Agric Food Chem* 2004, 52: 3486-91.
32. Rasooli I, Rezaei MB, Allameh A. Ultrastructural studies on antimicrobial efficacy of thyme essential oils on *Listeria monocytogenes*. *Int J Infect Dis* 2006, 10: 236-41.
33. Cosentino S, Tuberoso S.I.G, Pisano B, et al. In vitro antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian *Thymus* essential oils. *Lett Appl Microbiol* 1999, 29: 130-5.
34. Schulz H, Quilitzsch R, Kruger H. Rapid evaluation and quantitative analysis of thyme, origano and chamomile essential oils by ATR-IR and NIR spectroscopy. *J Mol Struct* 2003, 661-662: 299-306.
35. Chorianopoulos N, Kalpoutzakis E, Aligiannis N, Mitaku S, Nychas G-J, Haroutounian S. Essential oils of *Satureja*, *Origanum* and *Thymus* Species: Chemical composition and antibacterial activities against foodborne pathogens. *J Agric Food Chem* 2004, 52: 8261-7.
36. Pina-Vaz C, Goncalves Rodrigues A, et al. Antifungal activity of *Thymus* oils and their major components. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004, 18: 73-8.
37. Rota C, Carraminana JJ, Burillo J, Herrera A. In vitro antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants against selected foodborne pathogens. *J Food Protect* 2004, 67: 1252-6.
38. Bozin B, Dukic-Mimica N, Simin N, Anackov G. Characterization of the volatile composition of essential oils of some Lamiaceae species and the antimicrobial and antioxidant activities of the entire oils. *J Agric Food Chem* 2006, 54: 1822-8.
39. Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. *Fitoterapia* 2006, 77: 279-85.
40. Dulger B. An investigation on antimicrobial activity of endemic *Origanum solymicum* and *Origanum bilgeri* from Turkey. *Afr J Trad CAM* 2005, 2: 259-63.
41. Kokkinis S, Karousou R, Dardioti A, Krigas N, Lanaras T. Autumn essential oils of Greek Oregano. *Phytochemistry* 1997, 44: 883-6.
42. Gounaris Y, Skoula M, Fournaraki C, Drakakaki G, Makris A. Comparison of essential oils and genetic relationship of *Origanum X. intercedens* to its parental taxa in the island of Crete. *Biochem Systematics Ecol* 2002, 30: 249-58.
43. Florou-Paneri P, Palatos G, Govaris A, Botsoglou D, Giannenas I, Ambrosiadis I. Oregano herb versus essential oil as feed supplements to increase the oxidative stability of turkey meat. *Int J Poultry Sci* 2005, 4: 866-71.
44. Burt S, Vlieland R, Haagsman H, Veldhuizen E. Increase in activity of essential oil components carvacrol and thymol against *Escherichia coli* O157: H7 by addition of food stabilizers. *J Food Protect* 2005, 68: 919-26.
45. Spada P, Perrino P. Conservation of oregano species in national and international collections: an assessment. In Proceedings of the IPGRI International Workshop on Oregano, Padulosi S, ed, CIHEAM: Valenzano, Bari, Italy, IPGRI, 1996: 14-23.
46. Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Mitaku S, Chinou B. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. *J Agric Food Chem* 2001, 49: 4168-70.
47. Karioti A, Vrahimi-Hadjilouka T, Droushiotis D, Rancic A, Hadjipavlou-Litina D, Skaltsa H. Analysis of the essential oil of *Origanum dubium* growing wild in Cyprus. Investigation of its antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Planta Medica* 2006, 72: 1330-6.
48. Baydar H, Sagdic O, Ozkan G, Karadogan T. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial

- importance in Turkey. Food Control 2003, 15: 169-72.
49. Alma M, Mavi A, Yildirim A, Digrak M, Hirata T. Screening chemical composition and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oils from *Origanum syriacum* L. growing in Turkey. Biol Pharm Bull 2003, 26: 1725-9.
  50. Sagdic O. Sensitivity of four pathogenic bacteria to Turkish thyme and oregano hydrosols. Food Sci Technol 2003, 36: 467-3.
  51. Vagi E, Simandi B, Suhajda A, Hethelyi E. Essential oil composition and antimicrobial activity of *Origanum majorana* L. extracts obtained with ethyl alcohol and supercritical carbon dioxide. Food Res Int 2005, 38: 51-7.
  52. Nostro A, Blanco A, Cannatelli M, et al. Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. FEMS Microbiol Lett 2004, 230: 191-5.
  53. McKay D, Blumberg J. A review of the bioactivity and potential health benefits of Chamomile Tea (*Matricaria recutita* L.). Phytotherapy Res 2006, 20: 519-30.
  54. Lambert RJV, Skandamis PN, Coote PJ, Nychas G-JE. A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. J Appl Microbiol 2001, 91: 453-62.
  55. Manohar V, Ingram C, Gray J, et al. Antifungal activities of origanum oil against *Candida albicans*. Mol Cell Biochem 2001, 228: 111-7.
  56. Giordani R, Regli P, Kaloustian J, Mikail C, Abou L, Portugal H. Antifungal Effect of various essential oils against *candida albicans*. Potentiation of antifungal action of amphotericin B by essential oil from *thymus vulgaris*. Phytotherapy Res 2004, 18: 990-5.
  57. Tampieri M.P, Galuppi R, Macchioni F, et al. The inhibition of *Candida albicans* by selected essential oils and their major components. Mycopathologia 2005, 159: 339-45.
  58. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. J Antimicrobial Chemother 2002, 50: 195-9.
  59. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. J Appl Microbiol 2003, 95: 853-60.
  60. Hammer K, Dry L, Johnson M, Michalak E, Carson C, Riley T. Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) in vitro. Oral Microbiol Immunol 2003, 18: 389-92.
  61. Hammer K, Carson C, Riley T. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. J Antimicrobial Chemother 2004, 53: 1081-5.
  62. Hammer K, Carson C, Riley T, Nielsen J. A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). Food Chemical Toxicol 2006, 44: 616-25.
  63. Carson C, Mee B, Riley T. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage and salt tolerance assays and electron microscopy. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 1914-20.
  64. Kim H-J, Chen F, Changqing W, Wang X, Chung H-Y, Jin Z. Evaluation of antioxidant activity of Australian Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) oil and its components. J Agric Food Chem 2004, 52: 2849-54.
  65. Halcon L, Milkus K. *Staphylococcus aureus* and wounds: A review of tea tree oil as a promising antimicrobial. Am J Infect Control 2004, 32: 402-8.
  66. Edward-Jones V, Buck R, Shawcross S.G, Dawson M.M, Dunn K. The effect of essential oils on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using a dressing model. Burns 2004, 30: 772-7.
  67. Banes-Marshall L, Cawley P, Phillips CA. In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against bacterial and *Candida* spp. isolates from clinical specimens. Br J Biomed Scie 2005, 58: 139-45.
  68. LaPlante K. In vitro activity of lysostaphin, mupirocin and tea tree oil against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aurous*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007, 57: 413-8.
  69. Bagg J, Jackson M, Sweenay P, Ramage G, Davies A. Susceptibility to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil of yeasts isolated from the mouths of patients with advanced cancer. Oral Oncol 2006, 42: 487-92.
  70. Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Salvatore G, Cassone A. In vitro and in vivo activity of tea tree oil against azole - susceptible and - resistant human pathogenic yeasts. J Antimicrob Chemother 2003, 51: 1223-9.
  71. Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Cassone A, Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and - resistant human pathogenic *Candida* species. BMC Infect Dis 2006, 6: 158.
  72. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. Life Scie 2006, 78: 856-61.

Αλληλογραφία:

Χρ. Παπαδοπούλου  
Εργαστήριο Μικροβιολογίας  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
451 10 Ιωάννινα  
E-mail: cpapadop@cc.uoi.gr

Corresponding author:

Ch. Papadopoulou  
Microbiology Department  
Medical School, University of Ioannina  
451 10 Ioannina  
Greece

## Η επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην αντισωματική απάντηση ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα στο επταδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο\*

Ε. Φαρμάκη<sup>1</sup>, Φ. Κανακούδη-Τσακαλίδου<sup>1</sup>, Β. Σπούλου<sup>2</sup>,  
Μ. Τραχανά<sup>1</sup>, Μ. Τριτσώνη<sup>2</sup>, Π. Πρατσίδου-Γκέρτση<sup>1</sup>,  
Μ. Θεοδωρίδου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς,

Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων

«Αγία Σοφία», Αθήνα

**Περίληψη.** Στα παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA) που υποβάλλονται σε αντι-TNF αγωγή, ο πνευμονιοκοκκος αποτελεί ένα από τα κύρια παθογόνα για την πρόκληση σοβαρών λοιμώξεων. Μέχρι σήμερα, όμως απουσιάζουν τα δεδομένα αναφορικά με την επίδραση των παραγόντων αυτών στην ανοσογονικότητα των πνευμονιοκοκκικών εμβολίων. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση των αντι-TNF βιολογικών παραγόντων στην αντισωματική απάντηση παιδιών με ενεργό NIA στο 7δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV7). Μελετήθηκαν 31 παιδιά (Κ:21, μέση ηλικία:  $12,9 \pm 4,6$  χρ) με NIA που έπαιρναν αντι-TNF παραγόντες και τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) με ή χωρίς πρεδνιζόνη (ομάδα μελέτης) και 32 παιδιά (Κ:25, μέση ηλικία:  $11,6 \pm 3,3$  χρ) με NIA που έπαιρναν μόνο DMARDs με ή χωρίς πρεδνιζόνη (ομάδα ελέγχου) εμβολιάστηκαν με 2 δόσεις PCV7. Πριν την 1η δόση του εμβολίου και  $41,5 \pm 3,3$  ημέρες μετά προσδιορίστηκαν οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι των 7 ορότυπων του εμβολίου με τη μέθοδο ELISA.

Ος «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση» ορίστηκε ο τετραπλασιασμός του αρχικού τίτλου σε  $\geq 5$  ορότυπους Τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν τα εξής: Μετά την 1η δόση του εμβολίου, ο γεωμετρικός μέσος τίτλος (GMT) των αντισωμάτων αυξήθηκε σημαντικά για κάθε ορότυπο ( $p < 0,0001$ ) και στις 2 ομάδες. Ανάλογα με τον ορότυπο, οι τίτλοι ήταν προστατευτικό ( $\geq 0,35 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ) στο 87-100% των παιδιών. Στην ομάδα μελέτης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, διαπιστώθηκαν α) σημαντικά χαμηλότεροι GMT έναντι των ορότυπων 4, 14 και 23F ( $p < 0,05$ ) και β) χαμηλότερο ποσοστό παιδιών με «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση» (16/31 παιδιά έναντι 24/32,  $p = 0,0697$ ). Στη μελέτη αυτή, η πλειονότητα των παιδιών με NIA υπό ή χωρίς αντι-TNF αγωγή εμφάνισαν προστατευτικό, για διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις, τίτλο αντισωμάτων στους 7 ορότυπους του εμβολίου. Σε ορισμένους ορότυπους όμως, η ομάδα υπό αντι-TNF αγωγή είχε σημαντικά χαμηλότερη αντισωματική απάντηση. Ελλην Ιατρ 2010, 76: 37 - 45.

\* Εργασία η οποία βραβεύθηκε στο 25<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο 18-20/3/2010 (Βραβείο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης).

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρασκευή και χρήση των αντι-TNF βιολογικών παραγόντων άνοιξε νέες προοπτικές στην αντιμετώπιση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) ή νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)<sup>1,2</sup>. Ωστόσο, οι ασθενείς που παίρνουν τους παράγοντες αυτούς παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των πνευμονιοκοκικών λοιμώξεων<sup>2-4</sup>. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πνευμονιοκοκικές λοιμώξεις σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά θνητότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντι-TNF παράγοντες<sup>4-6</sup>. Τα κλινικά αυτά ευρήματα στηρίζονται και από πειραματικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες, ο ενοφθαλμισμός πνευμονιοκόκκου σε πειραματόζωα οδηγεί σε αύξηση του TNF-α στο ορό και στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η χορήγηση στη συνέχεια, αντι-TNF παράγοντα έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του μικροβιακού φορτίου και της θνητότητας των πειραματόζωων, υποδηλώνοντας ότι ο TNF-α πιθανόν να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη αναχαίτιση και εξέλιξη της πνευμονιοκοκικής λοιμώξης<sup>7</sup>. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια λόγω της αυξανόμενης συχνότητας των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά πνευμονιοκόκκων, η πρόληψη των πνευμονιοκοκικών λοιμώξεων έχει αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία αποτελώντας σημαντικό κομμάτι της συνολικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών<sup>8</sup>.

Εξαιτίας του προαναφερθέντος κινδύνου πνευμονιοκοκικών λοιμώξεων σε ασθενείς με PA που υποβάλλονται σε αγωγή με αντι-TNF παράγοντες ή άλλη ανοσοτροποποιητική/ανοσοκατασταλτική αγωγή προτάθηκε πρόσφατα από ορισμένους ερευνητές, οι ασθενείς αυτοί να εμβολιάζονται με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό μη συζευγμένο πνευμονιοκοκικό εμβόλιο (PPV23)<sup>8-10</sup>. Μετά την εφαρμογή της πολιτικής αυτής, ένας μικρός αριθμός μελετών σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα κατέληξε σε αντιφατικά συμπεράσματα αναφορικά με την επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην ανοσογονικότητα του PPV23 εμβολίου<sup>11-15</sup>. Ανάλογες μελέτες με το 7δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκικό εμβόλιο (PCV7) δεν υπάρχουν.

Το PCV7 εμβόλιο περιλαμβάνει 7 μόνο ορότυπους του πνευμονιοκόκκου - αυτούς που ευθύνονται κυρίως για διεισδυτικές λοιμώξεις στα παιδιά - αλλά είναι ισχυρά ανοσογόνο, προκαλεί μακροχρόνια προστατευτική ανοσία και επάγει ανοσιακή μνήμη<sup>16</sup>. Η χορήγηση του σε άλλες ομάδες ανοσοκατασταλμένων παιδιών, όπως παιδιά με α-

σπληνία, HIV λοίμωξη, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων και χρόνια νεφρικά νοσήματα, έδειξε ότι το PCV7 είναι ασφαλές και γενικά ανοσογονικό<sup>17-25</sup>. Για τα παιδιά με NIA που υποβάλλονται σε ανοσοτροποποιητική/ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την ασφάλεια και ανοσογονικότητα του PCV7 εμβολίου.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να εκτιμήσει την επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην αντισαματική απάντηση των παιδιών με ενεργό NIA στο PCV7 εμβόλιο.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

**Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη:**

Παιδιά με NIA που παρακολουθούνται στο Ειδικό Παιδοευηματολογικό Ιατρείο της Κλινικής και υποβάλλονται σε αγωγή με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs), δηλαδή μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη ή/και αντι-TNF παράγοντες ή/και πρεδνιζόνη για τουλάχιστον 6 μήνες.

**Κριτήρια αποκλεισμού:**

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά που είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί έναντι του πνευμονιοκόκκου.

**Υλικό Μελέτης:**

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 63 παιδιά με διάφορες μορφές NIA που ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες: 31 παιδιά (21 κορίτσια), ηλικίας 4-18 χρόνων (μέση ηλικία:  $12,9 \pm 4,6$  χρ) που έπαιρναν αντι-TNF παράγοντες (etanercept ή adalimumab) και μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη με ή χωρίς πρεδνιζόνη (ομάδα μελέτης) και 32 παιδιά (25 κορίτσια, μέση ηλικία:  $11,6 \pm 3,3$  χρ) που έπαιρναν μόνο μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη ή συνδυασμό των δύο με ή χωρίς πρεδνιζόνη (ομάδα ελέγχου). Η επιλογή των παιδιών της ομάδας ελέγχου έγινε με τυχαιοπόίηση έτσι ώστε στις 2 ομάδες να μην υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο, την ηλικία, τη μορφή και την ενεργότητα της νόσου.

Τα φάρμακα χορηγούνταν στις ακόλουθες δόσεις: μεθοτρεξάτη:  $15 \text{ mg/m}^2/\text{εβδομάδα}$ , κυκλοσπορίνη:  $3-5 \text{ mg/kg/ημέρα}$ , etanercept (Enbrel®):  $0,4-1 \text{ mg/kg/εβδομάδα}$  υποδόρια, adalimumab (Humira®):  $25 \text{ mg/m}^2/15 \text{ ημέρες}$ , υποδόρια, πρεδνιζόνη:  $0,2-0,5 \text{ mg/kg/ημέρα}$  ή σε παρ' ημέρα σχήμα.

## Μεθοδολογία

Όλα τα παιδιά της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, εμβολιάστηκαν με το PCV7 εμβόλιο (Prevenar®) σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 4-8 εβδομάδες. Ο εμβολιασμός άρχισε τον Οκτώβριο του 2006 και ολοκληρώθηκε τον Σεπτέμβριο του 2007, από γιατρό που δεν γνώριζε την ενεργότητα της νόσου και την τρέχουσα αγωγή των παιδιών.

Πριν την έναρξη του εμβολιασμού, σε όλα τα παιδιά εκτιμήθηκε ο βαθμός ανοσοκαταστολής και κανένα παιδί δεν είχε απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων  $<1000 \text{ mm}^3$  και τον λόγο CD4+/CD8+ T κυττάρων  $<0,8$ . Επίσης, σε κανένα παιδί τα επίπεδα της IgG ανοσοσφαιρίνης και των υποτάξε-

ων της IgG δεν ήταν χαμηλότερα από τα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα για την ηλικία του παιδιού.

Η περαιτέρω (μετεμβολαιαστική) εκτίμηση των παιδιών περιλάμβανε:

α) την καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών μέχρι 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του εμβολίου, σε πρότυπες κάρτες που χορηγούνταν αμέσως μετά τον εμβολιασμό στους γονείς όλων των παιδιών

β) την εκτίμηση της έξαρσης ή υποτροπής της νόσου (κλινικής ή εργαστηριακής) στους 2,3 και 6-8 μήνες μετά τον εμβολιασμό που γίνονταν από τον ίδιο γιατρό με βάση τα διεθνή κριτήρια ενεργότητας της νόσου<sup>26</sup>.

γ) την καταγραφή όλων των διεισδυτικών λοιμώξεων (πχ μικροβιαίμια, μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, κυτταρίτιδα κ.ά) ή των λοιμώξεων με συμπτώματα από το αναπνευστικό (πνευμονία, παραρρυνοκολπίτιδα, οξεία μέση αττίτιδα) από την έναρξη του εμβολιασμού και για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά την ολοκλήρωση του.

Όλοι οι έλεγχοι και εμβολιασμοί έγιναν σύμφωνα με τον κώδικα ηθικής δεοντολογίας του Νοσοκομείου και μετά από προφροκτή ή γραπτή συγκατάθεση των γονέων των παιδιών.

## Προσδιορισμός του τίτλου αντισωμάτων

Οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι των 7 ορότυπων του εμβολίου, προσδιορίστηκαν πριν τον εμβολιασμό και  $41,5 \pm 3,3$  ημέρες μετά την 1<sup>η</sup> δόση και αμέσως πριν τη χορήγηση της δεύτερης δόσης.

Οι μετρήσεις έγιναν με τη μέθοδο ELISA. Ειδικότερα, οι οροί του κάθε ασθενούς πριν και μετά τον εμβολιασμό, μετρήθηκαν ταυτόχρονα και στην ίδια πλάκα ELISA μετά από διπλή απορρόφηση με  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  πολυσακχαρίτη 22F και  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$  πολυσακχαρίτη του τοιχώματος του πνευμονιοκοκκου (cps) προκειμένου να απομακρύνθουν τα αντίστοιχα μη-ειδικά αντισώματα. Οι συγκεντρώσεις των ειδικών έναντι των πολυσακχαριτών του εμβολίου IgG αντισωμάτων προσδιορίσθηκαν με βάση τις συγκεντρώσεις του ορού αναφοράς 89-SF (ευγενική χορηγία από τον Δρ C. Frash, Food and Drug Administration, Bethesda, MD, USA).

Οι μετρήσεις έγιναν από γιατρό που δεν γνώριζε τα κλινικά δεδομένα των παιδιών.

Ως προστατευτική για διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο θεωρήθηκαν τίτλοι αντισωμάτων  $\geq 0,35 \mu\text{g}/\text{ml}$ , σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας<sup>27</sup>.

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, ως «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση» σε συγκεκριμένο ορότυπο του εμβολίου ορίστηκε ο τετραπλασιασμός του αρχικού τίτλου με ταυτόχρονο τίτλο αντισωμάτων  $\geq 0,35 \mu\text{g}/\text{ml}$  μετά τον εμβολιασμό, σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>25</sup>. Ως «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση» στο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο συνολικά ορίστηκε ο τετραπλασιασμός του αρχικού τίτλου με ταυτόχρονο τίτλο αντισωμάτων  $\geq 0,35 \mu\text{g}/\text{ml}$  μετά τον εμβολιασμό σε τουλάχιστον 5 ορότυπους του εμβολίου<sup>25</sup>.

## Στατιστική ανάλυση

Οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι των ορότυπων του εμβολίου εκφράζονται ως γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι (GMT). Για τη σύγκριση των GMT πριν και μετά τον εμβολιασμό χρησιμο-

πού ήθηκε η δοκιμασία paired t-test. Οι GMT μεταξύ των παιδιών της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου, συγκρίθηκαν με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U test. Η σύγκριση των ποσοστιαίων αναλογιών (ποσοστά ασθενών με προστατευτικό τίτλο και ποσοστά ασθενών με «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση») έγινε με τη δοκιμασία ακριβείας Fisher's Exact test. Στατιστικά σημαντικές διαφορές θεωρήθηκαν οι διαφορές στις οποίες το  $p$  ήταν  $<0,05$ . Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα INSTANT της GraphPad Software.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά των παιδιών της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου φαίνονται στον πίνακα 1. Μεταξύ των 2 ομάδων δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο, την ηλικία, τη μιορφή της νόσου, το είδος των DMARDs και το ποσοστό των ασθενών που έπαιρναν πρεδνιζόνη. Διέφερε δύναμη σημαντικά η διάρκεια της νόσου η οποία στα παιδιά της ομάδας μελέτης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $8,58 \pm 4,25$  vs.  $5,12 \pm 3,24$ ,  $p=0,0024$ ). Το εύρημα αυτό ήταν αναμενόμενο, καθώς η χορήγηση βιολογικού παράγοντα αποφασίζεται μετά την ανθεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

## Ανοσογονικότητα εμβολίου

Οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι (GMT) των αντισωμάτων έναντι των 7 ορότυπων του εμβολίου, πριν και μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου φαίνονται στον πίνακα 2. Πριν τον εμβολιασμό, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στους GMT μεταξύ των 2 ομάδων. Μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου ο GMT των αντισωμάτων αυξήθηκε σημαντικά για κάθε ορότυπο ( $p < 0,0001$  για κάθε ορότυπο) και στις 2 ομάδες. Στην ομάδα μελέτης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλότεροι GMT έναντι των ορότυπων 4, 14 και 23F ( $p=0,0041$ ,  $p=0,0136$ ,  $p=0,015$ , αντίστοιχα).

Το ποσοστό των παιδιών με προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων ( $\geq 0,35 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) για κάθε ορότυπο του εμβολίου, πριν και μετά την 1<sup>η</sup> δόση εμβολίου φαίνεται στον πίνακα 3. Πριν τον εμβολιασμό, ανάλογα με τον ορότυπο, οι τίτλοι ήταν προστατευτικοί στο 29-74% των παιδιών στην ομάδα μελέτης και στο 22-78% των παιδιών στην ομάδα ελέγχου. Και στις 2 ομάδες, τα χαμηλότερα ποσοστά προστατευτικού τίτλου διαπιστώθηκαν έναντι του ορότυπου 4, και τα υψηλότερα ποσοστά έναντι των ορότυπων 14 και 19F. Μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου, ανάλογα με τον ορότυπο, οι τίτλοι ήταν προστατευτικοί στο 87-100% των παιδιών της ομάδας μελέτης και στο

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης

	Ομάδα μελέτης	Ομάδα ελέγχου	p
<b>Αριθμός ασθενών</b>	31	32	
<b>Κορίτσια/αγόρια</b>	21/10	25/7	0,4
<b>Μέση Ηλικία (χρόνια)</b>	12,9±4,6	11,6±3,3	0,14
<b>Μορφή νόσου</b>			
Ολιγοαρθρική NIA	8	14	0,187
Πολυαρθρική NIA	21	17	0,305
Συστηματική NIA	2	–	
Αταξινόμητη	–	1	
<b>Μέση διάρκεια νόσου(χρόνια)</b>	8,58±4,25	5,12±3,24	0,0024
<b>Θεραπεία</b>			
– etanercept (Enbrel®)	21	–	–
– adalimumab (Humira®)	10	–	–
– μεθοτρεξάτη	26/31	26,32	1
– κυκλοσπορίνη	5/31	7,32	–
– πρεδνιζόνη	8/31	13,31	0,287

Πίνακας 2. Γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) αντισωμάτων έναντι των 7 ορότυπων του εμβολίου, πριν και μετά τον εμβολιασμό (1<sup>η</sup> δόση εμβολίου)

Ορότυποι	Ομάδα μελέτης		Ομάδα ελέγχου	
	Πριν τον εμβολιασμό	Μετά τον εμβολιασμό	Πριν τον εμβολιασμό	Μετά τον εμβολιασμό
4*	0,13	1,8	0,11	5,04
6V	0,19	2,12	0,31	5,02
9V	0,46	2,75	0,54	4,44
14**	0,42	5,52	0,35	10,28
18C	0,57	6,369	0,56	7,03
19F	0,51	3,748	0,74	4,27
23F***	0,27	4,45	0,38	11,21

\*p=0,0041, \*\*p=0,0136, \*\*\*p=0,015

Πίνακας 3. Ποσοστά (%) παιδιών με προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων ( $\geq 0,35 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), πριν και μετά τον εμβολιασμό (1<sup>η</sup> δόση εμβολίου)

Ορότυποι	Ομάδα μελέτης		Ομάδα ελέγχου	
	Πριν τον εμβολιασμό	Μετά τον εμβολιασμό	Πριν τον εμβολιασμό	Μετά τον εμβολιασμό
4	29	87,1	21,8	96,9
6V	61,3	87,1	65,6	93,4
9V	67,7	96,7	75	100
14	74	100	65,6	96,9
18C	61,3	100	65,6	100
19F	67,7	90,3	78	93,4
23F	61,3	100	75	100

p=μη σημαντικές (&gt;0,05) για όλες τις συγκρίσεις

93-100% των παιδιών της ομάδας ελέγχου. Τόσο πριν όσο και μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά προστασίας μεταξύ των 2 ομάδων.

Τα ποσοστά των παιδιών με «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση», όπως ορίστηκε για τις ανάγκες της μελέτης, σε κάθε ορότυπο χωριστά και συνολικά στο εμβόλιο φαίνονται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4.** Ποσοστό (%) παιδιών με τετραπλασιασμό του αρχικού τίτλου των αντισωμάτων σε κάθε ορότυπο χωριστά και ποσοστό παιδιών με τετραπλασιασμό του αρχικού τίτλου σε ≥ 5 οροτύπους του εμβολίου συνολικά

	4	6V	9V	14	18C	19F	23F	Τετραπλασιασμός του αρχικού τίτλου σε ≥ 5 οροτύπους
Ομάδα μελέτης (n=31)	74,2	54,8	61,3	70,9	64,5	51,6	74,2	51,6*
Ομάδα ελέγχου (n=32)	90,6	65,6	59,3	81,3	68,8	53,1	90,6	75

\* p = 0,0697, RR= 0,6133, 95% CI: 0,3784 to 0,9941

Ανάλογα με τον ορότυπο, το 52-74% των παιδιών της ομάδας μελέτης και το 53-91% των παιδιών της ομάδας ελέγχου τετραπλασιάσαν τον αρχικό τίτλο αντισωμάτων μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου. Και στις 2 ομάδες, οι ορότυποι 4, 23F και 14 ήταν οι πιο ανοσογόνοι ενώ οι ορότυποι 19F και 6B οι λιγότερο ανοσογόνοι. Τέλος, τετραπλασιασμός του αρχικού τίτλου αντισωμάτων μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου σε τουλάχιστον 5 ορότυπους διαπιστώθηκε σε χαμηλότερο ποσοστό στην ομάδα μελέτης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (16/31 παιδιά έναντι 24/32, p=0,0697).

Μεταξύ των αντι-TNF σκευασμάτων etanercept και adalimumab δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς τους ΓΜΤ των αντισωμάτων, τα μετεμβολιαστικά ποσοστά προστατευτικών τίτλων και τα ποσοστά «ικανοποιητικής αντισωματικής απάντησης». Επίσης, μεταξύ των παιδιών με ή χωρίς «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση» δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη μορφή και τη διάρκεια της νόσου καθώς επίσης και τη χορήγηση ή όχι πρεδνιζόνης.

### Ασφάλεια-Αποτελεσματικότητα

Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τον εμβολιασμό. Έντεκα ασθενείς (17,4%), 6 από την ομάδα μελέτης και 5 από την ομάδα ελέγχου, ανέφεραν ήπιες τοπικές αντιδράσεις, όπως πόνο, ερυθμούμα και οίδημα. Ένας ασθενής από την ομάδα ελέγχου, εμφάνισε έξαρση της νόσου 2 μήνες μετά τον εμβολιασμό. Κανείς ασθενής δεν εμφάνισε βέβαιη ή πιθανή πνευμονιοκοκκική νόσο (διεισδυτική ή σοβαρή αναπνευστική λοιμωξη) επί 2 χρόνια μετά τον εμβολιασμό.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε για πρώτη φορά, διεθνώς, η επίδραση των αντι-TNF παραγόντων

στην ανοσογονικότητα και ασφάλεια του PCV7 εμβολίου σε παιδιά με ενεργό NIA.

Το κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι το PCV7 εμβόλιο είναι ασφαλές και γενικά ανοσογονικό σε παιδιά με NIA που υποβάλλονται σε ανοσοτροποποιητική αγωγή, με ή χωρίς αντι-TNF παράγοντες. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου, οι ΓΜΤ των αντισωμάτων αυξήθηκαν σημαντικά έναντι όλων των ορότυπων, ανεξάρτητα από το αν τα παιδιά έπαιρναν ή όχι αντι-TNF παράγοντες και ανεξάρτητα από τη μορφή και τη διάρκεια της νόσου. Ωστόσο, στα παιδιά υπό αντι-TNF αγωγή διαπιστώθηκαν χαμηλότεροι ΓΜΤ αντισωμάτων έναντι όλων των ορότυπων. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για τους 3 από τους 7 ορότυπους του εμβολίου, και ειδικότερα για τους ορότυπους 4, 14 και 23F. Στη μελέτη μας δεν υπήρχαν υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες (μια εκ των οποίων προέρχεται από συγγραφέα της παρούσας μελέτης), που χρησιμοποίησαν υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας με τους ασθενείς μας, αναφέρουν συγκρίσιμους ΓΜΤ αντισωμάτων μετά από μια δόση PCV7<sup>18,22</sup>.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν καθοριστεί τα επιμέρους προστατευτικά επίπεδα για καθέναν από τους ορότυπους του εμβολίου, ώστε να είναι δυνατή μια πιο ακριβής εικόνα της προστασίας των ασθενών<sup>27</sup>. Για τον λόγο αυτόν χρησιμοποιείται ένας κοινός προστατευτικός τίτλος για όλους τους ορότυπους, ο οποίος σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, πρέπει να είναι τουλάχιστον 0,35 μg/ml για να παρέχει προστασία από διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις<sup>27</sup>. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτόν, στην παρούσα μελέτη, η πλειονότητα των παιδιών εμφάνισε προστατευτικό τίτλο και για τους 7 ορότυπους, μετά την 1<sup>η</sup> δόση του εμβολίου. Ωστόσο, οι μισοί περίπου ασθενείς υπό αντι-TNF αγωγή και το 1/4 των ασθενών χωρίς αντι-TNF αγωγή, δεν ανάπτυξαν «ικανοποιητική αντισωματική απάντηση», καθώς δεν τετραπλασιάσαν τον αρχικό τους τίτλο σε τουλάχιστον 5 ορότυ-

πους. Το γεγονός αυτό ήταν αναμενόμενο γιατί, όπως είναι γνωστό, η ικανότητα αντισωματικής απάντησης σε πολλά εμβόλια είναι μειωμένη σε παιδιά που υποβάλλονται σε ανοσοκαταστατική θεραπεία λόγω υποκείμενης νόσου. Η εμπειρία από την χορήγηση του PCV7 σε άλλες ομάδες ανοσοκατασταλμένων παιδιών, δύος παιδιά με ασπληνία, HIV λοίμωξη, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων και χρόνια νεφρικά νοσήματα, έδειξε ότι το εμβόλιο προκαλεί σημαντική αύξηση των GMT έναντι των περισσότερων ορότυπων και ποσοστά «ικανοποιητικής αντισωματικής απάντησης» που κυμαίνονται από 30-68%<sup>18-20,22-25</sup>. Τα ευρήματα αυτά είναι συγκρίσιμα με τα ευρήματα της μελέτης μας. Ωστόσο, επειδή ο ορισμός της «ικανοποιητικής αντισωματικής απάντησης» στο PCV7 ποικίλει ευρέως στη διεθνή βιβλιογραφία και δεν υπάρχουν σαφώς καθορισμένα κριτήρια, η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών περιορίζεται.

Τα δεδομένα αναφορικά με την επίδραση των αντι-TNF βιολογικών παραγόντων στην ασφάλεια και ανοσογονικότητα των πνευμονιοκοκκικών εμβολίων είναι ελάχιστα. Το 2004, πρώτοι οι Elkayān και συν.<sup>11</sup> εκτύμησαν την επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην ανοσογονικότητα του PPV23 σε ενήλικες ασθενείς με PA και αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα που έπαιρναν αντι-TNF παράγοντες με ή χωρίς μεθοτρεξάτη ή μόνο μεθοτρεξάτη. Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι ασθενείς υπό αντι-TNF αγωγή είχαν μειωμένη ικανότητα αντισωματικής απάντησης σε σχέση με τους ασθενείς που έπαιρναν μόνο μεθοτρεξάτη και ως εκ τούτου πρότειναν να εμβολιάζονται οι ασθενείς αυτοί πριν την έναρξη της θεραπείας με αντι-TNF παράγοντες. Παρομοίως οι Gelinck και συν.<sup>15</sup> διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που έπαιρναν μεθοτρεξάτη και αντι-TNF παράγοντες τα ποσοστά «ικανοποιητικής αντισωματικής απάντησης» ήταν μικρότερα από 30% για τους ορότυπους 9V και 23F και σχεδόν μηδαμινά (3%) για τους ορότυπους 6B και 19F. Αντίθετα, σε ασθενείς που έπαιρναν είτε μόνο μεθοτρεξάτη είτε μόνο αντι-TNF παράγοντες, τα ποσοστά απάντησης ήταν συγκρίσιμα με αυτά των μαρτύρων, κυμαινόμενα από 17-67%, ανάλογα με τον ορότυπο. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες<sup>12-14</sup> διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη των αντι-TNF παραγόντων στο θεραπευτικό σχήμα δεν μειώνει περαιτέρω την ικανότητα απάντησης των ασθενών και ότι ο μόνος προγνωστικός

δείκτης φτωχής απάντησης στο PPV23 ήταν η αγωγή με μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, οι σημαντικές διαφορές ως προς τον σχεδιασμό της μελέτης, το υποκείμενο νόσημα, τη διάρκεια θεραπείας με αντι-TNF παράγοντες, τον αριθμό και το είδος των ορότυπων που μελετήθηκαν και τους ορισμούς της «ικανοποιητικής αντισωματικής απάντησης», περιορίζουν σημαντικά οποιαδήποτε σύγκριση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων. Το μόνο κοινό εύρημα όλων των μελετών ήταν ότι το 30-80% των ασθενών που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες εμφανίζουν μειωμένη αντισωματική απάντηση στο PPV23, παρά το γεγονός ότι στην πλειονότητα των ασθενών, οι τίτλοι αντισωμάτων που επιτυγχάνονται είναι υψηλότεροι από τους προστατευτικούς για διεισδυτική νόσο. Η μιροφή και η διάρκεια της νόσου, το αντι-TNF σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε καθώς και η χορήγηση ή όχι της πρεδνιζόνης δεν φάνηκαν να επηρεάζουν την αντισωματική απάντηση στο πολυσαχαριδικό σκεύασμα, PPV23. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και στη δική μας μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε το συζευγμένο σκεύασμα PCV7.

Στη παρούσα μελέτη, και στις 2 ομάδες παιδιών, οι ορότυποι 4, 23F και 14 ήταν οι πιο ανοσογόνοι ενώ οι ορότυποι 19F και 6B οι λιγότερο ανοσογόνοι. Ανάλογα ευρήματα έχουν διαπιστωθεί και από μελέτες σε υγιή παιδιά αλλά και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς<sup>15,16,18,22,28,29</sup>. Μέχρι στιγμής, δεν είναι γνωστό γιατί ορισμένοι ορότυποι είναι πιο ανοσογόνοι. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στις διαφορετικές αντιγονικές ιδιότητες των ορότυπων<sup>16,28,29</sup>.

Ιδιαίτερου επιδημιολογικού ενδιαφέροντος αποτελούν τα προεμβολιαστικά επίπεδα προστασίας των παιδιών αυτής της μελέτης. Και στις 2 ομάδες, τα υψηλότερα ποσοστά προστασίας βρέθηκαν για τους ορότυπους 14 και 19F υποδηλώνοντας προφανώς την υψηλή συχνότητα φυσικής έκθεσης στους ορότυπους αυτούς. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας μας, κατά το διάστημα 2001-2004, οι ορότυποι 14 και 19F ήταν οι πιο συχνοί πνευμονιοκοκκικοί ορότυποι που απομονώθηκαν από παιδιά με διεισδυτικές και μη διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις<sup>30,31</sup>. Τα χαμηλότερα ποσοστά προστασίας πριν τον εμβολιασμό, βρέθηκαν για τον ορότυπο 4, τα οποία θα μπορούσε να αποδοθούν στον χαμηλό επιπολασμό του στον ελληνικό πληθυσμό<sup>30,31</sup>.

Στη μελέτη μας, οι υψηλοί προεμβολιαστικοί τίτλοι δεν επηρέασαν την αντισωματική απάντηση

στον εμβολιασμό, ένα εύρημα που διαπιστώθηκε και από άλλους ερευνητές<sup>11-14</sup>. Τα υψηλά ποσοστά των προεμβολιαστικών προστατευτικών τίτλων σε μερικούς ορότυπους, δεν πρέπει να αποτελούν αιτία μη εμβολιασμού των παιδιών αυτών καθώς τα παιδιά υψηλού κινδύνου για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις από το κατώτερο επίπεδο των 0,35 µg/ml, το οποίο θεωρείται ότι προστατεύει από διεισδυτική λοίμωξη τα υγιή παιδιά<sup>14,15,27,32</sup>. Επιπρόσθετα, η ακριβής συγκέντρωση των αντισωμάτων που απαιτείται για την πρόληψη της διεισδυτικής λοίμωξης, μπορεί να ποικίλει για κάθε ορότυπο<sup>27,28,32</sup>. Τέλος, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις αντισωμάτων που απαιτούνται για την πρόληψη της πνευμονίας, της οξείας μέσης ωτίτιδας, και του αποικισμού του ρινοφάρυγγα αναφέρεται ότι είναι υψηλότερες<sup>27</sup>.

Η χαμηλότερη αντισωματική απάντηση που διαπιστώθηκε σε ορισμένους ασθενείς υπό αντι-TNF αγωγή, θα μπορούσε πιθανόν να βελτιωθεί μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου. η οποία συστήνεται σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις<sup>16,32</sup>. Στη μελέτη μας, τα παιδιά έλαβαν 2 δόσεις PVC7 και ο προσδιορισμός των αντισωμάτων μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου καθώς και η παρακολούθηση της διάρκειας της προστασία θα αποτελέσουν μελλοντική μελέτη. Η εκτίμηση της αντισωματικής απάντησης μόνο μετά την πρώτη δόση του εμβολίου αποτελεί ένα περιορισμό της μελέτης μας, καθώς η αξιολόγηση ενός εμβολιαστικού σχήματος θα πρέπει να γίνεται μετά την ολοκλήρωση του. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά εξακολουθούν να έχουν κλινική και επιστημονική αξία, καθώς μας δίνουν πληροφορίες αναφορικά με την ικανότητα πρωτοπαθούς αντισωματικής απάντησης των ασθενών που λαμβάνουν αντι-TNF παραγόντες στα αντιγόνα (ανοσογόνα) του συζευγμένου PVC7 εμβολίου.

Ως προς την ασφάλεια του εμβολίου, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς επίσης έξαρση ή υποτροπή της νόσου που σχετίζονται με τον εμβολιασμό. Η πιθανότητα υποτροπής της υποκείμενης νόσου μετά τον εμβολιασμό αποτελεί έναν προβληματισμό που απασχολεί ιδιαίτερα τους θεράποντες ιατρούς και περιορίζει σημαντικά τον εμβολιασμό αυτών των ασθενών. Ωστόσο, προοπτικές μελέτες που σχεδιάστηκαν προκειμένου να ερευνήσουν μεμονωμένα περιστατικά εμφάνισης υποτροπών μετά από εμβολιασμούς δεν τεκμηρίωσαν τέτοια συσχέ-

τιση<sup>8,10-15,33</sup>. Τέλος, κανείς ασθενής δεν εμφάνισε βέβαιη ή πιθανή πνευμονιοκοκκική νόσο (διεισδυτική ή σοβαρή αναπνευστική λοίμωξη) επί 2,5 χρόνια μετά τον εμβολιασμό. Αναφορικά με την κλινική αποτελεσματικότητα του PCV7 σε ομάδες υψηλού κινδύνου και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα καθώς οι επιδημολογικές μελέτες σε αυτούς τους ασθενείς είναι δύσκολες. Μελέτες σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία που εμβολιάστηκαν με PCV7, αναφέρουν 68% μείωση των διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων<sup>17</sup>. Επίσης, σε παιδιά με HIV λοίμωξη η αποτελεσματικότητα του εμβολίου για πρόληψη από διεισδυτική νόσο είναι μόνο 45%, ενώ είναι γνωστό ότι σε υγιή παιδιά ανέρχεται στο 90%<sup>21</sup>.

Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός παιδιών με NIA που υποβάλλονται σε θεραπεία με DMARDS ή αντι-TNF παραγόντες είναι ασφαλής, δεν επηρεάζει δυσμενώς την πορεία της νόσου και παρέχει προστασία για διεισδυτικές ή σοβαρές πνευμονικές λοιμώξεις που διαρκεί τουλάχιστον για 2 χρόνια. Μετά από μία δόση εμβολίου, η πλειονότητα των παιδιών υπό ή χωρίς αντι-TNF αγωγή επιτυγχάνει προστατευτικό, για διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις, τίτλο αντισωμάτων και στους 7 ορότυπους του εμβολίου. Η χαμηλότερη αντισωματική απάντηση που διαπιστώθηκε σε ορισμένους ορότυπους στους ασθενείς υπό αντι-TNF αγωγή, θα μπορούσε πιθανόν να βελτιωθεί μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου, η οποία συστήνεται σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις. Περαιτέρω μελέτες αναφορικά με τη χρησιμότητα του 23δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου PPV23 για αναμνηστικές δόσεις και τη διάρκεια της προστασίας είναι απαραίτητες προκειμένου να καθοριστεί το βέλτιστο εμβολιαστικό σχήμα στα παιδιά με ενεργό NIA υπό μακροχρόνια ανοσοτροποποιητική αγωγή.

## ABSTRACT

*Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Tritsoni M, Pratsidou-Gertszi P, Theodoridou M. The effect of anti-TNF agents on the antibody response to 7valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. Hell Iatr 2010, 76: 37-45.*

Streptococcus pneumoniae (SP) is a common cause of severe infections in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) under anti-TNF treatment. However, so far, there are no published data sho-

wing the effect of these biologic agents on immunogenicity of pneumococcal vaccine. To study the effect of anti-TNF agents on the antibody response to 7valent conjugate pneumococcal vaccine (PCV7) in children with active JIA. 31 children (female: 21, mean age  $12.9 \pm 4.6$  yrs) with JIA treated with anti-TNF factors and Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs), with or without prednisone (Study Group) and 32 children (female: 25, mean age  $11.6 \pm 3.3$  yrs) with JIA treated only with DMARDs, with or without prednisone (Control Group) were vaccinated with 2 doses of PCV7. Serotype-specific IgG antibodies to all vaccine serotypes were measured by ELISA, pre-vaccination and  $41.5 \pm 3.3$  days after the 1<sup>st</sup> dose. As "satisfactory antibody response" to PCV7 was defined a  $\geq 4$ -fold increase of initial titers to  $\geq 5$  vaccine serotypes. After the first vaccine dose, geometric mean titers (GMTs) were significantly increased for each of the serotypes in both groups ( $p < 0.0001$ ). The titers were protective ( $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ ) for 87%-100% of the children, depending on the serotype. In the study group, compared to the control group, we found: a) significantly lower GMT's against serotypes 4, 14 and 23F ( $p < 0.05$ ) and b) lower proportion of children with "satisfactory antibody response" (16/31 vs. 24/32,  $p = 0.0697$ ). In our study, the majority of children with JIA achieved protective titers against invasive pneumococcal infections, for each of the 7 serotypes of the vaccine, regardless of treatment with anti-TNF factors. However, in some of the serotypes, the anti-TNF group showed a significantly lower antibody response.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chira P, Sandborg CI. Novel therapies in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2003, 15: 579-85.
- Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26: 67-73.
- Estrach C, Moots RJ, Andrews S, Williams D, Sykes HR, Dawson JK. High incidence of pneumonia in patients on anti-TNF therapy. *Rheumatology* 2002, 41 (Suppl. 1): 93.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF alpha therapy. *Rheumatology* 2003, 42: 617-21.
- Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc* 2001, 76: 653-6.
- Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 3013-22.
- Takashima K, Tateda K, Matsumoto T, Iizawa Y, Nakao M, Yamaguchi K. Role of tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of pneumococcal pneumonia in mice. *Infect Immun* 1997, 65: 257-60.
- Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008, 8: 124-8.
- Fahy WA, Farnsworth E, Yeldrem KP, Melling GS, Grennan DM. Pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatic conditions and receiving DMARD therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45: 912-3.
- Wright SA, Taggart AJ. Pneumococcal vaccination for RA patients on TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43: 523.
- Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004, 33: 283-8.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006: 106-11.
- Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007, 34: 952-7.
- Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007, 34: 272-9.
- Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008, 26: 3528-33.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000 6, 49: 1-35.
- Adamkiewicz TV, Silk BJ, Howgate J, et al. Effectiveness of the 7valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. *Pediatrics* 2008, 121: 562-9.
- Spoulou VI, Tsoumas DL, Papaevangelou VG, Mostrou GI, Theodoridou MC. Immunogenicity and immunological memory induced by a 7-valent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children. *Vaccine* 2005, 23: 5289-93.
- Tarragó D, Casal J, Ruiz-Contreras J, et al. Assessment of antibody response elicited by a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Clin Diagn Lab Immuno* 2005, 12: 165-70.
- Nachman S, Kim S, King J, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vac-

- cine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics* 2003, 112: 66-73.
21. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN, et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2008, 8: 67-80.
  22. Ling Lin P, Michaels MG, Green M, et al. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics-Recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005, 116: 160-7.
  23. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003, 187: 1639-45.
  24. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, 14: 1022-30.
  25. Vieira S, Baldacci ER, Carneiro-Sampaio M, Doria Filho U, Koch VH. Evaluation of antibody response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2009, 24: 83-9.
  26. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 1997, 40: 1202-9.
  27. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007, 25: 3816-26.
  28. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine* 2007, 25: 2194-212.
  29. Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Poland GA. Variation in vaccine response in normal populations. *Pharmacogenomics* 2004, 5: 417-27.
  30. Koutouzis E, Daikos G, Roma E, et al. Streptococcus pneumoniae Serotypes before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Greece. 6<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 8-12 June 2008, Reykjavik, Iceland.
  31. Poulikou G, Katsarolis I, Matthaiopoulou I, et al. Nationwide surveillance of Streptococcus pneumoniae in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 30: 87-92.
  32. Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? *Arch Dis Child* 2002, 87: 18-21.
  33. Casswall TH, Fischler B. Vaccination of the immunocompromised child. *Expert Rev Vaccines* 2005, 4: 725-38.
  34. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 1459-65.

**Αλληλογραφία:**

Ε. Φαρμάκη  
Αναξιμάνδρου 108  
542 50 Θεσσαλονίκη  
E-mail: farmakg@med.auth.gr

**Corresponding author:**

E. Farmaki  
Anaximendrou 108  
542 50 Thessaloniki  
Greece

## Ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και καρδιακό επιπωματισμό\*

Χ. Λαφάρας<sup>1</sup>, Δ. Πλατογιάννης<sup>1</sup>, Ε. Μανδαλά<sup>2</sup>, Ρ. Βαλερή<sup>3</sup>,  
Ν. Μπαρμπετάκης<sup>1</sup>, Γ. Ηλονίδης<sup>2</sup>, Θ. Μπισχινιώτης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

<sup>3</sup> Τμήμα Κυτταρολογίας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η μεταστατική περικαρδιακή συλλογή σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά θανατηφόρο καρδιακό επιπωματισμό. Η αφαίρεση του περικαρδιακού υγρού με περικαρδιοκέντηση συνήθως υποτροπιάζει (40-70%). Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ενδοπερικαρδιακής έγχυσης σισπλατίνης σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό (ΜΜΚ) καρκίνο του πνεύμονα και κακοίηθη καρδιακό επιπωματισμό. Από το 2000 μελετήθηκαν 62 ασθενείς, 40 άνδρες, με καρδιακό επιπωματισμό που επιβεβαιώθηκε με ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Υποβλήθηκαν σε εκκενωτική υποξιφοειδική περικαρδιοκέντηση υπό ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο με την τοποθέτηση καθετήρα. Μετά την κυτταρολογική επιβεβαίωση νεοπλασματικής αιτιολογίας της συλλογής, ακολουθούσε ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη (10 mg σε 20 ml φ.ο.) για 3 συνεχόμενες ημέρες. Μετά τη 2η και 3η έγχυση της σισπλατίνης γινόταν κυτταρολογική εκτίμηση του νεοπλασματικού φορτίου του περικαρδιακού υγρού. Ακολουθούσε μηνιαία κλινική/ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση. Το

περικαρδιακό υγρό ήταν 760-1900 ml (μέση ποσότητα 1300 ml) και στο 87,09% των περιπτώσεων ήταν αιμορραγικό. Παροξυντική κολπική μαρμαρυγή και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία εμφάνισαν 5 και 2 ασθενείς, αντίστοιχα. Η αιματολογική εικόνα δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση της σισπλατίνης. Η κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού έδειξε μείωση του νεοπλασματικού φορτίου μετά την 3η έγχυση της σισπλατίνης. Αιμοδυναμικά σημαντική υποτροπή της περικαρδιακής συλλογής παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς (4,8%). Πλάχυνση των πετάλων του περικαρδίου χωρίς σημειολογία συμπίεσης εμφάνισαν 6 ασθενείς (9,6%). Η μέση επιβίωση ήταν 4,1 μήνες (διακύμανση 3-124 εβδομάδες) και ο θάνατος οφειλόταν στην εξέλιξη της νόσου. Η ενδοπερικαρδιακή έγχυση σισπλατίνης είναι ασφαλής, εμφανίζει άμεσα τοπική αποτελεσματικότητα όπως αποδεικνύεται με την κυτταρολογική μελέτη και αποτρέπει την υποτροπή περικαρδιακής συλλογής στους ασθενείς με ΜΜΚ καρκίνο πνεύμονα.

Ελλην. Ιατρ. 2010, 76: 46 - 51.

\* Εργασία η οποία βραβεύθηκε στο 25<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο 18-20/3/2010 (Βραβείο στη μνήμη Συμεώνος και Μαρίας Γερασιμίδη).

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρδιακός επιποματισμός (ΚΕ) αποτελεί μια απειλητική και δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή της περικαρδιακής νόσου. Οι κακοήθειες αποτελούν την κύρια αιτία καρδιακού επιποματισμού, με πτωχή πρόγνωση. Ο ΚΕ σπάνια αποτελεί την πρώτη εκδήλωση κακοήθειας, αλλά είναι ιδιαίτερα συχνός σε γνωστή εκτεταμένη κακοήθη νόσο. Ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού και σε μικρότερη συχνότητα τα λεμφώματα και οι λευχαιμίες αντιπροσωπεύουν τις κύριες πρωτοπαθείς νεοπλασίες που μπορεί να προκαλέσουν ως επιπλοκή περικαρδιακή συλλογή, που μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά θανατηφόρο καρδιακό επιποματισμό. Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στην πλειονότητα των περιπτώσεων η πυλαία λεμφαδενική συμμετοχή είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση νεοπλασματικής περικαρδιακής συλλογής<sup>1,2</sup>.

Ο ΚΕ αντιμετωπίζεται με εκκένωση του περικαρδίου (περικαρδιοκέντηση ή περικαρδιακό παράθυρο). Η υποτροπή της νεοπλασματικής περικαρδιακής συλλογής και της επανεμφάνισης ΚΕ είναι συχνή (40-70%). Ανάλογα με την εμπειρία του κέντρου αντιμετωπίζεται με ενδοπερικαρδιακή έγχυση σκληρυντικών ουσιών, ενδοκοιλοτική και/ή συστηματική χημειοθεραπεία, ακτινοβολία ή χειρουργική επέμβαση. Η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται εκτός από την εμπειρία του κέντρου, την γενική κατάσταση του ασθενούς, το στάδιο της νόσου και, συνεπώς, την πρόγνωσή του<sup>3-5</sup>.

Στη μελέτη μας επιλέχθηκε ως μέθοδος για την πρόληψη της υποτροπής της νεοπλασματικής περικαρδιακής συλλογής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο (ΜΜΚ) του πνεύμονα η ενδο-περικαρδιακή έγχυση σισπλατίνης, διότι αποτελεί ένα νεόπλασμα σχετικά χημειοανθεκτικό, με ήπια ευασθησία στη σισπλατίνη, η οποία εμφανίζει επιπλέον ήπια σκληρυντική δράση και αποφεύγεται η εργώδης χειρουργική επέμβαση (θωρακοτομή-

πλευροπερικαρδιακό παράθυρο) σε ήδη επιβαρυμένους από την νόσο ασθενείς<sup>6</sup>.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από το 2000 μελετήθηκαν 62 ασθενείς, 40 άνδρες (διάμεση ηλικία 59 έτη) με ΜΜΚ και κλινικά σημεία καρδιακού επιποματισμού. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του καρδιακού επιποματισμού θεωρήθηκαν: (α) παράδοξος σφυγμός >12 mmHg, (β) ΚΦΠ >10 mmHg και (γ) αρτηριακή υπόταση (ΣΑΠ <100 mmHg). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη για τον καθοδισμό του μεγεθούς της συλλογής και της παρουσίας συμπίεσης των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και συνεπώς την πιστοποίηση της κλινικής εικόνας του ΚΕ. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούνταν: 1) η υποξιφοειδική δερματική διήθηση από τον όγκο, 2) αιμορραγική διάθεση και 3) κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού αρνητική για κακοήθεια επί απονήσιας ενδοπερικαρδιακών εμφυτεύσεων.

Μετά τη διάγνωση του καρδιακού επιποματισμού οι ασθενείς μεταφερόταν στη ΜΕΘ όπου μετά από χορήγηση 2-3 mg μιδαζολάμης και υπό ηλεκτροκαρδιογραφικού, ηχοκαρδιογραφικού και αιμοδυναμικού έλεγχο ακολουθούσε εκκενωτική υποξιφοειδική περικαρδιοκέντηση. Η διείσδυση στον περικαρδιακό σάκκο γινόταν με την τεχνική Seldinger με το θώρακα του ασθενούς σε ανάκληση στις 45° και ακολουθούσε τοποθέτηση μαλακού καθετήρα 7 Fr από πολυουρεθάνη με άκρο σχήματος J και πολλαπλές σπειροειδείς πλευρικές οπές. Μετά την εκκένωση του περικαρδίου ο καθετήρας παρέμενε στην περικαρδιακή κοιλότητα για 6-10 ημέρες. Χρησιμοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογράφος Caris του οίκου ESAOTE BIOMEDICA και καταγραφική συσκευή SONY UP-895CE. Για την περικαρδιοκέντηση-αναρρόφηση χρησιμοποιήθηκε το σύστημα PeriVac της εταιρείας BOSTON SCIENTIFIC TECHNOLOGIES. Το περικαρδιακό υγρό αποστέλλοταν για βιοχημική και κυτταρολογική εξέταση.

Μετά την εκκενωτική περικαρδιοκέντηση, εφόσον στο περικαρδιακό υγρό επιβεβαιωνόταν η παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων και/ή επί ανίχνευσης ενδοπερικαρδιακών εμφυτεύσεων προχωρούσαμε στην ενδοπερικαρδιακή χορήγηση σισπλατίνης (10 mg σε 20 ml φυσιολογικό ορό) σε διάστημα 5 min για 3 συνεχόμενες ημέρες και αιφαντούσαμε τον καθετήρα. Συστηματική χημειοθεραπεία ακολουθούσε στις περιπτώσεις που δεν υπήρχε αυτένδειξη από την αιματολογική εικόνα, με περιοδική χορήγηση συνδυασμού ταξόληγ-σισπλατίνης. Κλινικός και ηχοκαρδιογραφικός έλεγχος διενεργούνταν μετά την έγχυση σισπλατίνης και ακολούθως

Πίνακας 1

Συμπτώματα	Ασθενείς	Σημεία	Ασθενείς
Δύσπνοια	60 (96,8%)	Παράδοξος σφυγμός	58 (93,5%)
Ορθόπνοια	58 (93,5%)	Ταχυκαρδία (>110/min)	50 (80,6%)
Βήχας	36 (58%)	Διάταση τραχηλικών φλεβών	40 (64,5%)
Θωρακικός πόνος	32 (51,6%)	Βύθιοι τόνοι	36 (58%)
Περιφερικό οίδημα	26 (41,9%)	Υπόταση	30 (48,3%)
Οίδημα προσώπου	20 (32,2%)	Ηπατομεγαλία	28 (45,1%)
Αιμόπτηση	8 (12,9%)	Σημείο Kussmaul	21 (33,8%)
Συγκοπτικό επεισόδιο	6 (9%)	Περικαρδιακή τριβή	7 (9,6%)

Πίνακας 2

Ευρήματα	Ασθενείς
<b>Ηλεκτροκαρδιογράφημα</b>	
1. Χαμηλά δυναμικά στις απαγωγές των άκρων	56 (90,3%)
2. Διαταραχές επαναπόλωσης	52 (83,8%)
3. Ηλεκτρική εναλλαγή	46 (74,1%)
4. Κολπική μαρμαρυγή / κολπικός πτερυγισμός	10 (16,1%)
5. Ανάσπαση του τμήματος ST	8 (12,9%)
<b>Ακτινογραφία θώρακος</b>	
1. Καρδιοθωρακικός δείκτης >0,5	62 (100%)
2. Πλευριτική συλλογή	40 (64%)
<b>Ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα</b>	
1. Περικαρδιακή συλλογή >10 mm	62 (100%)
2. Γόνυ στο δεξιό κόλπο	61 (98,3%)
3. Διαστολική συμπίεση του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας	60 (96,7%)
4. Περικαρδιακές εμφυτεύσεις του όγκου	30 (48,3%)

ανά μήνα. Η θεραπεία κρινόταν επιτυχής όταν ο ασθενής επιζύσκει χωρίς να επανεμφανίσει υποτροπή αιμοδυναμικά σημαντικής περικαρδιακής συλλογής.

Η επιβίωση υπόλογιζόταν από την ημέρα της περικαρδιοκέντησης μέχρι την ημερομηνία θανάτου ή μέχρι τον τελευταίο κλινικό έλεγχο. Σε 25 ασθενείς έγινε κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού, με τη μέθοδο κυτταρολογίας υγρής φάσης, μετά τη 2η και 3η έγχυση της σισταλίνης προς εκτίμηση του νεοπλασματικού φροτίου<sup>7</sup>.

Στους πίνακες 1 και 2 αναφέρονται τα συμπτώματα και τα σημεία καθώς τα κύρια ήλεκτροκαρδιογραφικά, ακτινολογικά και ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των ασθενών με MMK του πνεύμονα και καρδιακό επιπλωματισμό.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η εκκενωτική περικαρδιοκέντηση απέδωσε 760-1900 ml (μ.ο. 1300 ml) περικαρδιακό υγρό που στο 87,09% των περιπτώσεων ήταν αιμορραγικό. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές από την περικαρδιοκέντηση, εκτός από παροδική ήλεκτρική αστάθεια με άμεση κλινική βελτίωση στο σύνολο των ασθενών. Σε 5 ασθενείς (8,06%) εμφανίστηκε οξεία κολπική μαρμαρυγή που ανατάχθηκε φαρμακευτικά με αιμοδαρόνη στους 4, και ήλεκτρικά στον ένα. Σε 2 ασθενείς παρατηρήθηκε μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Η κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού ήταν θετική για νεοπλασματικά κύτταρα στους 56/62 (90,3%). Στους ασθενείς με αρνητική κυτταρολογική εξέταση η περικαρδιακή συλλογή αποδόθηκε σε όψιμη μετακτινική περικαρδίτιδα. Από τη συστηματική απορρόφηση της σισταλίνης δεν επήρεαστηκε σημαντικά η αιματολογική εικόνα (λευκοπενία, αναιμία, θρομ-

βοκυτταροπενία) σε κανέναν ασθενή.

Στους 59 από τους 62 (95,1%) ασθενείς στους οποίους έγινε ενδοπερικαρδιακή έγχυση σισταλίνης δεν παρατηρήθηκε ηχοκαρδιογραφικά υποτροπή του καρδιακού επιπλωματισμού, αν και μικρή περικαρδιακή συλλογή (<5 mm) στην πορεία της νόσου διαπιστώθηκε σε 20/62 (32,2%). Δύο ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά (αριστερή θωρακοτομή και διενέργεια πλευροπερικαρδιακού παραθύρου): ο πρώτος λόγω υποτροπιάζουσας μεγάλης περικαρδιακής συλλογής, ο δεύτερος εξαιτίας της συνυπάρχουσας ενθυλάκωσης της καρδιάς από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Ο 3ος ασθενής αντιμετωπίστηκε με 2η εκκενωτική περικαρδιοκέντηση και ενδοκοιλοτική χημειοθεραπεία. Σε 6/62 ασθενείς (9,6%) διαπιστώθηκε ηχοκαρδιογραφικά σκλήρυνση των πετάλων του περικαρδίου, χωρίς όμως συμπτωματολογία ή σημειολογία συμφυτικής περικαρδίτιδας.

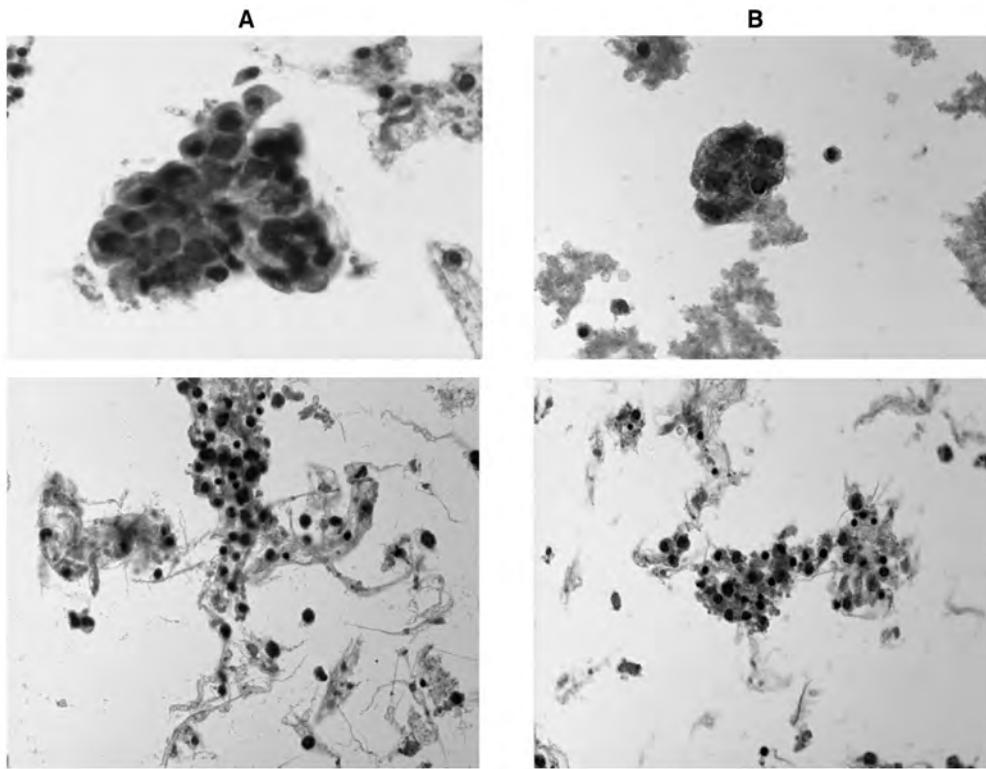
Στους 25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδοχική κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού, μετά τις ενδοκοιλοτικές εγχύσεις της σισταλίνης με τη μέθοδο κυτταρολογίας υγρής φάσης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των νεοπλασματικού φροτίου (μείωση του αριθμού των νεοπλασματικών κυττάρων /οπτικό πεδίο) και της κατανομής τους (μονήρη νεοπλασματικά κύτταρα έναντι ομάδων νεοπλασματικών κυττάρων) μετά την 3η ενδοπερικαρδιακή έγχυση της σισταλίνης και ποιν την αφαίρεση του καθετήρα (Εικ. 1)<sup>8</sup>. Μετά την περικαρδιοκέντηση 38/62 (61,2%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε συστηματική χημειοθεραπεία.

Η μέση επιβίωση των ασθενών ήταν 4,1 μήνες (3-124 εβδομάδες). Στο σύνολο των ασθενών ο θάνατος αποδόθηκε στην εξέλιξη της νόσου και την εμφάνιση επιδεινούμενης μη αναστρέψιμης αναπνευστικής ανεπάρκειας.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης του κακοήθους καρδιακού επιπλωματισμού περιλαμβάνουν την υποξιφοειδική περικαρδιοκέντηση, την διαδερμική περικαρδιοτομή με τη χρήση μπαλονιού και τη διενέργεια πλευροπερικαρδιακού παραθύρου υποξιφοειδικά, με αριστερά πλάγια θωρακοτομή ή μέσω θωρακοσύρησης<sup>9-12</sup>. Είναι σημαντικό, η επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής να γίνεται ανάλογα με την εμπειρία του κάθε κέντρου σε συνάρτηση με τη γενική κατάσταση και την πρόγνωση του ασθενούς.

Η υποξιφοειδική περικαρδιοκέντηση υπό



**Εικ. 1.** Κυτταρολογική εξέταση περικαρδιακού υγρού πριν (A) και μετά(B) την 3η ενδοπερικαρδιακή χορήγηση σισπλατίνης.

ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο είναι αποτελεσματική, ασφαλής χωρίς σημαντική θνητότητα ακόμη και σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς. Σε ασθενείς με MMK του πνεύμονα η υποτροπή αιμοδυναμικά σημαντικής περικαρδιακής συλλογής είναι είναι συχνή (40-70%) και η αποτροπή της αποτελεί θεραπευτική πρόκληση<sup>13,14</sup>.

Θεραπεία εκλογής αποτελεί η ενδοκοιλοτική έγχυση στον περικαρδιακό σάκκο χημειοθεραπευτικών παραγόντων ανάλογα με την χημειοευασθησία του πρωτοπαθούς δύκου ή σκληρυντικών ουσιών<sup>5,14,15</sup>.

Αν και η κλασική σκληροθεραπεία με τοπική έγχυση τετρακυλίνης, δοξυκυλίνης, μινοκυλίνης ή μπλεομυκίνης είναι ασφαλής στην αντιμετώπιση ασθενών με MMK του πνεύμονα η συχνή εμφάνιση συμφυτικής περικαρδίτιδας λόγω δευτεροπαθούς ίνωσης των πετάλων του περικαρδίου, αποτελεί σημαντικό πρόβλημα ιδιαίτερα σε ασθενείς με ικανοποιητικό προσδόκιμο επιβίωσης<sup>16-18</sup>.

Σε ανάλογη μελέτη των Tomkowski και συν.<sup>19</sup> σε ασθενείς με κακοήθη περικαρδιακή συλλογή σε 46 ασθενείς οι 8 (17,4%) επιβίωσαν λιγότερο από 30 ημέρες λόγω προχωρημένης κακοήθειας. Στους υπολοίπους 38 (82,6%) η σισπλατίνη έλεγξε την υ-

ποτροπή σε ποσοστό 92%. Στην μελέτη των Maisch και συν.<sup>20</sup> η ενδοπερικαρδιακή έγχυση σισπλατίνης προφύλαξε από την υποτροπή της νεοπλασματικής συλλογής στο 92,8% των ασθενών. Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και ασυμπτωματικής σκλήρυνσης του περικαρδιακού σάκκου ήταν σε ποσοστά παρόμοια με των άλλων ερευνητών<sup>16-20</sup>. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι το ότι η έγχυση του φαρμάκου δεν προκαλεί πόνο ούτε επηρεάζει την αιματολογική εικόνα, επειδή η συστηματική απορρόφηση της σισπλατίνης από το περικαρδίο είναι ελάχιστη. Εξάλλου, η σκλήρυνση των πετάλων του περικαρδίου που προκαλείται δεν φαίνεται να εξελίσσεται σε συμφυτική περικαρδίτιδα ακόμη και σε αυτούς που επιβιώνουν μαρροχρόνια από την νόσο, ενώ με την ενδοπερικαρδιακή έγχυση αιμιγώς σκληρυντικών ουσιών η απρόβλεπτη σκλήρυντική διεργασία αποτελεί πρόβλημα<sup>21</sup>.

Η παραπολαία λεμφαγγειακή οδός είναι γνωστό ότι συμμετέχει καθοριστικά στην πρώιμη εμφάνιση κακοήθους περικαρδιακής συλλογής στην πορεία του πνευμονικού καρκίνου<sup>6,14,15</sup>. Μετά από ενδοπερικαρδιακή έγχυση σισπλατίνης, επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στην επιχώρια λεμφαγγειακή άλυσο, αποτρέποντας την

επανεμφάνιση της περικαρδιακής συλλογής<sup>21,22</sup>. Στους 25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδοχική κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού, μετά τις ενδοκοιλοτικές εγχύσεις της σισπλατίνης με τη μέθοδο κυτταρολογίας υγρής φάσης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του νεοπλασματικού φορτίου μετά την 3<sup>η</sup> ενδοπερικαρδιακή έγχυση της σισπλατίνης και πριν την αφαίρεση του καθετήρα, αποδεικνύοντας την τοπικά ισχυρή χημειοθεραπευτική δράση της σισπλατίνης στον περικαρδιακό σάκκο παρά τη μέτρια χημειοευαισθησία στο φάρμακο του MMK του πνεύμονα.

Συμπτερασματικά, η ενδοπερικαρδιακή έγχυση σισπλατίνης είναι αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος για τη πρόληψη της υποτροπής αιμοδυναμικά σημαντικής περικαρδιακής συλλογής σε ασθενείς με MMK του πνεύμονα. Από την μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας αποτελεί την πρώτη μελέτη που αποδεικνύει με κυτταρολογική εξέταση την άμεση οξεία αποτελεσματική δράση της σισπλατίνης με σημαντική μείωση του νεοπλασματικού φορτίου του περικαρδιακού υγρού.

## ABSTRACT

**Lafaras Ch, Platogiannis D, Mandala E, Valeri R, Barbetakis N, Ilonidis G, Bischiniotis T. Intrapericardial chemotherapy with cisplatin in patients with non small lung cancer and cardiac tamponade. Hell Iatr 2010; 76: 46-51.**

Metastatic pericardial effusion in patients with pulmonary cancer may lead to potentially fatal cardiac tamponade. After pericardial drainage recurrence of malignant pericardial effusion and subsequently tamponade is extremely frequent (40-70%). Aim of this study was the evaluation of effectiveness and safety of intrapericardial cisplatin administration in non small lung cancer (NSLC) patients with malignant cardiac tamponade. Since 2000, 62 patients (40 males) with NSLC and clinical signs of cardiac tamponade were studied. Patients underwent subxiphoid pericardiocentesis under electrocardiographic, echocardiographic and haemodynamic monitoring. After a cytological examination and confirmation of neoplastic cells' presence, cisplatin (10 mg in 20 ml normal saline) was instilled into the pericardial cavity for three consecutive days. After the second and third dose of intrapericardial cisplatin administration, cytological examination was performed and neoplastic burden was evaluated. Clinical and echocardiographic follow up examinations were made on

a monthly basis. The median volume of the pericardial fluid drained was 1300 ml (range 760 to 1900) and was hemorrhagic in 87.09% of the patients. Five patients experienced acute atrial fibrillation and 2 patients non sustained ventricular tachycardia. Haematologic profile was not affected by intrapericardial cisplatin infusion. Significant neoplastic burden reduction was observed after the third dose of cisplatin instilled into the pericardial cavity. Recurrence of pericardial effusion was observed in 3 patients (4.8%). Median survival was 4.1 months (range 3-124 weeks) and death was attributed to widespread malignancy. Intrapericardial chemotherapy with cisplatin in NSLC patients is safe and effective, representing the method of choice in preventing pericardial fluid recurrence. Cytological examination confirms acute local efficacy of cisplatin.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reyen K, Köckeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. Annals of Oncol 2004, 15: 375-81.
2. Lafaras C, Bischiniotis T. Metastatic heart disease. Forum of Clinical Oncol 2006, 5: 177-82.
3. Tamura A, Matsubara O, Yoshimura N, et al. Cardiac metastasis of lung cancer. A study of metastatic pathways and clinical manifestations. Cancer 1992, 70: 437-42.
4. Campione A, Cacchiarelli M, Ghiribelli C, Caloni V, D'Agata A, Gotti GJ. Which treatment in pericardial effusion? Cardiovasc Surg 2002, 43: 735-9.
5. Maisch B, Seferovi PM, Risti AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary, the task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004, 25: 857-61.
6. Sorensen M, Felip E. Small-cell lung cancer, ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008, 19: ii41-2.
7. Wang PC, Yang KY, Chao JY, Ming Liu J, Perng RP, Yen SH. Prognostic role of pericardial fluid cytology in cardiac tamponade associated with non-small cell lung cancer. Chest 2000, 118: 744-9.
8. Fadda G, Rossi ED, Mulè A, Miraglia A, Vecchio FM, Capelli A. Diagnostic efficacy of immunocytochemistry of Fine Needle Aspiration biopsies processed by Thin-Layer Cytology. Acta Cytol 2006, 50: 129-35.
9. Bomback DA, Charles G, Widmann R, Boachie-Adjei O. Video-assisted thoracoscopic surgery compared with thoracotomy, early and late follow-up of radiographical and functional outcome. Spine J 2007, 7: 399-405.
10. Wang HJ, Hsu KL, Chiang FT, Tseng CD, Tseng YZ, Liau CS. Technical and prognostic outcomes of double-balloon pericardiectomy for large malignancy-related pe-

- ricardial effusions. Chest 2002, 122: 893-9.
11. Pêgo-Fernandes PM, Mariani AW, Fernandes F, Ianni BM, Stolf NG, Jatene FB. The role of videopericardioscopy in evaluating indeterminate pericardial effusions. Heart Surg Forum 2008, 11: 62-5.
  12. Liu HP, Wu YC, Liu YH, et al. Cost-effective approach of video-assisted thoracic surgery, 7 years experience. Chang Gung Med J 2000, 23: 405-12.
  13. Dequanter D, Lothaire Ph, Berghmans T, Sculier JP. Severe pericardial effusion in patients with concurrent malignancy, a retrospective analysis of prognostic factors influencing survival. Ann Surg Oncol 2008, 15: 3268-71.
  14. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer, ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008, 19 (Suppl. 2): 39-40.
  15. Cornily JC, Pennec PY, Castellant P, et al. Cardiac tamponade in medical patients, a 10-year follow-up survey. Cardiology 2008, 111: 197-201.
  16. Liu G, Crump M, Goss PE, Dancey J, Shepherd FA. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. J Clin Oncol 1996, 14: 3141-7.
  17. Maruyama R, Yokoyama H, Seto T, et al. Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer, a multi-institutional phase II trial. J Thorac Oncol 2007, 2: 65-8.
  18. Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, et al. JCOG Lung Cancer Study Group. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). Br J Cancer 2009, 100: 464-9.
  19. Tomkowski WZ, Winiewska J, Szturmowicz M, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. Support Care Cancer 2004, 12: 53-7.
  20. Maisch B, Ristic AD, Pankweit S, Neubauer A, Moll R. Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. Eur Heart J 2002, 23: 1625-31.
  21. Bischiniotis TS, Lafaras CT, Platogiannis DN, Moldovan L, Barbetakis NG, Katselas GP. Intrapericardial administration of cisplatin after pericardial drainage in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. Hell J Cardiol 2005, 46: 324-9.
  22. Lestuzzi C, Lafaras C, Bearz A, et al. Malignant pericardial effusion, sclerotherapy or local chemotherapy? Br J Cancer 2009, 101: 734-5.

**Αλληλογραφία:**

Χ. Λαφάρας  
Καρόλου Ντηλ 12  
546 23 Θεσσαλονίκη

**Corresponding author:**

Ch. Lafaras  
Charles Diehl 12  
546 23 Thessalonikli  
Greece

## Η αύξηση των δεικτών του οξειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ελάττωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας σε παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό μεταβολικό σύνδρομο\*

I.M. Καραμούζης<sup>1</sup>, X. Κανακά-Gantenbein<sup>1</sup>, Π. Περβανίδου<sup>1</sup>,  
Α.Α. Μαγιάκου<sup>1</sup>, Σ. Ηλιάδης<sup>2</sup>, I. Παπασωτηρίου<sup>3</sup>, M. Καραμούζης<sup>2</sup>,  
Γ.Π. Χρούσος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ιατρείο Παιδικής Παχυσαρκίας-Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού, Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

<sup>2</sup> Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

<sup>3</sup> Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

**Περιληφθη.** Το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) είναι, ως γνωστό, η συνύπαρξη πολλαπλών αλληλοσχετιζόμενων κλινικών και μεταβολικών διαταραχών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η δυσλιπιδαιμία (με υψηλά επίπεδα τριγλυκερίδων και μειωμένη HDL χοληστερόλη), η αρτηριακή υπέρταση, η διαταραχμένη ανοχή γλυκόζης και η κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Οι ασθενείς με ΜΣ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης Σαικχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και Καρδιαγγειακής Νόσου (KN). Κάθε ένας από τους παραπάνω παράγοντες έχει μια ανεξάρτητη επιδραση, η συνύπαρξη τους όμως αυξάνει την εκδήλωση ΣΔ και KN. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΜΣ διαδραματίζει η παχυσαρκία, η οποία τις τελευταίες δεκαετίες έχει εξελιχθεί σε παγκόσμια επιδημία, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας. Πέραν αυτών, είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία είναι ένας πολύ σπουδαίος παράγοντας για την αύξηση του οξειδωτικού stress και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Οι δύο τελευταίες κατα-

στάσεις συνυπάρχουν και αλληλοσυσχετίζονται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι πνευμονικές παθήσεις, οι νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα κ.ά. Η συνύπαρξη όμως του ΜΣ, του οξειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε παχύσαρκα άτομα, αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο KN, την νοσηρότητα και τη θνητότητα αυτών. Έχοντας υπόψη τα παραπάνω θελήσαμε να εκτιμήσουμε τις μεταβολές των σπουδαιότερων βιοχημικών δεικτών του οξειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων 15-F<sub>2t</sub>-Ισοπροστάνιο (15-F<sub>2t</sub>-IsoP), θρομβοξάνιο B2 (TXB<sub>2</sub>) καθώς και της αντιοξειδωτικής ικανότητας (Βιταμίνη E) σε παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό Μεταβολικό Σύνδρομο. Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 96 παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό μεταβολικό σύνδρομο όπως ορίστηκε με βάση τα κριτήρια του IDF. Παράλληλα εξετάσθηκαν

\* Εργασία η οποία βραβεύθηκε στο 25<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο 18-20/3/2010 (Βραβείο Ιδρύματος Χ.Κ. Κεραμέως).

21 υγιή, φυσιολογικού βάρους προεφηβικά κορίτσια ηλικίας  $8,79 \pm 1,59$  χρόνων (mean $\pm$ SD) (Φ-ΠΡΕΦ) και 23 υγιή φυσιολογικού βάρους εφηβικά κορίτσια, ηλικίας  $11,89 \pm 1,18$  χρόνων (Φ-ΕΦ). Τα παχύσαρκα κορίτσια διαιρέθηκαν σε 4 ομάδες. Στην 1η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 31 παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής ηλικίας, με μερικό μεταβολικό σύνδρομο, ηλικίας  $8,81 \pm 1,58$  χρόνων (ΠΡ-ΜΜΣ). Στη 2η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 37 παχύσαρκα κορίτσια εφηβικής ηλικίας με μερικό μεταβολικό σύνδρομο ηλικίας  $11,55 \pm 1,56$  χρόνων (ΕΦ-ΜΜΣ). Στην 3η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 10 παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής ηλικίας με πλήρες μεταβολικό σύνδρομο ηλικίας  $9,02 \pm 1,24$  χρόνων (ΠΡ-ΜΣ) και στην 4η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 18 κορίτσια εφηβικής ηλικίας με πλήρη μεταβολικό σύνδρομο  $11,98 \pm 1,82$  χρόνων (ΕΦ-ΜΣ). Στα παραπάνω άτομα ελέγχθηκαν τα επίπεδα στο πλάσμα της χοληστερόλης, των τριγλυκερίδων, της HDL, της LDL, της γλυκόζης, της ίνσουλί-

νης, του ουρικού οξέος, καθώς επίσης και τα επίπεδα στο πλάσμα του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP, του TXB<sub>2</sub>, και της βιταμίνης E. Επίσης, αξιολογήθηκαν οι μεταβολές του Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) και της αρτηριακής πίεσης. Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων μας προέκυψε ότι υπάρχει σταδιακή αύξηση του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP και του TXB<sub>2</sub>, καθώς και σταδιακή μείωση της βιταμίνης E στα παχύσαρκα κορίτσια καθόσον βαίνουν από την προεφηβική ηλικία στην εφηβική, καθώς και από το μερικό μεταβολικό σύνδρομο προς το πλήρες, παίρνοντας τις ακραίες τιμές τους στα παχύσαρκα κορίτσια εφηβικής ηλικίας με πλήρες μεταβολικό σύνδρομο. Συμπεραίνεται ότι η αποφυγή του οξειδωτικού stress και της ελαττωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας με κατάλληλη δίαιτα και με πρόσληψη φυτικών ελαίων πλούσιων σε βιταμίνη E ή με πρόσληψη εξωγενών βιταμίνης E σε παχύσαρκα παιδιά πιθανόν θα βοηθούσε στην πρόληψη απώτερων επιπλοκών. *Ελλην Iatpr 2010, 76: 52 - 60.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) στους ενήλικες, όπως είναι γνωστό, είναι η συνύπαρξη πολλαπλών αλληλοσχετιζόμενων ακινικών και μεταβολικών διαταραχών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η δυσλιπιδαιμία (με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και μειωμένη HDL χοληστερόλη), η αρτηριακή υπέρταση, η διαταραχμένη ανοχή γλυκόζης και η κεντρικού τύπου παχυσαρκία<sup>1</sup>.

Οι ασθενείς με ΜΣ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και Καρδιαγγειακής Νόσου (ΚΝ). Κάθε ένας από τους παραπάνω παράγοντες έχει μια ανεξάρτητη επίδραση, η συνύπαρξη των οποίων αυξάνει την εκδήλωση ΣΔ και ΚΝ<sup>2-6</sup>.

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΜΣ διαδραματίζει η παχυσαρκία, η οποία τις τελευταίες δεκαετίες έχει εξελιχθεί σε παγκόσμια επιδημία, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας<sup>7-9</sup>. Πέραν αυτών, είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία είναι ένας πολύ σπουδαίος παράγοντας για την αύξηση του οξειδωτικού stress και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων<sup>10-17</sup>. Οι δύο τελευταίες καταστάσεις συνυπάρχουν και αλληλοσυσχετίζονται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η χρόνια νεφρική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι πνευμονικές παθήσεις, οι νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα κ.ά. Η συνύπαρξη όμως του ΜΣ, του οδειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, καθώς και η ελάττωση της αντιοξειδωτικής

ικανότητας, σε παχύσαρκα άτομα, αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο Κ.Ν., την νοσηρότητα και τη θνητότητα αυτών<sup>18,19</sup>.

Ένας πολύ καλός βιοχημικός δείκτης για τον έλεγχο του αυξημένου οξειδωτικού stress ασθενών με διάφορες παθολογικές καταστάσεις είναι η μετρητήση των επιπέδων στο πλάσμα του 15-F<sub>2t</sub>-Isoπροστανίου (15-F<sub>2t</sub>-IsoP) και για τον έλεγχο της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων το θρομβοϊξάνιο B<sub>2</sub> (σταθερός μεταβολής του θρομβοϊξανίου A<sub>2</sub>) και για τον έλεγχο της αντιοξειδωτικής ικανότητας τα επίπεδα της Βιταμίνης E στον ορό αίματος<sup>20-29</sup>.

Το 15-F<sub>2t</sub>-Isoπροστάνιο είναι το σπουδαιότερο από τα F<sub>2</sub>-ισοπροστάνια (64 ισομερή), το οποίο ανήκει στην τάξη III αυτών. Η βιοσύνθεση του είναι μη ενζυμική και γίνεται με τη δράση των ελεύθερων ριζών (κυρίως οξυγόνου και αζώτου) πάνω στο αραχιδονικό οξύ, των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών των ιστών και οργάνων του ανθρώπινου σώματος και των λιποπρωτεΐνών του πλάσματος (λιπιδική υπεροξείδωση). Πρόσφατες ζημιές έρευνες υποστηρίζουν ότι το 15-F<sub>2t</sub>-IsoP παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες και από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με τη δράση της κυκλοοξγονάσης (COX-I), ταυτόχρονα με τη βιοσύνθεση του θρομβοϊξανίου A<sub>2</sub>, καθώς επίσης και από τα μονοκύτταρα του ανθρώπου είτε με ενζυμική είτε με μη ενζυμική δράση<sup>30-34</sup>.

Το 15-F<sub>2t</sub>-IsoP ασκεί ισχυρή αγγειοσυστατική δράση στα άργανα στόχους αυτού, όπως είναι ο εγκέφαλος, ο αιμοφιβληστροειδής και το τμήμα του αιορτικού δακτυλίου καθώς και οι νεφροί. Στους νε-

φρούς η αγγειοσυσταλτική δράση στις νεφρικές αρτηρίες μπορεί να προκαλέσει μείωση της αιματικής νεφρικής ροής σε ένα μεγάλο ποσοστό της τάξεως του 40-50% και στον εγκέφαλο η ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής μπορεί να φθάσει το 30-35%. Επίσης, το 15-F<sub>2t</sub>-IsoP προκαλεί προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων συνεργικά με το θρομβοξάνιο A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)<sup>34-36</sup>. Πέραν αυτών το 15-F<sub>2t</sub>-IsoP δρα και σαν ένας φυσιοπαθολογικός μεσολαβητής σε διάφορες καταστάσεις και είναι ικανό να μεταβάλλει την ακεραιότητα και την ρευστότητα των κυτταρικών μεμβρανών με αποτέλεσμα την αλλοίωση της φυσιολογικής δομής αυτών<sup>37</sup>.

Η μέτρηση των επιπέδων του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP στο πλάσμα θεωρείται ο πλέον αξιότιστος βιοχημικός δείκτης σε παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από έντονη λιπιδική υπεροξείδωση και αυξημένο οξειδωτικό stress, εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών (κυρίως οξυγόνου και αζώτου)<sup>38</sup>.

Το θρομβοξάνιο A<sub>2</sub> είναι μια τοπική ορμόνη που ανήκει στα εικοσανοειδή. Είναι μεταβολικό παράγωγο του αραχιδονικού οξέος, το οποίο προέρχεται από αυτό με την ενζυμική δράση της κυκλοοξυγονάσης και της συνθάσης του TXA<sub>2</sub>. Οι κύριες πηγές παραγωγής του TXA<sub>2</sub> είναι τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, τα εωσινόφιλα και τα μεσαγγειακά κύτταρα των νεφρικών σπειραμάτων. Το TXA<sub>2</sub> είναι ένα ασταθές αλλά πολύ ενεργό βιομόριο, με ημιπερίοδο ζωής 30'' και ταχύτατα υδρολύνεται στο TXB<sub>2</sub>, ένα σταθερό αλλά φυσιολογικό ανενεργό βιομόριο. Λόγω της σταθερότητας του TXB<sub>2</sub>, η μέτρηση αυτού χρησιμοποιείται σαν ένας πολύ καλός δείκτης της παραγωγής του θρομβοξάνιου A<sub>2</sub><sup>39-41</sup>.

Το TXA<sub>2</sub> προάγει την απελευθέρωση, την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων καθώς επίσης και τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η αθηρωμάτωση, το TXA<sub>2</sub> προάγει περαιτέρω την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο των αγγείων, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας<sup>42-45</sup>.

Η Βιταμίνη E είναι μια αντιοξειδωτική ουσία η οποία προστατεύει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των κυτταρικών μεμβρανών από την υπεροξείδωση αυτών και σε αντίθεση με το θρομβοξάνιο A<sub>2</sub> και το ισοπροστάνιο, αναστέλλει τη συγκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Οι ευεργετικές αυτές δράσεις οφείλονται στην αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα την αναστολή των επιβλαβών αλλαγών τύπου καταρράκτου στα αγγεία λόγω του οξειδωτικού stress<sup>28,29, 46-48</sup>.

Τα επίπεδα των παραπάνω τοιών βιομορίων στο αίμα του ανθρώπου επηρεάζονται και από περιβαλλοντολογικούς και διαιτητικούς παράγοντες και ως εκ τούτου αποκτά μεγαλύτερη σημασία η εκτίμηση αυτών σε Ελληνικό πληθυσμό<sup>49-53</sup>.

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω θελήσαμε να εκτιμήσουμε τις μεταβολές των σπουδαιότερων βιοχημικών δεικτών του οξειδωτικού stress (15-F<sub>2t</sub>-IsoP) και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (TXB<sub>2</sub>), καθώς και της αντιοξειδωτικής ικανότητας (Βιταμίνη E) σε παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό Μεταβολικό Σύνδρομο.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 96 παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό μεταβολικό σύνδρομο. Παράλληλα εξετάσθηκαν 21 υγιή, φυσιολογικού βάρους προεφηβικά κορίτσια ηλικίας  $8,79 \pm 1,59$  χρόνων ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) (Φ-ΠΡΕΦ) και 23 υγιή φυσιολογικού βάρους εφηβικά κορίτσια, ηλικίας  $11,89 \pm 1,18$  χρόνων (Φ-ΕΦ). Τα παχύσαρκα κορίτσια διαιρέθηκαν σε 4 ομάδες. Στην 1η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 31 παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής ηλικίας, με μερικό μεταβολικό σύνδρομο, ηλικίας  $8,81 \pm 1,58$  χρόνων (ΠΡ-ΜΜΣ). Στην 2η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 37 παχύσαρκα κορίτσια εφηβικής ηλικίας με μερικό μεταβολικό σύνδρομο ηλικίας  $11,55 \pm 1,56$  χρόνων (ΕΦ-ΜΜΣ). Στην 3η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 10 παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής ηλικίας με πλήρες μεταβολικό σύνδρομο ηλικίας  $9,02 \pm 1,24$  χρόνων (ΠΡ-ΜΣ) και στην 4η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 18 κορίτσια εφηβικής ηλικίας με πλήρη μεταβολικό σύνδρομο  $11,98 \pm 1,82$  χρόνων (ΕΦ-ΜΣ). Τα παραπάνω παχύσαρκα κορίτσια ορίσθηκαν ότι είχαν πλήρες μεταβολικό σύνδρομο εάν είχαν τουλάχιστον τρία από τα ακόλουθα κριτήρια: α) παχυσαρκία, με βάση τα κριτήρια του International Obesity Task Force (IOTF)<sup>54</sup>, β) Αρτηριακή πίεση (συστολική ή διαστολική) πάνω από την 97η εκατοσταία θέση, γ) τριγλυκερίδια νηστείας πάνω από 150 mg/dl, δ) HDL νηστείας λιγότερο από 40 mg/dl για κορίτσια μη εφηβικής ηλικίας και λιγότερο από 50 mg/dl για κορίτσια εφηβικής ηλικίας ε) γλυκοζη η νηστείας  $>100$  mg/dl. Ο ορισμός του ΜΣ δόθηκε με βάση τα κριτήρια του International Diabetes Federation (IDF)<sup>55</sup> με εξαίρεση ότι στη μελέτη μας, ορίστηκε ως κριτήριο η παχυσαρκία, που εκφράστηκε με το Δ.Μ.Σ., και όχι η εκατοσταία θέση της περιφέρεια μέσης, που δεν είναι διάθεσμη για τον Ελληνικό πληθυσμό. Ως μερικό ΜΣ ορίσθηκαν εάν εμφάνιζαν δύο από τα αναφερόμενα κριτήρια.

Στα παραπάνω άτομα έλεγχθηκαν τα επίπεδα στο πλάσμα της χοληστερολής, των τριγλυκεριδίων, της HDL, της LDL, της γλυκόζης, της ινσουλίνης, του ουρικού οξέος, του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP και του TXB<sub>2</sub>, καθώς και τα επίπεδα στον ορό αιματος της Βιταμίνης E. Επίσης υπολογίσθηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) και μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση.

## (a) Προσδιορισμός των επιπέδων στο πλάσμα του ελεύθερου 15-F<sub>2t</sub>-IsoP

Ο προσδιορισμός του 15-F<sub>2t</sub>-Isoπροστανίου στο πλάσμα έγινε με ενζυμοανοσολογική μέθοδο EIA με αντιδρα-

στήρια της Εταιρείας Caymann, μετά από χρωματογραφικό καθαρισμό των δειγμάτων με χρωματογραφικές στήλες C-18SPE. Τα ειδικά χαρακτηριστικά της μεθόδου περιγράφονται σε παλαιότερες μας εργασίες<sup>56,57</sup>.

### (β) Προσδιορισμός των επιπέδων στο πλάσμα του θρομβοζανίου B2

Ο προσδιορισμός του TXB<sub>2</sub> στο πλάσμα έγινε με ενζυμανοσοδιογική μέθοδο (EIA) χρησιμοποιώντας αντιδραστήρια της εταιρείας R & D Systems. Τα ειδικά χαρακτηριστικά της μεθόδου περιγράφονται σε παλαιότερη μας εργασία<sup>58,59</sup>.

### (γ) Προσδιορισμός των επιπέδων στον ορό αίματος της Βιταμίνης E (α-τοκοφερόλης)

Ο προσδιορισμός της Βιταμίνης E (α-τοκοφερόλης) έγινε με χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC).

Λεπτομέρειες της μεθόδου περιγράφονται σε παλαιότερη μας εργασία<sup>50</sup>.

### Στατιστική αξιολόγηση

Η στατιστική αξιολόγηση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS. Οι συγχρίσεις έγιναν με τη μέθοδο Mann Whitney και οι συσχετίσεις με τη μέθοδο Pearson για πάνω από 30 δείγματα και με τη μέθοδο Spearman για κάτω από 30 δείγματα.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα μας παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες 1, 2 καθώς και στις εικόνες 1-3.

Αξιοσημείωτο είναι ότι στις ομάδες παχύσαρκων κοριτσιών προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με μερικό μεταβολικό σύνδρομο καθώς και των κοριτσιών προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με-

ταξύ των τιμών του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP και του Δ.Μ.Σ. υπήρχαν θετικές συσχετίσεις στατιστικά σημαντικές ( $r=0,509$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,674$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,697$ ,  $p<0,05$  και  $r=0,887$ ,  $p<0,01$  αντίστοιχα). Το ίδιο βρέθηκε μεταξύ των τιμών του TXB<sub>2</sub> και του Δ.Μ.Σ. ( $r=0,514$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,708$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,720$ ,  $p<0,05$  και  $r=0,887$ ,  $p<0,01$  αντίστοιχα). Επίσης, μεταξύ των τιμών του F<sub>2t</sub>-IsoP και του TXB<sub>2</sub> βρέθηκε θετικές συσχετίσεις στατιστικά σημαντικές στις ομάδες κοριτσιών με μερικό μεταβολικό σύνδρομο προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας και στις ομάδες κοριτσιών προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες μεταβολικό σύνδρομο ( $r=0,992$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,996$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,952$ ,  $p<0,01$  και  $r=0,980$ ,  $p<0,01$  αντίστοιχα). Τέλος, μεταξύ των τιμών του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP και της διαστολικής πίεσης στην ομάδα παχύσαρκων κοριτσιών εφηβικής ηλικίας υπήρχε θετική συσχέτιση στατιστικά σημαντική ( $r=0,352$ ,  $p<0,05$ ), το ίδιο βρέθηκε και μεταξύ της τιμής του TXB<sub>2</sub> και της διαστολικής πίεσης στην ίδια ομάδα κοριτσιών ( $r=0,356$ ,  $p<0,05$ ). Η ίδια συσχέτιση βρέθηκε και στην ομάδα παχύσαρκων κοριτσιών προεφηβικής ηλικίας.

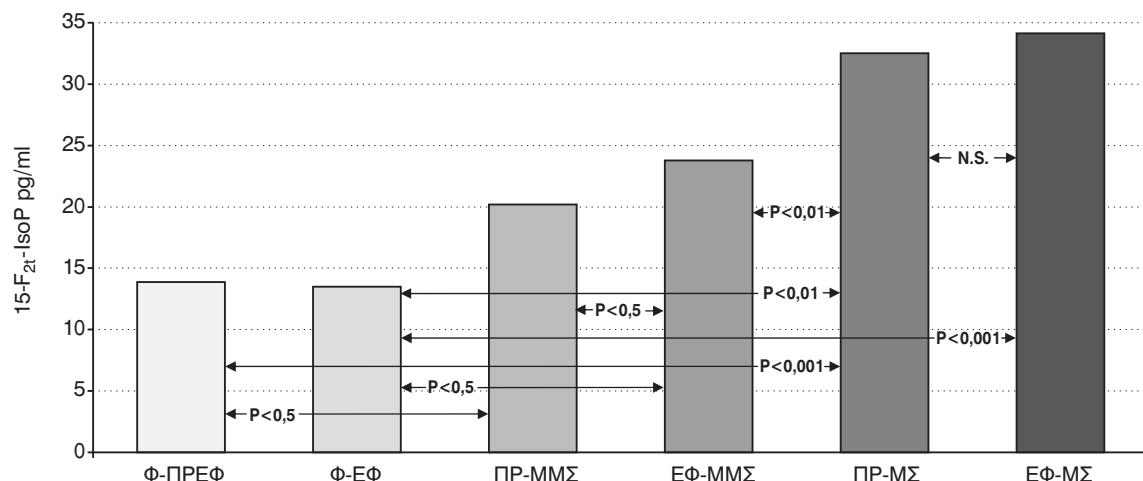
Όσον αφορά την Βιταμίνη E αξιοσημείωτο είναι ότι στο σύνολο των παχύσαρκων κοριτσιών (Προ-εφηβείας και εφηβείας) με ΜΜΣ μεταξύ των τιμών της Βιταμίνης E και του Δ.Μ.Σ. βρέθηκε αρνητική συσχέτιση στατιστικά σημαντική ( $r=-0,321$ ,  $p<0,05$ ). Επίσης, στο σύνολο των παχύσαρκων κοριτσιών εφηβικής ηλικίας με ΜΜΣ + ΜΣ βρέθηκε η ίδια συσχέτιση ( $r=-0,421$ ,  $p<0,05$ ). Τέλος, στα παχύσαρκα κορίτσια εφηβικής ηλικίας με πλήρες ΜΣ με-

**Πίνακας 1.** Μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις των επιπέδων στο πλάσμα του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP και TXB<sub>2</sub> καθώς και των επιπέδων της Βιταμίνης E στον ορό του αίματος, στα φυσιολογικά άτομα των ομάδων Φ-ΠΡΕΦ και ΦΕΦ και στις 4 ομάδες παχύσαρκων κοριτσιών ΠΡ-ΜΜΣ, ΕΦ-ΜΜΣ, ΠΡ-ΜΣ και ΕΦ-ΜΣ

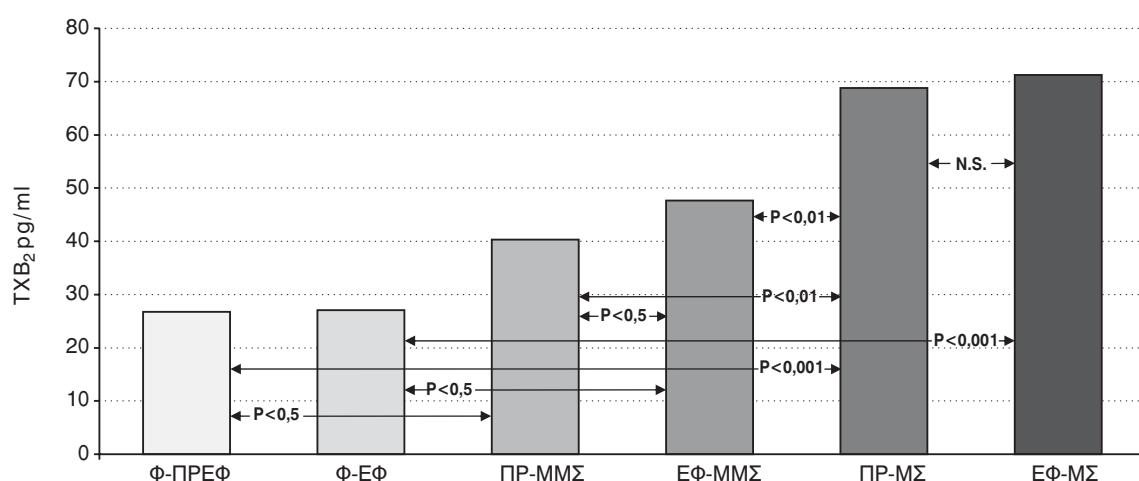
Ομάδα	Αριθμός	15-F <sub>2t</sub> -IsoP pg/ml	TXB <sub>2</sub> pg/ml	Βιταμίνη E M mol/l	Δ.Μ.Σ. kg/m <sup>2</sup>
Φ-ΠΡΕΦ	21	13,89±2,68	26,78±5,49	30,53±1,88	17,87±3,49
Φ- ΕΦ	23	13,58±2,74	27,05±5,34	31,04±1,28	20,41±4,17
ΠΡ-ΜΜΣ	31	20,19±5,03	40,31±10,70	26,30±1,42	27,64±3,95
ΕΦ-ΜΜΣ	37	23,77±5,48	47,68±10,72	19,23±1,88	31,09±5,50
ΠΡ-ΜΣ	10	32,50±4,19	68,83±12,58	12,24±1,65	27,13±4,19
ΕΦ-ΜΣ	18	34,12±9,10	71,26±14,33	11,47±2,50	34,46±6,51
1) ΠΡ-ΜΜΣ	VS	Φ-ΠΡΕΦ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP $p<0,05$	TXB <sub>2</sub> $p<0,05$	και Βιταμίνη E $p<0,05$
2) ΕΦ-ΜΜΣ	VS	Φ-ΕΦ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP $p<0,05$	TXB <sub>2</sub> $p<0,05$	και Βιταμίνη E $p<0,05$
3) ΠΡ-ΜΣ	VS	Φ-ΠΡΕΦ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP $p<0,001$	TXB <sub>2</sub> $p<0,001$	και Βιταμίνη E $p<0,001$
4) ΕΦ-ΜΣ	VS	Φ-ΕΦ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP $p<0,001$	TXB <sub>2</sub> $p<0,001$	και Βιταμίνη E $p<0,001$
5) ΕΦ-ΜΜΣ	VS	ΠΡ -ΜΜΣ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP $p<0,05$	TXB <sub>2</sub> $p<0,05$	και Βιταμίνη E $p<0,05$
6) ΠΡ-ΜΣ	VS	ΠΡ-ΜΜΣ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP $p<0,01$	TXB <sub>2</sub> $p<0,01$	και Βιταμίνη E $p<0,01$
7) ΠΡ-ΜΣ	VS	ΕΦ-ΜΜΣ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP $p<0,01$	TXB <sub>2</sub> $p<0,01$	και Βιταμίνη E $p<0,01$
8) ΕΦ-ΜΣ	VS	ΠΡ-ΜΣ	15-F <sub>2t</sub> -IsoP N.S.	TXB <sub>2</sub> N.S.	και Βιταμίνη E N.S.

**Πίνακας 2.** Μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις των επιπέδων στο πλάσμα της ινσουλίνης, της χοληστερόλης, της HDL, της LDL, των τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης και του ουρικού οξέος στα παχύσαρκα κορίτσια των ομάδων ΠΡ-ΜΜΣ, ΕΦ-ΜΜΣ, ΠΡ-ΜΣ και ΕΦ-ΜΣ.

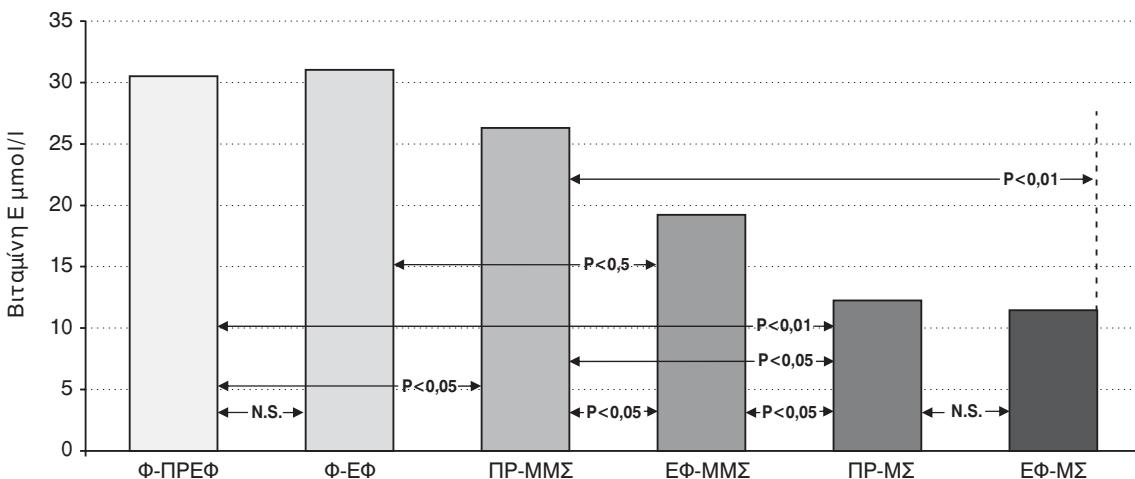
Ομάδα	No	Ινσουλίνη μμ/ml	Χοληστερίνη mg/%	HDL mg%	LDL mg%	Τριγλυκερίδια mg%	Γλυκόζη mg%	Ουρικό οξύ mg%
Φ-ΠΡΕΦ	21	13,75±5,58	154,80±24,50	55,10±12,75	95,12 ± 13,73	61,10±31,50	78,30±8,32	4,25±1,37
Φ-ΕΦ	23	13,71±5,60	159,40±24,49	54,92±12,80	94,90±13,82	60,89±31,56	78,10±8,41	4,23±1,38
ΠΡ-ΜΜΣ	31	14,58±9,72	161,22±21,67	41,36±7,14	103,13±17,30	80,13 ± 29,75	82,35 ± 9,75	4,65 ± 1,36
ΕΦ-ΜΜΣ	37	16,20±7,78	149,60±26,71	42,14±8,52	91,29±19,33	73,08±50,58	82,53 ± 7,77	5,15 ± 1,10
ΠΡ-ΜΣ	10	18,12±12,68	172,21 ± 25,20	40,29 ± 5,66	109,74±20,56	113,46 ± 53,34	82,00 ± 7,46	4,69 ± 1,05
ΕΦ-ΜΣ	18	27,53±19,60	156,54 ± 31,95	36,06 ± 2,65	99,43 ± 29,57	106,53 ± 44,90	86,28 ± 44,90	5,61 ± 1,49



**Εικ. 1.** Γραφική παράσταση και στατιστική αξιολόγηση των μεταβολών των επιπέδων του 15-F2t-IsoP στο πλάσμα των φυσιολογικών κοριτσιών των ομάδων Φ-ΠΡΕΦ και Φ-ΕΦ και των παχύσαρκων κοριτσιών των ομάδων ΠΡ-ΜΜΣ, ΕΦ-ΜΜΣ, ΠΡ-ΜΣ και ΕΦ-ΜΣ.



**Εικ. 2.** Γραφική παράσταση των μεταβολών των επιπέδων του TXB2 στο πλάσμα των φυσιολογικών κοριτσιών των ομάδων Φ-ΠΡΕΦ και Φ-ΕΦ και των παχύσαρκων κοριτσιών των ομάδων ΠΡ-ΜΜΣ, ΕΦ-ΜΜΣ, ΠΡ-ΜΣ και ΕΦ-ΜΣ.



**Εικ. 3. Γραφική παράσταση και στατιστική αξιολόγηση των μεταβολών των επιπέδων της Βιταμίνης E στον ορό των φυσιολογικών κοριτσιών των ομάδων Φ-ΠΡΕΦ και Φ-ΕΦ και των παχύσαρκων κοριτσιών των ομάδων ΠΡ-ΜΜΣ, ΕΦ-ΜΜΣ, ΠΡ-ΜΣ και ΕΦ-ΜΣ.**

ταξύ των τιμών του Δ.Μ.Σ. και των τιμών του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP και της βιταμίνης Ε βρέθηκε πολυπαραγοντική συσχέτιση στατιστικά σημαντική του τύπου:

$$\Delta M\Sigma = 8,674 + 0,684 \cdot (15-F_{2t}\text{-IsoP}) + 0,328 \cdot \text{Βιταμίνη E} \\ (p<0,01) \quad (p=0,042)$$

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 1 και τα σχήματα 1, 2 και 3 υπάρχει μια σταδιακή αύξηση του  $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$  και του  $\text{TXB}_2$  καθώς και σταδιακή μείωση της βιταμίνης E, στα παχύσαρκα κορίτσια καθόσον βαίνουν από την προεφηβική ηλικία στην εφηβική, καθώς και από το μερικό μεταβολικό σύνδρομο προς το πλήρες, παίρνοντας τις μέγιστες τιμές του  $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$  και  $\text{TXB}_2$  καθώς και τις ελάχιστες τιμές της Βιταμίνης E στα παχύσαρκα κορίτσια με πλήρες μεταβολικό σύνδρομο. Πέραν αυτών η αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα του  $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$  και του  $\text{TXB}_2$  και η ελάττωση των επιπέδων της Βιταμίνης E ήταν παράλληλες με την αύξηση του Δ.Μ.Σ. στα παχύσαρκα κορίτσια όπως προκύπτει από τη θετική συσχέτιση που είχαν τα προαναφερόθεντα βιομόρια με τον Δ.Μ.Σ. στα παχύσαρκα κορίτσια. Δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα του ισοπροστανίου και του θρομβοβολεντίου αποτελούν δείκτες αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με διάφορες παθολογικές καταστάσεις<sup>10-19,50,57-59</sup>, σε συνδυασμό με την σταδιακή αύξηση αυτών από το μερικό προς το πλήρες μεταβολικό σύνδρομο, σημαίνει ότι ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας των παχύσαρκων κοριτσιών βαίνει αυξανόμενος όταν μεταβαίνουν από

το μερικό προς το πλήρες μεταβολικό σύνδρομο και συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα των παραπάνω βιομορίων. Τα παραπάνω ενισχύονται και από το γεγονός ότι μεταξύ των τιμών του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP και του TXB<sub>2</sub> και της διαστολικής πίεσης ή του Δ.Μ.Σ. υπήρχε θετική συσχέτιση στατιστικά σημαντική, καθώς και από το γεγονός ότι παράλληλα με την αύξηση του οξειδωτικού stress (αύξηση του 15-F<sub>2t</sub>-IsoP) παρατηρούνταν και ελάττωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας (μείωση της Βιταμίνης E) στα παχύσαρκα κορίτσια.

Η αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα σε παχύσαρκα παιδιά προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας είναι σύμφωνα με τα ευρήματα άλλων ερευνητών σε πρόσφατες δημοσιεύσεις τους<sup>10-14</sup>. Όσον αφορά την αύξηση του θρομβοξανίου  $B_2$  στα παχύσαρκα κορίτσια που βρήκαμε σ' αυτή τη μελέτη δεν υπάρχουν ανάλογες δημοσιεύσεις, σε ότι αφορά όμως τους ενήλικες παχύσαρκους, τα ευρήματά είναι ανάλογα με τα δικά μας<sup>15-17</sup>.

Από την άλλη μεριά η ελάττωση των επιπέδων της Βιταμίνης Ε που βρήκαμε στα παχύσαρκα κορίτσια είναι σύμφωνα με άλλους ερευνητές που βρήκαν ελαττώμενα επίπεδα αυτής, σε παχύσαρκα παιδιά<sup>29,60-62</sup> και διαφέρουν από άλλους, οι οποίοι δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης Ε και του βαθμού της παχυσαρκίας<sup>28,63</sup>. Η διαφορά μας από τους δεύτερους πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι τα παιδιά της δικιάς μας μελέτης είχαν διαφορετικές διαιτητικές συνήθειες και ελλιπή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και φυτικών ελαίων, και διαιτολόγιο που δεν υπαγότανε στους κανόνες της μεσογειακής δίαιτας.

Όπως προαναφέρθηκε οι αυξημένοι δείκτες του οξειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με διάφορες παθολογίες καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου<sup>18,19</sup>. Η συνύπαρξη όμως αυξημένων των παραπάνω δεικτών σε παιδιά με μεταβολικό σύνδρομο, αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου<sup>10-19</sup>. Η επιπλέον συνύπαρξη και ελαττωμένων δεικτών της αντιοξειδωτικής ικανότητας σε παχύσαρκα παιδιά με μερικό ή πλήρες μεταβολικό σύνδρομο αυξάνουν περαιτέρω το οξειδωτικό stress και μπορεί να συμβάλλει ακόμη περισσότερο στη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεών μας προέκυψε ότι:

α) Τα παχύσαρκα κορίτσια με μερικό ή πλήρες μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένους τους δείκτες οξειδωτικού stress ( $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ ) και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ( $\text{TXB}_2$ ) και ελαττωμένο το δείκτη αντιοξειδωτικής ικανότητας (Βιταμίνη E).

β) Οι δείκτες του οξειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι πιο αυξημένοι στα παχύσαρκα κορίτσια με πλήρες μεταβολικό σύνδρομο, ενώ ο δείκτης της αντιοξειδωτικής ικανότητας είναι πιο ελαττωμένος.

γ) Η συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου με αυξημένο οξειδωτικό stress, αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ελαττωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα αποτελεί επιπλέον παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

δ) Η αποφυγή του αυξημένου οξειδωτικού stress και της ελαττωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας με κατάλληλη δίαιτα και με πρόσληψη φυτικών ελαίων πλουσίων σε Βιταμίνη E ή εξωγενώς πρόσληψη Βιταμίνης E σε παχύσαρκα παιδιά πιθανόν θα βοηθούσε στην πρόληψη μελλοντικών επιπλοκών.

### ABSTRACT

**Karamouzis I, Kanaka-Gantenbein Ch, Pervanidou PI, Magiakou AA, Iliadis S, Papasotiriou I, Karamouzis M, Chrousos GP.** Enhanced oxidative stress, platelet activation and reduced antioxidant capacity between obese adolescent and prepubertal girls with full or partial metabolic syndrome. *Hell Iatr* 2010; 76: 52-60.

In adults, obesity is a main factor implicated in

increased oxidative stress (OS), platelet activation (PA), and antioxidant capacity (AC), all of them predisposing for cardiovascular disease leading to increased morbidity and mortality. Furthermore, the metabolic syndrome (MetS), which is an important cardiovascular risk factor in adults, is also highly prevalent among obese adolescents. However, scarce data on the presence of OS, platelet accumulation and AC among obese adolescents and children with full or partial MetS exist. To evaluate OS and AC in obese adolescent and prepubertal girls with full or partial MetS. 96 obese adolescent and prepubertal girls and 23 normal-weight adolescent ( $11.89 \pm 1.17$  mean  $\pm$  SD years) (A-NW) were studied. Obese girls were subdivided four groups, the first one comprising 31 obese prepubertal girls ( $8.81 \pm 1.58$ ) and partial MetS (group PR-PMetS) the second group included 37 obese adolescents ( $11.55 \pm 1.56$ ) and partial MetS (AD-MetS), the third group comprising 10 obese prepubertal girls ( $9.02 \pm 1.24$ ) and full MetS (PR-MetS), while the fourth one included 18 obese adolescents ( $11.98 \pm 1.82$ ) and full MetS (AD-MetS). IDF adopted criteria were used for the definition of full and partial MetS. The OS was evaluated by measuring plasma levels of  $15\text{-F}_{2t}\text{-Isoprostane}$  ( $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$ ), the most reliable biochemical index of the OS while PA by measuring plasma levels of  $\text{TXB}_2$ , the biologically inactive metabolite of  $\text{TXA}_2$ , using a reliable enzyme - immunoassay method and AC by measuring serum levels of Vitamin E (a-tocoferole) by HPLC. From our measurements it is shown that there is a gradually enhanced of  $15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}$  and  $\text{TXB}_2$  and gradually reduced of vitamin E in the obesity girls from adolescent to prepubertal girls and from the partial metabolic syndrome to full metabolic syndrome. In order to avoid the enhanced oxidative stress and reduced antioxidant capacity from obese girls with partial or full metabolic syndrome, they must to intake mediterranean diet, vegetable oils or supplement of vitamin E.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 24: 683-9.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.

4. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003, 108: 414-9.
5. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all- cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004, 110: 1251-7.
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001, 24: 683-9.
7. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organ Tech Rep Ser 2000, 894: 1-253.
8. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Revue* 2004, 5 (Suppl. 1): S4-104.
9. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006, 1: 11-25.
10. Giannini C, de Glorgis T, Scarinci A, et al. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2009, 161: 73-80.
11. Cosimo Giannini, Tomaso de Giorgis, Antonino Sciricci, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2008, 197: 448-56.
12. Kaufmann CL, Kaiser DR, Steinberger J, et al. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. *Obesity* 2007, 15: 1164-71.
13. Hidemi Urakawa, Ahira Katsuni, Yasuhiro Sumida, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4673-6.
14. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, et al. Oxidative stress and adverse adiponone profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006, 1: 248-52.
15. Basili S, Pucini G, Guagnano MT, et al. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48: 2531-8.
16. Davi G, Falco A. Oxidant stress. Inflammation and atherosclerosis. *Lupus* 2004, 14: 760-4.
17. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G. Platelet activation in obese women: Role of inflammation and oxidative stress. *JAMA* 2002, 288: 2008-14.
18. Uranava H, Katsuni A, Sumida Y, et al. Oxidative stress is Associated with adiposity and insulin resistance in Men *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4673-6.
19. Davi G, Guagnano MT, Giabattoni G, et al. Platelet activation in obese women. *JAMA* 2002, 288: 2008-14.
20. Pratico D, Reilly M, Lawson J, Fitzgerald G. Novel indices of oxidant stress in cardiovascular disease: specific analysis of F2-isoprostanes. In prostaglandins and control of vascular smooth muscle cell proliferation 1997: 25-41.
21. Lawson A, Rokach J, Fitzgerald A. Isoprostane formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J Biol Chem* 1999, 274: 24441-4.
22. Brame J, Salomon G, Morrow D, Roberts J. Identification of extremely reactive  $\gamma$ -ketoaldehydes (isolevuglandins) as products of isoprostane pathway and characterization of their lysoprotein adducts. *J Biop Chem* 1999, 274: 13139-46.
23. Patrono C, Patrignani P, Dane C. Thromboxane biosynthesis and metabolism in cardiovascular and renal disease. *J Lipid Mediat* 1993, 6: 411-5.
24. Ullrich V, Ming-Hui Zou, Bachshmid M. New physiological and pathophysiological aspects on the TXA2-PGI2 regulatory system. *Biochem Biophys Acta* 2001, 1532: 1-14.
25. Laharie I, Hardy P, Hou X, et al. A novel mechanism for vasoconstrictor action of 8-isoprostaglandin F2 alpha on retinal vessels. *Am J Physiol* 1998, 274: 1406-16.
26. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward. *Cardiovasc Res* 2000, 18: 410-8.
27. Thomas DV, Coffman TM. A genetic approach for studying the role of thromboxane A2 in the kidney. *Kidney Int* 1998, 54: 584-7.
28. Morinobu T, Muzata T, Tanaya R, Tamai H. Nutritional Status of beta-carotene, alpha-to-cophezol and zenitol in obese children. *Int J Vitam Nutr Res* 2000, 72: 119-23.
29. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and non obese children (NHANES III). National Health and Nutrition Examination survey. *J Pediatr* 1999, 134: 160-5.
30. Chabrand Ch, Rivalta Cl, Bagnati R, et al. Identification of metabolites from type III F2-isoprostane diastero-isomers by massspectrometry. *J Lipid Res* 2002, 43: 499-509.
31. Roberts J, Morrow D. Measurement of F2-isoprostanes as index of oxidative stress in vivo. *Free Radical Biol Med* 2000, 28: 505-13.
32. Lawson A, Rokain J, Fitzgerald A. Isoprostane analysis and use as indices of: lipid prioxidation in vivo. *J Biol Chem* 1999: 24441-4.
33. Morrow D, Hill F, Burk F, Nammonz M, Badr F, Roberts J. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in human by non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990, 7: 9383-7.
34. Pratico D, Lawson JA, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase dependent formation of the isoprostane, 8-epi-prostaglandin F2a. *J Bio Chem* 1995, 270: 9800-8.
35. Hoffman SW, Moore S, Ellis EF. Isoprostanes: free radical-generated PGs with constrictor effects on cerebral arteries. *Stroke* 1997, 28: 844-9.
36. Laharie I, Hardy P, Hou X, et al. A novel mechanism for vasoconstrictor action of 8-isoprostaglandin F2 alpha on retinal vessels. *Am J Physiol* 1998, 274: 1406-16.

37. Παπαγεωγίου Γ. Λιπιδική υπεροξείδωση στα βιολογικά συστήματα. Επιστημονική Επετηρίδα Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ. 1999, 26: 185-98.
38. Jackson L, Roberts II, Morrow J. Measurement of F2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo Free. Radical Biol Med 2000, 28: 505-13.
39. Smyth EM, Burne A, Fitzgerald GA. Lipid-derived autacoids: Eicosanoids and platelet - activating factor. In handbook of the pharmacological basis of therapeutics. Goodman and Gliman's, eds. McGraw-Hill, New York 2006: 653-70.
40. Morrow JD, Awad JA, Wu A, Zackert WE, Daniel VC, Roberts LJ. Nonenzymatic free radical - catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) in vivo. J Biol Chem 1996, 271: 23185-90.
41. Thomas DW, Coffman TM. A genetic approach for studying the role of thromboxane A<sub>2</sub> in the kidney. Kidney Int 1998, 67 (Suppl): 84-7.
42. Schror K. The effect of PGs and TXA<sub>2</sub> on coronary vessel form mechanisms of action and therapeutic implications. Eur Heart J 1993, 14 (Suppl 1): 34-41.
43. Narumixa S, Sugimoto Y, Hishikub F. Prostanoid receptors. Structures, properties and functions. Physiol Rev 1999, 79: 1193-226.
44. Sain SK, Krueger S. Relationship of blood TXB<sub>2</sub> with lipid peroxides and effect of Vit E and placebo supplementation on TXB<sub>2</sub> and lipid peroxide levels in type I diabetic patients. Diabetes Care 1998, 21: 1511-6.
45. Cosentino F, Masato Eto. High glucose cause upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. Circulation 2003, 107: 1017-23.
46. Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney JF Jr. α-Tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. Circulation 1996, 94: 2434-40.
47. Jialal I, Fuller CJ, Huet BA. The effect of alpha-tocopherol supplementation on LDL oxidation. A dose-response study. Arterioscler-Thromb Vasc Biol 1995, 15: 190-8.
48. Hodis HW, Mack WJ, LaBree L, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduce progression of coronary artery atherosclerosis. JAMA 1995, 273: 1849-54.
49. Thomas DV, Coffman TM. A genetic approach for studying the role of thromboxane A<sub>2</sub> in the kidney». Kidney Int 1998, 54: 584-7.
50. Karamouzis I, Sarafidis P, Karamouzis M, et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. Nephrology 2008, 28: 397-404.
51. Mehrabi, MR, Ekmekcioglu, C, Tatzber, F, Oguogho, A, et al. The isoprostane, 8-epi-F2<sub>a</sub>, is accumulated in coronary arteries isolated from patients with coronary heart disease. Cardiovasc Res 1999, 43: 492-9.
52. Gniwotta C, Morrow JD, Roberts II, LJ, Kuhn H. Prostaglandin F2<sub>a</sub> like compounds, F2-isoprostanes are present in increased amounts in human atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vas Biol 1997, 17: 2975-81.
53. Faure H, Preziosi P, Roussel AM, et al. Factors influencing blood concentration of retinol alpha - to copherol, vitamine C and beta-carotene in the French participants of SU.VI. MAX trial. Eur J Clin Nutr 2006, 60: 706-17.
54. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000, 320: 1-6.
55. Zimmet P, Alberti K George MM, et al. IDF Consensus for Metabolic Syndrome and adolescence. Diabets 2007, 85: 299-306.
56. Karamouzis I, Christoulas K, Grenas D, Giannoulis KI, Vamvakoudis E, Mandroukas K. The response of muscle interstitial F2-isoprostane (8-ISO-PGF2<sub>a</sub>) during dynamic muscle contractions in humans. Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids 2004, 71: 87-9.
57. Karamouzis I, Grekas D, Karamouzis M, et al. Enhanced oxidative stress with gradient between plasma and muscle interstitial fluid in patients with end stage renal failure on hemodialysis. Hormones 2008, 7: 62-9.
58. Karamouzis I, Grekas D, Karamouzis M, et al. Physical training in patients on hemodialysis eicosanoid hormone-line substances. Hormones 2009, 8: 129-37.
59. Karamouzis I, Sioulis A, Karamouzis M, et al. Effects of physical training on plasma levels of thromboxane (TXB<sub>2</sub>) in patiens on hemodialysis. Aristotle University Medical Journal 2006, 33: 113-7.
60. Verroti A, Greco R, Latini G, De Simone M, Charelli F. Obesity on plasma concentrations of alpha tocopherol and beta-carotene in epileptic girls treated with valproate. Neurol Endocrinol 2004, 79: 157-62.
61. Mohn A, Catino M, Capanna R, et al. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: Effects of dietary restriction – weight loss program. J Endocrinol Metabol 2005, 90: 2653-8.
62. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of α-tocopherol and β-carotene in a cross-sectional sample of obese and non-obese children. J Pediatr 1999, 134: 160-5.
63. Ernst B, Thurnheer M, Sebastian M, Schmid Bernd Schetes. Evidence for the necessity to systematically access micronutrient status prior to bariatric surgery. Obes Surg 2009, 19: 66-73.
64. Παπαγεωγίου Γ. Βιταμίνη Ε: Δομή, βιολογική δράση και μεταβολισμός. Επιστημονική Επετηρίδα Τμήματος Ιατρικής 2001, 28: 125-36.
65. Sheppard AJ, Pennington JAT, Weihrauch JL. Analysis and distribution of Vitamin E in vegetable oils and foods. In Parker Land Fuchs J, eds. Vitamin E in health and disease. New York: Marcel Dekker, Inc 1993: 9-31.

#### Αλληλογραφία:

I. Καραμούζης  
Μανδρογένους 5 – Πουγνάρι Πυλαίας  
555 35 Θεσσαλονίκη  
E-mail: MKaram@med.auth.gr  
και karamouzisiannis@yahoo.g

#### Corresponding author:

J. Karamouzis  
Mavrogenous 5 – Pylea  
555 35 Thessaloniki  
Greece

## Πλεονεκτήματα της συνδυασμένης (γενικής και επισκληρίδιας) αναισθησίας έναντι της γενικής στις λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές

Ε. Σιδηροπούλου, Δ. Τσαντήλας, Α. Σιδηρόπουλος, Α. Τσολπάκης,  
Ι. Γερογιάννης, Θ. Γερασιμίδης

Α' Τμήμα Αναισθησίας Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στην καθημερινή πρακτική οδήγησε το ερευνητικό ενδιαφέρον στη μελέτη των παθοφυσιολογικών επιπτώσεων του πνευμοπεριτοναίου. Ο σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση των αιμοδυναμικών μεταβολών κατά την εφαρμογή δύο διαφορετικών αναισθητικών τεχνικών των ασθενών που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Τριάντα ασθενείς ηλικίας  $40 \pm 15$  ετών ASA I-II υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή και χωρίσθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες ανάλογα με το είδος αναισθησίας που έλαβαν. Ως προνάρκωση και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε διαζεπάμη 5 mg (per os) μια ώρα πριν από το χειρουργείο. Στην ομάδα A ( $n=15$ ) χορήγήθηκε γενική αναισθησία με προποφόλη 2,5 mg/kg, φεντανίλη mg/kg, cis-ατρακούριο 0,2 mg/kg, ενώ η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με σεβιοφλουράνιο. Στην ομάδα B ( $n=15$ ) χορηγήθηκε συνδυασμένη (γενική+επισκληρίδια) αναισθησία. Μετά την τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα ( $O_1-O_2$ ) χορηγήθηκε ροπιβακατίνη (10%) 12-15 ml, ενώ η εισαγωγή και η διατήρηση της αναισθησίας έγινε όπως στην ομάδα A. Κατα-

γράφηκαν οι τιμές της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ), καρδιακής συχνότητας (ΚΣ), κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος ( $SpO_2$ ) και του τελεοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα ( $etCO_2$ ) στις εξής φάσεις: αρχική, εισαγωγή αναισθησίας, εμφύσηση πνευμοπεριτοναίου, 20 min μετά και στο τέλος της επέμβασης. Η πίεση του πνευμοπεριτοναίου κυμαίνοταν μεταξύ 8-10 mmHg, ενώ με τον μηχανικό αερισμό διατηρήθηκε νορμοκαπνία. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την μέθοδο ANOVA και θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική η τιμή του  $p<0,05$ . Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η πίεση του πνευμοπεριτοναίου και η διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Οι τιμές της ΚΣ,  $SpO_2$ ,  $etCO_2$  δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους. Αντίθετα οι τιμές της ΜΑΠ εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες κατά τις τρεις τελευταίες μετρήσεις. Η χορήγηση συνδυασμένης αναισθησίας είναι ασφαλής και αμβλύνει τις αιμοδυναμικές μεταβολές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του πνευμονοπεριτοναίου.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 61 - 65.

\* Εργασία η οποία βραβεύθηκε στο 25<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο 18-20/3/2010 (Βραβείο Ιδρύματος Χ.Κ. Κεραμέως).

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή θεωρείται σήμερα η ενδεδειγμένη μέθοδος αντιμετώπισης της συμπτωματικής χολολιθίασης έναντι της ανοικτής χολοκυστεκτομής. Τα πλεονεκτήματά της εστιάζονται κυρίως στην ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου και του κινδύνου των μετεγχειρητικών επιπλοκών, στη μείωση της ενδονοσοκομιακής νοσηλείας με συνέπεια την ταχύτερη επάνοδο του ασθενούς στις προηγούμενες δραστηριότητές του καθώς επίσης και στη βελτίωση του αισθητικού αποτελέσματος.

Η άνοδος ωστόσο της ενδοκοιλιακής πίεσης κατά τη διάρκεια του πνευμοπεριτοναίου επιφέρει μεταβολές τόσο από το καρδιαγγειακό σύστημα όσο και από το αναπνευστικό, νεφρούς, ενδοκρινείς καθώς και άλλα όργανα<sup>1,2</sup>. Για το λόγο αυτό τέτοιου είδους επεμβάσεις πραγματοποιούνται κυρίως με γενική αναισθησία για τον καλύτερο έλεγχο του πνευμοπεριτοναίου και των αναπνευστικών και καρδιαγγειακών μεταβολών<sup>3-5</sup>.

Ωστόσο υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την επίτευξη επιτυχούς λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής με επισκληρίδια αναισθησία σε ασθενείς με νόσους του αναπνευστικού συστήματος<sup>6</sup>. Άλλη μελέτη εξάλλου αποδεικνύει ότι η επισκληρίδιος αναισθησία είναι μία έγκυρη επιλογή και μια ασφαλής αναισθητική τεχνική για όλες τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται με γενική αναισθησία<sup>7</sup>.

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις του πνευμοπεριτοναίου ωστόσο λίγες μελέτες αναφέρονται στις επιπτώσεις διαφορετικών αναισθητικών τεχνικών στις αιμοδυναμικές παραμέτρους.

Ο σκοπός της μελέτης είναι αξιολογώντας τα πλεονεκτήματα της επισκληρίδιας αναισθησίας να εφαρμοσθεί σε συνδυασμό με τη γενική αναισθησία (συνδυασμένη αναισθησία) στη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή και να εκτιμηθούν οι αιμοδυναμικές παραμέτροι.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν συνολικά 30 ασθενείς, 17 γυναίκες και 13 άνδρες ηλικίας 25 ως 55 χρόνων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εκλεκτική λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή στο χρονικό διάστημα Απρίλιος 2004 ως Δεκέμβριο 2006 στην Ε' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του ΓΝΘ, Ιπποκρατείου. Όλοι οι ασθενείς ανήκαν στην κατηγορία ASA I και II (υινείς ή με ήπια νόσο), δεν ήταν παχύσαρκοι (δείκτης μάζας σώματος κάτω από 35 kg/m<sup>2</sup>) και δεν παρουσίαζαν καμιά διαταραχή του μηχανισμού της πήξης.

Οι ασθενείς έλαβαν ως προνάρκωση διαζεπάμη 5 mg (per os) μία ώρα πριν από το χειρουργείο και χωρίσθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες από 15 ασθενείς ανάλογα με τη μέθοδο αναισθησίας που έλαβαν.

Στην ομάδα A όπου χορηγήθηκε γενική αναισθησία έγινε εισαγωγή με προποφόλη (2,5 mg/kg), φεντανίλη (5 µg/kg), cis ατρακούριο (0,2 mg/kg), ενώ η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με O<sub>2</sub>-αέρια-σεβοφλουράνιο 2-3% και bolus δόσεις φεντανίλης για την επίτευξη αναλγησίας.

Στην ομάδα B χορηγήθηκε συνδυασμένη αναισθησία (γενική και επισκληρίδια αναισθησία). Πριν την εισαγωγή στη γενική αναισθησία τοποθετήθηκε στον ασθενή σε καθιστική θέση επισκληρίδιος καθετήρας στο μεσοστονδύλιο διάστημα O<sub>1</sub>-O<sub>2</sub> από όπου χορηγήθηκε τοπικό αναισθητικό (ροτιβακάνη 10% 12-15 ml). Μετά την πάροδο 20-30 min γινόταν εισαγωγή στη γενική αναισθησία που όπως και η διατήρηση της αναισθησίας ήταν κοινή με την ομάδα A ενώ στο τέλος του χειρουργείου αφαιρούνταν ο επισκληρίδιος καθετήρας.

Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο χειρουργό χωρίς να παρουσιαστεί ανάγκη μετατροπής σε ανοιχτή μέθοδο. Η δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου γινόταν με την εμφύσηση CO<sub>2</sub> και η ενδοκοιλιακή πίεση κυματίνταν μεταξύ 8-10 mmHg.

Σε όλους τους ασθενείς γινόταν προσπάθεια διατήρησης της καρδιαγγειακής συγχρόνητας και της αρτηριακής πίεσης στο ±20% της αρχικής τιμής με τη ρύθμιση τόσο του βάθους της αναισθησίας, της χορηγησης αναλγησίας αλλά και υγρών.

Διεγχειρητικά γινόταν άμεση καταγραφή της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) μέσω καθετήρα στην κεφαλική αρτηρία, της καρδιαγγειακής συγχρόνητας (ΚΣ) με τονίτο, του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SpO<sub>2</sub>) με τη βοήθεια του παλμικού οξύμετρου και προσδιορισμός της συγκέντρωσης του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα (etCO<sub>2</sub>) μέσω του κατνογόραφου. Η καταγραφή γινόταν σε πέντε φάσεις: αρχική, εισαγωγή στην αναισθησία, εμφύσηση του πνευμοπεριτοναίου, 20 min μετά την εμφύσηση και στο τέλος της επέμβασης. Παράλληλα γίνονταν οι κατάλληλες ρυθμίσεις όσον αφορά το μηχανικό αερισμό ώστε να διατηρηθεί νορμοκαπνία (etCO<sub>2</sub>) 40±2 mmHg. Με τη λήξη του χειρουργείου όλοι οι αναισθητικοί παραγόντες αποσύρονταν και γινόταν αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με νεοστιγμίνη 0,04 mg/kg και αιροτίνη 0,02 mg/kg.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μέθοδο ANOVA και θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική η τιμή του p<0,05.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Στη μελέτη μας πήραν μέρος 30 ασθενείς άνδρες και γυναίκες κατηγορίας ASA I και II που χωρίσθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος και τη διάρκεια του χειρουργείου (Πίν. 1).

Η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) φαίνεται ότι ελαττώνεται κατά την εισαγωγή και στις δύο ομάδες χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Κατά την εμφύσηση όμως του διοξειδίου του άνθρακα για τη δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου παρατηρείται αύξηση της (MAP) και στις δύο ομάδες μεγαλύτερη ωστόσο στην ομάδα A που συνεχίζει να υφίσταται και μετά από 20 min από την εμφύσηση και διατηρείται μέχρι το τέλος της επέμβασης. Ωστόσο στην ομάδα B οι τιμές της MAP μετά την αρχική αύξηση που διαπιστώνεται κατά την εμφύ-

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά ασθενών και διεγχειρητικός χρόνος

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Ηλικία (έτη)	45,5±6,5	44,9±7,4
Φύλο Α/Γ	7/8	6/9
Βάρος (kg)	73,7±9,9	71,6±9,8
Ύψος (cm)	165,5±4,3	164,1±5,41
Διάρκεια χειρουργίου (min)	105,16±2	107,2±1,2

**Πίνακας 2.** Μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ)

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Αρχική	94,5±3	93,1±5
Εισαγωγή	91,2±8	89,6±6
Εμφύσηση	105,4±4*	99±3*
20 min μετά	99,8±3*	92±2*
την εμφύσηση		
Τέλος επέμβασης	100±4*	89±2*
		p<0,05

τευση επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα κατά τη διάρκεια του πρώτου εικοσάλεπτου και παραμένουν ελαττωμένες μέχρι και το τέλος της επέμβασης. Στις τρεις τελευταίες φάσεις της επέμβασης οι τιμές της (ΜΑΠ) εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίν. 2).

Όσον αφορά τις διακυμάνσεις της καρδιακής συχνότητας παρατηρείται αύξηση κατά την εισαγωγή και στις δύο ομάδες η οποία συνεχίζεται και στις επόμενες φάσεις χωρίς δύναμη να αινευρίσκεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών της (Πίν. 3).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι φυσιολογικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων είναι πολύπλοκο θέμα, εξαρτώνται δε από την αλληλοεπίδραση πολλών παραγόντων όπως το προϋπάρχον καρδιοπνευμονικό status του ασθενούς, τις αναισθητικές τεχνικές και διάφορους χειρουργικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της ενδοκοιλιακής πίεσης, της απορρόφησης του διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ) της θέσης του ασθενούς και της διάρκειας του χειρουργείου<sup>8</sup>.

Η αναισθητική τεχνική που χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον κατά τη λαπαροσκοπική χειρουργική είναι η χορήγηση γενικής αναισθησίας με την εφαρμογή μηχανικού ελεγχόμενου αερισμού<sup>9</sup>. Η γενική αναισθησία όχι μόνο επιτρέπει τη διεξαγωγή χειρουργικών επεμβάσεων εξαλείφοντας την αίσθηση του πόνου, αλλά εξασφαλίζει και τη φυσιολογική ομοιόταση του οργανισμού. Η τεχνική αυτή έχει ένδειξη, καθώς πολλοί παράγο-

**Πίνακας 3.** Καρδιακή συχνότητα

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Αρχική	74,5±2	73,5±3
Εισαγωγή	82±4	84,6±4
Εμφύσηση	77,5±5	76,3±4,3
20 min μετά	76,2±2	77,3±3,1
την εμφύσηση		
Τέλος επέμβασης	79,1±2	77,4±3,5
		NS

ντες μπορεί να προκαλέσουν υπερκαπνία όπως:

α) καταστολή του αναπνευστικού από τους αναισθητικούς παράγοντες

β) απορρόφηση του  $\text{CO}_2$  από την περιτοναϊκή κοιλότητα

γ) επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας λόγω της κεφαλικής μετατόπισης του διαφράγματος ως επακόλουθο της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης αλλά και της θέσης Trendelenburg.

Κατάλληλες παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια του πνευροπεριτοναίου όπως η αύξηση του κατά λεπτό αερισμού βοηθούν ώστε να διατηρηθεί νοομοκαπνία, ενώ η ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου οδηγεί σε ελάττωση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης. Ελαττώντας επίσης το χειρουργικό χρόνο μειώνεται η έκθεση του ασθενή στο διοξειδίο του άνθρακα που συσσωρεύεται λόγω του πνευμοπεριτοναίου και οι ανεπιθύμητες επιδράσεις που αυτό συνεπάγεται<sup>4</sup>.

Το ιδεώδες σε μια τεχνική αναισθησία είναι η δυνατότητά της να παρέχει καλή τόσο διεγχειρητική όσο και μετεγχειρητική αναλγησία, ταχεία ανάντηψη με πλήρη ανάκτηση της συνείδησης, της κινητικότητας αλλά και των λειτουργιών του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Η επισκληρίδια αναισθησία έχει εφαρμοσθεί επιτυχώς σε λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές<sup>6,10</sup>. Ο συνδυασμός όμως της ανάρροπης –μη άνετης– θέσης στο χειρουργικό τραπέζι με μιας μακράς διάρκειας διαδικασία δεν γίνεται εύκολα αποδεκτή από έναν άγρυπνο ασθενή. Εξάλλου όταν η επισκληρίδιος αναισθησία συνδυάζεται με καταστολή τότε η εξασφάλιση του αεραγωγού του ασθενούς δεν είναι βεβαία και η αναπνευστική καταστολή με περαιτέρω αύξηση της υπερκαπνίας θα πρέπει να αναμένεται<sup>11</sup>.

Η επισκληρίδια αναισθησία προκαλεί μικρότερο αναισθητικό στρες στους ασθενείς έναντι της γενικής αναισθησίας<sup>11</sup>. Επειδή η ενεργοποίηση του ενδοκρινικού συστήματος προέρχεται από κεντρομόλα ερεθίσματα ο αποκλεισμός τους από την επισκληρίδια αναισθησία μπορεί να τροποποιήσει την απάντηση αυτής<sup>12</sup>. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η χορήγηση επισκληριδίου αναισθησίας

παρέχει τη δυνατότητα της ελάττωσης ή ακόμη και εξάλειψης της φυσιολογικής περιεγχειρητικής απάντησης του οργανισμού στο χειρουργικό στρες. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνονται οι επιπλοκές και βελτιώνεται η έκβαση των ασθενών με αποτέλεσμα να ελαττώνεται και η μετεγχειρητική νοσηρότητα<sup>13</sup>.

Το επίπεδο αναισθησίας που επιτυγχάνεται επισκληριδίως παίζει σπουδαίο ρόλο στον αποκλεισμό των κεντρομόλων νευρικών ώσεων, αλλά φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν ρόλο όπως η συμμετοχή ορισμένων αντανακλαστικών (π.χ. φρενικό νεύρο), ο ανεπαρκής νευρικός αποκλεισμός και η διέγερση του υποθαλάμου από μεσολαβητές της φλεγμονής. Αναφέρεται ακόμη ότι η χορήγηση τοπικών αναισθητικών επισκληρούδια αποκλείει τη διέγερση του συμπαθητικού, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με τη χορήγηση οπιοειδών που αποκλείουν μόνο τους υποδοχείς του πόνου<sup>13</sup>.

Η εφαρμογή της επισκληρούδιου αναισθησίας σε συνδυασμό με τη γενική αναισθησία θα μπορούσε να συμπεριλάβει τα πλεονεκτήματα και των δύο τεχνικών αναισθησίας<sup>14-16</sup>. Η επισκληρούδιος αναισθησία μπλοκάρει τα επώδυνα ερεθίσματα από την πηγή, ενώ η γενική αναισθησία παρέχει καλύτερες συνθήκες διεγχειρητικά στους χειρουργούς και επιτρέπει στους ασθενείς να ανέχονται την όχι και τόσο άνετη θέση στο χειρουργικό τραπέζι. Επιπρόσθετως με τη συνδυασμένη τεχνική επιτυγχάνεται μείωση των δόσεων των χορηγούμενων φαρμάκων και για τις δύο τεχνικές.

Η διενέργεια της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής προϋποθέτει τη δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου. Η εμφύσηση του διοξειδίου του άνθρακα ( $CO_2$ ) και η άνοδος της ενδοκοιλιακής πίεσης (IAP) οδηγούν σε μεταβολές τόσο από το καρδιαγγειακό αλλά και το αναπνευστικό, νεφρούς, ενδοκρινείς καθώς και άλλα όργανα<sup>17</sup>.

Οι καρδιαγγειακές μεταβολές που σχετίζονται με τη δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου εξαρτώνται από το ύψος της ενδοκοιλιακής πίεσης, τον όγκο του διοξειδίου του άνθρακα που απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία, τη θέση του ασθενούς, τον ενδαγγειακό όγκο των ασθενών, τις τεχνικές αερισμού, πιθανή προϋπάρχουσα νόσο, τις χειρουργικές συνθήκες και τους αναισθητικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται.

Οι Ishizaki et al<sup>18</sup> αναφέρουν ότι οι επιδράσεις του πνευμοπεριτοναίου τόσο στο καρδιαγγειακό όσο και στο αναπνευστικό σύστημα είναι ανάλογες με το ύψος της ενδοκοιλιακής πίεσης που επιτυγχάνεται. Ελαττώνοντας την ενδοκοιλιακή πίεση μειώνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης σημαντικών φυσιολογικών μεταβολών<sup>4</sup>.

Πολλοί ερευνητές εκτιμώντας τις καρδιαγγειακές μεταβολές κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπησης αναφέρουν μία αύξηση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, της μέσης αρτηριακής πίεσης και των πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών<sup>8</sup>. Η καρδιακή συχνότητα και η μέση αρτηριακή πίεση συνήθως αυξάνουν κατά τη λαπαροσκόπηση<sup>5</sup>. Οι O’Malley και Cunningham διαπίστωσαν ελάττωση της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια του πνευμοπεριτοναίου<sup>8</sup> ενώ άλλοι<sup>5</sup> αναφέρουν ελάχιστες μεταβολές στην καρδιακή λειτουργία.

Στην παρούσα μελέτη μας διαπιστώθηκε αύξηση της καρδιακής συχνότητας και στις δύο ομάδες κατά την εισαγωγή που διατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό και στις επόμενες φάσεις χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

Παρατηρώντας ωστόσο τις διακυμάνσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης βλέπουμε στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών της στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β τόσο κατά την εμφύσηση του πνευμοπεριτοναίου όσο και μετά την πάροδο 20 min που διατηρείται μέχρι το τέλος της επέμβασης. Αντιθέτως στην ομάδα Β οι τιμές της ΜΑΠ μετά την αρχική άνοδο τους κατά την εμφύσηση επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα και παραμένουν εκεί μέχρι το τέλος του χειρουργείου. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην άμβλυνση της αιμοδυναμικής απάντησης στο στρες που προκαλείται λόγω του πνευμοπεριτοναίου κατά την εφαρμογή της γενικής αναισθησίας σε συνδυασμό με την επισκληρούδια αναισθησία αλλά και της χαμηλής πίεσης του πνευμοπεριτοναίου που χρησιμοποιήθηκε. Σε συμφωνία με αυτή την παρατήρηση πολλοί ερευνητές απέδειξαν ότι τα τοπικά αναισθητικά αιμβλύνουν την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου επιφέρει αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια των λαπαροσκοπικών χολοκυστεκτομών. Η ταυτόχρονη εφαρμογή γενικής και επισκληρούδιου αναισθησίας με τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος που μπορεί να συνδυάσει τα πλεονεκτήματα και των δύο τεχνικών αιμβλύνοντας τις αιμοδυναμικές μεταβολές που παρουσιάζονται κατά την επέμβαση.

## ABSTRACT

*Sidiropoulou I, Tsantilas D, Sidiropoulos A, Tsolparakis A, Gerogianis I, Gerasimidis Th. The benefits of*

**combine general and epidural anesthesia versus general anesthesia in laparoscopic cholecystectomies.** *Hell Iatr* 2010, 76: 61-65

The application of laparoscopic surgery in daily practice initiated new research into the study of pathophysiological effects of pneumoperitoneum. The aim of this study is to assess hemodynamic changes by means of two different anesthetic techniques to patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Thirty patients aged  $40 \pm 15$  years old, ASA I and II, who underwent laparoscopic cholecystectomy, were randomly divided in two groups depending on the anesthetic technique use. Group A received general anesthesia whereas Group B received combined (general+epidural) anesthesia. The following parameters were recorded: heart rate (HR); mean blood pressure (MBP) mmHg; arterial oxyhemoglobin saturation ( $\text{SpO}_2$ ) and end-tidal carbon dioxide ( $\text{etCO}_2$ ). These parameters were measured in five different phases: before anesthesia, after induction, during abdominal insufflation, twenty minutes after, and at the end of the surgery. The insufflation pressure kept at 8-10 mmHg and the mechanical ventilation was adjusted to maintain eucapnia. There were no statistically significant differences in demographic data, intraabdominal pressure, the duration of the surgery and the values of HR,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{etCO}_2$ . On the contrary, the two groups showed statistically significant differences in the values of the mean blood pressure, during the last three phases of the surgery. The use of combined (general+epidural) anesthesia is safe and effective in attenuating the hemodynamic alterations during pneumoperitoneum.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Koivusalo A-M, Lindgren L. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000, 44: 834-41.
2. Hirvonen EA, Poikolainen EO, Paakkonen ME, et al. The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000, 14: 272-7.
3. Fehmi C, Alper SM. Anesthesia for operative endoscopy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001, 13: 371-6.
4. Dexter SPL, Vucevic M, Gibson J, McMahon MJ. Hemodynamic consequences of high-and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999, 13: 376-81.
5. Meining D, Byhahn C, Bueck M, et al. Effects of prolonged pneumoperitoneum on hemodynamics and acid-base balance during totally endoscopic robot-assisted radical prostatectomies. *World J Surg* 2002, 26: 1423-7.
6. Gramatica L, Brasesco OE, Mercado Luna A, et al. Laparoscopic cholecystectomy performed under regional anesthesia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Surg Endosc* 2002, 16: 472-5.
7. Yamamoto F, Shigemura T, Burgess W, Shilpkar SK, Yamamoto H. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy under continuous epidural anesthesia. Yamamoto Surgical Hospital, Hachiyagarami, Niri-Machi, Imari Japan 2005, 5.
8. O'Malley C, Cunningham AJ. Physiologic changes during laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am* 2001, 19: 1-19.
9. Cunningham JA. Anesthetic implications of laparoscopic surgery. *Yale J Biol Med* 1998, 71: 551-78.
10. Pursani KG, Bazzà Y, Calleja M, Mughal MM. Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia in patients with chronic respiratory disease. *Surg Endosc* 1998, 12: 1082-4.
11. Henny CP, Hofland J. Pitfalls due to anesthesia, positioning and pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2005, 19: 1163-71.
12. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000, 85: 109-17.
13. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia – effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 2002, 21: 199-206.
14. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice: *Ann Surg* 2003, 238: 663-73.
15. Gold MS, Decrosta D, Rizzuto C, Ben-Harari RR, Ramanathan S. The effect of lumbar epidural and general anesthesia on plasma catecholamines and hemodynamics during abdominal aneurysm repair. *Anesth Analg* 1994, 78: 225-30.
16. Youssef MAM, Al-Mulhim AS. Effect of different anesthetic techniques on antidiuretic hormone secretion during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007, 21: 1543-8.
17. Luchetti M, Palomba R, Sica G, Massa, Tufano R. Effectiveness and safety of combined epidural and general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Reg Anesth* 1996, 21: 465-9.
18. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, et al. Safe intraabdominal pressure of  $\text{CO}_2$  pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. *Surgery* 1993, 114: 544-9.

### Αλληλογραφία:

Ε. Σιδηροπούλου  
Α' Τμήμα Αναισθησίας  
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο  
Κωνσταντινουπόλεως 49  
546 42 Θεσσαλονίκη

### Corresponding author:

Ε. Sidiropoulou  
A' Anaesthesia Department  
Ippokratio Hospital  
49, Konstantinoupoleos St.  
546 42 Thessaloniki  
Greece

## Η σημασία του αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα καρκίνου παχέος εντέρου\*

Γ. Φραγκανδρέας, Σ. Αράπογλου, Α. Καμπαρούδης, Ι. Γερογιάννης,  
Α. Τσολπάκης, Α. Λαζόπουλος, Ν. Φλάρης<sup>1</sup>, Θ. Γερασιμίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ.

<sup>1</sup> Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκης

**Περίληψη.** Ο αριθμός των λεμφαδένων που εξαιρούνται στα χειρουργικά παρασκευάσματα καρκίνου παχέος εντέρου παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη σταδιοποίηση της νόσου και συνεπώς στη μετέπειτα χημειοθεραπεία των ασθενών, όσον αφορά τόσο την αποτελεσματικότητά της όσο και το κόστος. Η αφαίρεση 12 τουλάχιστον λεμφαδένων θε-

ωρείται, από πρόσφατες μελέτες, ικανοποιητική. Πολλοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό αυτό, όπως η ικανότητα και η εμπειρία του χειρουργού και των παθολογοανατόμων, η εντόπιση και το μέγεθος της νόσου καθώς και η ηλικία και η ανοσιακή κατάσταση του ασθενούς.

Ελλην Iatp 2010, 76: 66 - 70.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος παχέος εντέρου είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο και το 2007 111.340 περιπτώσεις διεγνώσθησαν στις Η.Π.Α<sup>1</sup>. Το 75 % παρουσιάζονται με θεραπεύσιμη νόσο που αντιμετωπίζεται με χειρουργική αφαίρεση. Η εκτομή του ογκού σε υγιή όρια με το μεσεντέριο, συμπεριλαμβανομένων των λεμφαδένων είναι πρωταρχικής σημασίας στη θεραπεία, διότι μόνο ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες αφελούνται από τη χημειοθεραπεία<sup>2-7</sup>. Η πλήρης εξέταση των υπαρχόντων λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα είναι σημαντική για την εκτίμηση της πληρότητας της επέμβασης, την ταυτοποίηση και τη σχέση μεταξύ συνολικού αριθμού λεμφαδένων προς διηθημένους λεμφαδένες και τη σταδιοποίηση της νόσου, με βάση την οποία αποφασίζεται η συμπληρωματι-

κή χημειοθεραπεία<sup>3-7</sup>. Έτσι, η σταδιοποίηση της νόσου κρίνεται πιο αξιόπιστη και εξαρτάται από την πληρότητα της χειρουργικής εκτομής ώστε να έχει εξαιρεθεί ικανός αριθμός λεμφαδένων οι οποίοι θα ταυτοποιηθούν και θα καταμετρηθούν από τους παθολογοανατόμους. Άρα λοιπόν, ο αριθμός των εν συνεχεία καταμετρημένων λεμφαδένων εξαρτάται: 1. Από την ύπαρξη ή μη λεμφαδένων, 2. Από την επάρκεια του χειρουργικού παρασκεύασματος και 3. Από τις μεθόδους αναγνώρισης και ταυτοποίησης των παθολογοανατόμων<sup>8</sup>.

Τυχαιοποιημένες μελέτες, είτε πολυκεντρικές πληθυσματικές μελέτες είτε μελέτες από νοσηλευτικά ιδρύματα, υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ επιβίωσης και διήθησης λεμφαδένων<sup>9-24</sup>. Μελέτες υποστηρίζουν ως ελάχιστο αριθμό λεμφαδένων για επαρκή σταδιοποίηση τους 7<sup>15</sup>, 9<sup>16</sup>, 10<sup>18</sup>, 11<sup>21</sup> ή 12<sup>23</sup>.

\* Εργασία η οποία βραβεύθηκε στο 25<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο 18-20/3/2010 (Βραβείο στη μνήμη του Ιατρού Σ. Βλαχογιάννη).

Πρόσφατα όμως η ASCO, το Αμερικάνικο Κολλέγιο Χειρουργών, το Αμερικάνικο Κολλέγιο Παθολογοανατόμων, το NCCN και το Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο υποστηρίζουν την εξέταση του λάχιστον 12 ή περισσότερων λεμφαδένων ως δείκτες ποιότητας της ιατρικής πράξης του ιδρύματος, και ασφαλιστικοί φροείς χρησιμοποιούν το όριο αυτό ως κριτήριο αποζημίωσης - πληρωμής<sup>27</sup>. Συνεπώς, το όριο εξαιρεθέντων λεμφαδένων δύναται, υπό προϋποθέσεις, να αποτελεί κριτήριο ποιότητας χειρουργικής πράξης και κατ' επέκταση δείκτη συνολικής ποιότητας θεραπείας του καρκίνου παχέος εντέρου σε συγκεκριμένο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται και αναλύονται ασθενείς με Ca παχέος εντέρου που χειρουργήθηκαν στην ακλινική μας την τελευταία πενταετία και παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών αυτών, στους οποίους ανευρέθησαν και ταυτοποιήθηκαν 12 ή περισσότεροι λεμφαδένες.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην πενταετία 2005 – 2009 αντιμετωπίσθηκαν 125 περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου εκ των οποίων επαρκή στοιχεία υπάρχουν για 122 ασθενείς (εξαιρέθηκαν ασθενείς με πολύποδες, ασθενείς με Ca οφθού και ασθενείς με επανεπιμάση για υποτροπή) (Πίν. 1, 2).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρόγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου εξαρτάται κυρίως από το στάδιο της νόσου. Η πλήρης εκτομή του εντέρου μετά του μεσόκολου, συμπεριλαμβανομένου του λεμφαγγειακού ιστού από την έκφυσή του κυρίως αγγείου, και η παρασκευή και ταυτοποίηση των λεμφαδένων είναι πρωταρχικό κριτήριο στη σταδιοποίηση και συμπληρωματική χημειοθεραπεία<sup>28-29</sup>. Από πρόσφατη μελέτη στο Eindhoven προκύπτει ότι ανά

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών

Έτος	Αρ. Ασθενών	Ασθενείς με λεμφαδένες > 12
2005	25	10 (40 %)
2006	26	10 (38,5 %)
2007	26	15 (57,7 %)
2008	24	11 (45,8 %)
2009	21	17 (81 %)

100 ασθενείς με Ca παχέος στο 30% ανευρίσκονται κάτω από 10 λεμφαδένες (ανεπαρκής σταδιοποίηση), με απότελεσμα το ποσοστό επιβάρυνσης στο Εθνικό Σύστημα της Ολλανδίας να ανέρχεται στο 1.000.000 ευρώ (35.000 ευρώ ανά ασθενή)<sup>30</sup>. Η ποιότητα του χειρουργικού παρασκευάσματος και η ποιότητα της ιστολογικής εξέτασης είναι οι πιο αξιόπιστοι δείκτες και δύναται να παράσχουν ακριβή πληροφόρηση για τη λεμφαδενική διασπορά του όγκου, την πληρότητα και ποιότητα της χειρουργικής τεχνικής και σύγκριση τεχνικών (π.χ. λαπαροσκοπικής και ανοικτής μεθόδου). Η αφαίρεση 12 ή περισσότερων λεμφαδένων αναφέρεται στην κατηγορία 1 των οδηγιών του Αμερικάνικου Κολλεγίου Χειρουργών<sup>29</sup>. Βέβαια, απαραίτητες προϋπόθεσεις είναι η ύπαρξη ικανού αριθμού λεμφαδένων, η αφαίρεση επαρκούς χειρουργικού παρασκευάσματος και η εφαρμογή αξιόπιστων μεθόδων αναγνώρισης και ταυτοποίησης.

Ο αριθμός των καταμετρημένων λεμφαδένων εξαρτάται επιπλέον από την παθολογοανατομική τεχνική απομόνωσης και ταυτοποίησης.

Ο αριθμός των λεμφαδένων δύναται να ποικίλλει ανάλογα με την εντόπιση της νόσου (δεξιό-αριστερό κόλο), της ηλικίας και της ανοσιακής κατάστασης του ασθενούς. Οι κάτωθι παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο<sup>32</sup>:

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	(μ.ο.) Ηλικία
	122	57 (46,7 %)	65 (53,3 %)	72,8 έτη
Ενόπιστη νόσου - Είδος επέμβασης	ΔΕ Ημικολεκτομή ΑΡ Ημικολεκτομή – Σιγμοειδεκτομή Εγκαρσιεκτομή			35 (28,7 %) 82 (67,2 %) 5 (4,1 %)

Ποσοστό ασθενών με > 12 λεμφαδένες σε Ca παχέος εντέρου

63 / 122 (51,64 %)

Μέσος όρος αφαιρεθέντων λεμφαδένων:

Σε ΔΕ Ημικολεκτομή	17
Σε ΑΡ Ημικολεκτομή	12,5
Σε χαμηλής διαφοροποίησης όγκους	17

## Παράγων χειρουργός

Η εκπαίδευση, η εμπειρία, η εργασία σε Νοσοκομεία με ενδιαφέρον στη χειρουργική του παχέος εντέρου είναι παράγοντες που ισχυρά επηρεάζουν την επίτευξη του ορίου  $\geq 12^{31-32}$ . Από μια μελέτη μεγάλου αριθμού ασθενών στις Η.Π.Α. φαίνεται πως μόνο το 30% των νοσοκομείων πέτυχαν το ανωτέρω ποσοστό<sup>33</sup>. Το μεγαλύτερο ποσοστό με εξετασθέντες λεμφαδένες  $> 12$  παρατηρείται σε νοσοκομεία του NCCN ή γνωστά ογκολογικά κέντρα π.χ. Memorial, Sloan Kettering (Cancer Center), M.D. Anderson, NCI - CCCs (National Cancer Institute - Comprehensive Cancer Centers) κτλ.

## Παράγων παθολογοανατόμος

Υπάρχουν διαφορές ως προς την εφαρμοζόμενη μέθοδο τεχνικής αφαίρεσης του λίπους με σκοπό να αναγνωριστούν ακόμη και μικρότεροι λεμφαδένες.

1. Υπάρχει η τεχνική «διαίγασης» (clearing) του λίπους με αλκοόλες - ξυλόξες η οποία είναι χρονοβόρος (5-6 εβδομάδες) και δεν είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί στο τμήμα μας.
2. Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερα καταγεγραμένη μέθοδος ανεύρεσης των λεμφαδένων. Γενικά υπάρχουν δύο σχολές:

A. Η μία «συνθλίβει» το λίπος υπό μαλακή πίεση και ανευρίσκει τους «υπόσκληρους λεμφαδένες». Αυτή η τεχνική είναι πιο κατάλληλη για μασχαλιά, βουβωνικό και λαγόνιο λίπος όπου όλοι οι λεμφαδένες έχουν λιπώδες υπόστρωμα.

B. Η δεύτερη σχολή, της οποίας η τεχνική εφαρμόζεται στο εργαστήριο μας<sup>24-26</sup>.

1. Αναγνωρίζει μακροσκοπικά τα αγγεία - απολινώσεις κατά μήκος του εντέρου
2. Αφαιρεί το λίπος που έχει πολύ μικρή πιθανότητα παρουσίας λεμφαδένων, όπως οι επιπλοϊκές αποφύσεις, το μείζον επιπλούν και το λίπος που περιβάλλει το έντερο<sup>34</sup>.

3. Γίνεται τεμαχισμός του λίπους σε τομές πάχους 1-2 mm κάθετες προς τα αγγεία.

Οι λεμφαδένες αναγνωρίζονται ως λευκόφαια σωμάτια 0,1-0,2 mm, περιγεγραμμένα εντός κίτρινου λίπους. Για να επιτευχθεί η αναγνώριση τους χρειάζεται καθαρό φόντο (background), υπομονή, παρατηρητικότητα και προπαντώς χρόνο. Εκεί κυρίως έγκειται και η ιδιαιτερή δυσκολία της διαδικασίας.

Είναι σημαντικό η μέθοδος να εφαρμόζεται ομοιόμορφα από ένα ειδικά εκπαιδευμένο άτομο,

(pathology assistant στις Η.Π.Α.). Στη χώρα μας κάπιτο τέτοιο είναι αδύνατο.

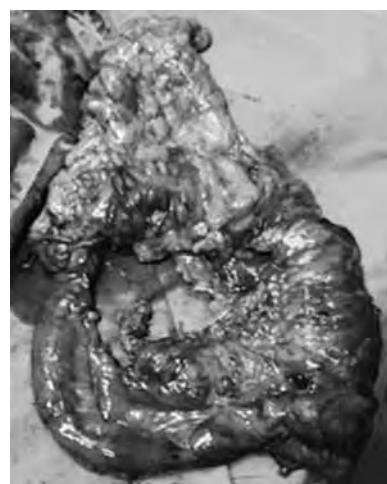
## Παράγων νόσος

Υπάρχουν ενδείξεις πως το μέγεθος του όγκου και ο βαθμός κακοήθειας (αδιαφοροποίητο Ca) έχουν ως αποτέλεσμα το αυξημένο ποσοστό διήθησης λεμφαδένων, γεγονός που φαίνεται και στη μελέτη μας.

**Εντόπιση:** Από την ανάλυση των ασθενών μας στηρίζεται η άποψη πως, στις ΔΕ ημικολεκτομές ο συνολικός αριθμός των λεμφαδένων είναι κατά κανόνα μεγαλύτερος συγκριτικά με τις ΑΡ ημικολεκτομές, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται σε μεγαλύτερο όγκο παρασκευάσματος (Εικ. 1).

## Παράγων ασθενής

Σε ασθενείς νεότερους,  $<60$  ετών η πιθανότητα ανεύρεσης  $\geq 12$  λεμφαδένων είναι μεγαλύτερη σε σχέση με ασθενείς ηλικίας  $>60$  ετών. Η πιθανή εξήγηση είναι η έκπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος που υπάρχει σε μεγαλύτερη ηλικία, η οποία σε συνδυασμό με το αυξημένο ποσοστό συνοδών παθήσεων θεωρείται εντονότερη αντίδραση (αντιδραστική λεμφαδενίτιδα) με αποτέλεσμα παρασκεύασμα πλουσιότερο σε λεμφαδένες (Εικ. 1). Στην παρούσα μελέτη, παρά το ότι ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών είναι  $>72$  έτη, φαίνεται πως η ηλικία δεν επηρεάζει σημαντικά το ποσοστό ανευρεθέντων λεμφαδένων. Ως προς την εντόπιση υπάρχει διαφορά στην ανεύρεση του αριθμού των λεμφαδένων μεταξύ



Εικ. 1. Παρασκεύασμα από ΔΕ ημικολεκτομή.

δεξιού και αριστερού κόλου (17 και 12,5 αντίστοιχα). Παρατηρείται επίσης ετήσια αύξηση του ποσοστού αφαιρεθέντων λεμφαδένων στη διάρκεια της τελευταίας πενταετίας, με μέγιστο ποσοστό ασθενών στους οποίους αφαιρέθηκαν πάνω από 12 λεμφαδένες το 80% το τελευταίο έτος (2009).

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από την παρούσα μελέτη στην τελευταία πενταετία, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους αναγνωρίσθηκαν >12 λεμφαδένες φθάνει στο 51%. Η αύξηση του αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων ανά έτος οφείλεται κυρίως στην ευαισθητοποίηση των χειρουργών και των παθολογοανατόμων καθώς και στην βελτίωση των τεχνικών μονιμοποίησης και απομόνωσης. Η ανεύρεση στο χειρουργικό παρασκεύασμα >12 λεμφαδένων δύναται να αποτελεί κριτήριο ποιότητας της χειρουργικής πράξης, αλλά πρέπει να συνεκτιμούνται και άλλοι σημαντικοί παράγοντες όπως η ηλικία και η ανοσοποιητική απάντηση του ασθενούς. Η στενή συνεργασία μεταξύ ιατρών επιβάλλεται σχετικά με τον αριθμό των λεμφαδένων που αφαιρούνται από το χειρουργό και εξετάζονται από τον παθολογοανατόμο ως μέτρο ποιότητας παροχών προς τους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου. Επιπλέον, συμβάλλει σε πληρότερη σταδιοποίηση της νόσου και αποκλεισμού ικανού αριθμού ασθενών από συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

### ABSTRACT

**Fragkandreas G, Arapoglou S, Kambaroudis A, Georgiannis J, Tsolakis A, Lazopoulos A, Flaris N, Gerasimidis Th. The significance of the number of lymph nodes dissected and identified in the surgical specimens of colon cancer.** Hell Iatr 2010, 76: 66-70.

The number of lymph nodes, which are dissected and identified in the surgical specimens of colon cancer plays a primary role in staging the disease, and thus, in the following chemotherapy, regarding its effectiveness and its cost. The dissection of at least 12 lymph nodes is considered, according to most recent studies, satisfying. There are many factors who can affect this number, like the abilities and experience of surgeons and pathologists, the location and size of the tumour and the age and immunologic condition of the patient.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Cancer Society, Facts and Figures 2007, Accessed June 12, 2007, [www.cancer.org](http://www.cancer.org).
2. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomized study. Lancet 2007, 370: 2020-9.
3. Andre T, Bonik C, Mounedji-Boudiaf LM, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004, 350: 2243-51.
4. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004, 22: 1797-806.
5. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in highrisk stage II and II colon cancer: final report of intergroup 0089. J Clin Oncol 2005, 23: 8671-8.
6. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005, 352: 2696-704.
7. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and II colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007, 25: 2198-204.
8. Swanson RS, Compton CDC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 2003, 10: 65-71.
9. Bilchik AJ, Hoon DS, Saha S, et al. Prognostic impact of micrometastases in colon cancer: interim results of a prospective multicenter trial. Ann Surg 2007, 246: 568-75.
10. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT- 0089. J Clin Oncol 2003, 21: 2912-9.
11. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. Ann Surg 2002, 235: 458-63.
12. Bui L, Rempel E, Reeson D. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. J Surg Oncol 2006, 93: 439-45.
13. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? J Surg Oncol 2002, 81: 63-9.
14. Carlsson H, Huang B, Cohen A, et al. The impact of number of lymph nodes removed on 5-year survival in stage II colon and rectal cancer. J Ky Med Assoc 2006, 102: 345-7.
15. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, et al. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of 6 or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. Cancer 1998, 83: 666-72.

16. Law CH, Wright FC, Rapanos T, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003, 84: 120-6.
17. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002, 26: 384-9.
18. Yashimatsu K, Ishibashi K, Umebara A, et al. How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer. *Hepatogastroenterol* 2005, 52: 1703-6.
19. Gumus M, Yumuk PF, Atalay G, et al. What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery? *Tumori* 2005, 91: 168-72.
20. Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer. *Hepatogastroenterol* 2004, 51: 1689-93.
21. Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2002, 45: 1341-8.
22. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005, 41: 272-9.
23. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 179-89.
24. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999, 42: 143-54.
25. Institute of Medicine of the National Academies. Performance Measurement: Accelerating Improvement. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
26. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989, 76: 1165-7.
27. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Eur J Cancer* 2005, 41: 2071-8.
28. Abcarian H. Operative treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1992, 70: 1350-4.
29. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000, 93: 583-96.
30. van Steenbergen LN, van Lijnschoten G, Rutten HJT, Lemmens VEPP, Coebergh JWW. Improving lymph node detection in colon cancer in community hospitals and their pathology department in southern Netherlands. *EJSO* 36 2010: 135-40.
31. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA* 2000, 284: 3028-35.
32. Dillman RO, Aaron K, Scott Heinemann F, McClure SE. Identification of 12 or more lymph nodes in resected colon cancer specimens as an indicator of quality performance. *Cancer* 2009, 15: 1840-8.
33. Bilimoria KY, Stewart AK, MA, Winchester DP, Ko CY. The National Cancer Data Base: A powerful initiative to improve cancer care in the United States. *Ann Surg Oncol* 2008, 15: 683-90.
34. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP Recommendations for processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Sur Pathol* 2001, 25: 961-3.
35. Dillman RO, Chico SD. Cancer patient survival improvement is correlated with the opening of a community cancer center: comparisons with intramural and extramural benchmarks. *J Oncol Prac* 2005, 1: 84-92.
36. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99: 433-41.

*Αλληλογραφία:*

Γ. Φραγκανδρέας

Καπετανίδου 26

551 31, Θεσσαλονίκη

E-mail: frang.geo@gmail.com

*Corresponding author:*

G. Frakandreas

Kapetanidou 26

551 31 Thessaloniki

Greece

## Πολυτραυματίας\*

### Προνοσοκομειακή φροντίδα – Αντιμετώπιση στο ΤΕΠ

Β. Φυντανίδου, Β. Γροσομανίδης

Κλινική Αναισθησιολογίας – ΜΕΘΑ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Λίγες ιατρικές πράξεις μπορούν να συγκριθούν με την αντιμετώπιση του πολυτραυματία. Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του πολυτραυματία σε όλες τις φάσεις της αντιμετώπισής του, από τον τόπο του συμβάντος μέχρι και το χώρο οριστικής θεραπείας του, αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της σύγχρονης ιατρικής.

Το τραύμα συνιστά ένα πολύ σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Οι τραυματικές κακώσεις συμβαίνουν αναπάντεχα και απρόβλεπτα και συνήθως αφορούν την πιο παραγωγική τάξη της κοινωνίας.

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας [WHO], το τραύμα αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου νέων ανθρώπων μεταξύ 1 και 44 ετών στις ΗΠΑ, ενώ παγκοσμίως στο σύνολο των αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, όπου κυριαρχεί ο θάνατος από άλλα αίτια, το τραύμα υπολογίζεται ως η έβδομη αιτία θανάτου<sup>1,2</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η κατανομή των σχετιζόμενων με το τραύμα θανάτων στο χρόνο. Έτσι, λοιπόν, το 50% των θανάτων συμβαίνει την πρώτη ώρα και οφείλονται σε βαρύτατες κακώσεις αισθμάτες με τη ζωή, το 30% καταγράφεται τις επόμενες ώρες και αποδίδεται κυρίως σε βαριά αιμορραγική καταπληξία, κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) αλλά και σε κακούς λανθασμένους χειρισμούς διάσωσης, ενώ το 20% των θανάτων συμβαίνει τις επόμενες ημέρες συνήθως στις ΜΕΘ και αποδίδεται σε σήψη, ARDS ή πολυοργανική ανεπάρκεια οργάνων<sup>1-3</sup>. Η σημασία

των λανθασμένων χειρισμών διάσωσης στη συνολική θνητότητα παρουσιάζεται σε δύο πολύ ενδιαφέρουσες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα και στην Αυστραλία, οι οποίες καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι οι θάνατοι από το τραύμα θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί σε ποσοστό μέχρι και 48%<sup>4,5</sup>. Σε μία άλλη αναδρομική εργασία της ομάδας τραύματος του San Diego διαπιστώθηκαν 1032 σημαντικά λάθη σε 893 από τους συνολικά 22577 τραυματίες, τα οποία είχαν επίδραση στην έκβαση των ασθενών<sup>6</sup>. Μάλιστα 53% αυτών των λαθών σημειώθηκαν κατά τη διαχείριση του πολυτραυματία στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ)<sup>6</sup>.

Άλλη μία παράμετρος που σχετίζεται με το τραύμα αποτελεί και το σχετιζόμενο με αυτό οικονομικό κόστος. Με βάση στοιχεία από τις ΗΠΑ, το 2001 το κόστος ανερχόταν στα 516,9 ΔΙΣ \$, εκ των οποίων το μεγαλύτερο ποσοστό αφορούσε διαφυγόντα κέρδη από προσωρινή ή μόνιμη αναπηρία ατόμων της παραγωγικής τάξης<sup>7</sup>.

#### ΠΡΟΝΟΣΟΜΕΙΑΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Η προνοσοκομειακή αντιμετώπιση του πολυτραυματία παρουσιάζει μεγάλες διαφοροποιήσεις, ιδιαιτερότητες και δυσκολίες σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή φροντίδα.

Η δομή των μοντέλων προνοσοκομειακής φροντίδας δεν είναι ίδια στις διάφορες χώρες, αλλά κυμαίνεται από τα ιατροποιημένα συστήματα

\* Εργασία η οποία βραβεύθηκε στο 25<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο 18-20/3/2010 (Βραβείο Ιδρύματος Χ.Κ. Κεραμέως).

προνοσοκομειακής φροντίδας, που αποτελούν τη βάση του κεντροευρωπαϊκού μοντέλου, έως τα συστήματα που αποτελούνται αποκλειστικά από διασώστες, δηλαδή τους εκπροσώπους του αγγλοσαξονικού και αμερικανικού μοντέλου. Πρόκειται για εντελώς διαφορετική προσέγγιση και αντιμετώπιση του πολυτραυματία. Στη μία περίπτωση ο ιατρός και ο απαραίτητος τεχνολογικός εξοπλισμός μεταφέρονται στον τόπο του αυτοχήματος και στον πολυτραυματία παρέχεται υψηλής ποιότητας φροντίδα (stay and play), ενώ στην άλλη ο ασθενής μεταφέρεται ταχύτατα στο νοσοκομείο (scoop and run)<sup>8</sup>. Η σύγκριση αυτών των μοντέλων δεν είναι εύκολη, καθώς η πιθανή ανωτερότητα του ενός ή του άλλου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και κυρίως από το είδος του τραύματος, από τον τόπο του αυτοχήματος (αστική ή αγροτική περιοχή) και άρα από τον αναμενόμενο χρόνο μεταφοράς στο νοσοκομείο, καθώς και από τις δυνατότητες του νοσοκομείου υποδοχής για οριστική θεραπεία<sup>8</sup>.

Σε μία από τις λίγες μελέτες σύγκρισης δε διαπιστώθηκε διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ του γερμανικού συστήματος αερομεταφορών –του καλύτερου ίσως αντιπροσώπου του κεντροευρωπαϊκού μοντέλου– και του αμερικανικού συστήματος αερομεταφορών<sup>9</sup>. Βέβαια, σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Amsterdam, διαπιστώθηκε βελτίωση της επιβίωσης από 11% σε 17% με την προσθήκη ιατρικού προσωπικού στα πληρώματα<sup>10</sup>. Παρόμοια και τα αποτελέσματα δύο εργασιών, που προέρχονται από την Αυστραλία, σύμφωνα με τα οποία, η προνοσοκομειακή παροχή ιατρικής φροντίδας συνέβαλε στη μείωση της θνητότητας<sup>11,12</sup>. Αντίθετα, μία μελέτη ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε από μία ομάδα ειδικών από τον Καναδά, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη ιατρού στο πλήρωμα του ασθενοφόρου είχε ως αποτέλεσμα την παράταση της μεταφοράς των ασθενών, η οποία τελικά ήταν επιζήμια για την επιβίωσή τους<sup>13</sup>.

Η πιο αποδεκτή μορφή προνοσοκομειακής φροντίδας στις ημέρες μας θεωρείται πως είναι αυτή που βρίσκεται κάπου μεταξύ των δύο μοντέλων που περιγράφηκαν, ανάλογα βέβαια και με τις ιδιαιτερότητες κάθε περίπτωσης, και συνοψίζεται με τη φράση ‘treat as you go’<sup>14,15</sup>.

Ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του πολυτραυματία αποτελεί ο χρόνος. Στα τέλη της δεκαετίας του ’60 ο αμερικανός χειρουργός Cowley, συνέλαβε την ιδέα της κρίσιμης χρονικής περιόδου για τον τραυματία και αναφέρθηκε για πρώτη φο-

ρά στην έννοια της ‘χρονής ώρας’ μεταξύ ζωής και θανάτου. Βέβαια, η ‘χρονή ώρα’ δεν αποτελεί ένα αυστηρό χρονικό πλαίσιο 60min, αλλά διαφοροποιείται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των κακώσεων και του τραυματία. Θωρείται, λοιπόν, πιο σωστό να χρησιμοποιείται ο όρος ‘χρονή περίοδος’, η οποία οριοθετεί τη χρονική περίοδο μέσα στην οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ένας πολυτραυματίας<sup>16,17</sup>.

Η πρωταρχική φροντίδα κατά την άφιξη του πρώτου πληρώματος στον τόπο του αυτοχήματος αφορά την ασφάλεια των διασωστών, των παρευρισκομένων αλλά και του θύματος. Ταυτόχρονα, ξεκινάει η εκτίμηση της σκηνής και η σύλλογη πληροφοριών για την κινηματική του τραύματος, οι οποίες μας κατευθύνουν για το είδος και την έκταση των κακώσεων. Εξάλλου, υπολογίζεται ο αριθμός των θυμάτων και αναγνωρίζεται πρώμα η ανάγκη επιπρόσθετης συνδρομής και άλλων μέσων. Αν οι ανάγκες ξεπερνούν τις δυνατότητες θα πρέπει να γίνει διάλογη των τραυματιών<sup>17,18</sup>.

## ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΖΩΓΩΝΗΣΗ

Η πρωτοβάθμια εκτίμηση και αναζωγόρηση ακολουθεί μία συγκεκριμένη αλληλουχία με βάση το γνωστό αλγόριθμο ABCDE (Πίν. 1)<sup>17-21</sup>.

### A: Airway (Αεραγωγός και προστασία της ΑΜΣΣ)

Απόλυτη προτεραιότητα κατά τη διαχείριση του πολυτραυματία έχει η εκτίμηση και αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται με τον αεραγωγό. Ο πολυτραυματίας κινδυνεύει άμεσα από την ανεπαρκή προσφορά οξυγόνου στον εγκέφαλο και στα άλλα ζωτικά όργανα. Ο έλεγχος της βατότητας του αεραγωγού καθώς και η αναγνώριση της ύπαρξης αυτόματης αναπνοής και η εκτίμηση της επάρκειάς της θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τα πρώτα 10-15 sec της πρωτοβάθμιας εξέτασης. Όταν ο πολυτραυματίας επικοινωνεί λεκτικά, είναι μάλλον απίθανο να απειλείται ο αεραγωγός του. Βέβαια, απαραίτητη είναι και η συχνή επανεκτίμηση του αεραγωγού.

Κλινικά σημεία που δε θα πρέπει να αγνοούνται κατά την πρωτοβάθμια εκτίμηση του ασθενούς αποτελούν η ταχύπνοια ή δύσπνοια, ο συριγμός ή επιπρόσθετοι αναπνευστικοί ήχοι καθώς και το βράγχος φωνής. Κακώσεις που εν δυνάμει μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη αεραγωγού, όπως

**Πίνακας 1. Πρωτοβάθμια εκτίμηση**

A	ΑΕΡΑΓΩΓΟΣ + ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΜΣΣ*	Εξασφάλισε: ⑧ Βατότητα αεραγωγού ⑧ Ακινητοποίηση ΑΜΣΣ
B	ΑΕΡΙΣΜΟΣ	Επιβεβαίωσε αερισμό Αναγνώρισε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις
C	ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ	Έλεγχε για ⑧ Εξωτερική αιμορραγία Αναγνώρισε σημεία καταπληξίας
D	ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	GCS** Κόρες οφθαλμών
E	ΕΚΘΕΣΗ / ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ	Αφαίρεση ενδυμάτων και εξέταση Αποφυγή υποθερμίας

\*ΑΜΣΣ: Αυχενική μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, \*\*GCS: Glasgow Coma Scale

γναθοπροσωπικά κατάγματα, κακώσεις ή εγκαύματα της τραχείας και του λάρυγγα, θα πρέπει να αναγνωρίζονται πρώιμα.

Στα άμεσα μέτρα διασφάλισης του αεραγωγού περιλαμβάνονται οι χειρισμοί της ανύψωσης του πώγωνα ή της ανάσπασης της κάτω γνάθου, οι οποίοι βέβαια εφαρμόζονται πάντα με προσεκτικό τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται η ακινητοποίηση της ΑΜΣΣ. Εάν ο ασθενής δεν αναπνέει αυτόματα ή η αναπνοή του δεν επαρκεί, σε περίπτωση που ο αεραγωγός του είναι επισφαλής όπως σε πολυτραυματίες με βαθμό κλίμακας Γλασκώβης κάτω από 8 (Glasgow Coma Scale: GCS), σε καταστάσεις όπου ο αεραγωγός θεωρείται επαπειλούμενος όπως σε εισπνευστικό έγκαυμα ή γναθοπροσωπικά κατάγματα καθώς και όταν υπάρχει μεγάλος κίνδυνος αναγωγής και εισρόφησης έχει θέση η οριστική διασφάλιση του αεραγωγού.

Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση θεωρείται ως η “gold standard” μέθοδος διασφάλισης του αεραγωγού. Ωστόσο κατά τη λαρυγγοσκόπηση θα πρέπει να διατηρείται η ακινητοποίηση της ΑΜΣΣ, καθώς κάθε πολυτραυματίας θεωρείται ότι έχει κάκωση της ΑΜΣΣ μέχρι να αποδειχτεί το αντίθετο. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε ποσοστό 4%-20% των πολυτραυματιών διαπιστώνονται κακώσεις της ΑΜΣΣ.

Μετά τη διασωλήνωση έχει ιδιαίτερη σημασία η επιβεβαίωση της ορθής θέσης του τραχειοσωλήνα, καθώς και η επανεκτίμησή της επί οποιασδήποτε διαταραχής στον αερισμό, αφού δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις ατυχηματικής μετατόπισης του τραχειοσωλήνα κατά τη μεταφορά του ασθενούς.

Η συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου σε ασθενείς που διατηρούν ικανοποιητική αυτόματη αναπνοή κρίνεται επιβεβλημένη, ενώ σε αυτούς

που έχουν διασωληνωθεί και αερίζονται με τη βοήθεια AMBU ή αναπνευστήρα χορηγείται όσο το δυνατόν μεγαλύτερη συγκέντρωση οξυγόνου στο εισπνεόμενο μίγμα αερίων.

**B: Breathing (Αερισμός)**

Η διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού δεν εξασφαλίζει από μόνη της και τον απαιτούμενο αερισμό. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ικανοποιητική οξυγόνωση και την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα αποτελεί η επαρκής ανταλλαγή αερίων.

Προτεραιότητα κατά την εκτίμηση της επάρκειας του αερισμού έχει η κλινική εξέταση του θώρακα, κατά την οποία συνεκτιμώνται διάφορες παράμετροι, όπως η έκπτυξη του θωρακικού κλωβού, το αναπνευστικό ψιθυρίσμα, η παρουσία κριγμού ή υποδόριου εμφυσήματος κ.α.

Κατά την πρωτοβάθμια εξέταση του αερισμού πέντε είναι οι άμεσα απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις που θα πρέπει να πρώιμα να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν (Πίν. 2)

Ο πνευμοθώρακας υπό τάση είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι αποτελεί κλινική διάγνωση. Αμεσα μετά τη διαπίστωση του πνευμοθώρακα υπό τάση επιβάλλεται αποσυμπίεση, αρχικά με μία βελόνη στο 2<sup>o</sup> μεσοπλεύριο διάστημα στη μεσοκλειδική γραμμή του πάσχοντος ημιθωρακίου και στη συνέχεια με την τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης στο 5<sup>o</sup> μεσοπλεύριο διάστημα, στη μέση μασχαλιά γραμμή.

Ο μαζικός αιμοθώρακας αρχικά αντιμετωπίζεται με την τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης, όπως και στον πνευμοθώρακα υπό τάση. Σημαντική όμως παράμετρος κατά την αντιμετώπιση του

**Πίνακας 2.** Άμεσα απειλητικές για τη ζωή κακώσεις θώρακα

ΠΝΕΥΜΟΘΩΡΑΚΑΣ ΥΠΟΤΑΣΗ	Συλλογή αέρα υπό πίεση στον υπεζωκοτικό χώρο
ΑΝΟΙΚΤΟΣ ΠΝΕΥΜΟΘΩΡΑΚΑΣ	Ανοικτό θωρακικό τραύμα που επιτρέπει την είσοδο αέρα κατά την εισπνοή
ΑΣΤΑΘΗΣ ΘΩΡΑΚΑΣ	Αποτέλεσμα πολλαπλών καταγμάτων πλευρών σε περισσότερα του ενός σημεία
ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΩΜΑΤΙΣΜΟΣ	Συλλογή αίματος υπό τάση στον περικαρδιακό σάκο
ΜΑΖΙΚΟΣ ΑΙΜΟΘΩΡΑΚΑΣ	Συλλογή μεγάλης ποσότητας αίματος στον υπεζωκοτικό χώρο

μαζικού αιμοθώρακα αποτελεί και η αποκατάσταση του όγκου αίματος με χορήγηση υγρών.

Εάν διαπιστωθεί ανοικτός πνευμοθώρακας, θα πρέπει το άνοιγμα του θωρακικού τοιχώματος να καλύπτεται στεγανά με αποστειρωμένο επίθεμα το οποίο στερεώνεται στο θώρακα μόνο από τις τρεις πλευρές του, ενώ η τέταρτη αφήνεται ελεύθερη δημιουργώντας μηχανισμό βαλβίδας για την αποφυγή ανάπτυξης πνευμοθώρακα υπό τάση.

Η διαπίστωση ύπαρξης χαλαρού θώρακα επιβάλλει την πρώιμη απόφαση για διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Η διάγνωση του καρδιακού επιπωματισμού δεν είναι πάντα εύκολη κλινικά, ειδικά στον προνοσοκομειακό χώρο. Η άμεση αντιμετώπιση του καρδιακού επιπωματισμού περιλαμβάνει την περικαρδιοκέντηση και την αφαίρεση μικρής ποσότητας αίματος, η οποία έχει άμεση θετική επίδραση στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.

### C: Circulation (Κυκλοφορία)

Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση της εξωτερικής και εσωτερικής αιμορραγίας κατά τη διαχείριση του πολυτραυματία είναι ζωτικής σημασίας για την έκβαση του ασθενούς και δεν είναι πάντα εύκολη.

Διάφορα σημεία που αναγνωρίζονται κατά την κλινική εξέταση, καθώς και πληροφορίες που συλλέγονται από τα βιοθήματα που χρησιμοποιούνται κατά την πρωτοβάθμια φροντίδα επιτρέπουν την εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς και την αναγνώριση της καταπληξίας.

Η εξωτερική αιμορραγία αντιμετωπίζεται με άμεση άσκηση πίεσης πάνω στο τραύμα, ενώ σε κάθε περίπτωση στον πολυτραυματία επιβάλλεται η άμεση τοποθέτηση δύο φλεβοκαθετήρων μεγάλης διαμέτρου και η χορήγηση κατά προτίμηση ζεστών υγρών.

Όσον αφορά στη χορήγηση υγρών έχουν διαπιστωθεί διάφορες απόψεις σε σχέση με την ποσότητα αλλά και την ποιότητα των χορηγούμενων υγρών.

Τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται από κά-

ποιους συγγραφείς η τεχνική της εφαρμογής της ελεγχόμενης υπότασης, καθώς έχει φανεί σε πειραματικές κυρίως μελέτες ότι βελτιώνει την επιβίωση έναντι της επιθετικής χορήγησης υγρών. Ωστόσο, δε θα πρέπει να αγνοούνται και τα συμπεράσματα άλλων εργασιών, σύμφωνα με τα οποία η ελεγχόμενη υπόταση είχε σοβαρές μεταβολικές επιδράσεις στα πειραματόζωα και επηρέασε αρνητικά την έκβαση τους. Σίγουρα, βέβαια, η χορήγηση υγρών δεν αποτελεί παρά μία προσωρινή μέθοδο υποκάταστασης όγκου μέχρι την οριστική θεραπεία.

Άλλο ένα πεδίο διαφωνίας μεταξύ των ερευνητών αποτελεί το είδος των χορηγούμενων υγρών. Η γνωστή αντιπαράθεση μεταξύ κρυσταλλοειδών και κολλοειδών υφίσταται ακόμη, χωρίς να έχουν διαμορφωθεί σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες. Το γεγονός, πάντως, ότι δεν έχει αποδειχτεί η ανωτερότητα των κολλοειδών σε συνδυασμό με το μεγαλύτερο κόστος τους καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες με τις οποίες έχει συσχετιστεί η χορήγηση τους, δεν επιτρέπει τη χωρίς δεύτερη σκέψη χορήση τους.

Αντίθετα, ξεκάθαρα θετικά είναι τα αποτελέσματα από τη χορήγηση υπέροχου διαλύματος NaCl στους πολυτραυματίες.

### D: Disability (Νευρολογική κατάσταση)

Μετά την εκτίμηση και αναζωγόνηση του αεραγωγού, της αναπνοής και της κυκλοφορίας, σειρά έχει η εκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης του πολυτραυματία με βασικό στόχο την αναγνώριση κάποιου σημείου υποπτού για KEK. Η νευρολογική εκτίμηση συνίσταται στον καθορισμό της βαθμολογίας της GCS, στην εξέταση των κορών του οφθαλμού, καθώς και σε μία αδρή νευρολογική εξέταση (αδρή εκτίμηση αισθητικότητας και κινητικότητας).

Η GCS αποτελεί μία εύκολη και απλή μέθοδο η οποία επιτρέπει μία γρήγορη εκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης του τραυματία. Έτσι, λοιπόν, GCS: 14-15 χαρακτηρίζει τις ελαφριές KEK,

GCS: 9-13 τις μέτριες και GCS :3-8 τις βαριές, ενώ GCS ≤8 υποδεικνύει την ανάγκη οριστικής διασφάλισης του αεραγωγού. Εκτός από τη βαθμολογία της GCS τη στιγμή της εξέτασης, μεγάλη σημασία έχει και η εξέλιξη της στο χρόνο. Όσον αφορά στις κόρες του οφθαλμού, αυτές θα πρέπει να εκτιμώνται ως προς το μέγεθος, τη συμμετρία και την αντίδρασή τους στο φως.

### **E: Exposure ('Εκθεση/Έλεγχος περιβάλλοντος)**

Αφού ολοκληρωθεί η εκτίμηση και αναζωογόνηση των ABCDs, πρέπει να αφαιρούνται όλα τα ενδύματα του πολυτραυματία και να πραγματοποιείται μία πλήρης και λεπτομερής εξέταση του σώματος του, συμπεριλαμβανομένης και της οπίσθιας επιφάνειας.

Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι πως οποιαδήποτε μετακίνηση του ασθενούς πρέπει να πραγματοποιείται με ειδικούς χειρισμούς που προστατεύουν τη ΣΣ, ενώ άμεσα μετά την εξέταση ο πολυτραυματίας πρέπει να σκεπάζεται με θερμαινόμενα καλύμματα. Εξάλλου, το περιβάλλον του ασθενοφόρου, μέσα στο οποίο πραγματοποιούνται οι περισσότερες παρεμβάσεις που αναφέρθηκαν θα πρέπει πάντα να διατηρείται θερμό.

Άλλη μία πολύ σημαντική παράμετρος, που δυστυχώς δε συμπεριλαμβάνεται στον αλγόριθμο ABCDE, αλλά έχει ζωτική σημασία για τον πολυτραυματία είναι ο πόνος. Η μη έγκαιρη αντιμετώπιση του πόνου κινητοποιεί καταστροφικούς μηχανισμούς που επιδεινώνουν τη συνολική κατάσταση του πολυτραυματία. Κρίνεται, λοιπόν, απαραίτητο στο γνωστό αλγόριθμο μετά το E να προστίθεται και το P (Pain / Πόνος) (ABCDEP).

### **ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ**

Κατά την πρωτοβάθμια εκτίμηση και αναζωογόνηση του πολυτραυματία, ο ιατρός έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσει συσκευές παρακολούθησης (monitoring), καθώς και άλλα βοηθήματα που θα συμβάλλουν στη διάγνωση υποκειμένων κακώσεων και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών του παρεμβάσεων. Στο monitoring της πρωτοβάθμιας φροντίδας περιλαμβάνονται το ηλεκτροκαρδιοσκόπιο, το παλμικό οξυγονόμετρο, η συσκευή καπνογραφίας ή καπνομετρίας και το πιεσόμετρο. Εξάλλου, κατά την πρωτοβάθμια εκτίμηση και αναζωογόνηση θα πρέπει να τοποθετηθούν καθετήρες στην ουροδόχο κύστη και στο στόμαχο.

### **ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ**

Μετά την ολοκλήρωση της πρωτοβάθμιας εκτίμησης και αναζωογόνησης του ασθενούς ακολουθεί η δευτεροβάθμια εκτίμηση, η οποία περιλαμβάνει μία πιο λεπτομερή φυσική εξέταση από την κεφαλή έως τα άκρα (περιλαμβάνεται και η νευρολογική εκτίμηση καθώς και η λήψη ζωτικών σημείων) και τη λήψη ενός ιστορικού AMPLE (Allergies, Medications, Past illnesses, Last meal and Events/Environments).

Σε καμία περίπτωση η δευτεροβάθμια εκτίμηση δε θα πρέπει να καθυστερεί τη μεταφορά του ασθενούς.

### **ΠΡΩΤΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΟ ΤΕΠ**

Η αντιμετώπιση του πολυτραυματία στο Τμήμα Επιγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) αποτελεί το δεύτερο, μετά την προνοσοκομειακή φροντίδα, κρίκο στην αλυσίδα της επιβίωσης στο τραύμα. Ο χώρος του ΤΕΠ είναι σύγουρα πιο φιλικός προς τον ιατρό και το διασώστη αλλά και ως προς τον ίδιο τον τραυματία. Βέβαια, η εξασφάλιση της βέλτιστης ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών επιβάλλει την ύπαρξη οργανωμένης αίθουσας αναζωογόνησης, καθώς και ομάδας τραύματος που αποτελείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό και πραϊατρικό προσωπικό.

Η αίθουσα αναζωογόνησης δεν αποτελεί απλά άλλο ένα εξεταστήριο. Πρόκειται για έναν ειδικά διαμορφωμένο χώρο, ο οποίος θα πρέπει να πληρεί ορισμένες προϋποθέσεις. Έτσι, λοιπόν, είναι απαραίτητο η θέση της αίθουσας αναζωογόνησης του ΤΕΠ να επιτρέπει την εύκολη προσέγγιση της από την προνοσοκομειακή ομάδα, την άμεση πρόσβαση στο ακτινολογικό εργαστήριο για τη διενέργεια εξειδικευμένων εξετάσεων, εάν και όταν αυτές κρίνονται απαραίτητες, καθώς και την ταχεία μεταφορά του πολυτραυματία στην αίθουσα χειρουργείου ή στη ΜΕΘ. Εξάλλου, απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή λειτουργία της αίθουσας αναζωογόνησης αποτελεί η ύπαρξη βασικών συσκευών παρακολούθησης ζωτικών λειτουργιών καθώς και του απαραίτητου εξοπλισμού, ο οποίος προτείνεται να είναι ομαδοποιημένος σε τέσσερα βασικά τροχήλατα<sup>17</sup>:

- (A) Τροχήλατο Αεραγωγού
  - (B) Τροχήλατο Χειρουργικών παρεμβάσεων
  - (Γ) Τροχήλατο με διάφορα Υλικά
  - (Δ) Τροχήλατο με Φάρμακα και Ορούς
- Μία άλλη καθοριστική παράμετρος της δια-

χείρισης του πολυτραυματία, αποτελεί η σύσταση οργανωμένης και άρτια εκπαίδευμένης **ομάδας τραύματος**, η οποία κλασικά θα πρέπει να αποτελείται από ένα συντονιστή ιατρό, 2-3 ιατρούς διάφορων ειδικοτήτων και 2-3 νοσηλευτές. Ο συντονιστής ιατρός κατά προτίμηση είναι ο πιο έμπειρος και είναι υπεύθυνος για τον προσδιορισμό των ρόλων της υπόλοιπης ομάδας, τον καθορισμό των προτεραιοτήτων, τη λήψη της απόφασης για διακίνηση ή όχι του ασθενούς, την κλήση για συμβούλους ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, καθώς και την ενημέρωση της ομάδας υποδοχής του ασθενούς και των συγγενών<sup>17</sup>.

Η προσέγγιση του πολυτραυματία στο ΤΕΠ ακολουθεί τον ίδιο αλγόριθμο, που αναφέρθηκε και στο προνοσοκομειακό επίπεδο, με ορισμένες διαφορές (Πίν. 1)<sup>17-21</sup>.

### A: Airway (Αεραγωγός και προστασία της ΑΜΣΣ)

Η εκτίμηση και αντιμετώπιση του αεραγωγού παραμένει η πρώτη και απόλυτη προτεραιότητα κατά τη διαχείριση του πολυτραυματία. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που εφαρμόζονται δε διαφοροποιούνται ιδιαίτερα σε σχέση με το προνοσοκομειακό επίπεδο. Ωστόσο, στο ΤΕΠ είναι δυνατή η χρήση περισσότερου εξειδικευμένου εξοπλισμού για την αντιμετώπιση για παράδειγμα του δύσκολου αεραγωγού, ενώ είναι δυνατή, όταν απαιτείται, η κλήση και πιο έμπειρους ιατρούς και νοσηλευτικού προσωπικού για βοήθεια. Εξάλλου, ακόμη και όταν ο πολυτραυματίας προσέρχεται στο ΤΕΠ διασωληνωμένος, δεν επιτρέπεται ο εφησυχασμός. Είναι απαραίτητο να επανεκτιμάται η θέση του τραχειοσωλήνα αφού δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις λανθασμένης τοποθέτησης ή ατυχηματικής μετατόπισης του κατά τη μεταφορά του τραυματία.

### B: Breathing (Αερισμός)

Κατά την εκτίμηση του αερισμού ισχύουν όσα ήδη αναφέρθηκαν. Άμεση προτεραιότητα έχει η πρώιμη αναγνώριση των πέντε απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων (Πίν. 2).

Όσον αφορά στον πνευμοθώρακα υπό τάση, ακόμη και εάν έχει τοποθετηθεί σωλήνας παροχής τευσης στον ασθενή προνοσοκομειακά, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται η σωστή του θέση.

Στην περίπτωση όπου κατά την παροχέτευση μαζικού αιμοθώρακα με σωλήνα παροχετευτούν

άμεσα 1500 ml αίματος ή ο ρυθμός απώλειας αίματος είναι  $\geq 200 \text{ ml/h}$  επί 2-4h, επιβάλλεται επείγουσα θωρακοτομή, γνωστή και ως θωρακοτομή διάσωσης, η οποία πρέπει να διενεργείται στο ΤΕΠ, εφόσον βέβαια υπάρχει κατάλληλα εκπαίδευμένος ιατρός και διατίθεται ο απαραίτητος εξοπλισμός.

Σημαντικό βοήθημα για τη διάγνωση του καρδιακού επιπλατισμού, η οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί δεν είναι πάντα εύκολη κλινικά, αποτελεί η εστιασμένη υπερηχογραφία (Focused Sonogram in Trauma-FAST). Για την αντιμετώπιση του καρδιακού επιπλατισμού, εκτός από την περικαρδιοκέντηση, σε ορισμένες περιπτώσεις επιβάλλεται και η επείγουσα θωρακοτομή διάσωσης στο ΤΕΠ για τον άμεσο χειρουργικό έλεγχο του σημείου διαφυγής.

### C: Circulation (Κυκλοφορία)

Κατά την εκτίμηση και αναζωογόνηση της κυκλοφορίας στο ΤΕΠ παρέχονται κάποιες επιπρόσθετες δυνατότητες σε σχέση με τον προνοσοκομειακό χώρο.

Έτοιμη είναι δυνατή η λήψη αίματος για διαστάρωση καθώς και για τη διενέργεια των βασικών αιματολογικών εξετάσεων και του test εγκυμοσύνης για όλες τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Εξάλλου, παρέχεται η δυνατότητα χρήσης πολύ σημαντικών εργαλείων, όπως της εστιασμένης υπερηχογραφίας (FAST), η οποία μας βοηθάει ουσιαστικά στην ανίχνευση αιμοπεριτοναίου.

Η διαγνωστική περιτοναϊκή πλύση (Diagnostic Peritoneal Lavage-DPL) μπορεί επίσης να αποκαλύψει την ύπαρξη ενδοπεριτοναϊκής αιμορραγίας με μεγάλη ευαισθησία. Ωστόσο, δεν ενδείκνυται η διενέργεια της όταν υπάρχει ήδη μία σαφής ένδειξη για λαπαροτομία, όπως για παράδειγμα ένα ανοιχτό τραύμα κοιλιάς, οπότε και ο τραυματίας οδηγείται ταχύτατα στο χειρουργείο.

Η αξονική τομογραφία (CT) αποτελεί ακόμη ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο. Ωστόσο, δεν έχει θέση σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή επιβάλλει τη μεταφορά του στο χειρουργείο χωρίς καμία καθυστέρηση.

### D: Disability (Νευρολογική κατάσταση)

Σημαντικό βοήθημα για την εκτίμηση της νευ-

ρολογικής κατάστασης του πολυτραυματία στο ΤΕΠ αποτελεί η CT. Στην ουσία, μόνο αυτή μπορεί να μας δώσει σαφή εικόνα για την ύπαρξη κάποιας ενδοκράνιας παθολογίας.

Κάθε ασθενής με GCS <15 δικαιούται διενέργειας CT εγκεφάλου. Ωστόσο, η CT δε θα πρέπει σε καμία περίπτωση να πραγματοποιείται εάν δεν έχουν σταθεροποιηθεί τα ABCs του πολυτραυματία.

### **E: Exposure ('Εκθεση/Έλεγχος περιβάλλοντος)**

Κατά την έκθεση του πολυτραυματία θα πρέπει να λαμβάνονται ακριβώς τα ίδια μέτρα προστασίας της ΣΣ, όπως και στο προνοσοκομειακό επίπεδο, μέχρι να ολοκληρωθεί ο έλεγχος και να αποκλειστούν τυχόν κακώσεις της.

Εξάλλου, το περιβάλλον του χώρου του ΤΕΠ που υποδέχεται τον πολυτραυματία πρέπει πάντα να διατηρείται θερμό.

### **ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΣΤΟ ΤΕΠ**

Τα βοηθήματα της πρωτοβάθμιας εκτίμησης στο ΤΕΠ λίγο πολύ είναι τα ίδια με αυτά που χρησιμοποιούνται προνοσοκομειακά. Συμπληρωματικά, στο ΤΕΠ στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας πραγματοποιούνται και αιματολογικές εξετάσεις, αέρια αίματος, καθώς και ακτινογραφίες θώρακα, πυέλου και ΑΜΣΣ, ενώ ήδη έχει αναφερθεί η ζωτική σημασία του FAST.

Αφού ολοκληρωθεί η εκτίμηση και αντιμετώπιση του πολυτραυματία στην αίθουσα ανάζωγόντσης του ΤΕΠ, θα πρέπει αυτός να διακινηθεί. Οι πιθανοί προορισμοί είναι: το χειρουργείο, το ακτινολογικό εργαστήριο ή τέλος η ΜΕΘ. Η έγκαιρη λήψη της απόφασης για ταχεία μεταφορά του στο χειρουργείο, ώστε να αντιμετωπιστούν οι άμεσα απειλητικές για τη ζωή του κακώσεις, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην έκβαση του ασθενούς. Εξάλλου, δε θα πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι απαραίτητη και σημαντική δεν είναι μόνο η ταχεία αλλά και η ασφαλής μεταφορά του πολυτραυματία.

Συνολικά, οι αρχές που θα πρέπει να χαρακτηρίζουν την ομάδα τραύματος τόσο σε προνοσοκομειακό όσο και σε ενδονοσοκομειακό επίπεδο συνοψίζονται στα λόγια του Samuel D. Gross, αμερικάνου χειρουργού τραύματος: "Hesitance... must yield to decision; tardiness to promptness; timidity to boldness. The patient is saved or lost in a moment."

**Fydanidou V, Grosomanidis V. Polytrauma patient. Prehospital care-treatment in the Emergency Department. Hell Iatr 2010, 76: 71-78.**

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, NastKolb D. Epidemiologie des Schwerverletzten: eine prospektive Erfassung der präklinischen und klinischen Versorgung. Unfallchirurg 2000, 103: 355-63.
2. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. Am J Public Health 2000, 90: 523-6.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997, 349: 1436-42.
4. Papadopoulos IN, Bukis D, Karalas E, et al. Preventable prehospital trauma deaths in a Hellenic urban health region: An audit of prehospital trauma care. J Trauma 1996, 41: 864-9.
5. McDermott FT, Corder SM, Tremayne AB. Evaluation of the medical management and preventability of death in 137 road traffic accidents in Victoria, Australia: An overview. J Trauma 1996, 40: 520-35.
6. Davis JW, Hoyt DB, McArdele MS, et al. An analysis of errors causing morbidity and mortality in a trauma system: A guide for quality improvement. J Trauma 1992, 32: 660-6.
7. Pfeifer R, Tarkin IS, Rocos B, Pape HC. Patterns of mortality and causes of death in polytrauma patients—Has anything changed? Injury 2009, 40: 907-11.
8. Smith MR, Conn AKT. Prehospital care – Scoop and run or stay and play? Injury 2009, 40: 23-6.
9. Schmidt U, Frame SB, Nerlich ML, et al. On scene helicopter transport of patients with multiple injuries—Comparison of a German and an American system. J Trauma 1992, 33: 548-65.
10. Oppe S, De Charro FT. The effect of medical care by helicopter trauma team on the probability of survival and the quality of life of hospitalized victims. Accid Anal Prev 2001, 33: 129-38.
11. Garner A, Crooks J, Lee A, Bishop R. Efficacy of pre-hospital critical care teams for severe blunt head injury in the Australian setting. Injury 2001, 32: 455-6.
12. Garner A, Rashford S, Lee A, Bartolacci R. Addition of physicians to paramedic helicopter services decreases blunt trauma mortality. Austr N Z J Surg 1999, 69: 697-701.
13. Sampalis JS, Boukas S, Lavoie A, et al. Preventable death evaluation of the appropriateness on scene trauma care provided by Urgences-Sante's physicians. J Trauma 2005, 39: 1020-35.
14. Liberman M, Roudsari BS. Prehospital trauma care: what do we really know? Curr Opin Crit Care 2007, 13: 691-6.
15. Timmermann A, Russo SG, Hollmann MW. Paramedic versus emergency physician emergency medical service: role of the anaesthesiologist and the European versus the Anglo-American concept. Curr Opin Anae-

- sthesiol 2008, 21(2): 222-7.
16. Wölfel CG, Gliwitzky B, Wentzenen A. Standardisierte Primärtherapie des polytraumatisierten Patienten. Unfallchirurg 2009, 112: 846-53.
  17. William CW, Grande CM, Hoyt DB. Trauma. New York, USA: Informa Healthcare, 2007.
  18. American College of Surgeons. ATLS. USA: 7th edition, 2002: PHTLS.
  19. Kirkpatrick AW, Ball CG, D'Amours SK, Zygur D. Acute resuscitation of the unstable adult trauma patient: bedside diagnosis and therapy. Can J Surg 2008, 51(1): 57-69.
  20. Stahel PF, Heyde CE, Wyrwich W, Ertel W. Aktuelle Konzepte des polytraumamanagements: Von ATLS zu "Damage Control". Orthopäde 2005, 34: 823-36.
  21. Gebhard F, Huber-Lang M. Polytrauma: Pathophysiology and management principles. Langenbecks Arch Surg 2008, 393: 825-31.

*Αλληλογραφία:*

Β. Φυντανίδου  
Κλινική Αναισθησιολογίας  
και Εντατικής Θεραπείας  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Στ. Κυριακίδη 1  
546 36 Θεσσαλονίκη  
E-mail: bFyntan@yahoo.com

*Corresponding author:*

V. Fintanidou  
Department of Anesthesiology and  
Intensive Care Medicine  
AHEPA Hospital  
1, St. Kyriakidi Str.  
546 36 Thessaloniki  
Greece



Νυρεμβέργη, 16-19 Φεβρουαρίου 2011

#### Διεθνής Έκθεση Βιολογικών Προϊόντων



Από 16 έως 19 Φεβρουαρίου 2011 θα ανοίξει και πάλι φέτος τις πύλες της η BioFach 2011, για να παρουσιάσει όχι μόνο μία ευρεία γκάμα βιολογικών προϊόντων και προϊόντων "fair trade (δίκαιου εμπορίου)", αλλά και όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για τις βιοκαλλιέργειες και το κλαδικό εμπόριο.

Κατά την διοργάνωση της BioFach το 2010, 43,669 επισκέπτες, 38% εκ των οποίων από 121 διαφορετικές χώρες, ήρθαν στη Νυρεμβέργη για να δουν και να επωφεληθούν από τα μοναδικά προϊόντα υψηλής ποιότητας, τις καινοτομίες και τις τάσεις που 2.557 εκθέτες – 66% εκ των οποίων από χώρες εκτός Γερμανίας – είχαν να παρουσιάσουν σε συνολική εκθεσιακή επιφάνεια 45.879 τ.μ. Παραγωγοί, έμποροι, κλαδικοί φορείς & παροχείς υπηρεσιών, χονδρέμποροι, εισαγωγείς/ εξαγωγείς και λοιπές κατηγορίες αποτελούν επισκέπτες της BioFach.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι 8.000 συμμετέχοντες παρακολούθησαν τα συνέδρια που διεξήχθησαν στα πλαίσια της έκθεσης κι ενημερώθηκαν για όλα τα νέα και τις εξελίξεις του κλάδου, ενώ στιγμιότυπα από την έκθεση κατέγραψαν 1.200 δημοσιογράφοι.

Οι θεματικές ενότητες που θα παρουσιαστούν στην BioFach θα κατανεμηθούν ως εξής στον εκθεσιακό χώρο:

Κτίρια 1,2,4,5: **Βιολογικά τρόφιμα**, κυρίως για το διεθνές εμπόριο, διεθνείς βιοκαλλιέργειες κι υπηρεσίες μάρκετινγκ

Κτίριο 5: **Organic + Fair**, συνδυασμός βιολογικών προϊόντων + δίκαιου εμπορίου

Κτίρια 6,7,9: **Βιολογικά τρόφιμα**, κυρίως για την γερμανική αγορά, γερμανικές βιοκαλλιέργειες κι υπηρεσίες μάρκετινγκ

Στα βιολογικά τρόφιμα συμπεριλαμβάνονται πρώτες ύλες τροφίμων, φρούτα και λαχανικά, εκλεκτά προϊόντα υγιεινής διατροφής, κρέατα και λουκάνικα, ψάρια, γαλακτοκομικά, αυγά, κατεψυγμένα, είδη αρτοποιείου και γλυκά, ποτά

Κτίριο 8: **Οικολογικά υφάσματα, φυσικά προϊόντα** (αρωματοθεραπείες, συμπληρώματα διατροφής, φυτικά φάρμακα, αποστάγματα, αιθέρια έλαια, θεραπευτικά προϊόντα, καθαριστικά, δερμάτινα είδη, αξεσουάρ μόδας)

Κτίριο 4<sup>A</sup>: **Wine Hall**, μοναδική ποικιλία και ποιότητα κρασιού + ελαιόλαδο βιολογικής καλλιέργειας

Κτίριο 7<sup>A</sup>: **Vivaness**, στα πλαίσια της οποίας παρουσιάζονται καλλυντικά, προϊόντα περιποίησης σώματος και wellness, προϊόντα φαρμακείου και είδη δώρου

CCN Ost: **BioFach Congress, παρουσιάσεις, εργαστηριακές εφαρμογές**

Service Center: Εκδόσεις, πιστοποιήσεις, σύνδεσμοι, ινστιτούτα, εκπαίδευση, έρευνα, συμβουλευτικές αρχές

Η BioFach, σταθερά υπό την αιγίδα του IFOAM (International Federation of Organic Agriculture Movements), θέτει αυστηρά κριτήρια πιστοποίησης των προϊόντων ως βιολογικά, έτσι ώστε να εξασφαλίσει την σταθερά υψηλή ποιότητα των προϊόντων που εκτίθενται. Έτσι, όλα τα προϊόντα που παρουσιάζονται στην BioFach είναι πιστοποιημένα βιολογικά.

Παράλληλα με την Vivaness, την κλαδική έκθεση για προϊόντα ομορφιάς, περιποίησης και wellness, η BioFach κάθε χρόνο προσελκύει εξειδικευμένους επαγγελματίες από όλο τον κόσμο.

- Ήρες λειτουργίας της BioFach 2011: Καθημερινά, 16.- 18. Φεβρουαρίου: 9π.μ.-6μ.μ., Σάββατο, 19 Φεβρουαρίου: 9π.μ.-5μ.μ.

Φροντίστε λοιπόν να προγραμματίσετε την επίσκεψή σας στο μεγάλο αυτό γεγονός και προμηθευτείτε έγκαιρα τα εισιτήρια εισόδου με έκπτωση, λόγω προπώλησης, τον κατάλογο εκθετών και παράλληλα ενημερωθείτε και κάνετε κρατήσεις για μετάβαση και διαμονή σας μέσω του γραφείου της Έκθεσης Φρανκφούρτης στην Ελλάδα και την Κύπρο, ώρες λειτουργίας από 9.00 π.μ. – 18.00 μ.μ.

**Nuernberg Messe Greece, Γραφεία Έκθεσης Νυρεμβέργης στην Ελλάδα, Κυβέλης 3 & Περικλέους, 153 44 Γέρακας/Π.Χαλανδρίου, Τηλ. 210 6410405, Φαξ 210 6410602, e-mail: [info@nuernbergmesse.gr](mailto:info@nuernbergmesse.gr), [info@t4f.gr](mailto:info@t4f.gr), [info@travel4fairs.gr](mailto:info@travel4fairs.gr), και στην Κύπρο: GB Exhibition Representation Ltd, Δωριέων 4, 2023 Στρόβολος, Τηλ +357 22871877, Φαξ +357 22871878, e-mail: [info@cyprus.nuernbergmesse.com](mailto:info@cyprus.nuernbergmesse.com)**

## **37<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

**17 - 21 Μαΐου 2011  
Ξενοδοχείο «Hilton», Αθήνα**

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

### **Γραμματεία – Τουριστικές Υπηρεσίες:**

Μαιάνδρου 23  
115 28 Αθήνα  
[www.mednet.gr](http://www.mednet.gr)  
E-mail: [iea@mednet.gr](mailto:iea@mednet.gr)

## 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 πληρούστερη 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 συγγραφέες δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξουκειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γύνωσεις στο θέμα με κύρια έμφαση σήμως 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 περιληψη 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 βιβλιογραφηκές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περιληψη 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 περιληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περιληψη 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, πάνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περιληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

**Γενικά θέματα:** Εδώ υπάγονται ποικιλά θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βιαμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο “Ειδικό άρθρο”, “Γενικά θέματα”, “Πρόσοδοι 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 δημοσιεύση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αριθμόσιους 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 προσήκη, 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.



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, N. Μαλισιόβας, I. Στυλιάδης  
Αναπλ. Μέλη M. Βλαχογιάννης, I. Καμπούρογλου, M. Ναούμ  
Ελεγκτική Επιτροπή M. Αθανασίου-Μεταξά, M. Δανιηλίδης, N. Χαρλαύτης

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος  
M. Σιών  
Επίτιμος Διευθυντής Συντάξεως  
N. Ασημήτης  
Διευθυντής Συντάξεως  
M. Σιών  
Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως  
K. Καλλαράς  
Επίκουροι Συντάκτες  
Θ. Δαρδαβέσης, E. Μανδαλά, X. Παπανικολάου  
Επιμέλεια Αγγλικών Κειμένων  
M. Αρμενάκα  
Μέλη  
A. Αηδόνης, M. Αθανασίου-Μεταξά, S. Αλεξίου-Δανιήλ, K. Ατματζίδης, A. Δρεβελέγκας,  
X. Ζαμπούλης, X. Καλέκου-Γρέκα, A. Κώτσης, P. Νικολαΐδης, D. Παπαδημητρίου, T. Κ. Ράμπος, M. Τσολάκη

**Επίσιες 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:** Λεωνίδας 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