# Ιατρικά Χρονικά

## Βορειοδυτικής Ελλάδας

**Περιοδικό της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας**

**Απρίλιος 2010 - Τόμος 6 - Τεύχος 1**

# IATRIKA CHRONIKA NORTH-WESTERN GREECE

**Journal of the Medical and Surgical Society of Corfu**

**April 2010 - Volume 6 - Number 1**

# ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Εκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

**Διοικητικό Συμβούλιο**
**Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας**
**Περίοδος 2008-2011**

**Πρόεδρος:** Μ. Μάνδυλα-Κουσουνή
**Αντιπρόεδρος:** Α. Γεωργόπουλος
**Γραμματέας:** Χ. Κουρή-Μπάμπαλη
**Ταμίας:** Κ. Χριστοδούλου
**Εφορος:** Μ. Βασιλείου

**Επιτροπή σύνταξης**

**Πρόεδρος:**
Μίλτος Βασιλείου, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας.

**Μέλη:**
Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή
Αντώνης Γεωργόπουλος
Χριστίνα Κουρή-Μπάμπαλη
Καλλίνικος Χριστοδούλου
Ευστάθιος Κουλουρίδης
Διονύσιος Κάντας
Νίκος Δελλαπόρτας
Κάρμελος Τσίλιας
Ελένη Κούστα
Γιάννης Αλαμάνος
Παρασκευή Χρίστου
Μιχάλης Τζιλιάνος
Αγαθή Σπιτιέρη
Βασιλική Φατούρου-Πούλου
Γεώργιος Πανουσάκης

**Εκδότης:**
Μαρία Μάνδυλα

**Επιμελητής Εκδοσης:**
Γεώργιος Πανουσάκης

**Η διεύθυνση μας στο Internet είναι:**
**http://www.ixek.gr**
**e-mail: info@ixek.gr**

**Υπέυθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα**
**“ΤΥΠΟΕΚΔΟΤΙΚΗ”**
Αλυκές Ποταμού – Κέρκυρα
Τηλ.26610 37755, Fax:26610 27273

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ: ΦΕΚ1926/Β/18.09.2007

ISSN:1108-4910

## Σημείωμα σύνταξης

Συνάδελφοι

Οι εποικοδομητικές κριτικές και η συνολικά θετική αποτίμηση του προηγούμενου τεύχους δημιουργούν την αισιοδοξία, ότι η σταθεροποίηση της έκδοσης αλλά και η συνεχής αναβάθμιση της ποιότητας του περιοδικού είναι στόχοι εφικτοί και πραγματοποιήσιμοι. Αυτονόητη προϋπόθεση η συλλογικότητα. Εδώ εδράζεται και η αισιοδοξία της συντακτικής επιτροπής του περιοδικού, αφού συνεχώς διευρύνεται η ανταπόκριση συγγραφής.

Θερμή παράκληση: Το έργο της συντακτικής επιτροπής διευκολύνεται αφάνταστα αν στα παραλαμβανόμενα άρθρα τηρείται η μορφή και η διάταξη του περιεχομένου, που προτείνεται σαφώς στις οδηγίες προς τους συγγραφείς. Ταυτόχρονα, επιταχύνεται και ουσιαστικοποιείται η διαδικασία των διορθώσεων. Οι οδηγίες αυτές υπάρχουν τόσο στην έντυπη όσο και στην ηλεκτρονική μορφή του περιοδικού. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην ενότητα των βιβλιογραφικών παραπομπών κάθε συγγραφής, που κατοχυρώνει την ποιότητα και την επιστημονική αξία των υποστηριζόμενων. Ας υπάρχει ένας ελάχιστος λογικός αριθμός παραπομπών (περί τις 10). Αν μάλιστα, η παραπομπή αναφέρεται σε σύγγραμμα είναι απαραίτητες: η αναγραφή του τίτλου του βιβλίου, του εκδοτικού οίκου του αριθμού και της ημερομηνίας της έκδοσης. Στην συνέχεια, του τίτλου του κεφαλαίου και των σελίδων, που χρησιμοποιούνται για βιβλιογραφική υποστήριξη. Η σχετική φροντίδα απαλλάσσει τον συγγραφέα και την συντακτική επιτροπή από χρονοβόρες επικοινωνίες. Ελπίζουμε σε σύντομο χρονικό διάστημα να τυποποιήσουμε ακόμη περισσότερο την μορφή των συγγραφών με σχετικό υπόδειγμα στην ηλεκτρονική διεύθυνση του περιοδικού (http://www.ixek.gr). Με την ευκαιρία: ελπίζουμε, ότι χαρήκατε την βελτίωση της δικτυακής παρουσίας του περιοδικού αφού πλέον όλα τα άρθρα παρουσιάζονται ξεχωριστά και σε μορφή PDF.

Θετική είναι και η προοπτική του περιοδικού ως προς την συμμετοχή και άλλων κλάδων λειτουργών της υγείας (οδοντίατροι, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές).

Με αισιοδοξία, λοιπόν για το επόμενο τακτικό τεύχος, γύρω στον Σεπτέμβριο (θα μεσολαβήσουν ένα ή δύο έκτακτα με τα υλικά του Συνεδρίου αλλά και του συμποσίου για το πνευμονικό Ca, που οργανώνει η πνευμονολογική κλινική του Γ.Ν. Κέρκυρας) .

Για την συντακτική επιτροπή

Μίλτος Π. Βασιλείου

# ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Εκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:**


09 Επιδημιολογία των επιληπτικών κρίσεων και της επιληψίας στην Κέρκυρα
Γ. Στράντζαλης, Κ. Τσαμανδουράκη, Σ. Γκατζόνης, Α. Βούλγαρης, Α. Μαρτζούκος, Ε. Μαυροφόρου, Α. Μεταλλινός, Κ. Οβάλες, Ε. Παπούλιας, Κ. Σπίγγος, Δ. Σακάς, Γ. Αλαμάνος

24 Ορμονική Θεραπεία Υποκατάστασης
Ε. Κούστα

31 Σήψη: Μια επείγουσα ιατρική κατάσταση
Μ. Παράσχος, Χ. Κάτσενος, Ε. Μανδραγός, Κ. Μανδραγός

39 Επαγγελματική ικανοποίηση των εργαζομένων στις υπηρεσίες υγείας - Η ειδική περίπτωση των νοσηλευτών
Α. Μπόρου, Γκρ. Βόσνιακ, Α. Υφαντής, Ι. Τηνιακού, Ν. Μαχαιράς, Α. Τσικλιτάρα, Β. Παπαδημητρίου, Δ. Σαπουντζή-Κρέπια, Ο. Μουζάς

47 Σχετικά με την ανατομία του γλωσσικού κυκλώματος
Ν. Μακρής

51 Διφωσφονικά: Αμφίστομος μάχαιρα στην οστική νόσο του πολλαπλού μυελώματος
Α. Πουλή

59 Ορθοκολικός καρκίνος: Η εμπειρία του Νομαρχιακού Νοσοκομείου Κέρκυρας
Κ. Χριστοδούλου, Π. Χρίστου, Γ. Καβαλιεράτος, Ε. Χριστοδούλου, Ε. Δουίτσης, Π. Χυτήρης

66 Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση εξωμητρίου κύησης στο Γ.Ν. Φιλιατών
Γ. Στρατουδάκης, Ν. Ζήκος, Μ. Μπέζα, Χ. Μπαλή, Σ. Κούλας, Γ. Παππάς-Γώγος, Α. Ντόσκορης, Ν. Κατσαμάκης

69 Η αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη με βραχυθεραπεία
Α.Γ. Ρεμπελάκος

75 Ασυνήθεις εντοπίσεις εχινόκοκκου κύστης: Περιγραφή εφτά θέσεων
Σ.Γ. Κούλας, Ι. Μπέτζιος, Δ. Τσιρώνης, Ε. Ρουστάνης, Σ. Μπίκος, Σ. Παπαδάτος, Ε.Κ. Τσιμογιάννης

81 Ο θεός της Ιατρικής, ο ναός του και η συμβολική του τριάδα, αλήθεια, σωφροσύνη, ευφυία, ως έμβλημα του ιατρικού λειτουργήματος
Τ. Ισσα

# ΕΥΡΩΔΙΑΓΝΩΣΗ

## ΚΕΡΚΥΡΑΣ

ΙΔΙΩΤΙΚΟ • ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ • ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Επιδημιολογική Μελέτη

# Επιδημιολογία των επιληπτικών κρίσεων και της επιληψίας στην Κέρκυρα

Γιώργος Στράντζαλης[1],
Κυριακή Τσαμανδουράκη[2] ,
Σέργιος Γκατζόνης[1],
Αλέξανδρος Βούλγαρης[2],
Αλέξανδρος Μαρτζούκος[2],
Ευαγγελία Μαυροφόρου[2],
Αλέξανδρος Μεταλλινός[2],
Κωνσταντίνος Οβάλες[2],
Εμμανουήλ Παπούλιας[2],
Κωνσταντίνος Σπίγγος[2],
Δαμιανός Σακάς[1],
Γιάννης Αλαμάνος[3].

1 Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

2 Ιατρικός Σύλλογος Κέρκυρας

3 Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η διερεύνηση του επιδημιολογικού προφίλ των επιληπτικών κρίσεων και της διαγνωσμένης επιληψίας στον γενικό πληθυσμό του Νομού Κέρκυρας.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Η περιοχή της μελέτης ήταν ο Νομός Κέρκυρας που αντιπροσώπευε έναν πληθυσμό περίπου 113.000 κατοίκων. Τα περιστατικά καταγράφηκαν προοπτικά στα πλαίσια ενός δικτύου συστηματικής καταγραφής, που δημιουργήθηκε στον Νομό, χρησιμοποιώντας πολλαπλές πηγές καταγραφής. Ολοι οι ασθενείς που καταγράφτηκαν στην περίοδο μεταξύ 1 Ιουλίου 2004 και 30 Ιουνίου 2005, και αντιπροσώπευαν ένα περιστατικό πρωτοεμφανιζόμενης επιληπτικής κρίσης ή διαγνωσμένης επιληψίας, περιελήφθησαν στην μελέτη. Ολα τα περιστατικά επιβεβαιώθηκαν και ταξινομήθηκαν με βάση τις οδηγίες της Διεθνούς Λίγκας για την Επιληψία [International League Against Epilepsy (ILAE)], για την επιδημιολογική μελέτη της επιληψίας.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Συνολικά καταγράφηκαν 68 νέες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων. Η προτυπωμένη ως προς την ηλικία ετήσια επίπτωση των κρίσεων ήταν 58.4 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (95% διάστημα εμπιστοσύνης 43.9-72.9). Οι αντίστοιχοι δείκτες κατά φύλο ήταν 55.6 για τους άνδρες και 62.3 για τις γυναίκες. Ο προτυπωμένος ως προς την ηλικία επιπολασμός της διαγνωσμένης επιληψίας ήταν 226.1 (95% ΔΕ: 199.4–252.7) περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. (223.3 για τους άνδρες και 228.6 για τις γυναίκες).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Ο πληθυσμός της μελέτης παρουσιάζει σχετικά χαμηλή συχνότητα επιληπτικών κρίσεων και διαγνωσμένης επιληψίας. Η χαμηλή αυτή συχνότητα φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη επίδραση ορισμένων παραγόντων

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επιδημιολογικές μελέτες της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων που έχουν διεξαχθεί στο παρελθόν σε διάφορες χώρες και σε διαφορετικούς πληθυσμούς παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στα ευρήματα τους. Σε ένα σημαντικό βαθμό οι διαφορές αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται και με σημαντικές διαφοροποιήσεις στην μεθοδολογία που έχει χρησιμοποιηθεί κατά περίπτωση. Οι διαφοροποιήσεις αυτές αφορούν τόσο την διάγνωση και ταξινόμηση, όσο και τις μεθόδους καταγραφής των περιστατικών[1].

Η Διεθνής Λίγκα για την Επιληψία [International League Against Epilepsy (ILAE)], έχει προτείνει συγκεκριμένες οδηγίες τόσο για την διάγνωση και ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων και της επιληψίας, όσο και για την διεξαγωγή αντίστοιχων επιδημιολογικών μελετών[2-4]. Οι οδηγίες αυτές παρέχουν σήμερα την βάση για την διεξαγωγή ομοιογενών μελετών που μπορούν να παράγουν συγκρίσιμα αποτελέσματα τόσο για την συχνότητα και την κατανομή αυτών των καταστάσεων μέσα στους ανθρώπινους πληθυσμούς, όσο και για την επίδραση πιθανών παραγόντων κινδύνου.

Μέχρι σήμερα έχει δημοσιευθεί ένας μικρός αριθμός μελετών βασισμένων στις οδηγίες της ILAE, Οι μελέτες αυτές προέρχονται κυρίας από χώρες της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης και από τις ΗΠΑ. Μελέτες από διαφορετικούς πληθυσμούς, όπως από χώρες της Νότιας Ευρώπης ή του αναπτυσσόμενου κόσμου, θα μπορούσαν να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για διαφοροποιήσεις στο επιδημιολογικό προφίλ των επιληπτικών κρίσεων και της επιληψίας και την επίδραση πιθανών παραγόντων κινδύνου σε αυτές τις διαφοροποιήσεις. Σκοπός της μελέτης που παρουσιάζεται σε αυτό το άρθρο, ήταν η διερεύνηση του επιδημιολογικού προφίλ των επιληπτικών κρίσεων και της διαγνωσμένης επιληψίας στον γενικό πληθυσμό του Νομού Κέρκυρας.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη διεξήχθη στον Νομό Κέρκυρας, που σύμφωνα με την απογραφή του 2001 είχε πληθυσμό 113.479 κατοίκους. Προκειμένου να γίνει προοπτική καταγραφή των νέων περιπτώσεων επιληπτικών κρίσεων στη διάρκεια ενός έτους (1 Ιουλίου 2004 έως 30 Ιουνίου 2005), δημιουργήθηκε ένα δίκτυο συστηματικής καταγραφής, που περιελάμβανε διαφορετικές πηγές εντοπισμού των περιστατικών. Το σύστημα κατέγραφε περιστατικά από τις εξής πηγές: α. εσωτερικοί και εξωτερικοί ασθενείς της Νευρολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας και του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Κέρκυρας. β. ασθενείς που απευθύνονταν στα ιατρεία του ΙΚΑ. γ. ασθενείς που απευθύνονταν σε ιδιώτες ειδικευμένους νευρολόγους του Νομού Κέρκυρας, στα ιατρεία τους ή σε ιδιωτική κλινική.

Ολοι οι ασθενείς που απευθύνθηκαν στα παραπάνω σημεία καταγραφής μεταξύ 1ης Ιουλίου 2004 και 30ης Ιουνίου 2005, ήταν μόνιμοι κάτοικοι του Νομού Κέρκυρας και αντιπροσώπευαν μια νεοεμφανιζόμενη επιληπτική κρίση ή μια περίπτωση ήδη διαγνωσμένης επιληψίας, περιελήφθησαν στη μελέτη. Σαν περιστατικό επίπτωσης επιληπτικής κρίσης θεωρήθηκε κάθε ασθενής που διαγνώστηκε για πρωτοεμφανιζόμενη επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της μελέτης και ήταν μόνιμος κάτοικος του Νομού Κέρκυρας . Κάθε ασθενής με διαγνωσμένη επιληψία που απευθύνθηκε στα σημεία καταγραφής στη διάρκεια της μελέτης και ήταν μόνιμος κάτοικος του Νομού Κέρκυρας περιελήφθη στην εκτίμηση του επιπολασμού της επιληψίας. Στη μελέτη περιελήφθησαν περιπτώσεις ενεργού επιληψίας και επιληψίας σε ύφεση υπό φαρμακευτική αγωγή.

Οι επιληπτικές κρίσεις ορίστηκαν και ταξινομήθηκαν με βάση τις οδηγίες της ILAE για την διεξαγωγή επιδημιολογικών μελετών για την επιληψία και τις επιληπτικές κρίσεις. Η ταξινόμηση περιελάμβανε τον τύπο της κρίσης: γενικευμένη (με σπασμούς, χωρίς σπασμούς και μυοκλονική) εστιακή (απλή ή σύνθετη), πολλαπλή και αταξινόμητη, καθώς και την αιτιολογική ταξινόμηση. Βασικό στοιχείο αυτής της ταξινόμησης είναι η διάκριση των επιληπτικών κρίσεων σε «προκλητές» (provoked seizures) και «μη προκλητές» (unprovoked seizures). Η ταξινόμηση αυτή αναφέρεται στις συνθήκες κάτω από τις οποίες εμφανίζεται μια κρίση και στην παρουσία πιθανών παραγόντων κινδύνου, και παρουσιάζεται αναλυτικά σε προηγούμενη δημοσίευση[5]. Οταν ο ασθενής παρουσίαζε δύο ή περισσότερες επαναλαμβανόμενες «μη προκλητές» κρίσεις σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών, το περιστατικό χαρακτηριζόταν σαν πρωτοεμφανιζόμενη επιληψία, σύμφωνα με τις οδηγίες της ILAE.

Οι ειδικευμένοι νευρολόγοι που περιλαμβάνονταν στο δίκτυο, συμπλήρωναν ένα ειδικά διαμορφωμένα ερωτηματολόγιο, για κάθε καταγραφόμενο περιστατικό. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε ερωτήσεις για δημογραφικές, κλινικές, και εργαστηριακές παραμέτρους. Ολα τα κλινικά και εγκεφαλογραφικά δεδομένα για κάθε ασθενή εξετάστηκαν από δύο μέλη της ερευνητικής ομάδας, προκειμένου να εφαρμοσθεί η ταξινόμηση κατά ILAE.

Οταν υπήρχαν διαθέσιμα απεικονιστικά στοιχεία συνεκτιμούνταν επίσης. Αξονικές ή και μαγνητικές τομογραφίες υπήρχαν για 51 ασθενείς (75% του συνόλου).

Οι δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού υπολογίστηκαν σαν αριθμός ασθενών ανά 100.000 κατοίκους (με βάση την απογραφή του 2001). Τα 95% διαστήμα-

τα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με βάση την κανονική κατανομή. Οι προτυπωμένοι ως προς την ηλικία δείκτες υπολογίστηκαν με άμεση προτύπωση προς τον ελληνικό πληθυσμό της απογραφής 2001.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 68 νέες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων διαγνώστηκαν κατά την χρονική περίοδο 1 Ιουλίου 2004 έως 30 Ιουνίου 2005, στον πληθυσμό των μόνιμων κατοί-

**Πίνακας 2**

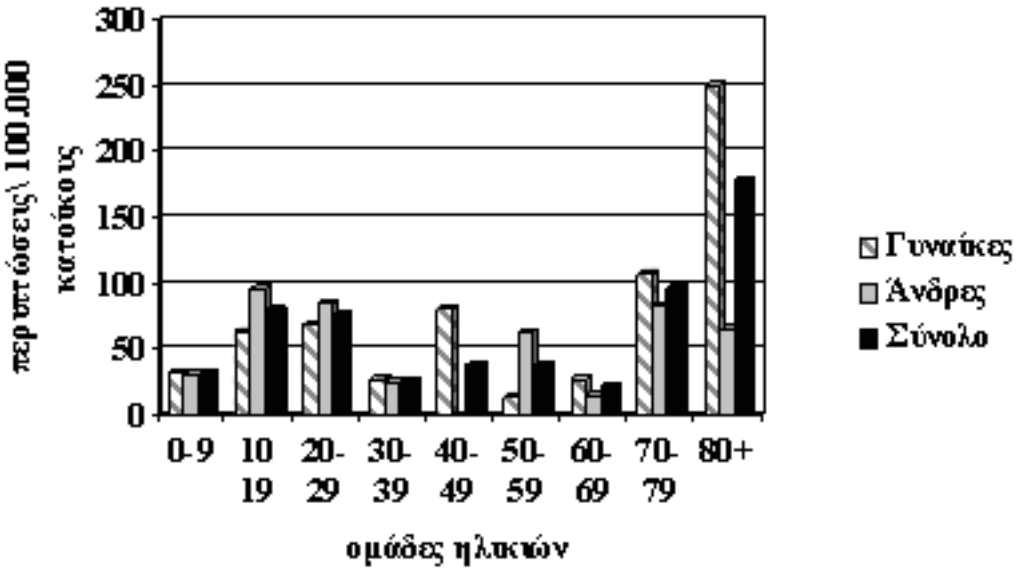
Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενες επιληπτικές κρίσεις στον Νομό Κέρκυρας (1/7/2004-30/5/2005)

| | |
|---|---|
| Αριθμός ασθενών | 68 |
| Ανδρες/ Γυναίκες | 31 / 37 |
| Ηλικία στη διάγνωση (μέση τιμή, σταθερή απόκλιση, εύρος) | 41.0 (25.9) [5-85] |
| Γενικευμένες κρίσεις N (%) | 29 (42.6%) |
| Με σπασμούς | 17 (25.0%) |
| Χωρίς σπασμούς | 11 (16.2%) |
| Μυοκλονικές | 1 (1.5%) |
| Εστιακές κρίσεις | 29 (42.6%) |
| Απλές | 17 (25.0%) |
| Σύνθετες | 12 (17.6%) |
| Πολλαπλές | 5 (7.4%) |
| Αταξινόμητες | 5 (7.4%) |

Στο διάγραμμα 1 φαίνονται οι ειδικοί κατά ηλικία και φύλο δείκτες επίπτωσης. Σε αμφότερα τα φύλα εμφανίζεται μια αυξημένη επίπτωση στην ηλικία 10-19 ετών και μια ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση στις μεγάλες ηλικίες.

**Διάγραμμα 1**

Ετήσια επίπτωση επιληπτικων κρίσεων κατά φύλο και ομάδες ηλικιών



Στον Πίνακα 2 φαίνεται η πιθανή αιτιολογική ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων, σύμφωνα με τις οδηγίες της ILAE. Συνολικά 37 περιπτώσεις ταξινομήθηκαν σαν «μη προκλητές» κρίσεις (unprovoked seizures), που αντιστοιχούν σε έναν δείκτη ετήσιας επίπτωσης 32.6 (ανά 100.000 κατοίκους). Από αυτές 17 οδήγησαν σε διάγνωση επιληψίας στη διάρκεια της μελέτης (δείκτης επίπτωσης: 15 νέες περιπτώσεις επιληψίας ανά 100.000 κατοίκους).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι επιδημιολογικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ένα επιδημιολογικό προφίλ των επιληπτικών κρίσεων, που χαρακτηρίζεται από επικράτηση των «μη προκλητών» κρίσεων (unprovoked seizures), που φαίνεται να αντιπροσωπεύουν περίπου τα τρία τέταρτα του συνόλου των κρίσεων. Οι μισές από τις «μη προκλητές» κρίσεις είναι άγνωστης αιτιολογίας, ενώ

**Πίνακας 2**

Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων σύμφωνα με τις οδηγίες της ILAE

| **Ταξινόμηση** | **N** | **%** | **Επίπτωση (περιπτώσεις / 100.000)** |
|---|---|---|---|
| "Προκλητές" κρίσεις (provoked seizures) | 31 | 45,6 | 27,3 |
| Μη "προκλητές" κρίσεις | 37 | 54,4 | 32,6 |

Οι «μη προκλητές» κρίσεις σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα πιθανών αιτιολογικών παραγόντων (πίνακας 3).

**Πίνακας 3**

Αιτιολογική ταξινόμηση «μη προκλητών» κρίσεων

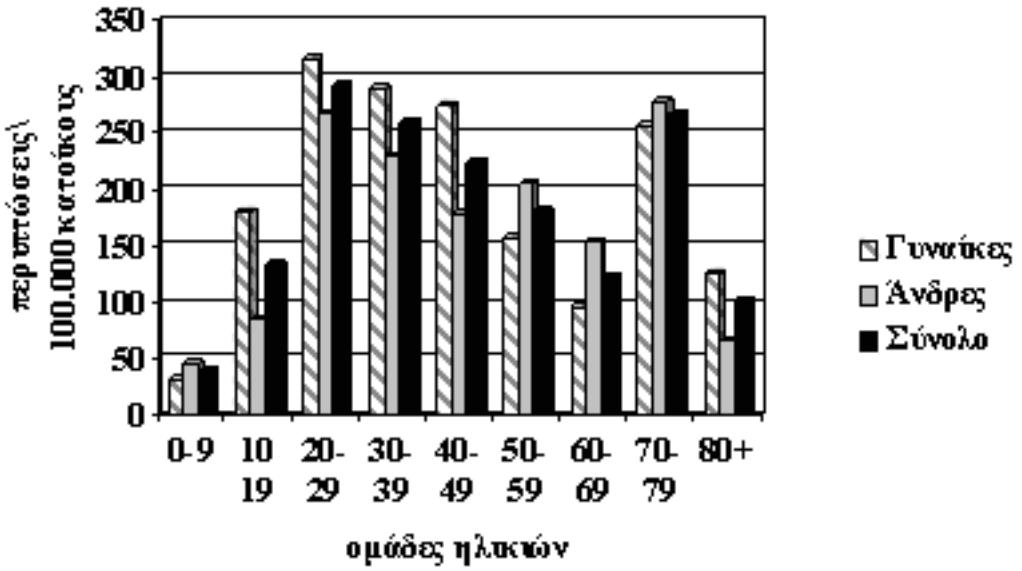
| **Παράγοντας κινδύνου** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Παθήσεις αγγείων εγκεφάλου | 9 | 24,3 |
| Ογκοι εγκεφάλου | 3 | 8,1 |
| Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις | 3 | 8,1 |
| Λοιμώξεις ΚΝΣ | 2 | 5,4 |
| Αλλες καταστάσεις | 4 | 10,8 |
| Αγνωστη αιτιολογία | 16 | 43,2 |

Στο διάγραμμα 2 παρουσιάζεται ο επιπολασμός της διαγνωσμένης επιληψίας κατά φύλο και ομάδες ηλικιών, στον πληθυσμό του Νομού Κέρκυρας. Ο προτυπωμένος ως προς την ηλικία επιπολασμός ήταν 226.1 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (95% διάστημα εμπιστοσύνης 199.4-252.7). Ο επιπολασμός στον ανδρικό πληθυσμό ήταν 22.3 και στον γυναικείο 228.6. Ο υψηλότερος επιπολασμός εμφανίζεται στις ηλικίες 20-40 ετών, καθώς και στην ηλικία 70-79 ετών.

οι υπόλοιπες φαίνεται να σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα παραγόντων κινδύνου. Η εμφάνιση δύο ή περισσότερων τέτοιων κρίσεων σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών, σε ένα άτομο χωρίς ιστορικό επιληψίας, χαρακτηρίζεται σαν νέο κρούσμα επιληψίας, σύμφωνα με την ταξινόμηση της ILAE[6-16].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ο πληθυσμός της Κέρκυρας παρουσιάζει ένα σχετικά διαφορετικό προφίλ των επιληπτικών κρίσεων, που χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη επίπτωση των «μη προ-

**Διάγραμμα 2**
Επιπολασμός επιληψίας κατά φύλο και ομάδες ηλικιών




κλητών» κρίσεων. Αυτός ο τύπος επιληπτικών κρίσεων αντιπροσωπεύει μόνον 54.4% των πρωτοεμφανιζόμενων κρίσεων που καταγράφτηκαν στην Κέρκυρα στη διάρκεια ενός χρόνου. Επί πλέον, η συνολική επίπτωση των «μη προκλητών» κρίσεων στην Κέρκυρα εμφανίζεται σημαντικά χαμηλότερη από ότι σε άλλες περιοχές, ενώ η επίπτωση των «προκλητών κρίσεων» (provoked seizures) είναι παρόμοια με αυτήν που αναφέρεται σε άλλες μελέτες. Οι μελέτες που βασίζονται στην ταξινόμηση της ILAE δίνουν εκτιμήσεις της ετήσιας επίπτωσης αυτών των κρίσεων που κυμαίνονται μεταξύ 45.6 και 65.1 ανά 100.000 άτομα[1, 6-16].

Επί πλέον ο εκτιμώμενος επιπολασμός της διαγνωσμένης επιληψίας στον πληθυσμό της Κέρκυρας είναι σημαντικά χαμηλότερος από τον επιπολασμό που αναφέρεται σε άλλες περιοχές. Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού της ενεργού επιληψίας σε διάφορες μελέτες κυμαίνεται μεταξύ 4 και 10 περιπτώσεων ανά 1000 κατοίκους, ενώ στην Κέρκυρα η αντίστοιχη εκτίμηση είναι της τάξης των 2 περιπτώσεων ανά 1000 κατοίκους, συνυπολογιζόμενων των περιπτώσεων επιληψίας σε ύφεση υπό φαρμακευτική αγωγή[1, 14]. Οπως αναφέρθηκε, η ετήσια επίπτωση της επιληψίας στην Κέρκυρα, όπως καταγράφτηκε στην μελέτη αυτή, ήταν 15 νέα κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους, ενώ σε άλλες πρόσφατες μελέτες βασισμένες στα κριτήρια της ILAE ο αντίστοιχος δείκτης είναι υπερτριπλάσιος. Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση, που περιέλαβε 17 μελέτες επίπτωσης της επιληψίας σε γενικούς πληθυσμούς, οι δείκτες ετήσιας επίπτωσης της νόσου κυμαίνονταν μεταξύ 23 και 190 περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους, με μια διάμεση τιμή της τάξης των 50 περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους[1].

Η αναλογία φύλου των επιληπτικών κρίσεων στην Κέρκυρα υποδεικνύει μια ελαφρά υψηλότερη συχνότητα στις γυναίκες, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν υψηλότερους δείκτες επίπτωσης στους άνδρες. Η ηλικιακή κατανομή των κρίσεων είναι παρόμοια με την αναφερόμενη σε άλλες μελέτες, καθώς εμφανίζονται δύο περιοχές με υψηλή επίπτωση, μια στις νεότερες και μια στις μεγαλύτερες ηλικίες[1, 6-13].

Η μελέτη αυτή βασίστηκε σε διαφορετικές πηγές καταγραφής περιστατικών, στα πλαίσια ενός δικτύου συστηματικής καταγραφής που εφαρμόστηκε στον Νομό της Κέρκυρας. Αυτή η μέθοδος καταγραφής είχε σαν στόχο τον περιορισμό της υποεκτίμησης της συχνότητας των κρίσεων και της διαγνωσμένης επιληψίας και την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων. Παρ' όλα αυτά είναι πιθανόν ένα αριθμός κρουσμάτων να έχει διαφύγει από το σύστημα καταγραφής. Αυτό μπορεί να ισχύει περισσότερο για ήπιες περιπτώσεις, ή για περιπτώσεις επιληψίας σε ύφεση. Επίσης μπορεί να έχουν διαφύγει την καταγραφή περιπτώσεις που αφορούσαν παιδική ηλικία, λόγω μη συμμετοχής των παιδιάτρων στο δίκτυο. Ενας αριθμός περιπτώσεων σε παιδιά μπορεί να αναφέρεται απευθείας σε νευροπαιδιατρικά κέντρα εκτός του Νομού Κέρκυρας, με αποτέλεσμα να μην απευθύνονται καθόλου στους νευρολόγους του Νομού. Είναι επίσης πιθανόν κρίσεις που σχετίζονται με μετεγχειρητικές κα-

ταστάσεις να διαφεύγουν από το σύστημα καταγραφής, καθώς μπορεί να συμβαίνουν εκτός Νομού Κέρκυρας και να αντιμετωπίζονται άμεσα σε νοσηλευτικά ιδρύματα άλλων περιοχών (Αθήνα, Ιωάννινα και αλλού).

Επίσης είναι πιθανό ένας αριθμός ασθενών που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές του Νομού να παραμένουν αδιάγνωστοι, λόγω περιορισμένης πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας. Σφάλματα διάγνωσης και ταξινόμησης μπορεί να είναι μια άλλη πηγή σφαλμάτων στην καταγραφή περιστατικών. Τέτοιου τύπου σφάλματα μπορεί να σχετίζονται και με την ταξινόμηση των κρίσεων σε εστιακές και γενικευμένες. Στη μελέτη αυτή τόσο οι γενικευμένες όσο και οι εστιακές κρίσεις αντιπροσωπεύουν περίπου 40% των συνολικών κρίσεων. Σε άλλες μελέτες παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην αναλογία αυτών των δύο βασικών τύπων κρίσεων, που πιθανόν να οφείλονται σε δυσκολίες ως προς την ταξινόμηση[6-13].

Παρά τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η πρόσβαση σε ειδικευμένους νευρολόγους του Νομού Κέρκυρας (που συνέστησαν το δίκτυο καταγραφής περιστατικών για την παρούσα μελέτη), είναι σχετικά εύκολη για την μεγάλη πλειοψηφία του πληθυσμού. Ασθενείς που μπορεί αρχικά να απευθύνθηκαν σε γιατρούς άλλου ειδικοτήτων, συνήθως παραπέμπονται και σε νευρολόγο. Η συνταγογράφηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε μεγάλο βαθμό επίσης γίνεται από ειδικευμένους νευρολόγους. Επομένως είναι δύσκολο να μην έχει επισκεφθεί κάποιος ασθενής νευρολόγο για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους, με την εξαίρεση των περιπτώσεων επιληψίας που βρίσκονται σε ύφεση χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Το σύστημα καταγραφής περιέλαβε όλα τα σημεία όπου κάποιος ασθενής θα μπορούσε να επισκεφθεί έναν ειδικευμένο νευρολόγο στο Νομό Κέρκυρας. Κατά συνέπεια θεωρούμε ότι μόνον ένας μικρός αριθμός ατόμων, που απευθύνθηκαν μόνον σε γιατρούς άλλων ειδικοτήτων ή σε νευρολόγους εκτός Κέρκυρας, διέφυγαν το σύστημα καταγραφής.

Η ετήσια επίπτωση της επιληψίας, όπως καταγράφτηκε από την παρούσα μελέτη, ήταν της τάξης των 15 νέων κρουσμάτων ανά 100.000 κατοίκους. Η εκτίμηση αυτή είναι σίγουρα χαμηλότερη από την πραγματική επίπτωση της επιληψίας στην Κέρκυρα, καθώς η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων που παρουσίασαν «μη προκλητές» κρίσεις (που αποτελούν τον τύπο κρίσης που μπορεί να διαγνωσθεί στην συνέχεια σαν επιληψία, σύμφωνα με την ταξινόμηση της ILAE ) στη διάρκεια της μελέτης, ήταν περίπου 6 μήνες. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, περίπου οι μισές περιπτώσεις επιληψίας αναγνωρίζονται μέσα σε ένα χρόνο από την πρώτη κρίση, ενώ πολλές άλλες αναγνωρίζονται αρκετά χρόνια αργότερα[10, 11]. Ακόμη και αν θεωρήσουμε ότι το σύνολο των «μη προκλητών» κρίσεων, που καταγράφηκαν για πρώτη φορά στη διάρκεια της μελέτης, πρόκειται να εξελιχθούν σε περιπτώσεις επιληψίας, η ετήσια επίπτωση της νόσου στον πληθυσμό του Νομού Κέρκυρας θα είναι της τάξης των 33 περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα. Αυτός ο δείκτης ετήσιας επίπτωσης είναι και πάλι χαμηλός σε σύγκριση με τους αντίστοιχους δείκτες που αναφέρονται σε άλλες μελέτες[1, 7, 10, 12, 13, 15, 16].

Διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχει θεωρηθεί ότι μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση της επιληψίας[17-21]. Η χαμηλή συχνότητα της επιληψίας και των «μη προκλητών» κρίσεων, που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό της Κέρκυρας, μπορεί να σχετίζεται με την χαμηλή παρουσία αυτών των παραγόντων στον πληθυσμό της περιοχής. Η πιο εντυπωσιακή διαφορά με τα αποτελέσματα άλλων δημοσιευμένων μελετών αφορά την απουσία κρίσεων σχετιζόμενων με αλκοολισμό. Επίσης δεν καταγράφηκαν κρίσεις που να σχετίζονται με περιγεννητικό ιστορικό, και μετεγχειρητικές καταστάσεις. Οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με «μη προκλητές»κρίσεις στην παρούσα μελέτη ήταν η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, οι όγκοι του εγκεφάλου και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Τα ατυχήματα και κυρίως τα τροχαία ατυχήματα, που παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα στη Ελλάδα σε σχέση με τις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, είναι πιθανόν να σχετίζονται με την σχετικά αυξημένη επίδραση κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων στην εμφάνιση «μη προκλητών» κρίσεων[22]. Οι αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου επίσης είναι γνωστό ότι συμβάλλουν σημαντικά στο φορτίο νοσηρότητας στη χώρα μας[23].

Στην Ελλάδα δεν έχουν δημοσιευθεί αντίστοιχες μελέτες που να αναφέρονται στην συχνότητα της επιληψίας στον γενικό πληθυσμό. Σε επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν σε άλλες χώρες βασισμένες στην αιτιολογική ταξινόμηση της ILAE, οι παράγοντες κινδύνου που καταγράφηκαν σε σχέση με τις εμφανιζόμενες κρίσεις, παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές. Σε ορισμένες μελέτες ο αλκοολισμός είναι ο συχνότερα εμπλεκόμενος παράγοντας κινδύνου, ενώ σε άλλες κυριαρχούν οι αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη. Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε πληθυσμούς διαφόρων χωρών και περιοχών, σε ότι αφορά την συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων και της επιληψίας, αλλά και την επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου[24].

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ο πληθυσμός της Κέρκυρας παρουσιάζει μια σχετικά χαμηλή συχνότητα «μη προκλητών» κρίσεων και επιληψίας. Η χαμηλή αυτή συχνότητα φαίνεται να σχετίζεται με την μειωμένη επίδραση ορισμένων πιθανών παραγόντων κινδύνου . Η περαιτέρω μελέτη της επιδημιολογίας της επιληψίας στην Κέρκυρα

μπορεί να επιβεβαιώσει το ιδιαίτερο προφίλ της νόσου στην περιοχή, και να οδηγήσει σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα για τους παράγοντες που το διαμορφώνουν.

## SUMMARY

**Epidemiology of epileptic seizures and epilepsy in Corfu**

**G. Strantzalis, K. Tzamanduraki, S. Gatzonis, A. Voulgaris, A. Martzoukos, E. Mavroforou, A. Metallinos, K. Ovales, E. Papoulias, K. Spingos, D. Sakas, Y. Alamanos**

Purpose: The aim of the present study was to investigate the epidemiologic profile of epileptic seizures and epilepsy in the general population of a defined area of Northwest Greece.

Methods: The study area was the District of Corfu representing a population of about 113 000 inhabitants. Cases have been recorded prospectively in the frame of a systematic recording system, using multiple sources of retrieval, developed in the study area. All patients referred between 1 July 2004 and 30 June 2005, representing a case of diagnosed epilepsy or a new case of epileptic seizure, resident in the study area, were included in the study. Cases were confirmed and classified according to ILAE guidelines for epidemiologic studies on epilepsy.

Results: A total of 68 new cases of epileptic seizures were recorded. The age adjusted mean annual incidence rate was 58.4 (95% CI, 43.9–72.9) cases per 105 inhabitants (55.6 for men, and 62.3 for women). The age adjusted prevalence estimate of diagnosed epilepsy was 226.1 (95% CI, 199.4–252.7) cases per 105 inhabitants (223.3 for men, and 228.6 for women).

Conclusion: The study population presents a relatively low incidence of unprovoked seizures and a low frequency of epilepsy, in comparison to other populations studied. The low incidence of unprovoked seizures and epilepsy seems to be related to a low occurrence of cases associated with certain risk factors.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kotsopoulos AIW, van Merode T, Kessels FGH, de Krom MC, Knottnerus GA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. Epilepsia 2002;43:1402–9.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 268–78.
3. ILAE. Guidelines for Epidemiologic studies on Epilepsy. Epilepsia 1994; 34:592–6.
4. ILAE Commission Report. The Epidemiology of the Epilepsies: Future Directions. Epilepsia 1997; 38:614–8.
5. Stranjalis G, Tsamandouraki K, Gazonis S, Martzoukos A, Mavroforou E, Metallinos A, Ovales C, Papoulias E, Spigos C, Voulgaris A, Sakas D, Alamanos Y. Low occurrence of epileptic seizures and epilepsy in a defined area of Northwest Greece. Seizure 2009; 18: 206-10.
6. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia 1996; 37 (3): 224–9.
7. Olafsson E, Hauser AW, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. Epilepsia 1996;37(10):951–5.
8. Jallon P, Gumaz M, Haenggeli C, Morabisa A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. Epilepsia 1997;38:547–52.
9. Jallon P, Smadja D, Cabre P, Le Mab G, Bazin M. EPIMART: prospective incidence study of epileptic seizures in newly referred patients in a French Carribean island (Martinique). Epilepsia 1999; 40(8): 1103–9.
10. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980–1984. Epilepsia 1999;40:1708–14.
11. Jallon. Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Reseau Observatoire. Longitudinal de l' Epilepsie. Epilepsia 2001;42(4):464–75.
12. Olaffson E, Ludvigsson P, Gudmundsson P, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. Lancet Neurol 2005;4:627–34.
13. Kotsopoulos I, de Krom M, Kessels F, et al. Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. Seizure 2005;14:175–82.
14. Sander JWAS, Shorvon SD. The epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:433–4.
15. Oun A, Haldre S, Magi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. Acta Neurol Scand 2003;108:245–51.
16. Keranen T, Riekinnen PJ, Sillanpaa M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. Epilepsia 1989;30:413–21.
17. Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders, an

epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. Epileptic Disord 2002;4:1–13.

18. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. Epilepsia 2003;44:1445–8.
19. Jallon P, Smadja D, Cabre P, Le Mab G, Bazin M, Veman JC. Epileptic seizures, epilepsy and risk factors. Experiences with an investigation in Martinique. Epimart Group. Rev Neurol 19W98;154:408–11.
20. HesdorfferDC, LudvigssonP, OlafssonE, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. Arch Gen Psychiatry 2004;61:731–6.
21. Kao A, Mariani J, McDonald-McGinnGM, etal. Increas edprevalenceofunprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. Am J Med Genet A 2004;129:29–34.
22. Stranjalis G, Korfias S, Andrianakis I, et al. Outcome in 1000 head injury hZospital admissions. The Athens Head Trauma Registry. J Trauma 2008;65:789–93.
23. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, et al. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. Stroke 1999;30:363–70.
24. Forsgren L, Beghi E, Oun. Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review. Eur J Neurol 2005;12:245–53.

Ανασκόπηση

# Διαγνωστικά λάθη στη φυματίωση

**Απόστολος Παπαβασιλείου[1],**
**Αιμιλία Τσαρουχά[2],**
**Ηλίας Μανιαδάκης[2]**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η φυματίωση είναι ο μεγαλύτερος μίμος όλων των ασθενειών. Είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και γι'αυτό συχνά η διάγνωση της μπορεί να διαλάθει. Η διάγνωσή της τίθεται από το συνδυασμό των συμβατών κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων με θετική τη δερμοαντίδραση mantoux και τη βακτηριολογική επιβεβαίωση με θετική καλλιέργεια και ταυτοποίηση ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης. Η μη διάγνωση της φυματίωσης οφείλεται κυρίως στο ότι δεν την υποψιαζόμαστε. Τα διαγνωστικά λάθη στην προσέγγιση ενός ασθενή με φυματίωση αφορούν κυρίως στην ανεπαρκή αξιολόγηση του ιστορικού και των συμπτωμάτων και τυχόν ευρημάτων από τη φυσική εξέταση. Η αξιολόγηση της δερμοαντίδρασης mantoux, της ακτινογραφίας και αξονικής τομογραφίας θώρακος και ο έλεγχος των πτυέλων (μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργειες και μοριακές τεχνικές) συχνά υποκρύπτουν λάθη που απομακρύνουν τη διάγνωση. Τέλος λάθη λόγω συνύπαρξης άλλων νοσημάτων και ειδικών κλινικών μορφών της (μηνιγγίτιδα, κεχροειδής, πλευρίτιδα και εξωπνευμονική) συχνά μας απομακακρύνουν από την απόφαση χορήγησης αντιφυματικής αγωγής.

[1] Αντιφυματικό τμήμα & Μονάδα Ανθεκτικής Φυματίωσης
[2] 8η Πνευμονολογική κλινική ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
Αλληλογραφία: Τσαρουχά Αιμιλία, Ραιδεστού 201, 185 46 Πειραιάς
e- mail: emilygeola@yahoo.gr

Η φυματίωση ποτέ μέχρι σήμερα δεν είχε εξαλειφθεί. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι υπάρχει μία νέα παγκόσμια κρίση, κυρίως λόγω της μετανάστευσης και του AIDS. Κάθε χρόνο αναφέρονται 8-10.000.000 νέες περιπτώσεις και 2.000.000 θάνατοι από φυματίωση[1].

Ο καλύτερος τρόπος για να εμποδίσουμε την εξάπλωση της νόσου, είναι αρχικά η σοβαρή κλινική υποψία και ακολούθως η διάγνωση της νόσου όσο έγκαιρα γίνεται, ώστε η θεραπεία κυρίως αλλά και τα άλλα μέτρα ελέγχου να μειώσουν τη μεταδοτικότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινι-

κών εκδηλώσεων και για το λόγο αυτό συχνά η διάγνωση της μπορεί να διαλάθει ακόμη και από ιατρούς που δεν αναμενόταν. Η αδιάγνωστη φυματίωση είναι η δεύτερη αιτία αγωγών κατά των ιατρών για αποζημιώσεις για νόσους του αναπνευστικού συστήματος μετά την πνευμονική εμβολή[2]. Οι ιατροί οφείλουν να είναι εξοικειωμένοι με τις διαφορετικές μορφές εμφάνισης της φυματίωσης και γι΄ αυτό σε κάθε ασθενή, αλλά ιδιαίτερα στον ασθενή που εμφανίζει συμπτώματα από το αναπνευστικό, πρέπει πάντα να τίθεται και η υποψία της φυματίωσης. Η φυματίωση είναι ο μεγαλύτερος μίμος όλων των ασθενειών. Μιμείται νόσους όπως, βακτηριακή πνευμονία, βρογχογενές καρκίνωμα, λέμφωμα, σαρκοείδωση, μυκητιασική πνευμονία, πνευμονοκονιώσεις, βρογχεκτασίες, κοκκιωμάτωση Wegener[5].

Η κλινική εκδήλωση της νόσου στους πνεύμονες μπορεί να είναι τυπική ή άτυπη. Η άτυπη απαντάται κυρίως σε ανοσοκαταστολή και εμφανίζεται με βλάβες στους κάτω λοβούς, διάχυτα διηθήματα, ενδοβρογχικές βλάβες, φυματώματα και υπεζωκοτική συλλογή. Οταν εμφανίζεται σαν οξεία κατάσταση π.χ με δύσπνοια και αναπνευστική ανεπάρκεια πολύ συχνά δεν την υποψιαζόμαστε[3].

Διαγνωστικές δυσκολίες υπάρχουν όταν συνυπάρχει με άλλη νόσο πχ βρογχογενή καρκίνο, πνευμονοκονίωση, κολλαγονώσεις, σαρκοείδωση, λέμφωμα, βακτηριακή πνευμονία κλπ. Μεγάλη διαγνωστική δυσκολία υπάρχει επίσης στην αιματογενή διασπορά με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα, κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους και ηλικιωμένους. Η εξωπνευμονική φυματίωση παρουσιάζει και αυτή διαγνωστικές δυσκολίες και απαιτεί επεμβατικές εξετάσεις. Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο του σώματος δημιουργώντας αποστήματα, όπως πχ. στο δέρμα. Προσβάλλει επίσης το περικάρδιο και τον εγκέφαλο με φυμάτωμα, απόστημα και μηνιγγίτιδα. Για το λόγο αυτό δεν αποτελεί έκπληξη η ανεύρεση σε νεκροψίες φυματικών εστιών οι οποίες ποτέ δε διαγνώστηκαν[4].

Σήμερα, η μη διάγνωση της φυματίωσης οφείλεται κυρίως στο ότι δεν την υποψιαζόμαστε. Οι κυριότερες αιτίες της μη υποψίας της νόσου οφείλονται κυρίως στο ότι 1) σήμερα η φυματίωση απαντάται κυρίως στα πολύ μεγάλα αστικά κέντρα και είναι σπάνια στην επαρχία (συνθήκες διαβίωσης, μετανάστευση). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα όλο και λιγότεροι ιατροί να είναι έμπειροι στην ανεύρεση και αντιμετώπιση της νόσου. Ακόμη και μεταξύ των πνευμονολόγων, μερικές φορές, παρατηρούνται σοβαρά λάθη[2] και 2) οι φαρμακευτικές εταιρείες σε ένα σημαντικό ποσοστό συμμετέχουν στην επιμόρφωση – εκπαίδευση των ιατρών, δείχνοντας μεγαλύτερο ενδιαφέρον σε νόσους των πλουσίων πχ. άσθμα και όχι των φτωχών όπως η φυματίωση, συνδέοντας συχνά το βήχα με το άσθμα και αγνοώντας τη φυματίωση για την οποία εδώ και 40 χρόνια δεν έχουν ανακαλύψει κανένα πρωτεύον φάρμακο.

Οι κυριότερες μορφές εμφάνισης της πνευμονικής φυματίωσης είναι:

1) ασυμπτωματική μορφή, η οποία ανακαλύπτεται τυχαία σε ακτινογραφία θώρακος, 2) μορφή με εκδήλωση βήχα για διάστημα μεγαλύτερο από 2-3 εβδομάδες ή μεταβολή του βήχα σε καπνιστή η οποία οδηγεί σε ακτινογραφία θώρακος, 3) υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, 4) αδικαιολόγητη κακουχία, κόπωση 5) πνευμονία που δεν υποχωρεί με τα συνήθη αντιβιοτικά, 6) αποτυχία να αναρρώσει κάποιος μετά από «επίμονο κρυολόγημα», 7) ανεξήγητη απώλεια βάρους, 8) αιμόπτυση και 9) επιμένουσα δυσπεψία[5].

Η διάγνωση της φυματίωσης τίθεται από το συνδυασμό των συμβατών κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων με θετική τη δερμοαντίδραση mantoux και τη βακτηριολογική επιβεβαίωση με θετική καλλιέργεια και ταυτοποίηση ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης. Συχνά (σε ποσοστό 20-25%) οι καλλιέργειες μπορεί να είναι αρνητικές. Τότε η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την απάντηση στην χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας (θεραπευτικό κριτήριο), δυστυχώς χωρίς όμως να έχουμε έλεγχο ευαισθησίας στα φάρμακα. Στην περίπτωση που έχουμε στη διάθεση μας ένα θετικό αποτέλεσμα μοριακής τεχνικής (ιδίως της Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test - AMTD2) το θεωρούμε σαφώς ως αποδεικτικό φυματίωσης αλλά πρέπει να αξιολογούμε **πάντα τη σοβαρή κλινική υποψία** και βεβαίως να έχουμε υπόψη μας ότι στερεί τη δυνατότητα να γίνει έλεγχος της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα[5].

Τα διαγνωστικά λάθη στην προσέγγιση ενός ασθενή με φυματίωση είναι κυρίως τα παρακάτω:

**1. Η ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ**

Ιστορικό έκθεσης σε φυματίωση, προηγηθείσα φυματίωση, προηγούμενη θετική mantoux και ιστορικό θεραπείας με αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να αξιολογείται ανάλογα.

- Βήχας που επιμένει για περισσότερο από 15 μέρες, βράγχος φωνής, θωρακικός πόνος, δύσπνοια, αιμόπτυση από το αναπνευστικό σύστημα. Γενικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, πυρετός, νυκτερινές εφιδρώσεις, ανορεξία, κόπωση, ρίγη είναι ύποπτα και για φυματίωση.

- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν οι ανοσοκατασταλμένοι και οι ασθενείς με AIDS που εμφανίζουν πολύ συχνά κεγχροειδή και εξωπνευμονική φυ-

ματίωση η οποία προσβάλλει άλλα όργανα με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, σύγχυση, εμέτους, ισχιαλγία, υπερπυρεξία, αιματουρία κλπ.

- Η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων, όπως ανοσοκαταστολής, AIDS, σακχαρώδους διαβήτη, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, πυριτίασης, κακοηθειών, γαστρεκτομής, ειλεοτυφλικής παράκαμψης, χρήσης στεροειδών ή ενδοφλέβιων ουσιών, θεραπείας με αντι TNF κλπ.

- Η παρουσία κοινωνικό – οικονομικών παραγόντων όπως είναι η μετανάστευση, η χώρα προέλευσης, ο συγχρωτισμός, η επαγγελματική έκθεση σε πυρίτιο (από τσιμεντοβιομηχανίες ή λατομεία).

**2. Η ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΥΧΟΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**

Η φυσική εξέταση του ασθενούς είναι απαραίτητη. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να μην είναι αποκαλυπτική. Ευρήματα όμως, όπως διογκωμένοι λεμφαδένες, ηπατομεγαλία, αυχενική δυσκαμψία, σύγχυση και ευρήματα συμβατά με υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή, μπορεί να οδηγήσουν σε ταχεία διάγνωση[6].

**3. ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ MANTOUX**

Διήθηση δέρματος >5 mm θεωρείται θετική :

- Οταν υπάρχει πρόσφατη στενή επαφή με φυματίωση
- Στους ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς με AIDS
- Οταν υπάρχουν ινωτικά στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος
- Οταν έχει προηγηθεί μεταμόσχευση οργάνου
- Σε λήψη πρεδνιζόνης > 15 mg για περισσότερο από ένα μήνα

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι ψευδώς αρνητικές φυματινοαντιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν στις ακόλουθες περιπτώσεις :

- σε λανθασμένη τεχνική χορήγησης και απειρία
- σε βαριές μορφές φυματίωσης (μηνιγγίτις, κεγχροειδής, εκτεταμένη νόσος)
- σε βαριά συστηματική νόσο
- σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις
- σε εμβολιασμό με ζώντες ιούς
- σε υποσιτισμό
- σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια
- σε λήψη ανοσοκατασταλτικών, ηλικιωμένους κ.α.

Οταν το αποτέλεσμα της mantoux δε θεωρείται αξιόπιστο είναι προτιμότερο να γίνεται και δοκιμασία με test ιντερφερόνης – γ, δηλαδή με Quantiferon TB GOLD[16].

**4. Η ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ**

Η α/α θώρακος πρέπει πάντα να γίνεται στα άτομα με θετική mantoux για λόγους διαφορικής διάγνωσης της φυματίωσης από τη λανθάνουσα φυματική λοίμωξη.

Απόλυτες ενδείξεις για ακτινογραφία θώρακος είναι :

1) η πρόσφατη μεταστροφή της mantoux
2) σε άτομα που παρουσιάζουν θετική mantoux για πρώτη φορά
3) σε άτομα που είναι δύσκολο να υποβληθούν ξανά σε mantoux για παρακολούθηση
4) σε ασθενείς με συμπτώματα ή και φυσικά σημεία συμβατά με φυματίωση
5) στους ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς με AIDS ύποπτους για φυματίωση, στους οποίους η mantoux κατά κανόνα δεν είναι αξιόπιστη.

Τις περισσότερες φορές η οπισθοπρόσθια και πλάγια προβολή αρκούν. Μερικές φορές όμως, ανάλογα με την παρατήρηση του ιατρού, μια λορδωτική προβολή ίσως βοηθήσει καλύτερα.

Πρέπει πάντα να έχουμε υπόψη ότι η ακτινογραφία δεν αποδεικνύει ούτε αποκλείει τη διάγνωση της φυματίωσης. Ακτινολογικά ευρήματα όπως 1) εντόπιση των βλαβών στο κορυφαίο ή οπίσθιο τμήμα του άνω λοβού ή στον κορυφαίο του κάτω λοβού και 2) παρουσία κοιλότητας ή κοιλοτήτων, σε αυτά τα τμήματα, είναι λίαν ύποπτα φυματίωσης.

Βλάβες οποιουδήποτε μεγέθους και πυκνότητας είναι δυνατόν να παρατηρηθούν οπουδήποτε στο πνευμονικό παρέγχυμα, ενώ είναι συχνοί και οι κοιλοτικοί σχηματισμοί. Επίσης, μπορεί να ανδειχθούν διογκωμένοι πυλαίοι και παρατραχειακοί λεμφαδένες, υπεζωκοτική συλλογή, παρεγχυματικές διηθήσεις, ατελεκτασία, οζιδιακή ή κεγχροειδής απεικόνιση. Οι ανοσοκατασταλμένοι και οι ασθενείς με AIDS συνήθως εμφανίζουν άτυπη ακτινολογική εικόνα με διηθήσεις οπουδήποτε, συχνά χωρίς κοιλότητα. Η διόγκωση πυλαίων ή μεσοθωρακικών λεμφαδένων μπορεί να είναι το μόνο ακτινολογικό εύρημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις σ' αυτούς τους ασθενείς η ακτινογραφία ερμηνεύεται ως αρνητική (7). Πρέπει πάντα να ρωτάμε για διαθέσιμες παλιές ακτινογραφίες έτσι ώστε να γίνει σύγκριση με την πρόσφατη. Οποιαδήποτε αλλαγή στις ακτινογραφίες πρέπει να αξιολογείται και να διερευνάται κατάλληλα. Επίσης οποιαδήποτε βλάβη παρατηρηθεί πρέπει να παρακολουθείται μέχρις εξάλειψης της ή μέχρι τελικής διάγνωσης.

**5. ΑΠΟΥΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ HRCT ΕΠΙ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΟΣ**

- Στους ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα συμβατά με φυματίωση πχ. αιμόπτυση,
- σε όσους τίθεται σοβαρή κλινική υποψία και είναι

ανοσοκατασταλμένοι και ασθενείς με AIDS,

- όσοι βρίσκονται σε απειλητική για τη ζωή κλινική κατάσταση και
- σε όσους ελήφθη μη αναμενόμενη εξέταση θετικών πτυέλων για οξεάντοχα ή θετική καλλιέργεια

και έχουν ακτινογραφία θώρακος χωρίς ευρήματα πρέπει να υποβάλλονται σε πληρέστερο ακτινολογικό έλεγχο με αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας.

**6. ΑΚΑΤΑΛΛΗΛΟΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΤΥΕΛΩΝ**

Στον ασθενή με κλινική και ακτινολογική υποψία πνευμονικής ή λαρυγγικής φυματίωσης πρέπει απαραίτητα να εξετάζονται μικροσκοπικά 3 τουλάχιστον δείγματα πρωινών πτυέλων, κατά προτίμηση συνεχόμενων ημερών, για οξεάντοχα μικρόβια και να ακολουθεί καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια.

Ο ασθενής όταν ξυπνήσει το πρωί, αμέσως ξεπλένει το στόμα του καλά με νερό, παίρνει 3 βαθιές εισπνοές και αμέσως βήχει δυνατά, με προσπάθεια για απόχρεμψη στο κατάλληλο αποστειρωμένο δοχείο που κρατά. Κατάλληλο είναι δείγμα τουλάχιστον 5 ml, δηλαδή 1 κουταλάκι του γλυκού. Κλείνει καλά το καπάκι και το δοχείο μεταφέρεται στο ψυγείο του μικροβιολογικού εργαστηρίου άμεσα για να αποφύγουμε τυχόν επιμολύνσεις. Αν ο ασθενής είναι εξωτερικός, πρέπει το ταχύτερο να προσκομίσει το δείγμα στο εργαστήριο με παγοκύστη, αν η εξωτερική θερμοκρασία είναι μεγάλη.

Οι ασθενείς που δεν έχουν απόχρεμψη πρέπει να υποβληθούν σε πρόκληση πτυέλων, εισπνέοντας με μάσκα, 3 ml υπέρτονου διαλύματος NaCl. Στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από βρογχικό άσθμα και ΧΑΠ, για να μην προκληθεί βρογχόσπασμος από την εισπνοή του υπέρτονου NaCl διαλύματος, είναι προτιμότερο να προηγείται εισπνοή βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου. Αυτό πρέπει να γίνει σε κατάλληλο χώρο απομόνωσης για να αποφευχθεί η πιθανή μεταδοτικότητα. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν δίνει πτύελα ούτε με πρόκληση, τότε απαραίτητα πρέπει να ληφθεί γαστρικό υγρό νωρίς το πρωί, πριν σηκωθεί από το κρεβάτι του από τον ύπνο. Διαφορετικά, πρέπει να υποβληθεί σε βρογχοσκοπικό έλεγχο και λήψη εκπλύματος βρογχικού δένδρου και brushing ή και ενδοβρογχικής βιοψίας ενδεχομένως, ανάλογα πάντα από τα υπάρχοντα ευρήματα.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι όταν αποστέλλουμε υλικό βιοψίας (ιστοκαλλιέργεια) στο εργαστήριο για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια δεν πρέπει να βάζουμε φορμόλη.

Αν η απάντηση της μικροσκοπικής για οξεάντοχα είναι θετική, και υπάρχει σοβαρή υποψία από τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, αυτό αποτελεί την πρώτη βακτηριολογική ένδειξη φυματίωσης. Μόνο η θετική καλλιέργεια σε στερεό ή υγρό υλικό και η ταυτοποίηση ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης αποδεικνύει και επισφραγίζει την κλινική διάγνωση.

Η καλλιέργεια σε στερεό θρεπτικό υλικό Loewenstein-Jensen απαιτεί 6-8 εβδομάδες ενώ σε υγρό υλικό BACTEC MGIT 960 2-3 εβδομάδες. Η καλλιέργεια είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

**7. Η ΛΑΘΕΜΕΝΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΠΤΥΕΛΩΝ**

Μία από μόνη της θετική εξέταση πτυέλων δεν αρκεί για τη διάγνωση της πιθανής φυματίωσης, εαν δεν υπάρχουν συμβατά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα και τούτο διότι θετική απάντηση μπορεί να υπάρχει λόγω παρουσίας άτυπων μυκοβακτηριδίων, νοκάρδιας, B. subtilis, κρυπτοσποριδίου και άλλων.

**Ψευδώς θετική** απάντηση υπάρχει 1) σε λάθη του εργαστηρίου όπως : επιμολύνσεις, λάθος στις τεχνικές, artifacts και από πρόσμιξη τροφών και επιμολυσμένου νερού από άτυπα μυκοβακτηρίδια και 2) σε ενεργοποίηση μικρής και παλαιάς φυματικής εστίας από νεόπλασμα ή οξεία λοίμωξη[5].

**Ψευδώς αρνητική** απάντηση μπορεί να παρατηρηθεί όταν το κλινικό δείγμα είναι ακατάλληλο, ο αριθμός των μυκοβακτηριδίων είναι μικρός, υπάρχει έλλειψη εμπειρίας και λάθη στις τεχνικές.

**8. ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΕΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ**

Λάθη γίνονται παντού, ακόμη και στα καλύτερα και ποιοτικότερα εργαστήρια του κόσμου. Ενδείξεις για ψευδώς θετική καλλιέργεια αποτελούν τα παρακάτω, όταν :

- όλα τα δείγματα ενός ασθενή έχουν αρνητική τη μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα και δίδουν μόνο μια θετική καλλιέργεια
- δεν υπάρχουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση
- την ημέρα που προσκομίστηκε το δείγμα με τη «θετική» καλλιέργεια υπήρξε στο εργαστήριο και άλλο δείγμα με θετική μικροσκοπική και καλλιέργεια
- η ανάλυση του DNA του «θετικού» δείγματος είναι παρόμοια με το άλλο θετικό χωρίς να σχετίζονται επιδημιολογικά τα δύο αυτά άτομα
- υπήρξε παρατεταμένος χρόνος παρακολούθησης της ανάπτυξης ή ανευρέθηκαν ελάχιστες αποικίες σε στερεό υλικό, συνήθως κάτω από 50[8].

**9. ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗς ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

Οι νεώτερες μοριακές τεχνικές για την αναγνώριση του

μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης είναι: η Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (AMTD2) της εταιρείας Gen Probe που έχει λάβει έγκριση από το FDA για χρήση σε θετικά και αρνητικά πτύελα στη μικροσκοπική εξέταση και η Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test (Amplicor MTB) της εταιρείας Roche για χρήση μόνο σε θετικά πτύελα στη μικροσκοπική εξέταση. Το FDA προς το παρόν δεν έχει δώσει έγκριση για τα εξωπνευμονικά δείγματα.

Σήμερα στις ΗΠΑ η AMTD2 εφαρμόζεται απαραίτητα σαν εξέταση ρουτίνας σε κάθε θετικό δείγμα πτυέλων στη μικροσκοπική εξέταση, για επιβεβαίωση ότι η θετική μικροσκοπική οφείλεται σε φυματίωση και όχι σε άτυπο μικοβακτηρίδιο, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν είναι σε θεραπεία για 7 ή περισσότερες μέρες και δεν έχει λάβει αντιφυματική θεραπεία τον τελευταίο χρόνο[9].

Οταν λοιπόν έχουμε θετική μικροσκοπική πτυέλων και θετική μοριακή AMTD2, τότε η φυματίωση είναι σχεδόν βεβαία. Στην περίπτωση θετικής μικροσκοπικής και αρνητικής μοριακής AMTD2 τότε μάλλον πρόκειται για άτυπο μυκοβακτηρίδιο.

Στην περίπτωση αρνητικών πτυέλων στη μικροσκοπική εξέταση ( με την προϋπόθεση σοβαρής κλινικής υποψίας) και θετικής μοριακής AMTD2 μάλλον πρόκειται για φυματίωση. ΄Ενα αρνητικό αποτέλεσμα όμως της AMTD2 δεν αποκλείει τη νόσο και πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τις άλλες εξετάσεις και το βαθμό κλινικής υποψίας. Οταν δεν υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία και η μικροσκοπική εξέταση είναι αρνητική τότε είναι προτιμότερο να μη γίνεται μοριακή τεχνική[10, 11].

Στο Ηνωμένο Βασίλειο οι επίσημες οδηγίες αναφέρουν ότι οι μοριακές τεχνικές πρέπει να εφαρμόζονται σε θετική μικροσκοπική πτυέλων, όταν το αποτέλεσμα τους θα αλλάξει την αντιμετώπιση των ασθενών ή πριν από εκτεταμένη διερεύνηση επαφών με φυματίωση[12].

Συνοψίζοντας, η μοριακή τεχνική είναι πολύ χρήσιμη, ιδίως σε παρουσία σοβαρής κλινικής υποψίας αλλά ο ακρογωνιαίος λίθος της βακτηριδιολογικής διάγνωσης παραμένει η καλλιέργεια, από την οποία θα γίνει η ταυτοποίηση και ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

**10. ΟΤΑΝ Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΠΤΥΕΛΑ ΜΙΜΕΙΤΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ**

Η πνευμονική φυματίωση μερικές φορές εμφανίζεται σαν μια οξεία κατάσταση μιμούμενη κλινικά και ακτινολογικά πνευμονία. Αν τα πτύελα είναι αρνητικά (τουλάχιστον 3) και ο ασθενής δεν εμφανίζει σημαντική κλινική βελτίωση μετά από μία εβδομάδα αγωγής με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, (δεν συνιστάται η χρήση κινολόνης) η διάγνωση της φυματίωσης πρέπει να θεωρείται πολύ πιθανή, ιδιαίτερα σε απουσία λευκοκυττάρωσης[5, 13].

Σε αυτή την περίπτωση και ενώ αναμένουμε τις καλλιέργειες, πολύ χρήσιμη θα ήταν η μοριακή τεχνική AMTD2 στα πτύελα του ασθενή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με βαριά και απειλητική για τη ζωή κλινική κατάσταση, όπου η διάγνωση πρέπει να επισπεύδεται, ιδίως όταν πρόκειται για ανοσοκατασταλμένα άτομα και ασθενείς με AIDS.

**11. ΟΤΑΝ Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ «ΠΑΛΑΙΑ»**

Μερικές φορές όταν ένας ασθενής υποβάλλεται σε ακτινογραφία θώρακος για λόγους όπως : προεγχειρητικός έλεγχος, έλεγχος για άλλη νόσο, διορισμός στο δημόσιο, έναρξη εργασίας κλπ παρατηρούνται ακτινολογικά ευρήματα που ερμηνεύονται ως «παλαιά φυματίωση» λόγω της παρουσίας ινωτικών βλαβών και ασβεστώσεων. Η περίπτωση ενεργού φυματίωσης πρέπει να διερευνάται πάντα και ιδιαίτερα σ' αυτούς που δεν έλαβαν θεραπεία στο παρελθόν.

**12. ΛΑΘΗ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΩΝ**

Κάθε ασθενής που διαγιγνώσκεται με βρογχεκτασίες πρέπει να ελέγχεται απαραίτητα με καλλιέργειες πτυέλων για πνευμονική φυματίωση.

**13. Η ΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ**

Στις παρακάτω περιπτώσεις, όταν υπάρχει σοβαρή υποψία φυματίωσης, η έναρξη αντιφυματικής θεραπείας δεν πρέπει να καθυστερεί :

1) σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως

- μηνιγγίτιδα, ιδιαίτερα επί λεμφοκυττάρωσης στο ΕΝΥ
- κεγχροειδή φυματίωση
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- μεγάλη αιμόπτυση, χωρίς άλλη προφανή αιτία
- αυτόματο πνευμοθώρακα ιδιαίτερα με παρουσία βρογχοϋπεζωκοτικού συριγγίου

2) όταν τα κλινικοακτινολογικά ευρήματα είναι πολύ ύποπτα για φυματίωση ενώ ο μέχρι στιγμής βακτηριολογικός έλεγχος είναι αρνητικός

**Πριν αρχίσει η θεραπεία**, πρέπει να επανεκτιμηθεί ο ασθενής για τυχόν ευρήματα από τη φυσική εξέταση που διέλαθαν της προσοχής μας και αναμένεται να βοηθήσουν διαγνωστικά π.χ διογκωμένοι λεμφαδένες. Επίσης πρέπει να βεβαιωθούμε ότι έχουν σταλεί επαρκή δείγματα για μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια ή βιοψία. **Παρακολουθούμε στενά** τον ασθενή για να επιβεβαιώσουμε τη θεραπευτική ανταπόκριση. ΄Οταν δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ελέγχουμε για άλλη διάγνωση ή συνύπαρξη με άλλη νόσο πχ βρογχογενή καρκίνο, σαρκοείδωση, πνευμονοκονίωση, κολλαγονώσεις.

**14. ΜΗ ΣΩΣΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ**

α) Η βελτίωση των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων στο δίμηνο και η ύπαρξη αρνητικών καλλιεργειών συνεπάγεται απαραίτητα τη συνέχιση της θεραπείας.

β) Η επιδείνωση αντίθετα, επιβάλλει εντατικό έλεγχο 1) για άλλη νόσο, 2) για την πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης, 3) για την περίπτωση μη συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία, 4) για ανεπαρκή απορρόφηση των φαρμάκων ( π.χ. επί παρουσίας εμέτων)

γ) Η στασιμότητα είναι συμβατή με ανενεργό φυματίωση ή άλλη παθολογική κατάσταση

δ) Η αρχική ανταπόκριση ακολουθούμενη από επιδείνωση οφείλεται σε 1) μη συμμόρφωση στη χορηγούμενη αγωγή, 2) δευτεροπαθή ανθεκτικότητα, 3) συνύπαρξη με πνευμονία.

**15. Η ΜΗ ΣΩΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗς ΠΛΕΥΡΙΤΙΔΑΣ**

- Υποψιαζόμαστε ΤΒ πλευρίτιδα επί παρουσίας συμβατών κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων, θετικής mantoux και παραγόντων κινδύνου ενδεχομένως.
- Ενισχύουμε τη διάγνωση με ανεύρεση εξιδρωματικού λεμφοκυτταρικού πλευρικού υγρού με χαμηλή γλυκόζη και αυξημένη ADA (>70).
- Απαραίτητη είναι η υπεζωκοτική βιοψία για λήψη υλικού 1) για ιστοκαλλιέργεια για B-Koch στο μικροβιολογικό εργαστήριο χωρίς φορμόλη και 2) για ιστολογική εξέταση στο παθολογοανατομικό εργαστήριο.
- Πολύ συχνά η μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα και η καλλιέργεια για B-Koch του υγρού είναι αρνητικές (ένα 20% μόνο δίνει θετική καλλιέργεια).
- Η ανεύρεση θετικής μοριακής AMTD2 στο υγρό είναι σχεδόν παθογνωμονική για φυματίωση. Αρνητική απάντηση όμως δεν αποκλείει τη νόσο[9, 11].

**16. ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΟΥΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

Η κεγχροειδής φυματίωση παρουσιάζει μεγάλη θνησιμότητα, δυσκολίες στη διάγνωση και αρκετές φορές δεν την υποψιάζεται ο κλινικός γιατρός. Λόγω αιματογενούς διασποράς προσβάλλει πολλά όργανα και τα συχνότερα συμπτώματα της είναι ο πυρετός και η απώλεια βάρους. Ο βήχας, όταν είναι παρών, είναι συχνά ξηρός. Οι ασθενείς δεν εμφανίζουν πάντα οξεία κλινική εικόνα και τα συμπτώματα μπορεί να υπάρχουν από τριμήνου. Συνήθως η κλινική εξέταση του θώρακα είναι φυσιολογική ενώ η ακτινογραφία θώρακος στο 30% των περιπτώσεων είναι αρνητική. Τα συχνότερα ευρήματα στη φυσική εξέταση είναι : πυρετός 96%, ηπατομεγαλία 50%, λεμφαδενίτιδα 20%, ευρήματα από το ΚΝΣ 20%, σπληνομεγαλία 15%[14].

Ο διαγνωστικός έλεγχος θα στραφεί στην παρουσία των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων. Η διάγνωση θα τεκμηριωθεί από υλικό πτυέλων, πλευρικού υγρού, αίματος, ΕΝΥ και βιοψίες υπεζωκότα, ήπατος ή FNA λεμφαδένα για μικροσκοπική εξέταση, μοριακή τεχνική AMTD και καλλιέργεια.

Ο ασθενής με βαριά κλινική εικόνα, ύποπτος για αιματολογική διασπορά φυματίωσης, πρέπει να υποβάλλεται σε αιμοκαλλιέργεια ή και οστεομυελική βιοψία για μικροσκοπική, μοριακή τεχνική AMTD και καλλιέργεια, ιδιαίτερα όσοι πάσχουν ήδη από AIDS[15].

Στην περίπτωση που υπάρχει ηπατομεγαλία με αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT μπορεί να γίνει βιοψία ήπατος για λήψη υλικού για μικροσκοπική, μοριακή τεχνική, καλλιέργεια και ιστολογική εξέταση. Αντενδείξεις της βιοψίας ήπατος είναι η διαταραχή πήξεως του αίματος, η θρομβοκυττοπενία, ο ασκίτης και ο ίκτερος με διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων[14].

**17. ΛΑΘΗ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ**

Κάθε ασθενής με ανεξήγητη διανοητική σύγχυση, μειωμένη αντίληψη ή μηνιγγιτισμό πρέπει να υποβάλλεται σε οσφυονωτιαία παρακέντηση. Ευρήματα συμβατά με φυματίωση αποτελούν : η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και στο ΕΝΥ η αύξηση του λευκώματος και των κυττάρων > 100/ ml, η λεμφοκυττάρωση, η χαμηλή γλυκόζη, η αυξημένη ADA και τα φυμάτια του χοριοειδούς. Στο ΕΝΥ επίσης, πρέπει απαραίτητα να γίνει μοριακή τεχνική AMTD2, μικροσκοπική και καλλιέργεια για B-Koch[5, 11].

**18. ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΘΕ ΠΙΘΑΝΗΣ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

Σε κάθε επέμβαση που υποβάλλεται ένας ασθενής από χειρουργό, ακτινολόγο ή κλινικό ιατρό με σκοπό τη λήψη υλικού για παθολογοανατομική εξέταση πρέπει να λαμβάνεται ξεχωριστά, χωρίς να τοποθετείται σε φορμόλη, υλικό από : FNA λεμφαδένα, πύον λεμφαδένα, οποιοδήποτε ιστό και οστά, ασκιτικό, αρθρικό ή περικαρδιακό υγρό, αίμα, ΕΝΥ και να αποστέλλεται για καλλιέργεια για B-Koch πάντα, (εξέταση ρουτίνας) είτε υπάρχει είτε δεν υπάρχει υποψία φυματίωσης.

Σε περίπτωση όμως σοβαρής υποψίας, χρήσιμη είναι και η μοριακή τεχνική AMTD2 και απαραίτητη η ακτινογραφία θώρακος για πιθανή συνύπαρξη πνευμονικής φυματίωσης[12].

Σε περίπτωση άσηπτης πυουρίας πρέπει να τίθεται πάντα η υποψία φυματίωσης ουροποιητικού και να γίνεται βακτηριολογικός έλεγχος.

**19. ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΦΑΣΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Οφείλουμε να ελέγξουμε

1) αν «εξαντλήσαμε» τις προσπάθειες για λήψη επαρ-

κούς υλικού (τουλάχιστον 3 δειγμάτων) για βακτηριδιολογική διάγνωση και έλεγχο ευαισθησίας,

2) αν πρόκειται για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση,
3) ποτέ δε χορηγούμε θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση επί παρουσίας συμπτωμάτων αν δεν αποκλείσουμε νόσο σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος,
4) ελέγχουμε πάντα για συνύπαρξη HIV, HbsAg, HCV,
5) εκτιμούμε γενική αίματος, ούρων, ηπατική – νεφρική λειτουργία, οπτική οξύτητα και ακουόγραμμα ενδεχομένως.

Τελειώνοντας, χρειάζεται βεβαίως να ενισχύσομε την υποψία μας για τη φυματίωση, έχοντας κατά νου, ότι ο επόμενος ασθενής που θα διαβεί την πόρτα του ιατρείου μας, ίσως έχει φυματίωση!


## SUMMARY

**Diagnostic illness in tuberculosis**

**A. Papavassiliou, A. Tsaroucha, I. Maniadakis**

Tuberculosis is the bigger mimic of all illnesses. It is illness that is often characterized by variety of clinical features and the diagnosis can be difficult . Diagnosis is placed by the combination of compatible clinical and radiographical features with positive tuberculin skin test (mantoux) and bacteriological confirmation with positive sputum cultures and identification of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis is not diagnosed when there is weak clinical suspicion. The diagnostic errors in the approach of a patient with tuberculosis concern mainly in the insufficient evaluation of history, signs and symptoms from the natural examination. The evaluation of mantoux test, the chest X-ray, computerized tomography of thorax and the control of sputum (microscopic examination, cultures and molecular technical) often conceal errors that weaken diagnosis. Finally errors because of coexistence of other deseases and special clinical forms (meningitis, pleural effusion, disseminated and extrapulmonary tuberculosis) often prevent us from the decision of issuing antituberculous therapy.


## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. www.who.int/gtb
2. Daries PDO – The Challenge of tuberculosis. JRSoc Med 2003; 96: 262 – 5
3. Heffner JE, Strange C, Sahn SA. The impact of respiratory failure on the diagnosis of tuberculosis. Arch Intern Med 1998;148:1103-8
4. Katz I., Rosenthal MD., Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. Chest 1985;87:770-4
5. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία. Φυματίωση, τόμος Β, 1593-1870. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη 2005
6. Hudson CP, et al. Diagnosing HIV-associated tuberculosis : reducing costs and diagnostic delay. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4;240-5
7. Post FA., et al. Pulmonary tuberculosis in HIV infection. Tuberc Lung Dis 1995;76:518-521
8. Centers for Disease Control and Prevention: Multiple misdiagnoses of tuberculosis resulting from laboratory error. Wisconsin, 1999-6, MMWR 1997;46:800
9. www.doh.state.fl us/disease_ctrl/guidelines/TB15/DiagnosisEval.pdf
10. D. Brodie, N.W.Schluger. The diagnosis of tuberculosis. Clin Chest Med 2005;26:247-251
11. Health Technology Assessment 2007;vol 11:no 3
12. www. rcplondon.ac.uk/pubs/books/TB
13. Hopewell P., Pai M., Maher D., et al. International standards for tuberculosis care. Lancet Inf Dis 2006;6:710-25
14. Maartens G., Willcox PA, Benatar SR. et al. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. Am J Med 1990;89(3);291-6
15. von Gottberg A., Sacks L, Machala S et al. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:80-6
16. www.nice.org.uk/CG033

**Ανασκόπηση**

# Ορμονική Θεραπεία Υποκατάστασης

**Ελένη Κούστα**
**Ενδοκρινολόγος**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Λόγω της διάστασης απόψεων σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ), πρόσφατα η Διεθνής Εταιρεία Εμμηνόπαυσης κατέληξε σε κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν την ΟΘΥ. Στις γυναίκες που παρουσιάζουν εμμηνόπαυση <45 έτη, συνιστάται να δοθεί ΟΘΥ τουλάχιστον μέχρι την κανονική ηλικία της εμμηνόπαυσης. Η ΟΘΥ παραμένει η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, έχει ευεργετική επίδραση στον συνδετικό ιστό, στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, σε ορισμένες περιπτώσεις και στην ποιότητα ζωής και στην σεξουαλικότητα. Η ΟΘΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και την συχνότητα εμφάνισης όλων των καταγμάτων (που σχετίζονται με την οστεοπόρωση) ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο. Η ΟΘΥ βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και μπορεί να έχει θετική επίδραση στα λιπίδια και στο μεταβολικό σύνδρομο. Η ΟΘΥ σε γυναίκες <60 ετών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, όμως όταν χορηγηθεί σε μεγαλύτερες γυναίκες, όπου το ενδοθήλιο έχει ήδη υποστεί την διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μπορεί να είναι επιβλαβής. Η ΟΘΥ μπορεί να οδηγήσει σε μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού δεν αυξάνεται ή αυξάνεται ελάχιστα μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας σε γυναίκες με υστερεκτομή και πήραν μόνον οιστρογόνα. Η ΟΘΥ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όμως ο κίνδυνος αυτός είναι πολύ μικρός σε γυναίκες <60 ετών. Η ΟΘΥ ελαττώνει την θνητότητα (κατά περίπου 30%) όταν χορηγείται σε γυναίκες <60 ετών, ίσως λόγω προστασίας από την στεφανιαία νόσο. Συνεπώς, με βάση τα νέα δεδομένα η ΟΘΥ, όταν χορηγείται μέσα σε λίγα χρόνια από την εμμηνόπαυση με σαφείς ενδείξεις, έχει περισσότερα οφέλη παρά κινδύνους. Η απόφαση να ξεκινήσει μια γυναίκα ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται.

Αλληλογραφία:
**Ελένη Κούστα**,
Σ. Αρβανιτάκη 6, 491 00 Κέρκυρα
Τηλ: 26610 80561
Fax: 26610 80562
E mail: lkousta@otenet.gr

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση είναι ένα βιολογικό φαινόμενο που συμβαίνει σαν φυσιολογική συνέπεια της γήρανσης, συνεπώς δεν μπορεί να χαρακτηριστεί σαν νόσος. Η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι τα 49-51 έτη και το προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών στις Ευρωπαϊκές χώρες είναι περίπου τα 76-81 έτη, συνεπώς οι περισσότερες γυναίκες θα ζήσουν ένα μεγάλο μέρος της ζωής τους στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Καθίσταται λοιπόν αναγκαίο να μελετηθούν και να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά τα συμπτώματα και οι συνέπειες της εμμηνόπαυσης. Στην εμμηνόπαυση η δεξαμενή των ωοθυλακίων έχει πλέον εξαντληθεί και η παραγωγή οιστρογόνων έχει μειωθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις η εμμηνόπαυση μπορεί να προκληθεί ιατρογενώς από χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών ή από φαρμακευτική θεραπεία.

Τα οιστρογόνα επιδρούν στους ιστούς-στόχους τους, όπως στον εγκέφαλο, στο σκελετό, στο δέρμα, στο καρδιαγγειακό και στο ουρογεννητικό σύστημα. Τόσο η ελάττωση τους με την εμμηνόπαυση, όσο και η θεραπευτική χορήγηση τους επηρεάζουν σημαντικά τους ιστούς-στόχους. Η κλασσική δράση των οιστρογόνων περιλαμβάνει τη σύνδεση τους με ειδικούς υποδοχείς στο κυτταρόπλασμα, το σύμπλεγμα ορμόνη-υποδοχέας μεταναστεύει στον πυρήνα του κυττάρου–στόχου, όπου συνδέεται σε ειδικές θέσεις στο DNA (γενομική δράση). Κάποιες ταχείες οιστρογονικές δράσεις (στο ενδοθήλιο, μαστό και αλλού) επιτελούνται μέσω μεμβρανικών υποδοχέων των οιστρογόνων και χαρακτηρίζονται ως μη γενομικές δράσεις[1]. Είναι πιθανόν η μη γενομικές δράσεις να δρουν συμπληρωματικά προς τις γενομικές δράσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις και να οδηγούν σε μεταγραφή του DNA[1].

Τα τελευταία 10 χρόνια υπήρξε διάσταση απόψεων σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ). Μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της προοπτικής και τυχαιοποιημένης μελέτης Women's Health Initiative (WHI), το 2002, αμφισβητήθηκε το όφελος από την χρόνια χρήση της ΟΘΥ, λόγω των κινδύνων που παρατηρήθηκαν, χωρίς να ληφθεί αρχικά υπόψιν η μεγάλη ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν (εύρος ηλικίας 50-79 έτη, μέση±SD ηλικία 63.2±7.1 έτη)[2]. Το 1ο σκέλος της μελέτης WHI περιελάμβανε 16608 γυναίκες, 8506 από τις οποίες έλαβαν συζευγμένα οιστρογόνα και οξεική μεδροξυπρογεστερόνη και 8102 πήραν placebo, στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες[2]. Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς, μετά από 5.6 έτη, λόγω αυξημένου κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική εμβολή και καρκίνο του μαστού στις γυναίκες που είχαν πάρει ΟΘΥ[2]. Στο 2ο σκέλος της μελέτης συμμετείχαν γυναίκες που είχαν υποστεί υστερεκτομή και πήραν μόνο συζευγμένα οιστρογόνα (5310 γυναίκες) ή placebo (5429 γυναίκες)[3]. Και αυτή η μελέτη τερματίστηκε νωρίτερα, μετά από 7 περίπου έτη, λόγω αυξημένου κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή, αλλά όχι για καρκίνο μαστού[3]. Εκτοτε υπήρξε μια σημαντική αλλαγή στην συνταγογράφηση της ΟΘΥ με αποτέλεσμα να περιοριστεί τη χρήση της για την 'συντομότερη διάρκεια που απαιτείται' και 'με την ελάχιστη αποτελεσματική δοσολογία'. Στα επόμενα χρόνια όμως, όταν έγινε λεπτομερέστερη ανάλυση των αποτελεσμάτων της WHI, παρατηρήθηκε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με την ηλικία έναρξης της ΟΘΥ. Η Διεθνής Εταιρεία Εμμηνόπαυσης (International Menopause Society-IMS) το 2007 και το 2009 προχώρησε σε μια ανασκόπηση των μελετών και κατέληξε σε κατευθυντήριες οδηγίες σε μια προσπάθεια να υπάρξει μια ισορροπημένη προσέγγιση και ερμηνεία όλων των επιστημονικών δεδομένων σχετικά με την ΟΘΥ[4, 5, 6].

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η ΟΘΥ θα πρέπει να είναι μέρος μιας συνολικής θεραπευτικής προσέγγισης που στοχεύει στην διατήρηση της υγείας των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και περιλαμβάνει βελτίωση του τρόπου ζωής με σωστή διατροφή, άσκηση, μείωση του καπνίσματος και αλκοόλ[4]. Η ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται ανάλογα με τα συμπτώματα και τη ανάγκη για πρόληψη, με βάση το ιστορικό, τον εργαστηριακό έλεγχο και τις προτιμήσεις και προσδοκίες της κάθε γυναίκας. Θα πρέπει να εξηγούνται, με απλούς όρους, κατά προτίμηση με απόλυτους αριθμούς και όχι ως σχετικός κίνδυνος, οι κίνδυνοι και τα οφέλη από την ΟΘΥ, ώστε η απόφαση που θα παρθεί να είναι καλά τεκμηριωμένη και ελεύθερη από προκαταλήψεις. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ θα πρέπει παρακολουθούνται τακτικά. Δεν υπάρχουν υποχρεωτικά όρια σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας[4]. Η απόφαση να συνεχιστεί ή να διακοπεί η θεραπεία θα πρέπει εξατομικεύεται.

Οι γυναίκες που παρουσιάζουν εμμηνόπαυση πριν από την ηλικία των 45 ετών, αλλά ακόμη περισσότερο πριν τα 40 έτη, έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και οστεοπόρωσης. Σε αυτές τις γυναίκες συνιστάται να δοθεί ΟΘΥ τουλάχιστον μέχρι την κανονική ηλικία της εμμηνόπαυσης[4].

Η ΟΘΥ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ορμονικών προϊόντων και οδών χορήγησης, με πιθανώς διαφορετικούς κινδύνους και οφέλη. Σε γενικές γραμμές συνιστάται να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, παρόλο που δεν έχουν τεκμηριωθεί οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των χαμηλότερων δόσεων[4, 5].

Η προγεστερόνη θα πρέπει να προστίθεται στο οιστρογόνο σε όλες τις γυναίκες που διατηρούν την μήτρα για την πρόληψη υπερπλασίας και καρκίνου του ενδο-

μητρίου. Παρόλο που η προγεστερόνη προστατεύει το ενδομήτριο έχει μειονεκτήματα, κυρίως ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού. Οταν χορηγούνται κολπικά οιστρογόνα σε χαμηλή δόση για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που έχουν σχέση με την ατροφία του κολπικού επιθηλίου, δεν χρειάζεται ταυτόχρονη χορήγηση προγεστερόνης[4, 5].

Η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα (DHEA και τεστοστερόνη) έχει χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που αφορούν την ποιότητα της ζωής και την σεξουαλική δυσλειτουργία. Αυτή η θεραπεία είναι ωφέλιμη κυρίως για τις γυναίκες με ανεπάρκεια επινεφριδίων ή αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή[7, 8].

## ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

### ΓΕΝΙΚΑ

Η ΟΘΥ παραμένει η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τα συμπτώματα από το ουρογεννητικό σύστημα που οφείλονται στην έλλειψη οιστρογόνων[4, 5]. Με την ΟΘΥ μπορούν να βελτιωθούν και άλλες διαταραχές που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως μυαλγίες, συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές ύπνου[4, 5]. Η ΟΘΥ έχει ευεργετική επίδραση στον συνδετικό ιστό, στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, σε ορισμένες περιπτώσεις και στην ποιότητα ζωής και στην σεξουαλικότητα[4, 5].

Η ΟΘΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος[9]. Σε ορισμένες μελέτες, αλλά όχι σε όλες, αναφέρεται ότι η συνεχής χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.

Η ΟΘΥ βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη[4]. Επίσης η ΟΘΥ (ιδιαίτερα τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα) μπορεί να έχει θετική επίδραση στα λιπίδια και στο μεταβολικό σύνδρομο.

Η ΟΘΥ αυξάνει την αρτηριακή πίεση σε πολύ μικρό βαθμό ή καθόλου, η ήπια υπέρταση δεν αποτελεί αντένδειξη για την χορήγη ΟΘΥ, όμως συνιστάται η αρτηριακή πίεση να είναι ρυθμισμένη όταν χορηγείται ΟΘΥ[6]. Ορισμένα προγεσταγόνα που ανταγωνίζονται τον υποδοχέα της αλδοστερόνης (όπως η δροσπιρενόνη) μπορεί και να βελτιώσουν την αρτηριακή πίεση[10].

Η επίδραση της ΟΘΥ στην γνωσιακή λειτουργία παραμένει υπό διερεύνηση, είναι όμως πιθανόν να υπάρχουν οφέλη όταν χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης[11]. Σε μεγαλύτερες γυναίκες, ιδιαίτερα στις γυναίκες με προϋπάρχουσα γνωστική διαταραχή, ΟΘΥ δεν οφελεί την γνωσιακή λειτουργία και ίσως να την επιδεινώνει (όπως αναφέρεται στην μελέτη WHI)[11, 12]. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ότι όταν η ΟΘΥ χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer[11].

### ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η ΟΘΥ είναι αποτελεσματική όσον αφορά την πρόληψη της οστικής απώλειας που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση. Η ΟΘΥ μειώνει την συχνότητα εμφάνισης όλων των καταγμάτων (που σχετίζονται με την οστεοπόρωση), συμπεριλαμβανομένων και των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο[13]. Παρόλο που η μείωση της οστικής απώλειας συσχετίζεται με την δόση του οιστρογόνου, ακόμη και οι χαμηλότερες δόσεις των οιστρογόνων επιδρούν θετικά στην οστική πυκνότητα στην πλειοψηφία των γυναικών[14]. Η ΟΘΥ αποτελεί θεραπεία 1ης επιλογής για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος, ηλικίας <60 ετών και σε γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση[5]. Η προστατευτική επίδραση της ΟΘΥ στην οστική πυκνότητα μειώνεται μετά τη διακοπή της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις όμως παραμένει κάποιος βαθμός προστασίας. Η έναρξη θεραπείας με ΟΘΥ μετά την ηλικία των 60 ετών δεν συνιστάται με μοναδικό στόχο την πρόληψη των καταγμάτων.

### ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στη μελέτη WHI, στο σύνολο των ασθενών (που έλαβαν συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερόνης) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (HR 1.29)[2]. Ομως λεπτομερέστερη ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η επίδραση της ΟΘΥ στα καρδιαγγειακά νοσήματα διαφέρει ανάλογα με την ηλικία κατά την οποία χορηγείται και ανάλογα με τα χρόνια που έχουν μεσολαβήσει από την εμμηνόπαυση[15]. Σε αρκετές μελέτες (WHI, Nurses Health study και αλλού) και σε μια εκτεταμένη μετα-ανάλυση (από 23 μελέτες), παρατηρήθηκε ότι χορήγηση ΟΘΥ (οιστρογόνο σε συνδυασμό με προγεστερόνη αλλά και μόνον οιστρογόνο) σε γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών (<10 χρόνια από την εμμηνόπαυση) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου[16]. Ελαττωμένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες <60 ετών παρατηρήθηκε και με την ραλοξιφαίνη[17]. Στην μελέτη WHI, σε μια υποομάδα των γυναικών με υστερεκτομή που ελέγχθηκαν με αξονική τομογραφία καρδιάς, ηλικίας 50-59 ετών, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση οιστρογόνων μειώνει την εμφάνιση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία (που είναι δείκτης αθηρωμάτωσης)[18].

Αντιθέτως, η χορήγησή της ΟΘΥ 10-20 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, όπως έγινε σε ορισμένες γυναίκες στην μελέτη WHI, όταν το ενδοθήλιο έχει ήδη υποστεί την διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μπορεί να είναι επιβλαβής[2].

Στις γυναίκες αυτές παρατηρήθηκε ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Αυξημένο κίνδυνο επίσης έχουν οι γυναίκες με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η ΟΘΥ δεν πρέπει να χορηγείται σε μεγαλύτερες στην ηλικία γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο.

Είναι πιθανόν όταν η ΟΘΥ δίδεται σε γυναίκες με υγιές ενδοθήλιο, όπως συμβαίνει στις περισσότερες γυναίκες κοντά στην εμμηνόπαυση, να έχει καρδιοπροστατευτική δράση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μακροπρόθεσμη χορήγησή της έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα στεφανιαία αγγεία και είναι πιθανόν να επιβραδύνει την διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Η συσχέτιση καρκίνου του μαστού και ΟΘΥ παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη. Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού δεν είναι γνωστή, όμως η παχυσαρκία, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και η έλλειψη κίνησης αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου μαστού[19]. Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού από την ΟΘΥ καλό είναι να εξηγούνται και να αξιολογούνται αναλογικά με τους άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες ώστε να γίνεται κατανοητό το μέγεθος του κινδύνου[19].

Στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού από την χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεστερόνη[9]. Σε μια μετα-ανάλυση από 51 επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εξαρτάται από την διάρκεια της θεραπείας[20]. Στην μελέτη WHI παρατηρήθηκε αύξηση του καρκίνου μαστού στον συνολικό πληθυσμό (HR 1.24), όμως όταν έγινε λεπτομερέστερη ανάλυση παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος ήταν αυξημένος μόνο στην υποομάδα των γυναικών που είχαν λάβει ΟΘΥ παλαιότερα, και όχι στις γυναίκες που έλαβαν ΟΘΥ για 1η φορά[21]. Ισως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μαστού να επηρεάζεται και από το είδος της προγεστερόνης που θα χορηγηθεί. Αναφέρεται ότι ο κίνδυνος είναι μικρότερος με την χορήγηση φυσικής προγεστερόνης ή δυδρογεστερόνης σε αντιδιαστολή με τα συνθετικά προγεσταγόνα[22].

Στις γυναίκες που είχαν υποστεί υστερεκτομή και πήραν αγωγή μόνον με οιστρογόνα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού δεν αυξάνεται ή αυξάνεται ελάχιστα μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Δεδομένα από την WHI και την Nurses' Health Study δείχνουν ότι η χορήγηση οιστρογόνων, για μεγάλο χρονικό διάστημα (7-15 έτη), δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκε δε στην μελέτη WHI μικρή μείωση (HR 0.77, στατιστικά μη σημαντική)[23, 24]. Η μείωση όμως ήταν στατιστικά σημαντική στην υποομάδα των γυναικών που δεν είχαν λάβει ΟΘΥ στο παρελθόν (HR 0.65)[3]. Σε ευρωπαϊκές μελέτες αναφέρεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να αυξηθεί μετά από 5 χρόνια θεραπείας, ενώ στην Nurses' Health Study αναφέρεται ότι μπορεί να αυξηθεί μόνο μετά από 15-20 χρόνια θεραπείας[20, 24].

Η αύξηση της πυκνότητας των μαστών στην μαστογραφία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η ΟΘΥ (περισσότερο ο συνδυασμός οιστρογόνου και προγεστερόνης) αυξάνει την πυκνότητα των μαστών, όμως δεν έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες αυτές έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού[5]. Η θνητότης από τον καρκίνο του μαστού είναι μικρότερη στις γυναίκες που διαγνώστηκαν ενώ λαμβάνουν ΟΘΥ σε σύγκριση με εκείνες που δεν λαμβάνουν ΟΘΥ, ίσως λόγω της συστηματικής παρακολούθησης και έγκαιρης διάγνωσης ή ίσως οι όγκοι να είναι λιγότερο επιθετικοί ή/και να ανταποκρίνονται καλύτερα στην θεραπεία[25].

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μειώνεται μετά τη διακοπή της ΟΘΥ[20, 26]. Πέντε χρόνια μετά την διακοπή, ο κίνδυνος δεν είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες που δεν πήραν θεραπεία[20].

Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν ότι ο καρκίνος του μαστού χρειάζεται χρόνια για να αναπτυχθεί. Χρειάζονται 5-10 χρόνια (ίσως και 2 δεκαετίες) για να μετατραπεί ένα προκαρκινωματώδες στάδιο σε καρκίνο μαστού δυνάμενο να διαγνωστεί κλινικά[9]. Συνεπώς ίσως η ΟΘΥ να προάγει και όχι να προκαλεί την ανάπτυξη καρκίνου μαστού[9].

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Σε αρκετές μελέτες αλλά όχι σε όλες, αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ[9, 27, 28]. Επίσης αναφέρεται ότι ο κίνδυνος είναι πιθανόν μεγαλύτερος στις γυναίκες που παίρνουν μόνο οιστρογόνα (παρόλο που η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική)[28]. Τα συμπεράσματα είναι ακόμη αντικρουόμενα και το θέμα παραμένει υπό μελέτη.

## ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Η επίδραση της ΟΘΥ ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει υπό μελέτη. Τα έως τώρα δεδομένα, από πολλές μελέτες, συνηγορούν ως προς το ότι η ΟΘΥ στο σύνολο των γυναικών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων, όμως ο κίνδυνος αυτός, αν υπάρχει, είναι πολύ μικρός σε γυναίκες <60 ετών[6]. Στην μελέτη WHI παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου στον συνολικό πληθυσμό (HR 1.33), όμως ο κίνδυνος δεν ήταν σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών[15]. Στην Nurses' Health Study παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλες τις ηλικίες, όμως στην υποομάδα των γυναικών που έλαβε μικρές δόσεις οιστρογόνων δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κίνδυνου[29].

## ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της ΟΘΥ, ο κίνδυνος όμως είναι πολύ μικρός σε γυναίκες< 60 ετών (30). Ο κίνδυνος αυξάνει με την ηλικία, συσχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία, αφορά κυρίως την από του στόματος χορήγηση των οιστρογόνων, ενώ με την διαδερμική χορήγηση μειώνεται σημαντικά[30, 31, 32, 33]. Σε γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (λόγω παχυσαρκίας ή γνωστής θρομβοεμβολικής νόσου) συνιστάται η διαδερμική και όχι η από του στόματος χορήγηση οιστρογόνων. Επιπλέον, ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι πιθανόν να εξαρτάται και από το είδος της προγεστερόνης (μικρότερος με ορισμένα σκευάσματα όπως η φυσική προγεστερόνη)[31].

Γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά την χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα, όπως ο παράγων V Leiden, η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης και όπως παρατηρήθηκε πρόσφατα, ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP3A5[32, 34]. Το γονίδιο CYP3A5 κωδικοποιεί το κυτόχρωμα P450 3A5, το οποίο συμβάλλει στον μεταβολισμό των οιστρογόνων στο ήπαρ[34].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια εκφράστηκαν σημαντικές επιφυλάξεις και συχνά παρανοήσεις σχετικά με την ΟΘΥ. Η ΟΘΥ, όπως όλα τα φάρμακα, έχει οφέλη και κινδύνους, τα τελευταία όμως χρόνια τονίστηκαν οι κίνδυνοι και υπήρξε παραπληροφόρηση τόσο στους γιατρούς αλλά και σε ασθενείς από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Εκφράζεται συχνά η λανθασμένη άποψη (τόσο από γιατρούς, όσο και από ασθενείς) ότι η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό γεγονός για το οποίο δεν είναι απαραίτητη η θεραπεία. Ομως το να παραμελήσουμε να προσφέρουμε ιατρική βοήθεια στα συμπτώματα και στις επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης, επειδή η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό φαινόμενο, είναι ανάλογο με το να παραμελήσουμε να προσφέρουμε ιατρική βοήθεια σε έναν τοκετό, που είναι ένα εξίσου φυσικό φαινόμενο. Εχει σημασία να τονιστεί ότι η ασφάλεια της ΟΘΥ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία. Από τα νέα δεδομένα και τον επανέλεγχο των παλαιότερων μελετών προκύπτει ότι για τις περισσότερες γυναίκες η ΟΘΥ, όταν χορηγείται μέσα σε λίγα χρόνια από την εμμηνόπαυση και όταν χορηγείται με σαφείς ενδείξεις, έχει περισσότερα οφέλη παρά κινδύνους. Η συχνότης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται σημαντικά μετά την εμμηνόπαυση και έχουμε τώρα ενδείξεις ότι η ΟΘΥ μειώνει αυτόν τον κίνδυνο. Μια σημαντική παρατήρηση, η οποία πρέπει να εξηγείται στις γυναίκες, είναι ότι η ΟΘΥ ελαττώνει την θνητότητα (κατά περίπου 30%) όταν χορηγείται σε γυναίκες <60 ετών, ίσως λόγω προστασίας από την στεφανιαία νόσο[15, 35]. Η απόφαση να ξεκινήσει μια γυναίκα ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται. Τα τελευταία χρόνια καταβάλλεται μια σημαντική προσπάθεια από την Διεθνή Εταιρεία Εμμηνόπαυσης και από άλλους φορείς να υπάρξει σωστή ενημέρωση τόσο των γιατρών όσο και των ασθενών για τα καινούργια δεδομένα που αφορούν την ΟΘΥ.

## SUMMARY

**Hormone replacement therapy**

**H. Kousta**

Given the discrepancy in opinions about the benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT), recently the International Menopause Society reached a consensus statement concerning HRT. For women experiencing menopause before the age of <45 years, HRT is recommended at least until the normal age of menopause. HRT remains the most effective treatment for vasomotor symptoms, has a beneficial effect on connective tissue, skin, joints and intervertebral disks and in some cases in quality of life and sexuality. HRT reduces the risk of colorectal cancer and the incidence of all fractures (related to osteoporosis), even in patients at low risk. HRT improves insulin resistance, may reduce the risk of type 2 diabetes and may have a positive effect on lipids and metabolic syndrome. HRT in women <60 years reduces the risk of coronary heart disease, but may be harmful when administered to older women, when the endothelium has already undergone the process of atherosclerosis. HRT may lead to a small increase in the risk for breast cancer, but the risk for breast cancer is not increased or only increased slightly after several years of treatment in women with hysterectomy treated with estrogen only. HRT increases the risk of stroke and thromboembolism, but that risk is very low among women <60 years. HRT lowers mortality (approximately by 30%) when administered to women <60 years, perhaps due to the protection from coronary heart disease. Therefore, when indicated and administered within a few years after menopause, HRT has more benefits than risks. The decision to treat a woman with HRT should be individualized.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levin ER. Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. J Appl Physiol. 2001;91:1860-7.

2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.

3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1701-12.

4. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric. 2007;10:181-94.

5. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, de Villiers T, Naftolin F, Gompel A, Farmer R, Barlow D, Tan D, Maki P, Lobo R, Hodis H; International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. Climacteric. 2008;11:267-72.

6. Writing Group on behalf of Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. Climacteric. 2009;12:368-77.

7. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency--testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. Sex Health. 2006;3:73-8.

8. Panjari M, Davis SR. DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. Hum Reprod Update. 2007;13:239-48.

9. Dietel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. Hum Reprod. 2005;20:2052-60.

10. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. Maturitas. 2006;55:297-307.

11. Henderson VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. Clin Obstet Gynecol. 2008;51:618-26.

12. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004;291:2947-58.

13. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SA, Ko MG, Naughton MJ, Satterfield S, Bassford T; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. J Bone Miner Res. 2006;21:817-28.

14. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Cummings SR. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2007;22:1791-7.

15. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297:1465-77.

16. Hodis HN. Assessing benefits and risks of hormone therapy in 2008: new evidence, especially with regard to the heart. Cleve Clin J Med. 2008;75 Suppl 4:S3-12.

17. Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, Effron MB, Dowsett SA, Barrett-Connor E, Wenger NK. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. Circulation. 2009;119:922-30.

18. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med. 2007;356:2591-602.

19. Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? Climacteric. 2004;7:319-22.

20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer.

Lancet. 1997;350:1047-59.

21. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003;289:3243-53.
22. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer. 2005;114:448-54.
23. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA. 2006;295:1647-57.
24. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med. 2006;166:1027-32.
25. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:864-71.
26. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmeen S, Anderson G; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med. 2009;360:573-87.
27. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 2003;290:1739-48.
28. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2007;13:453-63.
29. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. Arch Intern Med. 2008;168:861-6.
30. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;336:1227-31.
31. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation. 2007;115:840-5.
32. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation. 2005;112:3495-500.
33. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004;292:1573-80.
34. Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L, Verstuyft C, Guiochon-Mantel A, Becquemont L, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3082-7.
35. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med. 2004;19:791-804.

Ανασκόπηση

# Σήψη: Μια επείγουσα ιατρική κατάσταση

**Μιχαήλ Παράσχος,
Χρυσόστομος Κάτσενος,
Ελευθέριος Μανδραγός,
Κωνσταντίνος Μανδραγός.**

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,
Νοσοκομείο Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η σήψη, στις σοβαρότερες εκφάνσεις της δηλ. την σοβαρή σήψη και το σηπτικό shock, αποτελεί παγκοσμίως την συχνότερη αιτία νοσηλείας στη ΜΕΘ, ενώ είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου απ' όλα τα αιτία και μάλιστα με θετική δυναμική.
Η ευαισθητοποίηση όλων των ιατρών για ταχεία αντιμετώπιση του συνδρόμου, η επιθετική αντιμετώπιση απ' τις πρώτες ώρες και η αναζήτηση κλίνης ΜΕΘ για τις σοβαρές μορφές της σήψης οδηγεί σε βελτίωση της τελικής έκβασης

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οταν το 1991, οι Bone και συνεργάτες[1], καθόρισαν την ορολογία της σήψης και του σηπτικού συνδρόμου, επέτρεψαν, μέσα από επιδημιολογικές μελέτες ανά τον κόσμο τα τελευταία 20 χρόνια, να αναδειχθεί η δυναμική του συνδρόμου, τόσο από άποψη συχνότητας εμφάνισης (επιπολασμός, επίπτωση), όσο και από άποψη επιθετικότητας (νοσηρότητα, θνητότητα).

Οι εξελίξεις στη βασική έρευνα της βιοχημείας, κυτταρικής και μοριακής βιολογίας, έδωσαν πολλές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία της νόσου, ανοίγοντας δρόμους σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές.

Ομως, καθοριστικής σημασίας γεγονός αποτέλεσε η παγκόσμια συλλογική προσπάθεια καταγραφής και μελέτης της σήψης, που οδήγησε στη σύνταξη κατευθυντηρίων γραμμών αντιμετώπισης της σύνθετης αυτής νοσηρής κατάστασης. Η ταχύτητα δράσης, η κλιμάκωση των μέτρων και ο συνδυασμός των θεραπειών μαζί με την τεχνολογική εξέλιξη του εξοπλισμού των ΜΕΘ και την εκπαίδευση του προσωπικού, οδήγησαν σε μείωση της θνητότητας και της οργανικής ανεπάρκειας από σήψη.

## ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΗΨΗΣ

Η ύπαρξη σαφών και κοινά αποδεκτών ορισμών για κάθε νόσο ή κατάσταση είναι αναγκαία ώστε να είναι δυνατή η καταγραφή, η μελέτη και ο καθορισμός θεραπευτικών χειρισμών. Για τη σήψη και τα συνοδά σύνδρομα το 1991 το American College of Chest Physicians και η Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM )[2] πρότεινε ορισμούς που μέχρι σήμερα είναι αποδεκτοί από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα.

**SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome):** Το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, αποτελεί τη συνδυασμένη απάντηση των μηχανισμών άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού σε διάφορους παράγοντες, που δρουν τοπικά ή συστηματικά και <u>όχι απαραίτητα λοιμώδους αιτιολογίας</u> (πχ. τραύμα, θερμική κάκωση, άσηπτη φλεγμονή). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο ή περισσοτέρων από τα κάτωθι:

1. θερμοκρασία σώματος > 380 C ή < 360 C
2. καρδιακή συχνότητα > 90/ 1΄
3. αναπνευστική συχνότητα > 20/ 1΄ ή PCO 2 < 32 mmHg
4. λευκά αιμοσφαίρια > 12000/mm3 ή < 4000/ mm3 ή άωρες μορφές > 10%.

**ΑΠΛΗ ή ΑΝΕΠΙΠΛΕΚΤΗ ΣΗΨΗ:** Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση (SIRS) που συνοδεύεται από κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη.

**ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ:** Η ανεπίπλεκτη σήψη που συνοδεύεται από δυσλειτουργία ενός τουλάχιστον οργάνου. Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

<u>Αναπνευστική ανεπάρκεια</u>: PaO2 / FiO2 < 200, διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα.

<u>Οξεία νεφρική ανεπάρκεια</u>: ποσότητα αποβαλόμενων ούρων < 0.5ml /ώρα/Kg βάρους σώματος, εντός των τελευταίων δύο ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί ο ενδοαγγειακός όγκος υγρών του ασθενούς.

<u>Μεταβολική οξέωση</u>: pH<7.30 ή έλλειμμα βάσης > 5 mmol/l και τιμή γαλακτικού οξέος > 2 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή.

<u>Οξεία διαταραχή πήξης</u>: αιμοπετάλια <100.000 mm3 ή INR >1.5

<u>Διαταραχή του Κ.Ν.Σ.</u>: Οξεία μεταβολή του επιπέδου συνείδησης.

<u>Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων και συστημάτων</u>: (π.χ. Ηπατος, εντέρου ).

**ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ:** Η σοβαρή σήψη που συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή υπόταση (< 90 mmHg), για την αντιμετώπιση της οποίας, παρά την επαρκή αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου του ασθενούς με υγρά, απαιτείται η χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων.

***ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ*** (Multiple organ dysfunction syndrome –MODS-): Η δυσλειτουργία οργάνων σε οξέος πάσχοντα ασθενή, που για την διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού είναι απαραίτητη η ιατρική παρέμβαση.

### ΣΥΣΤΗΜΑ PIRO

Το 2003 προτάθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των ασθενών με σήψη, με σκοπό την καλύτερη προγνωστική αξιολόγησή τους και την ανίχνευση αυτών με όφελος από νέες θεραπείες (the hypothetical model PIRO[3, 4, 5, 6]. Είναι σχεδιασμένο με βάση το σύστημα TNM ( Tumor-Necrosis- Metastasis).

**Predisposition:** Περιγραφή παραγόντων προδιαθεσικών για σοβαρή σήψη και δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι δημογραφικοί

(φύλο, ηλικία), συνηθειών ζωής (κάπνισμα, αλκοολισμός), υποκείμενου νοσήματος (ηπατική νόσος, σακχ. διαβήτης, ανοσοανεπάρκεια), γενετικοί (γονιδιακές επιβαρύνσεις, χρωμοσωμικές αλλοιώσεις).

**Infection:** Περιγραφή της παρουσίας, της θέσης και της έκτασης της λοίμωξης καθώς και της ταυτότητας του υπεύθυνου μικροοργανισμού.

**Response:** Περιγραφή της ανταπόκρισης του ξενιστή στον εισβολέα. Αντανακλά τις πολλαπλές γραμμές άμυνας του ξενιστή, την ανοσιακή ετοιμότητα, αλλά και το είδος της λοίμωξης.

**Organ dysfunction:** Περιγραφή του αριθμού των δυσλειτουργούντων οργάνων με βάση τα υπάρχοντα συστήματα βαθμολόγησης ανεπάρκειας οργάνων.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Με τον καθορισμό και την αποδοχή από την ιατρική κοινότητα της ορολογίας της σήψης το 1991-2, ξεκίνησαν παγκοσμίως νέες μελέτες τόσο αναδρομικές όσο και προοπτικές καταγραφής και μελέτης των χαρακτηριστικών της νοσηρής αυτής συνδρομής.

Ισως εκπλήσσει το γεγονός ότι η σήψη είναι κραταιά οντότητα και με αυξανόμενη δυναμική παγκοσμίως. Οι μελέτες από την Αμερική αναφέρουν επίπτωση περίπου 2.4 – 3 / 1000 άτομα πληθυσμού / ετησίως με αυξητική τάση 1.5% ετησίως.(7) Στην Αγγλία το 1/3 των ασθενών που εισάγονται στην ΜΕΘ πάσχουν από σοβαρή σήψη[8]. Είναι υπεύθυνη για το 1/5 του συνόλου των θανάτων

στους χειρουργημένους ασθενείς. Εχει ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα. Είναι 50 φορές πιο θανατηφόρος από τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, 10 φορές πιο επικίνδυνη από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και 5 φορές χειρότερη από το ΑΕΕ (Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο)[9]. Πάνω από 50% των ασθενών με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία θα πεθάνει στην ΜΕΘ παρά τις τεχνολογικές εξελίξεις, την εκπαίδευση του προσωπικού και την βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής[9].

Το 2006 δημιουργήθηκε η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης στην οποία εντάχθηκαν πολλές κλινικές και ΜΕΘ της χώρας με σκοπό την καταγραφή και μελέτη των ασθενών με σηπτικό σύνδρομο. Με βάση την ανάλυση των καταγραφών μέχρι το 2008 η θνητότητα στις Παθολογικές και Χειρουργικές κλινικές των ασθενών με βαριά σήψη είναι περίπου 33% και αυτών με σηπτική καταπληξία είναι 65%. Τα αντίστοιχα ποσοστά στις ΜΕΘ είναι 34% και 49%[10].

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Το αίνιγμα της παθοφυσολογίας της σήψης άρχισε να μελετάται με την ανίχνευση τουTNF ( tumor necrosis factor, καχεκτίνη), μιας προφλεγμονώδους κυτοκίνης που η έγχυσή της στο αίμα ποντικιών, οδηγούσε σε υπόταση, πυρετό, DIC (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη), οξεία αναπνευστική δυσχέρεια[12]. Από τότε πολλά έχουν προστεθεί στις γνώσεις μας.

Στο κέντρο των ανθρώπινων μηχανισμών άμυνας βρίσκεται το σύστημα της εγγενούς ανοσίας (innate immune system). Αποτελεί την πρώτη αμυντική γραμμή και κινητοποιείται τόσο από εξωγενείς παράγοντες (Gram- , Gram+ μικρόβια) όσο και από ενδογενείς παράγοντες (heat shock protein, άμεση κυτταρική βλάβη, ισχαιμία/ επαναιμάτωση)[13].

Τα μονοπύρηνα/ μακροφάγα και οι TLRs (Toll-like receptors) μεμβρανικοί υποδοχείς τους, αποτελούν τους «αισθητήρες» του συστήματος εγγενούς ανοσίας. Μέχρι σήμερα είναι γνωστοί 10 υποδοχείς και αποτελούν μέρος της επιτυχίας επιβίωσης του είδους μας. Η πληροφορία αναγνώρισης συγκεκριμένου «μορίου- κινδύνου» μεταφέρεται ενδοκυτταρίως για να ενεργοποιήσει/ πυροδοτήσει σειρά νέων αντιδράσεων που οδηγούν στην απελευθέρωση κυτταροκινών, χυμοκινών, ελεύθερων ριζών O2 , NO (μονοξείδιο αζώτου) και παραγώγων αραχιδονικού οξέος. Η κινητοποίηση αυτή μπορεί να είναι τοπική στην εστία της λοίμωξης ή να είναι συστηματική με αποτέλεσμα SIRS[14].

Το ενεργοποιημένο μονοπύρηνο/ μακροφάγο θα δράσει με :

- φαγοκυττάρωση μικροοργανισμών,
- έκλυση χυμοκινών που προκαλούν χημειοταξία άλλων μορίων άμυνας (φαγοκύτταρα, IL-8 που έλκει πολυμορφοπύρηνα, MCP-1 που έλκει μονοπύρηνα),
- ενεργοποίηση κυτταρικής ανοσίας(παρουσίαση στα Τ-λεμφοκύτταρα αντιγόνων πεπτιδίων από τους φαγοκυτταρομένους μικροοργανισμούς),
- ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος που θα οδηγήσει σε οψωνοποίηση, χημειοταξία, άμεση λύση παθογόνων, ενεργοποίηση μαστοκυττάρων και προαγωγή παραγωγής προφλεγμονωδών κυταροκινών.

Στο σύστημα της εγγενούς ανοσίας ανήκουν τα NK-cells, φυσικά κυτταροκτόνα λεμφοκύτταρα που ενεργοποιούνται από κυτταρικούς υποδοχείς τους[15].

Η θέση του επίκτητου συστήματος ανοσίας (acquired immune system) δεν είναι σαφής στην παθογένεση της σήψης. Μελέτες σε ζώα ανέδειξαν ότι η ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας έχει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης[16]. Σε άλλες μελέτες, εμφανίζεται ότι μόνο ένα μέρος του συστήματος συμμετέχει (CD8 + T και N-K cells) και μάλιστα είναι υπεύθυνο για βλάβες ζωτικής σημασίας σε διάφορα όργανα[17].

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τα κύτταρα της εγγενούς και επίκτητης ανοσίας με δράσεις διαμεσολαβητών της φλεγμονής αλλά και ρυθμιστών τόσο της ανοσιακής όσο και της φλεγμονώδους αντίδρασης[13].

Διακρίνονται σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF, IL-1, IFN-γ, MIF) και σε αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-10, TGF-β, IL-1ra) αλλά, καθώς οι γνώσεις μας αυξάνονται σε επίπεδο κυττάρου, φαίνεται πως υπάρχει αλληλοεπικάλυψη δράσεων. Τα πολύ υψηλά επίπεδα κυτταροκινών δεν βοηθούν πάντα στην κινητοποίηση της άμυνας. Κάλλιστα γίνονται εχθροί με την υπέρμετρη/ ανεξέλεγκτη παραγωγή και δράση τους, αφού οδηγούν σε ανεξέλεγκτη φλεγμονή και οργανική ανεπάρκεια ή αδρανοποιούν και περιορίζουν επιστράτευση άλλων κυττάρων άμυνας.(18)

Ο MIF (macrophage migration inhibitor factor), αποτελεί γνωστή από παλαιότερα προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, που ενέχει κεντρική θέση ως διαμεσολαβητής στο σύστημα της φυσικής ανοσίας και μπορεί να αποτελέσει μελλοντικό στόχο θεραπευτικής παρέμβασης.(19)

Οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν το μηχανισμό πήξης ο οποίος τοπικά στην περιοχή της λοίμωξης μπορεί να λειτουργεί περιοριστικά, αλλά εάν γενικευθεί μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και οργανική ανεπάρκεια.

Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, δηλ. η απόπτωση, φαίνεται από πολλές μελέτες να ενεργοποιείται στη σήψη και να συμμετέχει τόσο στην οργανική ανεπάρκεια όσο και στην εμφάνιση ανοσοπαράλυσης[20].

## ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου στηρίζεται στην κλινική εικόνα. Εντούτοις, αναζητούνται συνεχώς ειδικοί και ευαίσθητοι δείκτες για την πρώιμη διάγνωση αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με σήψη.

Η C-αντιδρώσα πρωτείνη (CRP) αποτελεί κλασικό δείκτη φλεγμονής αλλά η υψηλή ευαισθησία και η χαμηλή ειδικότητά της καθώς επίσης οι βραδείες μεταβολές των τιμών της, δεν βοηθούν στην προσπέλαση του σηπτικού ασθενή.

Η Προκαλσιτονίνη (PCT) χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη και πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ειδικότητα και ευαισθησία της στην ανάδειξη της σήψης υπερέχουν των CRP, IL-6, IL-8 και TNF-a[21].

Η IL-18 σε πρόσφατα δεδομένα φαίνεται να εντοπίζει πρώιμα τους σηπτικούς ασθενείς (παρόμοια με την PCT).

Για το μέλλον, παράμετροι της κυτταρικής οξείδωσης όπως η superoxide dismutase στο πλάσμα θα αποτελούν πρώιμους δείκτες πρόγνωσης στην σήψη[22].

Υπάρχουν επίσης πολλά συστήματα υπολογισμού της βαρύτητας της νόσου και *πρόβλεψης της πιθανότητας θανάτου σε σηπτικούς ασθενείς*.

Τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα είναι:

- multisystem organ failure scoring system (MSOF)
- septic severity score (SSS)
- sepsis score (SS)
- multiorgan failure scoring system (MOF)
- multiple system organ failure scoring system (MSOF)
- multiple organ dysfunction score (MODS)
- sepsis related organ failure assessment (SOFA)
- infection propability score (IPS)

Τα συστήματα SOFA και MODS βρίσκονται στην καθημερινή πρακτική των ΜΕΘ βαθμολογώντας όχι μόνο ασθενείς με σήψη αλλά και με τραύμα ή καρδιοχειρουργικούς ασθενείς[23, 24].

Το σύστημα IPS ανακοινώθηκε το 2003 και πιθανολογεί την εμφάνιση λοίμωξης στους ασθενείς της ΜΕΘ με την λογική ότι αυτή αποτελεί το πρώτο βήμα για την εκδήλωση σήψης και η έγκαιρη διάγνωση οδηγεί σε ορθότερες εκτιμήσεις και χειρισμούς[25].

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η συχνότητα και η επιθετικότητα της σήψης έκαναν αναγκαία την αντιμετώπισή της μέσα από μια οργανωμένη προσπάθεια πολλών επιστημονικών εταιριών σε παγκόσμια κλίμακα. Στόχος η σωστή, έγκαιρη και ολοκληρωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενή. Η προσπάθεια αυτή είναι γνωστή ως

«Surviving sepsis campain» και οι πλέον πρόσφατες Κατευθυντήριες Οδηγίες εκδόθηκαν το 2008.

Η βασική φιλοσοφία αντιμετώπισης έχει δύο βασικούς άξονες:

1. ορθή, άμεση και συνδυασμένη αντιμετώπιση όλων των προβλημάτων (δέσμες θεραπευτικών επιλογών ή bundles of care),
2. έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής εντός της πρώτης ώρας και επίτευξη των βασικών θεραπευτικών στόχων εντός των πρώτων 6 ωρών από την εμφάνιση του σηπτικού συνδρόμου. Αρα η αντιμετώπιση του ασθενούς ξεκινά στο ΤΕΠ, στον θάλαμο γενικής νοσηλείας και παράλληλα αναζητείται ΜΕΘ το ταχύτερο δυνατόν.

Θα αναφερθούμε συνοπτικά στα βήματα θεραπευτικής αντιμετώπισης του σηπτικού συνδρόμου. Στον διαδικτυακό τόπο της Ομάδας Μελέτης της Σήψης, www.sepsis.gr, υπάρχει πλήρες το άρθρο «surviving sepsis campain: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2008».

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ & ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Καθορίζεται το επίπεδο της σήψης (σύμφωνα με τους ορισμούς που δόθηκαν) και επί σοβαρής σήψης, καταπληξίας ξεκινά άμεσα ανάνηψη/ αναζωογόνηση, άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, αφού ληφθούν πρώτα καλλιέργειες και αγγειοδραστικά φάρμακα.

Παράλληλα, αναζητείται η διάγνωση της υποκείμενης λοίμωξης με το ιστορικό, την κλινική εξέταση, τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

Ο ασθενής με σηπτικό σοκ τις περισσότερες φορές χρειάζεται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Στόχοι της αρχικής ανάνηψης ( πρώτες 6 ώρες).

- Κεντρική φλεβική πίεση 8 – 12 mmHg
- Συστολική αρτηριακή πίεση >=90mmHg ή μέση αρτηριακή πίεση >=65 mmHg
- Διούρηση >= 0.5 ml/Kg ςβάρους σώματος/ώρα
- Κορεσμός αρτηριακού αίματος >= 92%
- Κορεσμός φλεβικού αίματος από καθετήρα στην άνω κοίλη φλέβα >= 70%

Το είδος των υγρών ανάνηψης είναι κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή, αφού οι μελέτες δεν ανέδειξαν υπεροχή κάποιου. Η ταχύτητα και ο τρόπος όμως έγχυσης τους είναι συνδεδεμένος με την επιβίωση του ασθενούς.

Η Ντοπαμίνη και η Νοραδρεναλίνη είναι τα αγγειοδραστικά φάρμακα εκλογής στο σηπτικό σοκ. Η χρήση τους προϋποθέτει κεντρική φλεβική γραμμή και αρτηριακό καθετήρα πίεσης. Η επινεφρίνη αποτελεί την πρώτη εναλλακτική επιλογή επί μη ανταποκρινόμενου στην Ντοπαμίνη και την Νοραδρεναλίνη σηπτικού σοκ.

Ως προς την χορήγηση των αντιμικροβιακών :

Επιβάλλεται η χορήγησή τους από την πρώτη ώρα διάγνωσης (ακόμα και στο ΤΕΠ) και όχι απλά η συνταγογράφησή τους.

**Πίνακας 1**

Παθογόνα από καλλιέργειες αίματος σε ασθενείς με σηπτικό επεισόδιο εκτός ΜΕΘ ( % συνόλου)

| | Απλή Σήψη | Σοβαρή Σήψη | Σηπτικό shock |
|---|---|---|---|
| Escherichia coli | 21.6% | 18.2% | 9.7% |
| Klebsiella pneum | 3.3% | 5.4% | 6.5% |
| CNS | 2.9% | 0% | 3.3% |
| Staphyloc. aureus | 5.9% | 6.8% | 6.6% |
| Providencia stuart. | 4.5% | 9.1% | 3.3% |
| Acinetob. Baum. | 0% | 2.2% | 0% |
| Proteus mirab. | 4.5% | 2.2% | 3.3% |
| Candida spp | 0% | 2.2% | 3.3% |
| Enterococ. spp | 0% | 2.2% | 3.3% |
| Enterobact. spp | 2.9% | 0% | 0% |

**Πίνακας 2**

Παθογόνα από καλλιέργειες αίματος σε ασθενείς με σηπτικό επεισόδιο εντός ΜΕΘ ( % συνόλου)

| | Απλή Σήψη | Σοβαρή Σήψη | Σηπτικό shock |
|---|---|---|---|
| Klebsiella pneum | 25% | 12.5% | 20% |
| Acinetob. Baum. | 16.7% | 12.5% | 16.7% |
| p. aeruginosa | 25% | 50% | 10% |
| CNS | 6.3% | 0% | 10% |
| Enterococcus spp | 6.3% | 0% | 10% |
| Candida alb. | 0% | 12.5% | 6.6% |
| Candida non-alb | 11.1% | 0 | 0% |
| Staphyl. aureus | 0% | 0 | 3.3% |

Επιλέγονται αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, με καλή διείσδυση στην εστία λοίμωξης και στη μέγιστη δοσολογία. Σημαντικό είναι να μην έχει λάβει ο πάσχων αντιμικροβιακά της ίδιας ομάδας τους τελευταίους 3 μήνες.

Οι συχνότερα υπεύθυνοι μικροοργανισμοί για σηπτικές καταστάσεις στην χώρα μας όπως καταγράφονται από την Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης αναφέρονται στους πίνακες 1 και 2.

## ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

### *ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟΝ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΠΟ ALI / ARDS ΛΟΓΩ ΣΗΨΗΣ*

(ALI, acute lung injury. ARDS, acute respiratory distress syndrome)

Αποφυγή υψηλών αναπνεόμενων όγκων και υψηλών πιέσεων plateau. Εντός των πρώτων 2 ωρών της εισαγωγής στον αναπνευστήρα, ρύθμιση σε χαμηλό $V_T$(Tidal Volume)~6ml/kg καθαρού ΒΣ, με παράλληλο στόχο την διατήρηση των τελοεισπνευστικών πιέσεων plateau <30 $cmH_2O$ . Εάν είναι απαραίτητο για την επίτευξη μείωσης των $V_T$ , Pplateau η αύξηση του pCO2 είναι αποδεκτή (permissive hypercapnia). Ρύθμιση ενός ελάχιστου ποσού PEEP για προφύλαξη από σύμπτωση των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής.

### *ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ, ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ, ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ*

Η χρήση Πρωτοκόλλων Καταστολής στους ασθενείς είναι απαραίτητη. Το βάθος της καταστολής πρέπει να αποτελεί προκαθορισμένο στόχο(sedation score) που εκτιμάται με καθορισμένη αντικειμενική κλίμακα καταστολής(sedation scale). Καταστολή χορηγείται είτε με διακεκομμένες bolus εγχύσεις είτε σε συνεχή στάγδην έγχυση αλλά με καθημερινή ελάττωση αυτής, μέχρι αφύπνισης του ασθενούς. Κατά την επανέναρξη μπορεί να γίνει επαναπροσδιορισμός της δόσης.

Οι νευρομυϊκοί αποκλειστές να αποφεύγονται εάν είναι δυνατόν. Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν πέραν των πρώτων 2-3 ωρών της εισόδου του ασθενούς στον αναπνευστήρα, τότε το βάθος του αποκλεισμού πρέπει να παρακολουθείται.

### *ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΑΙΜΑΤΟΣ:*

1. <u>Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων</u> λαμβάνει χώρα μόνο όταν η τιμή της Hb<7,0g/l με στόχο 7,0g/l <Hb <9,0g/l. Αυτό ισχύει όταν δεν συνυπάρχουν σοβαρή στεφανιαία νόσος, οξεία αιμορραγία, γαλακτική οξέωση και η ιστική υποάρδευση έχει αντιμετωπιστεί.

2. <u>Ερυθροποιητίνη</u> δεν συνιστάται στην αντιμετώπιση της αναιμίας από σήψη, εκτός και υπάρχουν αλλά απο-

δεκτά αιτία (π.χ. ΧΝΑ).

3. FFP (Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα) δε χρησιμοποιείται στη διόρθωση εργαστηριακών μόνο διαταραχών του συστήματος πήξης, αλλά πρέπει να υπάρχει κλινική αιμορραγική διάθεση ή να προγραμματίζεται χειρουργικός χειρισμός.

4. Δεν χορηγείται θεραπεία με αντιθρομβίνη (AT-III).

5. Μετάγγιση αιμοπεταλίων (PLT) γίνεται όταν είναι <5000/mm3 ανεξάρτητα παρουσίας αιμορραγίας. Για τιμές μεταξύ 5000-30000/mm3, μετάγγιση απαιτείται όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Οταν προγραμματίζεται αιματηρή πράξη πρέπει PLT>50000/mm3.

### *ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ*

Στόχος η διατήρηση του σακχάρου αίματος <150 mg / dl (8.3mmol/lit), μετά την αρχική σταθεροποίηση του ασθενούς. Η ρύθμιση γίνεται με πρωτόκολλα στάγδην συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Η παρακολούθηση του σακχάρου γίνεται κάθε 1- 2 ώρες μέχρι την αρχική σταθεροποίηση και μετά κάθε 4 ώρες. Μέγιστης σημασίας για την τελική πρόγνωση, η αποφυγή υπογλυκαιμίας, με προσπάθεια οι τιμές σακχάρου να μην είναι χαμηλότερες των 90 mg / dl.

Στους ασθενείς με σοβαρή σήψη, η στρατηγική ρύθμισης του σακχάρου περιλαμβάνει και την έναρξη σίτισης, κατά προτίμηση διεντερικής.

### *ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ C (rhAPC)*

Η χρήση της συνιστάται στους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο θανάτου

(APACHE II >25 ή ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων) και τη μη ύπαρξη απόλυτων αντενδείξεων σχετιζόμενων με τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Απ' την στιγμή που ο πάσχων κριθεί κατάλληλος για λήψη rhAPC η έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνει το ταχύτερο δυνατόν.

### *ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ*

Στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια του ασθενούς με σοβαρή σήψη, τόσο η περιοδική όσο και η συνεχής υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας αποτελούν ισοδύναμες μεθόδους. Η τεχνική της συνεχούς φλεβοφλεβικής θεραπείας υποκατάστασης προσφέρει καλύτερο χειρισμό στο ισοζύγιο υγρών του αιμοδυναμικά ασταθή σηπτικού ασθενή.

### *ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ*

Δεν συνιστάται η χορήγηση διττανθρακικών με σκοπό τη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης ή τη μείωση των αναγκαίων δόσεων αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, όταν αυτά χορηγούνται για την θεραπεία γαλακτικής οξέωσης από υποάρδευση με pH>7.15.

Για τιμές pH<7,15 δεν υπάρχουν μελέτες που να εκτιμούν το αποτέλεσμα της χορήγησης διττανθρακικών τόσο στην αιμοδυναμική του ασθενούς όσο και στην τελική έκβαση.

### ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Οι ασθενείς με σοβαρή σήψη πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη είτε με χαμηλή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UH), είτε με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH).

Επί αντένδειξης χορήγησης ηπαρίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε συσκευές περιοδικής συμπίεσης είτε κάλτσες κλιμακούμενης συμπίεσης.

### *ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΕΛΚΟΥΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΑΠΟ STRESS*

Προφύλαξη πρέπει να λαμβάνουν όλοι οι ασθενείς σε σοβαρή σήψη.

Οι αναστολείς των Η2 υποδοχέων και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων είναι εξίσου αποτελεσματικοί.

**ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ:** Η χρήση υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως έχει ένδειξη στον ενήλικα σηπτικό ασθενή με σοκ που δεν ανταποκρίνεται παρά την επαρκή ανάνηψη με υγρά και τις υψηλές δόσεις αγγειοδραστικών/ ινοτρόπων.

Ουσία εκλογής η υδροκορτιζόνη σε δόση <= 300mg/ ημερησίως. Η σταδιακή απόσυρσή τους ξεκινά όταν δεν υπάρχει ανάγκη ινότροπης υποστήριξης.

## ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Μέχρι σήμερα, έχουν παρουσιαστεί πολλές νέες θεραπείες για τη σοβαρή σήψη. Ελάχιστες όμως από αυτές τεκμηριώνουν τα οφέλη τους μέσα από κλινικές μελέτες. Οι θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης της σήψης, όπως διατυπώνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες, αποτελούν, επί της ουσίας, καθημερινές ιατρικές πρακτικές. Ταχεία, κατάλληλη, ευρέως φάσματος αντιβιοτική αγωγή, ταχεία και επιθετική διατήρηση της ιστικής άρδευσης, μηχανικός αερισμός χαμηλών πιέσεων και όγκων (lung-protective strategy), χορήγηση φυσιολογικών δόσεων υδροκορτιζόνης για τους ασθενείς με σχετική φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και διατήρηση ευγλυκαιμίας με πρωτόκολλα ινσουλινοθεραπείας. Ο μοναδικός χειρισμός που υποστηρίζεται με ευνοϊκά αποτελέσματα κλινικής έρευνας, είναι η χορήγηση ενεργοποιημένης

πρωτείνης – C στους σηπτικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θανάτου[26].

Υπάρχουν πολλές νέες θεωρίες και επιστημονικές ιδέ-

ες που πυροδοτούν μελλοντικές στρατηγικές ανοσοπαρέμβασης στην σήψη. Μόρια που θα εξουδετερώνουν τους πυροδότες της φλεγμονώδους αντίδρασης (π.χ. ενδοτοξίνες), μόρια που θα αναστέλλουν ενδοκυτταρίως τα σήματα μεταγραφής των αλυσιδωτών αντιδράσεων φλεγμονής[27].

Οι στατίνες, πολυδύναμες ουσίες, ίσως έχουν θέση τόσο στην πρόληψη της σήψης, όσο και ως συμπληρωματική (adjuvant) θεραπεία αυτής.

Παράγοντες, όπως η Ιντερφερόνη-γ και ο GMCSf (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) ίσως έχουν θέση στην αναστροφή της ανοσοπαράλυσης της σοβαρής σήψης[28].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Σοβαρή Σήψη και το Σηπτικό Σοκ συνεχίζουν να αποτελούν πρωταρχικές αιτίες θανάτου στις πολυδύναμες ΜΕΘ παρά τις πρόσφατες προόδους στην διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλασή τους.

Σήμερα ο χειρισμός των ασθενών με σήψη είναι σαφώς καλύτερος αυτού προ 25 έτη, τα ποσοστά θανάτου όμως, παραμένουν απαράδεκτα υψηλά. Ισως πρέπει να αναζητηθούν άλλοι παράγοντες, όπως η γήρανση του πληθυσμού, οι σύνθετες πολύωρες χειρουργικές επεμβάσεις, η χρήση πολλών ενδαγγειακών καθετήρων, η αυξανόμενη αντοχή των μικροβίων κ.λ.π.

Βέβαιο είναι, πως μόνοι οι θεραπευτικοί χειρισμοί των ιατρών δεν είναι αρκετοί να ανατρέψουν την κατάσταση, αλλά χρειάζεται ευρύτερη αντιμετώπιση του προβλήματος, με την συμμετοχή ολόκληρου του συστήματος παροχής υγείας.

## SUMMARY

**Sepsis - An urgent medical condition**

**M. Paraschos, Ch. Katsenos, E. Mandragos, K. Mandragos**

Severe sepsis, septic shock and adverse sequelae of the systemic inflammatory response to infection still are the leading causes of death in multidisciplinary ICU's, despite recent advances in pathophysiology of sepsis and improvements in monitoring and applied treatments. Multiple factors, potentially responsible for the growing incidence of sepsis are the frequency of antibiotic resistance in microorganisms, the aggressive invasive procedures, the growing number of elderly patients, the increase number of patients with impair immune system etc. Sepsis is an urgent medical condition. Early diagnosis and the initiation of appropriate therapy by the first hour of the diagnosis of sepsis, save lives.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ, Members of the ACCP/SCCM Consensus Conference (1992) Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest 101: 1644–1655 and Crit Care Med 20:864–874.
2. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP / SCCM consensus conference on Sepsis and Organ Failure. Chest 1992; 101(6): 1481-1482. Angus DC, Burger D, Wunderink R, et.al: The PIRO concept: P is for predisposition. Crit Care. 2003; 7 (3):248-251.
3. Vincent J-L, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen: The PIRO concept: I is for the infection Crit Care. 2003; 7 (3):252-255.
4. Gerlach H, Dhainaut J-F, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M: The PIRO concept: R is for the Respon se. Crit Care. 2003; 7 (3):256-259.
5. Vincent J-L, Wendon J, Groeneveld J, Marsall JC, Streat S, Caret J: The PIRO concept: O is for the organ dysfunction Crit Care. 2003; 7 (3):260-264.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidiker J, Clemont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303-1313.
7. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24h in the intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. Crit. Care Med 2003; 31:2332-2338.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International sepsis conference, Intensive Care Med 2003; 29:530-538.
9. Πρώτη ημερίδα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης, Αθήνα 28 Φεβρουαρίου 2009.
10. Balk AR, Severe sepsis and septic shock, definitions, epidemiology and clinical manifestations. Critical Care Clinics, April 2000.
11. Tracey KJ, Beutler B, Lowry, et al. Shock and tissue injury by recombinant human cachectin. Science 1986; 234:470-474.
12. Calandra T, Foidevaux C, Martin C, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor and host innate immune defenses against bacterial sepsis. J Infect Dis 2003; 187(suppl.):5385-5390.
13. Akira S, Sato S. Toll-like receptors and their signaling mechanisms. Scand J Infect Dis 2003;35:555-562.
14. Abraham E. Nuclear factor κ B and its role in sepsis-associated organ failure J Infect Dis 2003; 1879 SUPPL.):s364-369.
15. Shelley O, Murphy T, Paterson H, Mannick JA, Lederer JA. Interaction between the innate and adaptive

immune systems is required to survive sepsis and control inflammation after injury. Shock 2003; 20: 123-129.
16. Sherwood ER, Lin CY, Tao W, Hartmann CA ET AL. β-2 microglobulin knockout mice are resistant to lethal intraabdominal sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1641-1649.
17. Dinarello CA, Proinflammatory cytokines. Chest 2000; 117; 1162-1172.
18. Cavaillon ZM, Adib- Conquy M, Fitting C, et al. Cytokine cascade in sepsis. Scand J Infect Dis 2003; 35:535-544.
19. Hotchkins RS, Tinsley KW, Karl IE. Role of apoptotic cell death in sepsis. Scand J Infect Dis 2003; 35: 585-592.
20. Balci C, Sungurtekin H, Gurces E, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. Crit Care 2003; 7; 85-90.
21. Riter C, Andrades M, Frota Junior ML, et al. Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. Intensive Care Med 2003; 29: 1782-1789.
22. Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of the organ dysfunction/failure in intensive care units. Crit Care Med 1998;26; 1793-1800.
23. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 2001; 284: 1754-1758.
24. Infection Probability Score ( IPS ): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31: 2579-2584.
25. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C World wide Evaluation in Severe Sepsis ( PROWESS) study group. Efficacy and safety of Recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709.
26. Root RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, et al; Pneumonia Sepsis Study Group. Crit CareMed 2003;31; 367-373.
27. Nierhaus A, Montag B, Timmler N, et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis Intensive Care Med 2003; 29: 646-651.
28. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in Streptococcal toxic shock syndrome:A European double blind placebo controlled trial. Clin Infect Dis 2003 ;37: 333-340.

Επιδημιολογική Μελέτη

# Επαγγελματική ικανοποίηση των εργαζομένων στις υπηρεσίες υγείας Η ειδική περίπτωση των νοσηλευτών

**Μπόρου Αθανασία[1], Βόσνιακ Γκρέτα[2], Υφαντής Αρης[3], Τηνιακού Ιωάννα[4], Μαχαιράς Νικόλαος[5], Τσικλιτάρα Αννούλα[6], Παπαδημητρίου Βάια[7], Σαπουντζή-Κρέπια Δέσποινα[8] Μουζάς Οδυσσέας[2]**

1. MSc, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας
2. MD, PhD Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα
3. MSc, Φοιτητής ΑΣΠΕΤΕ
4. MSc, 6ο Ογκολογικό Νοσοκομείο ΙΚΑ, Γ.Γεννηματάς, Αθήνα
5. MSc, Κέντρο Υγείας Μουζακίου, Καρδίτσα
6. MSc, Τμήμα Χρονίων Πασχόντων, Σ.Χ.Π. Φθιώτιδας
7. Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας
8. Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Μπόρου Αθανασία
Μακρυγιάννη 39
Λάρισα 41 334
Τηλ 2410 610920
Κιν 6972 072706

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την ικανοποίηση και την υγεία των εργαζομένων στα επαγγέλματα υγείας έχει καθοριστική σημασία για την επιτυχία ενός συστήματος υγείας. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την επαγγελματική ικανοποίηση σε ένα δείγμα επαγγελματιών υγείας που υπηρετούν στην πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια φροντίδα υγείας.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Σε 500 επαγγελματίες υγείας διανεμήθηκε ένα ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της επαγγελματικής ικανοποίησης, κλειστού τύπου, βασισμένο σε κλίμακα Likert. Στην έρευνα συμμετείχαν εργαζόμενοι στα 2 νομαρχιακά γενικά νοσοκομεία και στα κέντρα υγείας της Λαμίας και Λάρισας, καθώς και στο Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Επαρκώς συμπληρωμένα επεστράφησαν 386 ερωτηματολόγια, τα οποία και τελικά αξιολογήθηκαν. Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 15.0). Σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P-value)<0,05 το αποτέλεσμα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Από το σύνολο του δείγματος (386 άτομα ηλικίας 20-65 ετών) οι 93 (24,1% επί του συνόλου) ήταν άνδρες και 291 (75,4%) ήταν γυναίκες. Ο εργασιακός φόρτος, οι ευκαιρίες εξέλιξης και η συναδελφικότητα αποτελούν τους κρίσιμους παράγοντες στους οποίους οι νοσηλευτές εμφανίζουν τη χειρότερη επίδοση σε σχέση με τις άλλες ομάδες επαγγελματιών υγείας με στατιστικά σημαντική διαφορά.Στον παράγοντα «επαγγελματική ικανοποίηση» οι νοσηλευτές έχουν σημαντικά μικρότερα σκορ (διάμεσος τιμή=3, IQR=2-5) έναντι των μη νοσηλευτών (διάμεσος τιμή= 5, IQR=3-6) p<0,001. Στις ίδιες παραμέτρους οι εργαζόμενοι στα νοσοκομεία εμφανίζουν χειρότερη επίδοση σε σχέση με τους εργαζομένους στα κέντρα υγείας.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η ικανοποίηση των εργαζομένων στα νοσοκομεία είναι χαμηλότερη εκείνης των εργαζομένων στα κέντρα υγείας. Οι νοσηλευτές αποτελούν την ομάδα επαγγελματιών υγείας με την χαμηλότερη επαγγελματική ικανοποίηση.

Λέξεις κλειδιά: Επαγγελματική ικανοποίηση, επαγγελματίες υγείας, ψυχοπαθολογία, άγχος

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επαγγελματική δραστηριότητα κάθε ατόμου καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του χρόνου του και καθορίζει την πορεία της ζωής του. Το επάγγελμα θα πρέπει να αποτελεί εφαλτήριο για δημιουργία και κοινωνική προσφορά, μαζί με την πλήρωση των καθημερινών απαιτήσεων της ζωής. Το επάγγελμα καταλαμβάνει ένα μεγάλο μέρος της καθημερινότητας. Συχνά δε, αυτό γίνεται και σε βάρος των υπολοίπων πτυχών της ζωής μας όπως είναι για παράδειγμα ο ελεύθερος χρόνος, οι κοινωνικές σχέσεις, κλπ. Για το λόγο αυτό και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται τη θέση του μέσα στο κοινωνικό σύνολο. Η σύγχρονη κοινωνία αποδίδει μεγάλη σημασία στις συνθήκες εργασίας και στην ικανοποίηση που αντλεί ο εργαζόμενος από αυτή. Αναφέρεται χαρακτηριστικά η ύπαρξη του «Ευρωπαϊκού Ιδρύματος για τη Βελτίωση των Συνθηκών Διαβίωσης και Εργασίας», του οποίου οι έρευνες διεξάγονται ανά πενταετία και παρέχουν μια εικόνα της ποιότητας και των συνθηκών εργασίας, αλλά και της εργασιακής ικανοποίησης από το 1991-'92 και μετά[1]. Η εργασιακή ικανοποίηση αποτελεί μια παράμετρο με μεγάλο ενδιαφέρον τόσο για επιχειρήσεις και οργανισμούς, όσο και για τα σύγχρονα συστήματα υγείας. Σχετίζεται με το σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης και με την κινητικότητα στα διάφορα επαγγέλματα. Ειδικά στα επαγγέλματα υγείας, η εργασιακή ικανοποίηση έχει συσχετιστεί τόσο με τις αποχωρήσεις νοσηλευτικού προσωπικού, όσο και με την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών και αποτελεί ζήτημα εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια σε ολόκληρο τον κόσμο[2-4].

Ο προσδιορισμός της ικανοποίησης του ατόμου από την εργασία του, καθώς και των επιπτώσεων που αυτή έχει στην ψυχική και σωματική του υγεία αποτελεί αντικείμενο έρευνας μόνο των κοινωνικών επιστημών, εδώ και πολλές δεκαετίες. Ο Taylor ήδη από το 1912, είχε υποθέσει ότι ο εργαζόμενος, ο οποίος αποδεχόταν τη φιλοσοφία της επιστημονικής διοίκησης (scientific management) και λάμβανε τις υψηλότερες δυνατές αμοιβές καταβάλλοντας το λιγότερο κόπο, θα ήταν ικανοποιημένος και παραγωγικός[5]. Ειδικά στην περίπτωση του λειτουργήματος των επαγγελματιών υγείας, η ικανοποίηση και η καλή υγεία του εργαζομένου αποτελούν βασικούς παράγοντες για την απόδοση του ιδίου αλλά και την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού που αυτός εργάζεται[6,7]. Το ανθρώπινο δυναμικό αποτελεί άλλωστε ένα πολύτιμο κεφάλαιο για κάθε υπηρεσία και η συμβολή του στην επίτευξη των αντικειμενικών στόχων ενός οργανισμού είναι καθοριστική. Στις μέρες μας, όπου οι αποχωρήσεις των νοσηλευτών αυξάνονται και η κατάσταση της υγείας απαιτεί καίριες παρεμβάσεις, η μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την ικανοποίηση και την υγεία των εργαζομένων στα επαγγέλματα υγείας αποκτά καθοριστική σημασία.

Υπενθυμίζεται ότι η παροχή φροντίδας στα διάφορα συστήματα υγείας διακρίνεται σε τρία επίπεδα: πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια φροντίδα υγείας. Σε κάθε επίπεδο φροντίδας υγείας απαντώνται διαφορετικές απαιτήσεις στην άσκηση του επαγγέλματος και επικρατούν διαφορετικές εργασιακές συνθήκες.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της ικανοποίησης των επαγγελματιών υγείας από την εργασία τους και το επιπέδου της ψυχικής τους υγείας στα διάφορα επίπεδα φροντίδας υγείας. Στόχος ήταν η διερεύνηση της ύπαρξης ή μη συσχετίσεων μεταξύ των δημογραφικών και εργασιακών δεδομένων των επαγγελματιών υγείας και της εργασιακής ικανοποίησης και των παραγόντων που τη συνθέτουν.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η έρευνα διενεργήθηκε στα νοσηλευτικά ιδρύματα: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας και στα ακόλουθα κέντρα υγείας: Κ.Υ Τυρνάβου, Κ.Υ.Αγιάς, Κ.Υ.Στυλίδας, Κ.Υ. Δομοκού.Πριν από τη διεξαγωγή της έρευνας ζητήθηκε και εδόθη η έγκριση των διοικητών των διαφόρων μονάδων υγείας που συμμετείχαν στην έρευνα.

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν επαγγελματίες υγείας όλων των βαθμίδων που εργάζονταν στα προαναφερθέντα νοσοκομεία και κέντρα υγείας. Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολογίου με κλειστού τύπου ερωτήσεις. Το ερωτηματολόγιο βάση του οποίου μετρήθηκε η ικανοποίηση των εργαζομένων αποτελείται συνολικά από σαράντα δύο ερωτήσεις που αφορούσαν: α) στα δημογραφικά και επαγγελματικά στοιχεία των εργαζομένων( δεκατρείς ερωτήσεις ) και β) είκοσι πέντε ερωτήσεις κλειστού τύπου όπου οι απαντήσεις δίνονται με διαβάθμιση πέντε σημείων της κλίμακας Likert, και μετρούν την επαγγελματική ικανοποίηση και γ) από τέσσερις ανοικτές ερωτήσεις αναφορικά με τη γενικότερη στάση των επαγγελματιών υγείας έναντι του επαγγέλματος.

Η κλίμακα μέτρησης της ικανοποίησης βασίζεται στα ερωτηματολόγια των Mueller και McCloskey 8, και Price and Mueller9 που τροποποιήθηκαν ώστε να ανταποκρίνονται στην ελληνική πραγματικότητα.

Τα άτομα καλούνταν να επιλέξουν μια απάντηση που τους εκφράζει για καθεμία από τις προτάσεις σύμφωνα με την 5βάθμια κλίμακα Likert. Οι απαντήσεις βαθμολογήθηκαν ως εξής: 1=διαφωνώ απόλυτα, 2=μάλλον διαφωνώ, 3=ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ, 4=μάλλον συμφωνώ και 5=συμφωνώ απόλυτα. Συνολικά διανεμήθηκαν 500 ερωτηματολόγια. Επαρκώς συμπληρωμένα,

τα οποία και τελικά αξιολογήθηκαν, ήταν 386.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 15.0). Ενα αποτέλεσμα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν για επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας α=0,05 ισχύει P-value <0,05.

Για τη διερεύνηση της δομής του ερωτηματολογίου εφαρμόστηκε η Διερευνητική Ανάλυση Παραγόντων χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών με Varimax with Kaiser κανονικοποίηση με την οποία αναζητήθηκαν οι παράγοντες που συνθέτουν το ερωτηματολόγιο. Παράγοντες με ιδιοτιμές μεγαλύτερες του 1,0 είναι αυτοί που επιλέχθηκαν. Για τον έλεγχο αξιοπιστίας (reliability analysis) των ερωτήσεων και κατ' επέκταση των παραγόντων του ερωτηματολογίου χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής Cronbach's alpha.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οσον αφορά στις ειδικότητες των ερωτώμενων, η πλειονότητα εξ αυτών (223, 57,8% επί του συνόλου του δείγματος) ανήκε στο νοσηλευτικό προσωπικό, 81 ήταν ιατροί (21,0%), 14 επισκέπτες υγείας (3,6%), 24 φυσιοθεραπευτές (6,2%), 17 μαίες (4,4%) και οι υπόλοιποι 27 ήταν Τεχνολόγοι-Παρασκευαστές (7,0%). Το 84,5% των ερωτηματολογίων προέρχονται από εργαζόμενους σε νοσοκομεία και το υπόλοιπο 15,5% από εργαζόμενους σε κέντρα υγείας( πίνακας 1).

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Παράγοντας I: «Ευκαιρίες εξέλιξης/πρωτοβουλίας»
Παράγοντας II: «Συναδελφικότητα»
Παράγοντας III: «Εργασιακός φόρτος/Εργασιακή απογοήτευση»
Παράγοντας IV: «Διοικητική Υποστήριξη»
Παράγοντας V: «Επαγγελματική Ικανοποίηση»

Οι προτάσεις που συνιστούν τον πρώτο παράγοντα εξηγούν το 15,0% της συνολικής διακύμανσης, ο δεύτερος παράγοντας εξηγεί το 12,4%, ο τρίτος εξηγεί το 11,4%, ο τέταρτος το 10,4%, ο πέμπτος το 7,0% της συνολικής διακύμανσης. Και οι πέντε παράγοντες συνολικά εξηγούν το 61,3% της συνολικής διακύμανσης των προτάσεων του ερωτηματολογίου που αναφέρονται στη στάση σε θέματα επαγγελματικής ικανοποίησης.

Για τους παραπάνω 5 παράγοντες οι τιμές του συντελεστή είναι οι εξής:

Παράγοντας 1ος : Cronbach's alpha = 0,814
Παράγοντας 2ος : Cronbach's alpha = 0,786
Παράγοντας 3ος : Cronbach's alpha = 0,700

**Πίνακας 1**
Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

| **Φύλο** | **Συχνότητα** | **Ποσοστό (%)** |
|---|---|---|
| **Ειδικότητα** | | |
| Ιατρός | 81 | 21,0 |
| Επισκέπτης Υγείας | 14 | 3,6 |
| Φυσικοθεραπευτής/-τρια | 24 | 6,2 |
| Νοσηλευτής / -τρια | 223 | 57,8 |
| Μαία | 17 | 4,4 |
| Τεχνολόγος-Παρασκευαστής | 27 | 7,0 |
| Σύνολο | 386 | 100,0 |
| **Μονάδας Υγείας** | | |
| Νοσοκομείο | 326 | 84,5 |
| Κέντρο Υγείας | 60 | 15,5 |
| Σύνολο | 386 | 100,0 |

Παράγοντας 4ος : Cronbach's alpha = 0,775
Παράγοντας 5ος : Cronbach's alpha = 0,538

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ νοσηλευτών και λοιπών εργαζομένων ως προς όλους τους παράγοντες με εξαίρεση τον παράγοντα «Διοικητική υποστήριξη» (πίνακας 2). Συγκεκριμένα:

- στον παράγοντα «Ευκαιρίες εξέλιξης» οι νοσηλευτές έχουν σημαντικά μικρότερα σκορ (διάμεσος=17, IQR=12-21) έναντι των μη νοσηλευτών (διάμεσος=21, IQR=17-27) p<0,001
- στον παράγοντα «Συναδελφικότητα» οι νοσηλευτές έχουν σημαντικά μικρότερα σκορ (διάμεσος=14, IQR=12-16) έναντι των μη νοσηλευτών (διάμεσος=16, IQR=13-17) p<0,001
- στον παράγοντα «Εργασιακός φόρτος» οι νοσηλευτές έχουν σημαντικά μεγαλύτερα σκορ (διάμεσος=17, IQR=14-20) έναντι των μη νοσηλευτών (διάμεσος=14, IQR=10-16) p<0,001
- επίσης στον παράγοντα «Επαγγελματική ικανοποίηση» οι νοσηλευτές έχουν σημαντικά μικρότερα σκορ (διάμεσος=3, IQR=2-5) έναντι των μη νοσηλευτών

---

- Νοσηλευτής και επαγγελματική ικανοποίηση
- Νοσηλευτές και παράγοντες ικανοποίησης.

**Πίνακας 2**
Νοσηλευτές και παράγοντες ικανοποίησης

| ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ [ΔΙΑΜΕΣΟΣ (IQR)] | **ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ** | | **Z** | **P** |
|---|---|---|---|---|
| | ΝΑΙ (N=223) | ΟΧΙ (N=163) | | |
| Ευκαιρίες εξέλιξης | 17 (12-21) | 21 (17-27) | -7,2 | <0,05 |
| Συναδελφικότητα | 14 (12-16) | 16 (13-17) | -4,2 | <0,05 |
| Φόρτος εργασίας | 17 (14-20) | 16 (13-17 | -6,7 | <0,05 |
| Διοικητική υποστήριξη | 8 (11-13) | 10 (7-12) | -9,4 | >0,05 |
| Συνολική επαγγελματική ικανοποίηση | 3 (2-5) | 5 (3-6) | -4,7 | <0,05 |

- Μονάδα Υγείας και επαγγελματική ικανοποίηση
- Μονάδα υγείας κα παράγοντες ικανοποίησης.

**Πίνακας 3**
Μονάδα υγείας κα παράγοντες ικανοποίησης

| ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ [ΔΙΑΜΕΣΟΣ (IQR)] | **ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ** | | **Z** | **P** |
|---|---|---|---|---|
| | ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ (N=326) | ΚΕΝΤΡΑ ΥΓΕΙΑΣ (N=60) | | |
| Ευκαιρίες εξέλιξης | 18 (14-23) | 24 (18-28) | -4,8 | <0,05 |
| Συναδελφικότητα | 12 (14-16) | 16 (14-18) | -3,5 | <0,05 |
| Φόρτος εργασίας | 16 (13-19) | 13 (8-15 | -5,9 | <0,05 |
| Διοικητική υποστήριξη | 10 (7-12) | 11 (8-13) | -0,8 | >0,05 |
| Συνολική επαγγελματική ικανοποίηση | 4 (2-5) | 5 (4-6) | -4,3 | <0,05 |

(διάμεσος= 5, IQR=3-6) p<0,001

Από τον πίνακα 3 συμπεραίνουμε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ εργαζομένων σε νοσοκομεία και εργαζομένων σε κέντρα υγείας ως προς όλους τους παράγοντες με εξαίρεση τον παράγοντα «Διοικητική υποστήριξη». Συγκεκριμένα:

- στον παράγοντα «Ευκαιρίες εξέλιξης» οι εργαζόμενοι σε νοσοκομεία έχουν σημαντικά μικρότερα σκορ (διάμεσος=18, IQR=14-23) έναντι των εργαζομένων σε κέντρα υγείας (διάμεσος=24, IQR=18-28) p<0,001
- στον παράγοντα «Συναδελφικότητα» οι εργαζόμενοι σε νοσοκομεία έχουν σημαντικά μικρότερα σκορ (διάμεσος=18, IQR=14-23) έναντι των εργαζομένων σε κέντρα υγείας (διάμεσος=24, IQR=18-28) p<0,001
- στον παράγοντα «Εργασιακός φόρτος» οι εργαζόμενοι σε νοσοκομεία έχουν σημαντικά μεγαλύτερα σκορ (διάμεσος=16, IQR=13-19) έναντι των εργαζομένων σε κέντρα υγείας (διάμεσος=13, IQR=8-15) p<0,001
- επίσης στον παράγοντα «Επαγγελματική ικανοποίηση» οι εργαζόμενοι σε νοσοκομεία έχουν σημαντικά μικρότερα σκορ (διάμεσος=4, IQR=2-5) έναντι των εργαζομένων σε κέντρα υγείας (διάμεσος=5, IQR=4-6) p<0,001

Αναφορικά με το ποιες αλλαγές προτείνουν για τη βελτίωση της επαγγελματικής τους απόδοσης, οι περισσότεροι συμμετέχοντες στην έρευνα (83,7%) δήλωσαν ότι χρειάζεται αύξηση των οικονομικών αποδοχών, το 78,5% υποστήριξε ότι απαιτείται αύξηση του προσωπικού και το 68,4% βελτίωση των συνθηκών εργασίας ενώ το 50,5% ζητά βελτίωση της παρεχόμενης εκπαίδευσης

- Μονάδα Υγείας και επαγγελματική ικανοποίηση
- Μονάδα υγείας κα παράγοντες ικανοποίησης.

**Πίνακας 4**

Προτάσεις βελτίωσης της επαγγελματικής απόδοσης των ατόμων του δείγματος

| | **ΝΑΙ** | |
|---|---|---|
| | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ | ΠΟΣΟΣΤΟ (%) |
| Βελτίωση παρεχόμενης εκπαίδευσης | 195 | 50,5 |
| Αύξηση των οικονομικών αποδοχών | 323 | 83,8 |
| Βελτίωση των συνθηκών εργασίας | 264 | 68,4 |
| Αύξηση του προσωπικού | 303 | 78,5 |
| Απόκτηση εξειδίκευσης | 89 | 23,1 |
| Συνεχιζόμενη εκπαιδευση με την παρακολούθηση επιμορφωτικών σεμιναρίων | 161 | 41,7 |
| Μεγαλύτερη συμμετοχή του προσωπικού Υγείας στη λήψη αποφάσεων | 109 | 28,2 |
| Κοινωνική καταξίωση | 85 | 22 |
| Αλλος | 11 | 2,8 |

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση τη διάμεσο τιμή στη διάσταση της επαγγελματικής ικανοποίησης συμπεραίνεται ότι οι νοσηλευτές εμφανίζουν μέτρια επαγγελματική ικανοποίηση, διαφέρουν μάλιστα στατιστικά σημαντικά από τις υπόλοιπες ομάδες επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι εμφανίζονται αρκετά ικανοποιημένοι από την εργασία τους. Διεθνώς οι νοσηλευτές αναδεικνύονται ως η ομάδα επαγγελματιών υγείας με τη μικρότερη επαγγελματική ικανοποίηση, εύρημα σύμφωνο με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Το γεγονός αυτό ενοχοποιείται για τις αποχωρήσεις και την επαγγελματική κινητικότητα των νοσηλευτών, οι οποίοι είτε εξολοκλήρου εγκαταλείπουν το νοσηλευτικό επάγγελμα, είτε αναζητούν αλλαγή τμήματος και εργασιακού περιβάλλοντος2.Εχει βρεθεί ότι τα ποσοστά επαγγελματικής ικανοποίησης είναι μεγαλύτερα στις ΗΠΑ ( 41 %), ενώ ακολουθούν η Σκωτία ( 38%), η Αγγλία ( 36%), ο Καναδάς ( 33%) και με διαφορά η Γερμανία ( 17%). Το ένα τρίτο των νοσηλευτών σε Αγγλία και Σκωτία και το ένα πέμπτο στις ΗΠΑ σχεδιάζουν να εγκαταλείψουν το

επάγγελμα στον επόμενο χρόνο. Το ποσοστό αυτό αγγίζει το 50 % στις ηλικίες κάτω των 30 ετών[10].

Στην παρούσα μελέτη οι παράγοντες συναδελφικότητα, εργασιακός φόρτος και ευκαιρίες εξέλιξης αναδεικνύονται ως η « αχίλλειος πτέρνα» των νοσηλευτών, αλλά και των επαγγελματιών υγείας που εργάζονται στα νοσοκομεία, συγκριτικά με εκείνους που υπηρετούν στα κέντρα υγείας. Οι λεγόμενες δομικές μεταβλητές, όπως είναι ο φόρτος εργασίας, η υποστήριξη από τον προϊστάμενο, αλλά και η ρουτίνα της δουλειάς και οι απολαβές, καθώς και περιβαλλοντικές μεταβλητές, όπως οι ευκαιρίες εξέλιξης, αλλά και οι υποδομές παίζουν σημαντικό ρόλο στην ικανοποίηση των νοσηλευτών. Σ΄ αυτές τις παραμέτρους έρχεται να προστεθεί και το θετικό συναίσθημα από την εργασία (ψυχολογική μεταβλητή) που ευοδώνει την ικανοποίηση[11,12]. Η δυνατότητα παροχής ικανοποιητικής φροντίδας στον ασθενή και οι καλές σχέσεις με τους συναδέλφους παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην εργασιακή ικανοποίηση των νοσηλευτών. Το έμμεσο περιβάλλον εργασίας, όπως αυτό εκφράζεται μέσα από την πολιτική του νοσοκομείου τις ηθικές και οικονομικές απολαβές τις διακοπές και τις δυνατότητες προαγωγής θεωρείται βασικός παράγοντας ικανοποίησης για τους νοσηλευτές και είναι ακριβώς το σημείο εκείνο στο οποίο οι νοσηλευτές εμφανίζονται δυσαρεστημένοι[13].

Στις αναπτυσσόμενες χώρες έμφαση δίνεται στις υποδομές και στις συνθήκες εργασίας, ενώ ο φόρτος εργασίας απασχολεί ιδιαίτερα τους εργαζομένους στις ανεπτυγμένες χώρες. Κοινός τόπος η περιορισμένη επαγγελματική ικανοποίηση των νοσηλευτών που στην πεντάβαθμη κλίμακα Likkert κυμαίνεται διεθνώς στο 3, ακολουθώντας φθίνουσα πορεία στην πορεία των ετών. Σ' αυτό συνηγορούν ευρήματα μελετών από την Αγγλία, τη Νορβηγία, τη Λιθουανία και το Πακιστάν[12,14,15]. Από τις μονάδες εντατικής θεραπείας και τα τμήματα των επειγόντων μέχρι τα κέντρα υγείας οι ίδιες παράμετροι φαίνεται να ευθύνονται για τη χαμηλή ικανοποίηση των νοσηλευτών[16,17]. Απλά αποδίδεται διαφορετική βαρύτητα στον κάθε ένα από αυτούς, ανάλογα με τη θέση εργασίας του επαγγελματία υγείας και τη γενικότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση της χώρας που εργάζεται Αναφορικά με την ΠΦΥ σημειώνεται ότι σε μια έρευνα που έγινε σε τρία Κ.Υ, στην Ελλάδα σχεδόν το 90 % των εργαζομένων δήλωσε απόλυτα ικανοποιημένοι από τη Διοίκηση και τις διαπροσωπικές σχέσεις με συναδέλφους και ασθενείς. Αντίθετα οι εργαζόμενοι δεν αντλούν ικανοποίηση από τις απολαβές και το περιβάλλον εργασίας[18]. Το περιβάλλον εργασίας, άμεσο και έμμεσο, αποτελεί μείζον πρόβλημα για τους εργαζομένους στην ΠΦΥ, όπως φαίνεται από έρευνες στις ΗΠΑ[19]. Το ίδιο προκύπτει και από έρευνα σε νοσηλευτές της ΠΦΥ στο Χονγκ-Κονγκ 20.

Οσον αφορά στη χώρα εργασίας, σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Νορβηγία βρέθηκε ότι η αυτονομία στην άσκηση των καθηκόντων και η συναδελφικότητα, όπως και η εκτίμηση που χαίρει η εργασία τους είναι οι βασικοί παράγοντες που καθορίζουν την εργασιακή ικανοποίηση των νοσηλευτών και αναδεικνύονται σε παράγοντες με μεγαλύτερη βαρύτητα σε σχέση με τις μισθολογικές απολαβές[21,22]. Σημειώνεται ότι η μεγαλύτερη ηλικία, η περαιτέρω εκπαίδευση και η μακρόχρονη παραμονή στην εργασία ήταν παράγοντες που συσχετίστηκαν θετικά με την εργασιακή ικανοποίηση των νοσηλευτών. Σε μελέτη στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι το υψηλό εργασιακό stress και η πλημμελής συνεργασία ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού οδηγούσαν σε χαμηλή ικανοποίηση, ενώ αντίθετα ο παράγοντας αυτονομία συσχετίστηκε θετικά με την εργασιακή ικανοποίηση[3].Οι νοσηλευτές στη Βρετανία θεωρούν ότι οι σχέσεις με τους συναδέλφους και τη διοίκηση, καθώς και το επαγγελματικό τους status υστερούν σε σχέση με το τι συμβαίνει σε άλλες χώρες όπως π.χ στην Αυστραλία, ενώ ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στην επικοινωνία ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού[23]. Στη Λιθουανία, ένα αναπτυσσόμενο κράτος, η ικανοποίηση των γιατρών κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα, με, κύρια αίτια δυσαρέσκειας να αναφέρονται η χαμηλή κοινωνική θέση και ο φόρτος εργασίας[12]. Στο Πακιστάν, μια φτωχή και υπανάπτυκτη χώρα, οι ιατροί δηλώνουν μη ικανοποιημένοι και τα κυριότερα αίτια είναι οι υποδομές και οι οικονομικές απολαβές[15].

Η Ελλάδα δεν αποτελεί εξαίρεση αφού σε έρευνα που έγινε σε δημόσιο νοσοκομείο βρέθηκε ότι, το 51,1% του νοσηλευτικού προσωπικού εκφράζει δυσαρέσκεια που οφείλεται κυρίως στις συνθήκες εργασίας και στη χαμηλή εκτίμηση που απολαμβάνει η προσφορά του[24], ενώ σε άλλη έρευνα βρέθηκε ότι οι οικονομικές απολαβές θεωρούνται ως ένα από τα βασικά αίτια δυσαρέσκειας στους εργαζομένους κατηγορίας ΤΕ[25].

1. Η ικανοποίηση των νοσηλευτών από την εργασία τους κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα.
2. Οι νοσηλευτές είναι η ομάδα των επαγγελματιών υγείας με τη χειρότερη επίδοση στο ζήτημα της επαγγελματικής ικανοποίησης
3. Ο εργασιακός φόρτος, οι ευκαιρίες εξέλιξης και η συναδελφικότητα αποτελούν τους κρίσιμους παράγοντες στους οποίους οι νοσηλευτές εμφανίζουν τη χειρότερη επίδοση σε σχέση με τις άλλες ομάδες επαγγελματιών υγείας. Τα επίπεδα άγχους των νοσηλευτών είναι υψηλά
4. Οι εργαζόμενοι σε νοσοκομεία εμφανίζουν χειρότερη εικόνα στους τομείς του εργασιακού φόρτου, της συναδελφικότητας και των ευκαιριών εξέλιξης, σε σχέση με τους εργαζομένους σε κέντρα υγείας.

Ιδιαίτερα ευάλωτος εμφανίζεται ο νοσηλευτής, από όλους τους επαγγελματίες υγείας. Παράμετροι όπως το ωράριο (εξαντλητικές διπλοβάρδιες), η απουσία αναγνώρισης του έργου του νοσηλευτή (μισθολογική και ηθική) αλλά και οι συνθήκες στην οικογένεια αποτελούν μέρος του όλου προβλήματος. Η σύγκρουση οικογένειας-

εργασίας επηρεάζει την ικανοποίηση από την εργασία. Ο φόρτος εργασίας, η έλλειψη κοινωνικής και συναδελφικής υποστήριξης και οι ελλείψεις στο προσωπικό εξουθενώνουν το νοσηλευτή.

Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στην οργάνωση των υπηρεσιών υγείας και στο ανθρώπινο κεφάλαιο. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την ικανοποίηση και την υγεία γενικότερα των νοσηλευτών πρέπει να απασχολήσουν εντατικά τα νοσηλευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα και διεθνώς. Διαφορετικά ο νοσηλευτικός χώρος κινδυνεύει να απογυμνωθεί από ότι πολυτιμότερο διαθέτει τα ίδια τα στελέχη του. Συγκεκριμένα για τον Ελλαδικό χώρο απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα διερευνήσουν ενδελεχώς τα αίτια της δυσαρέσκειας των νοσηλευτών, ανάλογα με τον τομέα εργασίας τους, ώστε στη συνέχεια να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα για τη βελτίωση της κατάστασης.

## SUMMARY

**Occupational satisfaction of health care professional**

**A. Borou, G. Vosniak, A. Iphantis, J. Tiniakou, N. Machairas, A. Tsiklitiara, V. Papadimitriou, D. Sapountzi-Crespa, O Mouzas**

**Objective:** The objective of the present work was the investigation of the factors that influence the job satisfaction in a sample of health care workers that they serve in primary, secondary and tertiary health care.

Materials and methods: Five hundred professionals of health were administered a closed type questionnaire of job satisfaction evaluation, based on Likert scale. Health Care Workers in the two general hospitals and in the two health centers of Lamia and Larissa, as well as in the Regional University Hospital of Larissa participated in the study. Three hundred and eighty six sufficiently filled in questionnaires were evaluated. Statistics was processed with SPSS (version 15.0). Level of statistical importance was considered at $p < 0.05$.

**Results:** 93 participants (24.1%) were men and 291 (75.4%) were women. The work load, the occasions of development and the collaboration with colleagues were the critical factors in which the nurses exhibited worse statistically significantly scores in comparison with the other groups of health professionals.In the factor " job satisfaction" the nurses had lower scores (intermediate =3, IQR=2-5) compared with non- nurses (intermediate = 5, IQR=3-6) p< 0,001. In the same parameters the workers in the hospitals presented with worse scores than the workers in the health centers Conclusion: Job satisfaction in hospitals is lower than health centers. The nurses constitute the group of health care workers with the lower job satisfaction.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. http://www.eurofound.europa.eu/about/index.htm Διαθέσιμο στις 08/01/10
2. Sibbald B, Bojke C, Gravelle H :. National survey of job satisfaction and retirement intentions among general practitioners in England. BMJ 2003; 326:22.
3. Zangaro GA, Soeken KL: A meta-analysis of studies of nurses' job satisfaction. Res Nurs Health. 2007; 30:445-58
4. Grissom N: Model for consideration: retaining the experienced aging workforce in home care. Home Healthc Nurse. 2009 ;27:60-3.
5. Taylor FW : The Principles of Scientific Management. New York and London: Harper & Brothers,1911
6. Zontek TL, DuVernois CC, Ogle BR: Job satisfaction and issues related to the retention of environmental health professionals in North Carolina. J Environ Health. 2009; 72:10-5.
7. Lee H, Hwang S, Kim J, Daly B : Predictors of life satisfaction of Korean nurses.J Adv Nurs 2004; 48:632-41
8. Mueller CW, McCloskey JC :Nurses' job satisfaction: a proposed measure. Nurs Res. 1990 ;39:113-7.
9. Curry JP, Wakefield DS, Price JL, Mueller CW, McCloskey JC: Determinants of turnover among nursing department employees. Res Nurs Health. 1985 ;8:397-411.
10. Aiken L, Clarke S, Sloane D, Sochalski J, Busse R, Clarke H, et al: Nurses' reports on hospital care in five countries. Health Affairs 2001 ; 20 : 43–53.
11. Bodur S : Job satisfaction of health care staff employed at health centres in Turkey. Occup Med (Lond).52(6):353-5
12. Buciuniene I, Blazeviciene A, Bliudziute E : Health care reform and job satisfaction of primary health care physicians in Lithuania. BMC Fam Pract. 2005; 7:10.
13. Lu H, While AE, Barriball KL :Job satisfaction among nurses: a literature review. Int J Nurs Stud 2005; 42:211-27
14. Nylenna M, Gulbrandsen P, Førde R, Aasland OG: Job satisfaction among Norwegian general practitioners. Scand J Prim Health Care 2005; 23:198-202.
15. Shakir S, Gharali A, Ijaz AS, Zaidi SAA, Tahir MH : Job satisfaction among doctors working at teaching hospital of Bahawalpur, Pakistan». Πηγή:www.ayubmed.edu.pk/JAMC/PAST/19-3/11%20Gharali.pdf, πρόσβαση 22/4/08
16. Brokalaki H, Matziou V, Thanou J, Zirogiannis P, Dafni U, Papadatou D: Job-related stress among nursing personnel in Greek dialysis units.EDTNA ERCA J

2001;27: 181-6.

17. Clem KJ, Promes SB, Glickman SW, Shah A, Finkel MA, Pietrobon R, et al.: Factors enhancing career satisfaction among female emergency physicians. Ann Emerg Med.2008; 51:723-728
18. Γιαννούλη Τ : «Περιλήψεις Εισηγήσεων 8ου Πανελληνίου Συνεδρίου Management Υπηρεσιών Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας». Πηγή: www.mediforce.gr/images/pdf, ManagementSummaries.doc, πρόσβαση 22/7/09.
19. Linzer M, Manwell LB, Williams ES, Bobula JA, Brown RL, Varkey AB,et al MEMO (Minimizing Error, Maximizing Outcome) Investigators. Working conditions in primary care: physician reactions and care quality. Ann Intern Med. 2009 ;151:28-36 W6-9.
20. Lee H, Hwang S, Kim J, Daly B : Predictors of life satisfaction of Korean nurses.J Adv Nurs 2004; 48:632-41.
21. Bjørk IT, Samdal GB, Hansen BS, Tørstad S, Hamilton GA: Job satisfaction in a Norwegian population of nurses: a questionnaire survey. Int J Nurs Stud. 2007;44(5):747-57.
22. Krogstad U, Hofoss D, Veenstra M, Hjortdahl P : Predictors of job satisfaction among doctors, nurses and auxiliaries in Norwegian hospitals: relevance for micro unit culture. Hum Resour Health.2006; 4:3
23. Adamson B, Kenny D, Wilson-Barnett J: The impact of perceived medical dominance on the workplace satisfaction of Australian and British nurses. Journal of Advanced Nursing 1995; 21 : 172–183.
24. Ποζουκίδου ΑΒ, Θεοδώρου Μ.Μ, Καϊτελίδου Δ: «Επαγγελματική ικανοποίηση του νοσηλευτικού και παραϊατρικού προσωπικού σε ένα δημόσιο γενικό νοσοκομείο». ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ 1995; 46 : 537-544
25. Μωϋσάκη Μ: «Περιλήψεις μεταπτυχιακών εργασιών ειδίκευσης».Πηγή: mph.med.uoc.gr/abstracts_gr.html, πρόσβαση 25/8/09.

Ανασκόπηση

# Σχετικά με την ανατομία του γλωσσικού κυκλώματος

**Νικόλαος Μακρής**

M.D., Ph.D., αναπληρωτής καθηγητής Ψυχιατρικής και Νευρολογίας, Τμήματα Ψυχιατρικής και Νευρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Μασαχουσέτης, Ιατρική Σχολή Harvard.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Από την εποχή του Paul Broca το 1861[1] οι ανατομικο-κλινικές συσχετίσεις έχουν δημιουργήσει τα θεμέλια για την κατανόηση της λειτουργίας της γλώσσας και την αποδόμησή της του στην αφασία[2]. Οι μελέτες αυτές βασίστηκαν στις συσχετίσεις μεταθανατίων ευρημάτων μεταξύ φλοιωδών κέντρων και γλωσσικών διαταραχών. Τα τελευταία χρόνια, η έλευση της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI), μας επέτρεψε να αποκτήσουμε τις απαραίτητες γνώσεις για τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου σε πρωτοφανή βαθμό και επηρέασε βαθύτατα την εξέλιξη των απόψεών μας για τον τρόπο λειτουργίας του εγκεφάλου. Σε αυτό το δοκίμιο επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση σε πρωτότυπες πρωτοποριακές και τρέχουσες ανατομικές εργασίες σχετικές με το κύκλωμα της γλώσσας.

## ΔΟΜΗ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΙΩΣΗΣ ΤΟΥΣ

Κρίσιμο ζήτημα για τη λειτουργία της γλώσσας είναι οι λειτουργικές και ανατομικές συνδέσεις, που καθορίζουν την ανθρώπινη ικανότητα για κατανόηση και παραγωγή προφορικού λόγου. Το σύστημα που διέπει τη λειτουργία της γλώσσας είναι σήμερα υπό συζήτηση όσον αφορά την ανατομική και λειτουργική οργάνωση του. Οπως Broca[1] δήλωσε αρχικά, “Το μεγαλύτερο εμπόδιο στη φυσιολογία της γλώσσας προέρχεται από την αβεβαιότητα που δημιουργείται από την ανεπαρκή λειτουργική ανάλυση που προαπαιτεί την διερεύνηση των οργάνων που συνδέονται με αυτή τη λειτουργία”[2]. Η δήλωση αυτή

έχει υιοθετηθεί από πολλά νευροεπιστήμονες από τότε και μέχρι σήμερα. Ετσι, η αρτίωση της ανατομικής δομής με τη λειτουργία αυτού του συστήματος είναι σημαντική διότι οι λειτουργικές αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να ορίζονται από την ανατομία και η ανατομία πρέπει να αντικατοπτρίζεται σε λειτουργικές αλληλεπιδράσεις επιτρέποντας έτσι μια κατανοητή εξήγηση της λειτουργίας αυτού του συστήματος σε φυσιολογικές συνθήκες και της αποδόμησής του κατά την νόσο (David Gow, διαπροσωπική επικοινωνία). Η αρτίωση είναι ένα γενικό ζήτημα στη νευροεπιστήμη, και η γλώσσα παρέχει ιστορικά ένα εντυπωσιακά καλά καθορισμένο μοντέλο για το πρόβλημα.

## ΤΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ

Κατά παράδοση, εθεωρείτο ότι η διαδικασία της γλώσσας πραγματοποιείται από ένα δίκτυο, που περιλαμβάνει μετωπιαίο-κροταφικο-βρεγματικές περιοχές του ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού[3-7]. Συγκεκριμένα, η περιοχή Broca στον μετωπιαίο λοβό, η γωνιώδης έλιξ στο κατώτερο βρεγματικό λοβίο, η περιοχή του Wernicke στον κροταφικό λοβό, και οι διασυνδέσεις τους μέσω της τοξοειδούς δέσμης και της κατώτερης επιμήκους δέσμης έχουν θεωρηθεί ως οι κύριες συνιστώσες του δικτύου, που είναι υπεύθυνο για την γένεση και έκφραση της γλώσσας[3-7]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η κατανόηση του συστήματος ανατομίας της γλώσσας δεν μεταβλήθηκε σημαντικά για σχεδόν έναν αιώνα. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στην έλλειψη μιας μεθοδολογίας που θα μπορούσε να μας δώσει τη δυνατότητα διερεύνησης της οδολογίας μεταξύ των φλοιωδών κέντρων αυτού του νευρωνικού συστήματος, όπως έχει γίνει σε πειραματόζωα[8]. Οι παρατηρήσεις αυτές βασίζονται σε κλινικές και παθολογοανατομικές μελέτες. Μία εκτεταμένη ανασκόπηση για αυτό το θέμα μπορεί να βρεθεί στο σχετικό σύγγραμμα του Caplan[9]. Τα τελευταία χρόνια, η θέση αυτή έχει λάβει μεγαλύτερη στήριξη από τις παρατηρήσεις απεικόνισης που προέρχονται από δομικές, λειτουργικές και κλινικές μελέτες[10, 11,12]. Πρόσφατα, ωστόσο, εναλλακτικά μοντέλα της επεξεργασίας της ομιλίας έχουν επίσης προταθεί. Οι Hickock και Poeppel[13], προσπάθησαν να διαφωτίσουν τη λειτουργική ανατομία της γλώσσας. Βασίστηκαν σε παρατηρήσεις αξιολόγησης αποτελέσματος μετά από ερεθισμό ενώ χαρτογραφούσαν συστήματα σχετιζόμενα με την διαδικασία της ομιλίας. Ετσι, ισχυρίσθηκαν, ότι μία κοιλιακή κροταφο-μετωπιαία οδός είναι υπεύθυνη για την ακουστική κατανόηση με την επεξεργασία των σημάτων ομιλίας και την μετάφραση εισαγόμενων σημάτων ομιλίας σε νόημα. Ταυτόχρονα, μία ραχιαία μετωπο-βρεγματική οδός αρτιώνει ακουστικά σήματα ομιλίας με κινητικές και αρθρικές εκφράσεις. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, η Friederici[14] πρότεινε ένα μοντέλο της επεξεργασίας του λόγου που αποτελείται από ένα ραχιαίο μονοπάτι και δύο ακόμη κοιλιακά ευρισκόμενες διαδρομές. Σε αυτό το μοντέλο, το ραχιαίο μονοπάτι συνδέει την κατώτερη μετωπιαία έλικα (καλυπτρική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας-opercularis pars, περιοχή 44 του Brodmann) με την υπερχείλιο έλικα (περιοχή Brodmann 40) και τα ανώτερα και μεσαία κροταφική έλικα μέσω της ανώτερης κροταφικής δέσμης.

Από την άλλη πλευρά, οι κοιλιακές οδοί συνδέουν την κατώτερη μετωπιαία έλικα, (τρίγωνη μοίρα-Pars triangularis, περιοχή Brodmann 45) με τον κεφαλικό τμήμα της ανώτερης κροταφικής έλικας μέσω δύο διαφορετικών δεσμών, που ονομάζονται αγκιστρωτή δέσμη και εξωτάτη κάψα, αντίστοιχα. Σύμφωνα με αυτό το σχήμα, η ραχιαία γραμμή παίζει ρόλο στην συντακτική επεξεργασία ιεραρχικά πολύπλοκων φράσεων, ενώ η κοιλιακή διαδρομή, που εξυπηρετείται από την αγγιστρωτή δέσμη παίζει ρόλο στην συντακτική επεξεργασία των απλών φράσεων. Τέλος η κοιλιακή οδός μέσω της εξώτατης κάψας έχει σχέση με την συντακτική επεξεργασία και την γλωσσική κατανόηση. Πιο πρόσφατα, ωστόσο, μια νέα άποψη για το σχετιζόμενο με την γλώσσα κύκλωμα έχει υποβληθεί με βάση δομικές και λειτουργικές μελέτες νευροαπεικονιστικές[15,16,17]. Ετσι, με την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διάχυσης (DTI) ο Frey et al[15] έχουν δείξει ότι οι δύο υποδιαιρέσεις της περιοχής Broca συνδέονται διαφορετικά με τον βρεγματικο-κροταφικό φλοιό. Συγκεκριμένα, η κατώτερη μετωπιαία έλικα, (Pars opercularis, BA 44) συνδέεται με την υπερχείλιο έλικα (BA 40) μέσω της ανωτέρας επιμήκους δέσμης III, και η κατώτερη μετωπιαία έλικα (Pars triangularis, περιοχή Brodmann 45) συνδέεται με την ανώτερη χρονική έλικα μέσω της ακραίας κάψας.

Παλιότερες μελέτες έχουν προτείνει ότι ολόκληρη η περιοχή Broca (αποτελούμενη από Pars triangularis, Pars opercularis και κογχική μοίρα) είναι συνδεδεμένη με την οπίσθια κροταφική περιοχή μέσω της τοξοειδούς δέσμης. Η μελέτη αυτή ισχυρίζεται, ότι η τοξοειδής δέσμη συνδέει περιοχές, που βρίσκονται ραχιαία της περιοχή Broca, δηλαδή τις περιοχές Brodmann 6 και 8. Σε μία άλλη μελέτη, οι Saur και συν[17], συνδυάζοντας την λειτουργική μαγνητική τομογραφία με δεσμογραφία μέσω MRI διάχυσης, έδειξε ότι μια σχετιζόμενη με τη γλώσσα ραχιαία οδός που συνδέει την ανώτερη κροταφική έλικα με προ-κινητικές μετωπιαίες περιοχές συμπεριελάμβανε την τοξοειδή δεσμη και την ανώτερη επιμήκη δέσμη III, η οποία εξυπηρετεί την συλλαβική επανάληψη του λόγου. Από την άλλη πλευρά μία κοιλιακή οδός σχετιζόμενη με

την γλώσσα, που συνδέει τη μέση κροταφική έλικα και την ατρακτοειδή (εξω κροταφοϊνιακή) έλικα με τον κοιλιο-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό μέσω της εξωτάτης κάψας φαίνεται ότι συμμετέχουν στην υψηλού επιπέδου σημασιακή επεξεργασία και στην ακουστική κατανόηση φράσεων. Μια άλλη δεσμογραφική μελέτη μέσω MRI διάχυσης[19] έδειξε ότι η εξωτάτη κάψα είναι μία μακρά συνδετική φλοιο-φλοιώδης δέσμη, η οποία συνδέει το ανώτερο χρονικό γκουρού με την κατώτερη μετωπιαία έλικα (Pars triangularis, περιοχή Brodmann 45). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, μια εναλλακτική οδός για το παραδοσιακό σχήμα της γλώσσας έχει προταθεί η οποία περιλαμβάνει την ακροτάτη δέσμη και μία πρόσφατα ανακαλυφθείσα στον ανθρώπινο εγκέφαλο δέσμη δηλαδή την μέση επιμήκη δέσμη[18,19,20]. Αυτή η δέσμη διέρχεται μαζικά στην ανώτερη κροταφική έλικα διασυνδέοντας την περιοχή του Broca, την περιοχή του Wernicke και το κατώτερο βρεγματικό λοβίο.

## ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΛΩΣΣΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Η γλώσσα έχει αρχίσει να αντιμετωπίζεται ως ένα νευρικό σύστημα και έχει πρώϊμα αναγνωριστεί από ανατόμους[3,4] ως ένα κατανεμημένο σύστημα με εντοπισμένα κέντρα-διαδικαστές, αρτιωμένα με την βοήθεια δεσμών της λευκής ουσίας. Από γνωσιακή νευροεπιστημονική άποψη, η εκδήλωση της γλώσσας θεωρείται ως ιδιότητα έκφρασης του συστήματος. Η λειτουργικότητα των επιμέρους στοιχείων του και η αρτίωσή τους διασφαλίζει την αποτελεσματικότητα του συστήματος στο σύνολό του[21]. Ετσι, για να κατανοήσει κανείς τη γλώσσα είναι αναγκαίο να διαλευκάνει την ανατομία του συστήματος και πώς η ανατομία του αντικατοπτρίζεται στις λειτουργικές εκδηλώσεις των επιμέρους ενοτήτων (modules) επεξεργασίας και τις αλληλεπιδράσεις τους. Αυτή η έννοια είναι πολύ σημαντική για λόγους που περιγράφονται από τους γνωστικούς και κλινικούς τομείς της νευροεπιστήμης. Από την θέση της γνωστικής θεώρησης των νευρωνικών συστημάτων πρέπει να κατανοήσουμε το είδος των πληροφοριών που συλλέγονται για τον χαρακτηρισμό του μοντέλου διεργασίας. Επιπλέον, στην κλινική νευροεπιστήμη και την βιολογία των συστημάτων, η μελέτη πολλαπλών ανατομικών περιοχών, οι οποίες είναι οι συνιστώσες ενός δομικού και λειτουργικού κυκλώματος μπορεί να είναι μια σημαντική λεωφόρος για την ταυτοποίηση ενός βιολογικού δείκτη για μια ασθένεια[22]. Η τελευταία αυτή σημείωση μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις για τις διαταραχές του λόγου, όπως η δυσλεξία. Επιπλέον, από ιατρική άποψη, πρέπει να έχουμε σαφή περιγραφή του νευρικού συστήματος για την κατανόηση των μηχανισμών της παθολογίας και την αξιολόγηση θεραπειών. Οι θεραπείες αυτές μπορούν να επηρεάσουν τη δομή του συστήματος και κυρίως τη λειτουργία του.

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Από μεθοδολογική άποψη, η μελέτη της ανατομικής δομής, με τη λειτουργία του συστήματος της γλώσσας και την αρτίωσή τους, σήμερα μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω πολλαπλών τεχνικών απεικόνισης. Ετσι, ο συνδυασμός μια σειράς δομικών και λειτουργικών τεχνικών θα επιτρέψει τον ορισμό των κέντρων του φλοιού στη ζώνη της γλώσσας. Το μεγάλο εύρος των μέσων απεικόνισης θα επιτρέψει σαφή χαρακτηρισμό της δομικής και λειτουργικής αρχιτεκτονικής του συστήματος της γλώσσας και θα μπορούσε να έχει ευρύτερες εφαρμογές. Οι εφαρμογές αυτές θα μπορούσαν να αναφέρονται στην αναγνώριση μεταβολών στις σχέσεις δομής-λειτουργίας σε συνθήκες ανάπτυξης, γήρανσης και ειδικής νοσολογίας καθώς και σε μια μεγάλη σειρά από κλινικές καταστάσεις, όπως η δυσλεξία, η επιληψία, η διάσχιση (απώλεια λειτουργικής συνοχής μεταξύ διαφόρων κέντρων ή νευρικών οδών), που ακολουθούν εγκεφαλικό επεισόδιο και σε όγκους του εγκεφάλου που διακόπτουν δέσμες λευκής ουσίας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τελευταία, με βάση τα στοιχεία, που έχουν συγκεντρωθεί από δομικές και λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες, το παραδοσιακό σχήμα του κυκλώματος γλώσσας έχει αμφισβητηθεί. Εδώ, αυτή η αντιπαράθεση ανασκοπήθηκε επιγραμματικά. Επιπλέον, μια πολλαπλή απεικονιστική προσέγγιση ενδείκνυται ως μέσο για να διαφωτισθεί η δομή και η λειτουργία του συστήματος γλώσσας. Αυτή η μεθοδολογική προσέγγιση αναμένεται να επιτρέψει τη διαλεύκανση αυτού του συστήματος σε φυσιολογικές συνθήκες αλλά και κατά την αποδόμησή του σε διάφορες νοσολογικές καταστάσεις.

## SUMMARY

**On the anatomy of the language circuity**
**N. Makris, M.D, Ph.D.**

Since Paul Broca in 1861[1], anatomical-clinical correlations have created the foundation for understanding the language function and its breakdown in aphasia[2]. These studies were based on associations of postmortem findings of individual cortical centers

and linguistic abnormalities. In recent years, the advent of magnetic resonance imaging (MRI) technology has allowed us to gain insight regarding the structure and function of the brain in an unprecedented way and has influenced profoundly the evolution of our views on how the brain works. In this essay are reviewed briefly original pioneering and current anatomical formulations regarding the language circuitry.

** Η απόδοση στα Ελληνικά έγινε σε συνεργασία με τον κ. Μίλτο Π. Βασιλείου*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1) Broca, P. Remarques sur la siege de la faculte' du language articule' suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). Bulletin de la Societe' d' Anthropologie, aut 1861, t. VI, pp. 330-357.
2) Hecaen, H. and Dubois J. (1969). La naissance de la Neuropsychologie du Language: 1825-1865. Flammarion, Paris.
3) Wernicke, C. (1874). The aphasic symptom complex (Der aphasiche Symptomenkomplex). Kohn and Weigart, Breslau. Reprinted in translation in R. S. Cohen and W. Warofsky (eds.), Boston Studies in the Philosophy of Science, vol. 4. Reidel, Boston.
4) Lichtheim, L. (1885). On aphasia. Brain 7: 433-484.
5) Dejerine,J. (1901). Anatomie des Centres Nerveux. Tome 2. pp. 247-252. Paris, France, Rueff et Cie.
6) Geschwind, N. (1965a). Disconnexion syndromes in animals and man. I. Brain 88(2): 237-294.
7) Geschwind, N. (1965b). Disconnexion syndromes in animals and man. II. Brain 88(3): 585-644.
8) Makris, N. et al (2002). Diffusion Tensor Imaging. in Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress, K.L. Davis, et al., Editors. 2002, Lippincott, Williams, and Wilkins: New York. p. Chapter 27.
9) Caplan, D. (1987). Neurolinguistics and linguistic aphasiology: An introduction. (Cambridge studies in speech studies and communication). Cambridge University Press.
10) Catani M., Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. Neuroimage 17(1): 77-94.
11) Catani, M. Jones DK, ffytche DH. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. Annals of Neurology 57(1): 8-16.
12) Makris, N. et al. (Epub Dec 9, 2004). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. Cerebral Cortex.
13) Hickock, G. and Poeppel, D. (2007). The cortrical organization of speech processing. Nature Neuroscience Reviews, Vol. 8, pp. 393-402.
14) Friederici, A. (2009). Pathways to language: fiber tracts in the human brain. Trends in Cognitive Sciences, Vol. 13, No.4, pp. 175-181.
15) Frey, S. et al (2008). Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. Journal of Neuroscience, 28(45): 11435-11444.
16) Makris, N. and Pandya, DN. (Epub 23 December 2008). The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. Brain Structure and Function. 213: 343-358.
17) Saur, D. et al, (2008). Ventral and dorsal pathways for language. Proceedings of National Academy of Science USA, 105(46): 18035-18040.
18) Makris, N. (1999). Delineation of human association fiber pathways using histologic and magnetic resonance. Behavioral Neuroscience. Boston, Boston University: 176.
19) Makris, N. et al. (2008). Delineation of the middle longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. Cerebral Cortex.
20) Petrides, M. and Pandya, DN. (2009). Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey. PLoS BIOLOGY, 7(8): 1-16.
21) Mesulam, MM. (1998). From sensation to cognition. Brain 121 (Pt 6):1013-1052.
22) Hyman, SE. and Nestler EJ. (1993).The Molecular Foundations of Psychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Press.

Ανασκόπηση

# Διφωσφονικά: Αμφίστομος μάχαιρα στην οστική νόσο του πολλαπλού μυελώματος

**Δρ Αναστασία Πουλή**

Επιμελητής Α΄
Αιματολογική Κλινική, Α.Ο.Ν.Α «Ο Αγιος Σάββας»

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Από την εποχή που η συστηματική χορήγηση των διφωσφονικών, με πρώτο το pamidronate, καθιερώθηκε για την πρόληψη της οστικής νόσου στο πολλαπλούν μυέλωμα έχει περάσει μια δεκαετία. Τα τελευταία χρόνια δημιουργήθηκε σοβαρό πρόβλημα σε πολλούς ασθενείς με την εμφάνιση της οστεονέκρωσης της γνάθου, που αποδίδεται και στη λήψη των διφωσφονικών. Για την κατανόηση της συμμετοχής τους στη νέο-εμφανιζόμενη αυτή μάστιγα κρίνεται απαραίτητο να αναφερθούν αρχικά, στοιχεία σχετικά με τη φυσιολογία του οστίτη ιστού, την παθογένεια της οστικής νόσου στο πολλαπλούν μυέλωμα και τη δράση των διφωσφονικών στα οστά.

## 1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα οστά εξυπηρετούν δύο κύριες λειτουργίες: α) τη στήριξη και την αντοχή στις στατικές και δυναμικές φορτίσεις που δέχεται καθημερινά ο σκελετός και β) την ομοιοστασία του ασβεστίου σε συνεργασία με το ορμονικό σύστημα.

Οπως είναι γνωστό, στις κοιλότητες των οστών κατασκηνώνει ο αιμοποιητικός ιστός και κάθε διαταραχή της λειτουργίας του τα επηρεάζει άμεσα. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στο πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ).

Τα οστά αποτελούνται από δύο τύπους οστίτη ιστού, τον συμπαγή ή φλοιώδη και τον σπογγώδη ή δοκιδωτό, σε διαφορετική σχέση μεταξύ τους ανάλογα με την θέση του οστού στο σκελετό.

Ο οστίτης ιστός έχει σημαντική ικανότητα προσαρμο-

γής στις βιολογικές και μηχανικές μεταβολές που υφίσταται. Κατά την φάση της σκελετικής ανάπτυξης, νέο οστό σχηματίζεται και αυτή η οστική κατασκευή (bone modeling) ρυθμίζεται από γενετικούς και κατά δεύτερο λόγο από ορμονικούς και άλλους παράγοντες.

Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής όμως, ο οστίτης ιστός συνεχώς ανανεώνεται αντικαθιστώντας τον παλαιό ιστό, που έχει υποστεί μικροφθορές από την μηχανική καταπόνηση, με νέο υγιή ιστό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **ανακατασκευή των οστών** (bone remodeling) και γίνεται κατά τόπους. Σε ένα σημείο της οστικής επιφάνειας απορροφάται μια ορισμένη ποσότητα οστού και η οπή που δημιουργήθηκε γεμίζει με νέο ιστό. Η ομάδα των κυττάρων που εκτελεί την λειτουργία αυτή λέγεται Μονάδα Ανακατασκευής Οστού (Bone Remodeling Unit) και αντιστοιχεί στην Βασική Μεταβολική ή Πολυκυτταρική Μονάδα του οστού (Bone Metabolic ή Multicellular Unit - BMU)[1].

## ΦΑΣΕΙΣ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Κάθε κύκλος ανακατασκευής διαιρείται σε πέντε φάσεις, οι οποίες συνυπάρχουν την ίδια χρονική στιγμή σε διαφορετικά σημεία της Μεταβολικής Μονάδας.

### ΦΑΣΗ ΗΡΕΜΙΑΣ (quiescent phase)

Στη φάση αυτή η μεταβολική μονάδα του οστού (BMU) ταυτίζεται με την μικροκατασκευαστική του μονάδα (BSU). Η ελεύθερη επιφάνεια της μονάδας επιστρώνεται από άφθονα επενδυματικά κύτταρα (lining cells), τους «αναπαυόμενους» οστεοβλάστες, μεταβολικά ανενεργείς. Η φάση ηρεμίας μπορεί να διαρκεί πολλούς μήνες.

### ΦΑΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ (activation phase)

Στη φάση της ενεργοποίησης οι οστεοβλάστες από αποπεπλατυσμένοι γίνονται κυβοειδείς, καταστρέφουν με πρωτεολυτικά ένζυμα το υποκείμενο λεπτό στρώμα οστεοειδούς και έτσι η αποτιτανωμένη επιφάνεια μένει εκτεθειμένη στο σημείο εκείνο, πράγμα απαραίτητο για να αρχίσει η οστεοκλαστική δραστηριότητα. Η έκφραση του RANKL (Receptor Activator of NF-Kappa B Ligand) στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και η σύνδεση του με τον υποδοχέα του RANK στην επιφάνεια των προοστεοκλαστών προκαλεί την ενεργοποίηση των τελευταίων ώστε να αρχίσει η φάση της απορρόφησης. Η φάση αυτή διαρκεί ~ 2 μήνες.

### ΦΑΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ (resorption phase)

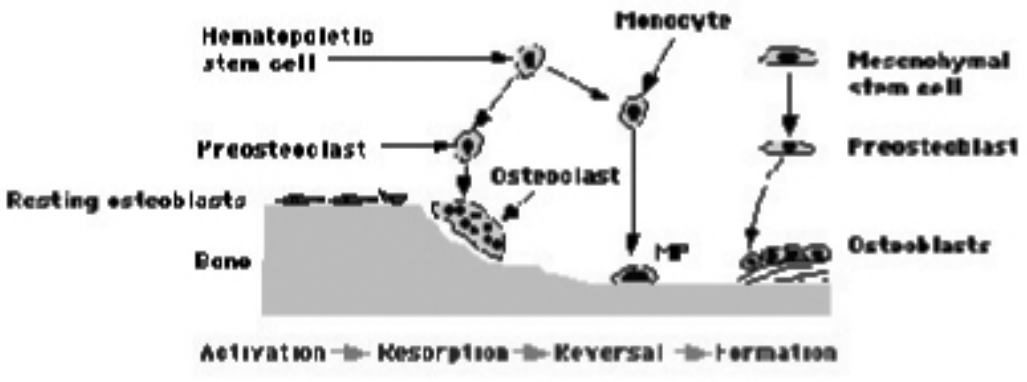
Οι ενεργοποιημένες οστεοκλάστες απορροφούν προοδευτικά το αποτιτανωμένο οστεοειδές. Μέσα στον κώνο ή το σκάμμα προηγούνται οι οστεοκλάστες και ακολουθούν οι οστεοβλάστες και τα νεοσχηματιζόμενα οστεοκύτταρα.

### ΦΑΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ (reversal phase)

Μετά το τέλος της φάσης απορρόφησης οι οστεοκλάστες αποκολλώνται, ενώ οι οστεοβλάστες αρχίζουν το έργο της οστικής παραγωγής. Αυτή είναι η φάση της κυτταρικής αναστροφής. Ο μηχανισμός δεν είναι ακριβώς τεκμηριωμένος, φαίνεται όμως ότι κατά την φάση της διάλυσης του οστεοειδούς απελευθερώνονται οι εκεί αποθηκευμένοι αυξητικοί παράγοντες TGF-β και IGF-I. Οι παράγοντες αυτοί δρουν πάνω στα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και τα μετατρέπουν σε προοστεοβλάστες και οστεοβλάστες ενώ προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών. Διάρκεια: 4-5 εβδομάδες.

### ΦΑΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (formation phase)

Στη φάση της οστικής παραγωγής οι συσσωρευμένοι οστεοβλάστες, εναποθέτουν προοδευτικά οστεοειδές (κολλαγόνο και πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας) και ακολουθεί η *υπό-φάση της μετάλλωσης*.



**ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΣΥΖΕΥΞΗΣ (Coupling phenomenon)**

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το οστό το οποίο απορροφάται αντικαθίσταται από ίση ποσότητα νέου οστού. Αυτή η ισορροπία αποτελεί το φαινόμενο της σύζευξης (coupling phenomenon), το οποίο πάντως είναι χρονικά οριοθετειμένο. Στην παιδική ηλικία και μέχρι την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας η οστεοβλαστική δραστηριότητα υπερέχει, ενώ μετά το 40ο έτος της ηλικίας, και ιδίως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, υπερέχει η οστεολυτική δραστηριότητα. Αυτό το φαινόμενο αποσύζευξης, όπως λέγεται, αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της οστικής νόσου στο ΠΜ[1,2].

## 2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟ ΠΜ

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στη διευκρίνιση της παθογένειας της οστικής νόσου στο ΠΜ.

Η προαναφερόμενη διαταραχή του φαινομένου σύζευξης οφείλεται αφ' ενός μεν σε αύξηση της οστικής απορρόφησης, αφ' ετέρου δε σε μείωση της οστικής παραγωγής[3,4].

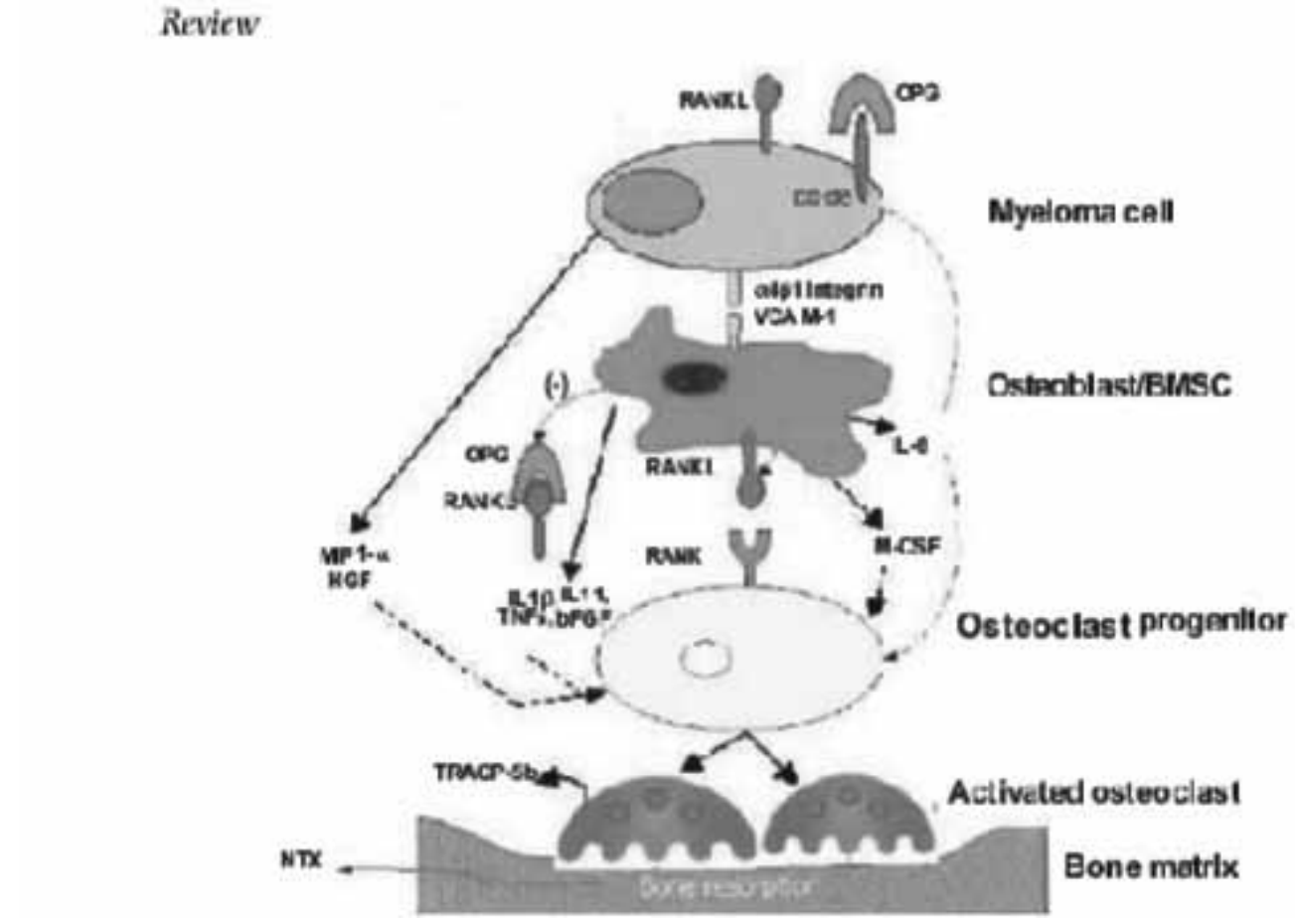
**ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ**

Τα μυελωματικά κύτταρα μέσω άμεσης επαφής με τα στρωματικά κύτταρα του μυελού προκαλούν διαταραχή στο σύστημα RANKL/RANK/ osteoprotegerin (OPG): αυξάνουν την έκφραση του RANKL, μειώνουν την παραγωγή της OPG (ουσία που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες και δεσμεύει το διαλυτό RANKL αναστέλλοντας έτσι την οστική απορρόφηση) καθώς και τη διαθεσιμότητα της (προκαλούν ενδοκύττωση μέσω συνδεκάνης -1 (CD138) και αποδόμηση της από τα λυσοσώματα του πλασματοκυττάρου).

Τα μυελωματικά κύτταρα, επίσης, αυξάνουν την έκκριση κυτταροκινών (IL-6, IL1-β, IL-6, IL-11, TNFs, bFGFs, IGFs, M-CSF) και του παράγοντα Macrophage Inflammatory Protein-a (MPI-a), που προκαλεί άμεση ενεργοποίηση οστεοκλαστών.

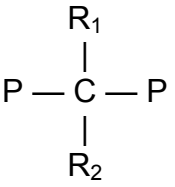
**ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Η κυτταρική επαφή πλασματοκυττάρου - στρωματικών κυττάρων προκαλεί απόπτωση οστεοβλαστών. Επίσης τα πλασματοκύτταρα παράγουν την πρωτεΐνη Dickkopf-1 protein (DKK1), που προκαλεί αναστολή της ωρίμανσης των οστεοβλαστών.



## 3. ΔΡΑΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΔΙΦΩΣΦΩΝΙΚΩΝ ΑΛΑΤΩΝ

Τα διφωσφονικά είναι σταθερά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος, χημικής ουσίας με βασική δομή P-O-P, στην οποία η γέφυρα του οξυγόνου έχει αντικατασταθεί από ένα άτομο άνθρακος με δύο διαφορετικές πλευρικές αλυσίδες, γεγονός που τα καθιστά ανθεκτικά στην υδρόλυση από τις πυροφωσφατάσες.



Η ικανότητά τους να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση εξαρτάται από δύο βασικές ιδιότητες του μορίου τους:

**Η πρώτη ιδιότητα** είναι η μεγάλη τους συγγένεια με το μεταλλικό τμήμα των οστών. Στην συγγένεια αυτή οφείλεται η ταχεία και σχεδόν αποκλειστική καθήλωση των ουσιών αυτών στα οστά. Η ιδιότητα αυτή οφείλεται στην δομή P-C-P, που επιτρέπει να σχηματίζονται χηλικές ενώσεις με τα ιόντα ασβεστίου του υδροξυαπατίτη, όπως ακριβώς γίνεται και με το πυροφωσφορικό οξύ. Οταν η πλευρική αλυσίδα $R^1$ είναι ένα υδροξύλιο (-OH) η συγγένεια αυτή γίνεται ακόμα μεγαλύτερη. **Η δεύτερη** σημαντική **ιδιότητα** είναι η δομή της πλευρικής αλυσίδας $R_2$, που προσδιορίζει την αντιαπορροφητική τους ισχύ. Τα διφωσφονικά που περιέχουν πρωτογενή αμινομάδα στην $R_2$ αλυσίδα (όπως το pamidronate και το alendronate) είναι 100 φορές πιο δραστικά από τα διφωσφονικά που δεν την περιέχουν (etidronate και clondronate). Η μεθυλίωση της αμινομάδας ή η ύπαρξη ετεροκυκλικού δακτυλίου στην $R^2$ αλυσίδα (ibandronate, risedronate, zoledronic acid) καθιστά τα διφωσφονικά ακόμη πιο δραστικά ως προς την αντιαπορροφητική τους ισχύ.

Η κατανομή τους στα οστά εξαρτάται από το ρυθμό της οστικής ανακατασκευής. Στα σπογγώδη οστά, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, επιτελείται το 80% της οστικής ανακατασκευής και εκεί παρατηρείται η μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου. Οταν υπάρχουν οστεολύσεις, τα διφωσφονικά καθηλώνονται στα σημεία των οστεολύσεων. Αυτή η ανομοιόμορφη κατανομή εξηγείται από το δεδομένο, ότι τα διφωσφονικά έχουν πρόσβαση μόνο στους "γυμνούς" κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, κάτι το οποίο συμβαίνει κατά την διάρκεια της απορρόφησης του οστού. Ενα κοινό χαρακτηριστικό των διφωσφονικών είναι η μεγάλη διάρκεια ημισείας ζωής στον ανθρώπινο οργανισμό, που φθάνει περίπου τα 10 χρόνια. Από την στιγμή που θα ενσωματωθούν στα οστά απελευθερώνονται μόνον όταν επισυμβεί οστική απορρόφηση στο σημείο εναπόθεσης. Οσο είναι ενσωματωμένα θεωρούνται βιολογικά αδρανή. Τα διφωσφονικά που απελευθερώνονται από τα οστά κατά την οστική ανακατασκευή παραμένουν βιολογικά δραστικά, γεγονός που συμβάλλει στην παρατεταμένη διάρκεια δράσης τους.

Η κύρια δράση των διφωσφονικών είναι η **αναστολή της οστικής απορρόφησης**. Η αναστολή της οστικής απορρόφησης συνεπάγεται μείωση της ολικής οστικής ανακύκλωσης λόγω του φαινομένου της σύζευξης και κατά συνέπεια μείωση της οστικής απώλειας. Επειδή τα διφωσφονικά δεν επηρεάζουν την οστική παραγωγή προκύπτει θετικό ισοζύγιο οστού.

### ΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΑΛΑΤΑ ΣΤΟ ΠΜ

Στο άρθρο αυτό αναφέρονται κυρίως τα διφωσφονικά εκείνα, που η χορήγησή τους στο ΠΜ έχει πλέον καθιερωθεί διεθνώς[1].

**Το pamidronate (Aredia)** είναι 100 φορές πιο δραστικό από το etidronate και 10 φορές πιο δραστικό από το clodronate. Ανήκει στα 2ης γενιάς διφωσφονικά (αμινοδιφωσφονικά). Το pamidronate καθιερώθηκε σαν το κύριο φάρμακο για την οστική νόσο του ΠΜ μετά τη δημοσίευση το 1996 στο NEJM της τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III των Berenson και συνεργατών. Χορηγήθηκε pamidronate 90 mg ανά μήνα σε 2 ώρες έγχυση έναντι placebo σε 377 ασθενείς με αποτέλεσμα τη μείωση των σκελετικών συμβάντων στο μισό στους 9-21 πρώτους μήνες χορήγησης[5]. Τότε δόθηκε και η έγκριση του pamidronate για το ΠΜ από το FDA. Το **alendronate (Fosamax)** ανήκει στα αμινοδιφωσφονικά, είναι 7 φορές πιο δραστικό από το pamidronate και χορηγείται από του στόματος. Θεωρείται θεραπεία εκλογής για τη νόσο του Paget και την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Το **ibandronate (Bodronate)** ανήκει επίσης στα αμινοδιφωσφονικά και είναι 40 φορές πιο δραστικό από το pamidronate. Το **zoledronic acid (Zometa)** είναι 100 φορές πιο δραστικό από το pamidronate. Το 2001 οι Rosen και συνεργάτες δημοσίευσαν στο Cancer τη τυχαιοποιημένη μελέτη pamidronate 90 mg έναντι zolendronate 4 ή 8 mg σε 510 ασθενείς με ΠΜ. Δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στα σκελετικά συμβάντα[6]. Με τη μελέτη αυτή καθορίστηκε η δόση του ζολενδρονικού οξέος σε 4 mg, η χορήγησή του σε 15΄ έγχυση και έλαβε έγκριση από το FDA για την οστική νόσο του ΠΜ, ως πιο εξυπηρετικό λόγω της ταχείας έγχυσης.

Από το 2002 σύμφωνα με το άρθρο του ASCO: «clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in MM» συστήθηκε ουσιαστικά η επ' αόριστον μηνιαία χρήση των διφωσφονικών[7].

### ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Τα διφωσφονικά είναι γενικά καλά ανεκτά. Η συνηθέστερη παρενέργεια είναι η αντίδραση οξείας φάσης που εκδηλώνεται με πυρετό ή/και ρίγος μέσα σε 48-72 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Αλλες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι οστικά άλγη, λεμφοπενία, αναιμία, υπασβεστιαιμία (ιδίως σε ασθενείς με νεφρική

ανεπάρκεια), ιριδοκυκλίτιδα και επιπεφυκίτιδα καθώς και αύξηση κρεατινίνης και πρωτεϊνουρία (που έχουν σχέση με το ρυθμό έγχυσης).

Το 2003 σε δημοσίευση των Marx και συνεργατών, μία γνωστή από παλιά κατάσταση η οστεονέκρωση της γνάθου, αποδόθηκε η αύξησή της και συσχετίστηκε η εμφάνισή της με τη χορήγηση των pamidronate και zoledronate[8]. Εκτοτε περίπου 120 άρθρα έχουν δημοσιευθεί αναφερόμενα στη νέα αυτή επιπλοκή. Αλλά τι είναι η οστεονέκρωση της γνάθου;

## 4. ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΗΣ ΓΝΑΘΟΥ

Η πρώτη περιγραφή της νόσου χρονολογείται από το 19ο αιώνα, όπου περιγράφηκε σε εργάτες βιομηχανίας σπίρτων. Ο φώσφορος που περιείχαν τα σπίρτα και κρατούσαν οι εργάτες στο στόμα τους, ενοχοποιήθηκε τότε για την αυτόματη έκθεση του οστού και τον πόνο. Με την εισαγωγή της ακτινοθεραπείας για τους όγκους κεφαλής και τραχήλου η «οστεοραδιονέκρωση γνάθου» άρχισε να εμφανίζεται. Αποδόθηκε στην υποξία, υποκυτταραιμία και υποαγγειοβρίθεια που προκαλεί η ακτινοβολία στα οστά της γνάθου, συνεπικουρούμενη ή όχι από χειρισμούς ή/και λοιμώξεις στη στοματική κοιλότητα. Γνωστή επίσης ήταν η αρνητική επίδραση της χημειοθεραπείας και της χρήσης κορτικοστεροειδών[9].

Στους ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά τα πρώτα περιστατικά οστεονέκρωσης γνάθου άρχισαν να εμφανίζονται από το 2000-2001 και άρχισαν να αποδίδονται σε αυτά με την ανωτέρω αναφερόμενη δημοσίευση του Marx[8]. Η παθοφυσιολογία της, από όσα γνωρίζουμε μέχρι σήμερα, είναι περίπου η αυτή με της ραδιοοστεονέκρωσης, οι βλάβες όμως αποδίδονται στη χρόνια χρήση των διφωσφονικών και ειδικά του ζολενδρονικού οξέος ως το πλέον δραστικό. Οπως έχει αναφερθεί, λόγω της παρατεταμένης και εκσεσημασμένης μείωσης της ολικής οστικής ανακύκλωσης προκαλείται μία κατάσταση που ονομάζεται «παγωμένο οστό» (frozen bone)[10] ή adynamic bone disease[11] και οδηγεί σε μείωση της ικανότητας του οστού για ανακατασκευή. Αυτός είναι ίσως ένας λόγος που εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη γνάθο, η οποία δέχεται μεγάλες φορτίσεις με τη μάσηση και κυρίως μετά από επεμβάσεις ή λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας[12].

Η συχνότητα του φαινομένου δεν είναι επακριβώς γνωστή. Ως νεοεμφανιζόμενη οντότητα δεν έχουν ολοκληρωθεί οι μελέτες που θα διαφωτίσουν την παθοφυσιολογία ή θα περιγράψουν την επιδημιολογία του. Τα περισσότερα από τα 120 άρθρα που έχουν δημοσιευθεί είναι μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων και αφορούν ασθενείς με κακοήθειες και κυρίως με ΠΜ. Το Διεθνές Ιδρυμα Μυελώματος (International Myeloma Foundation) το 2004 διενήργησε δημοσκόπηση μέσω του διαδικτύου σε ασθενείς που είχαν λάβει διφωσφονικά. Από τους 1203 ανταποκριθέντες, 152 είχαν οστεονέκρωση ή ύποπτα συμπτώματα. Εβδομήντα τοις εκατό είχαν λάβει ζολενδρονικό οξύ και 29% παμιδρονάτη. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν στην εταιρεία παραγωγής του φαρμάκου, η οποία το Σεπτέμβριο του ιδίου έτους εξέδωσε νέες οδηγίες για τη χρήση των διφωσφονικών της[13]. Σε προοπτική, από το 2003, μελέτη, οι Bamias και συνεργάτες σε 252 ασθενείς με κακοήθειες παρατήρησαν 17 περιπτώσεις οστεονέκρωσης (11/111 είχαν ΠΜ)[14]. Νεότερη δημοσίευσή τους αναφέρει 15 περιπτώσεις σε 202 ασθενείς με ΠΜ15. Οι Zervas και συνεργάτες αναφέρουν 28 περιστατικά με οστεονέκρωση σε 254 ασθενείς με ΠΜ, άμεση σχέση με τη χορήγηση ζολενδρονικού οξέος καθώς και με το χρόνο χορήγησης[16].

### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από το σύνολο των δημοσιεύσεων φαίνεται ότι οι παράγοντες οι οποίοι ευθύνονται εν πρώτοις για την εμφάνιση της νόσου είναι η χρήση των διφωσφονικών πάνω από 2 χρόνια[15-17], η χρήση του ζολενδρονικού οξέος έναντι της παμιδρονάτης[13-18], η κακή στοματική υγιεινή, επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα και ενδεχομένως η διάγνωση του ΠΜ. Η συχνότητα στο ΠΜ φαίνεται να είναι μεγαλύτερη απ' ότι στις άλλες κακοήθειες, χωρίς αυτό να έχει επιβεβαιωθεί στατιστικά[13, 15]. Μία εύλογη εξήγηση είναι ότι, το ΠΜ ως γενικευμένη νόσος με οστεοπενία και αυξημένη οστική απορρόφηση σε όλο το σκελετό, καθηλώνει μεγαλύτερες ποσότητες διφωσφονικού στη γνάθο σε σχέση με άλλες κακοήθειες[19]. Μία άλλη εξήγηση ίσως είναι ότι τα διφωσφονικά δίδονται συχνότερα, συστηματικότερα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο ΠΜ. Μελλοντικές μελέτες θα διευκρινίσουν τα παραπάνω ερωτήματα.

Μετά τις ανωτέρω εξελίξεις υπήρξε η ανάγκη για αναθεώρηση των κλινικών οδηγιών σχετικά με τη χρήση των διφωσφονικών και δημιουργία νέων για την πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης.

## 5. ΝΕΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΓΝΑΘΟΥ ΣΤΟ ΠΜ

Οι Lacy και συνεργάτες[9] σε δημοσίευση τους στο περιοδικό Mayo Clinic Proceedings τον Αύγουστο του 2006 βασιζόμενοι στις πρόσφατες δημοσιεύσεις και κυρίως στη δημοσίευση των Bamias και συνεργατών[14] προτείνουν για το ΠΜ μηνιαία χορήγηση διφωσφονικών μέχρι τα 2 χρόνια και μετά μείωσή τους κάθε 3 μήνες. Επίσης συνιστούν έναρξη θεραπείας με παμιδρονάτη έναντι του ζολενδρονικού οξέος. Εάν πρόκειται να γίνουν οδοντιατρικές εργασίες, συνιστούν διακοπή των διφωσφονικών για τουλάχιστον 1 μήνα και επανέναρξη μετά την πλήρη

**Table 1**

Mayo Clinic Practice Guidelines for the use of Biphosponates in Patients with multiple myeloma

| Clinical scenario | Guideline |
|---|---|
| MM and lytic disease evident on plain radiographs | Intravenous bisphosphonates should be administered monthly for patients with MM and lytic disease evident on plain radiographs |
| Osteopenia or osteoporosis but no lytic disease evident on plain radiographs or bone mineral density studies | It is reasonable to start intravenous bisphosphonates in these patients with MM who do not have lytic bone disease if osteopenia or osteoporosis is evident on bone mineral studies but not in patients with normal results on bone density studies |
| Smoldering MM | Bisphosphonates are not recommended in patients with smoldering MM; bisphosphonate therapy should be used only in the setting of a clinical trial |
| Duration of bisphosphonate therapy | Patients should receive infusions of bisphosphonates monthly for 2 y<br>After 2 y<br>If the patient has achieved remission and is in stable plateau phase off treatment, the bisphosphonates can be discontinued.<br>If the MM sell requires acute treatment. the frequency of bisphosphonate infusions can be decreased to every 3 mo |
| Choice of bisphosphonate | In patients with newly diagnosed MM. we favor use of pamidronate over zoledronic acid |
| Dental evaluation and follow-up of patients taking bisphosphonates | Encourage patients to<br>Have comprehensive dental evaluation before receiving any bisphosphonate treatment<br>Undergo invasive dental procedures before starting bisphosphonate treatment<br>See a dentist at least annually and maximize preventive care; report oral/ dental symptoms promptly<br>Manage new dental problems conservatively and avoid dental extractions unless absolutely necessary<br>See an oral and maxillofacial surgeon if surgery is required<br>Practice good dental hygiene<br>Encourage physicians to<br>Withhold bisphosphonate treatment for at least 1 month before the procedure and do not resume until the patient has fully recovered and healing of the surgery is complete |

επούλωση της προκαλούμενης βλάβης. Παρόμοιες οδηγίες δίδονται και από άλλους ερευνητές[18].

Για λόγους πλήρους ενημέρωσης του αναγνώστη, παρατίθεται παρακάτω αυτούσιος ο πίνακας με τις οδηγίες όπως δημοσιεύθηκε στο ανωτέρω περιοδικό.

Τον Ιανουάριο του 2006 δημοσιεύθηκαν οδηγίες για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της οστεονέκρωσης της γνάθου[20]. Οσον αφορά την πρόληψη, φαίνεται ότι η καλή στοματική υγιεινή παίζει τον πρωτεύοντα ρόλο και συνιστάται ολοκλήρωση πάσης φύσεως οδοντικών εργασιών πριν την έναρξη των διφωσφονικών και ετήσια παρακολούθηση έκτοτε από οδοντίατρο ή στοματολόγο. Οι εξαγωγές οδόντων και άλλες επεμβατικές πράξεις στη στοματική κοιλότητα πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατόν. Η διάγνωση της οστεονέκρωσης δεν συνιστά ιδιαίτερο πρόβλημα. Ξεκινά με πόνο, λοίμωξη των ούλων, ευσειστότητα οδόντων, οίδημα. Η οπτική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Η θεραπεία είναι επίπονη και συχνά δεν επιτυγχάνεται ίαση. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι πρέπει να αποφεύγεται ο χειρουργικός καθαρισμός και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συντηρητική με πλύσεις στόματος με χλωρεξιδίνη και από του στόματος αντιβιοτικά. Η μόνιμη βλάβη ενδεχομένως σημαίνει μόνιμη βλάβη στην οστική ανακατασκευή της γνάθου.

Το ερώτημα στο οποίο οι ερευνητές διαφωνούν είναι αν πρέπει να γίνεται διακοπή της χορήγησης των διφωσφονικών με την εμφάνιση της νόσου. Ορισμένοι προτείνουν συνέχιση της αγωγής με το σκεπτικό ότι με τη διακοπή του φαρμάκου δεν έχει παρατηρηθεί ίαση της νόσου[20-22]. Η λογική βέβαια συνιστά διακοπή του πιθανότερου κύριου αιτιολογικού παράγοντα, του διφωσφονικού. Εχουν σποραδικά παρατηρηθεί και περιπτώσεις μεγάλης βελτίωσης με τη διακοπή του[23].

Είναι σίγουρο ότι η εμφάνιση αυτής της σοβαρής επιπλοκής θα θέσει το θέμα της ωφέλιμης διάρκειας χορή-

γησης των διφωσφονικών σε ασθενείς με ΠΜ, αλλά κυρίως σε υγιή άτομα με ή χωρίς οστεοπόρωση τα οποία λαμβάνουν διφωσφονικά από του στόματος προφυλακτικά για χρόνια. Μέχρι τώρα δεν είχε τεθεί το ενδεχόμενο βλάβης στα οστά από τη μακροχρόνια μείωση της οστικής ανακατασκευής. Η οστεονέκρωση γνάθου είναι το πρώτο συμβάν. Ηδη ερευνητές πιστεύουν ότι δεν ωφελεί να χορηγούνται πάνω από 5 χρόνια σε υγιή άτομα με οστεοπενία[11]. Νέες προοπτικές μελέτες αναμένεται να δώσουν απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα.

Είναι αναμφισβήτητο ότι η ανακάλυψη και χορήγηση των διφωσφονικών σε ασθενείς με κακοήθειες και οστική συμμετοχή συνέβαλε τα μέγιστα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η συνετή χορήγηση των ουσιών αυτών ζυγίζοντας το κόστος και το όφελος είναι η μόνη λύση στις επιπλοκές που προκύπτουν.

## SUMMARY

**Biophosphonates: A two – armed sword**

**A. Pouli**

A decade has elapsed since the systematic administration of bisphosphonates for multiple myeloma bone disease prevention. In recent years a serious problem has emerged named “jaw-osteonecrosis”. Jaw-osteonecrosis has been attributed to bisphosphonates administration, as well as other factors such as bad oral hygiene. To understand the problem, a comprehensive review of bone physiology, multiple myeloma bone disease pathophysiology and bisphosphonates mode of action will be discussed.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πουλή Α. Μελέτη επίδρασης θεραπευτικών χειρισμών, συμβατικών και σε συνδυασμό με χορήγηση διφωσφονικών αλάτων, στα επίπεδα των κυτταροκινών του ορού σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα [Διδακτορική Διατριβή]. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, 1999.
2. Raisz LG. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. *UpToDate* 2005;13(2):1-9.
3. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2002;17(11):1921-5.
4. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol* 2005;16(8):1223-31.
5. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(8):488-93.
6. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7(5):377-87.
7. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3719-36.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
9. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1047-53.
10. Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006;354(8):860-3.
11. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1897-9.
12. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. *Cancer* 2005;104:83-93.
13. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102; discussion 99-102.
14. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with

bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-7.

15. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91(7):968-71.
16. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006.
17. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24(6):945-52.
18. Thakkar S, Isada C, Smith J, al e. Jaw complications associated with bisphosphonates use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol* 2006;23(1):51-6.
19. Delibasi T, Altundag K, Kanlioglu Y. Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(6):995-6.
20. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, al e. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2006;2(1):7-14.
21. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7(6):508-14.
22. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac* Surg 2005;33(6):395-403.
23. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(7):588-93.

**Κλινική μελέτη**

# Ορθοκολικός καρκίνος: Η εμπειρία του Νομαρχιακού Νοσοκομείου Κέρκυρας

**Κ. Χριστοδούλου[1],**
**Π. Χρίστου[2],**
**Γ. Καβαλιεράτος[1],**
**Ε. Χριστοδούλου[1],**
**Ε. Δουίτσης[1],**
**Π. Χυτήρης[1]**

[1]Χειρουργικό και [2]Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Ν. Κέρκυρας

Υπεύθυνος εργασίας
Καλλίνικος Χριστοδούλου
Αναπληρωτής Διευθυντής Χειρουργικού Τμήματος Γ.Ν.Ν. Κέρκυρας
Τηλέφωνο: 2661046538
E mail: kallinic_ch@yahoo.gr

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Χειρουργών, ο ορθοκολικός καρκίνος προσβάλλει το 8% του πληθυσμού της Γης και θα καθιερωθεί ως το τρίτο σε σειρά συχνότητας νεόπλασμα και στα δύο φύλα[1]. Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιαστεί η εμπειρία του Νομαρχιακού Νοσοκομείου Κέρκυρας στη χειρουργική του καρκίνου του παχέος εντέρου.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Εγινε αναδρομική μελέτη 98 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω όγκων παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας,. Υπήρξαν 56 άνδρες και 42 γυναίκες, με τις ηλικίες να κυμαίνονται από 39 έως 96 ετών. Ο μ.ο. ηλικίας ήταν τα 69,7 έτη και η αναλογία μεταξύ των φύλων ήταν 1,3Α/1Γ. Υπομφάλια μέση τομή με υπερομφαλική επέκταση αν ήταν απαραίτητο, ήταν η επιλεγόμενη εγχειρητική τομή ανάλογα με την εντόπιση του προβλήματος[3].

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο μ.ο. νοσηλείας ήταν 5 ημέρες. Η μετεγχειρητική θνητότητα ήταν 2,1%. Οι περισσότερες των περιπτώσεων αφορούσαν όγκους σταδίου Β κατά την ταξινόμηση Dukes και με συχνότερη εντόπιση το κατιόν κόλον.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Ο ορθοκολικός καρκίνος παραμένει ένας ιάσιμος νεοπλασματικός όγκος. Οι λαπαροτομικές επεμβάσεις είναι εφικτές, ασφαλείς και αποτελεσματικές. Συμπαρομαρτούντα κριτήρια που καθιστούν δύσκολες τις ογκολογικές επεμβάσεις, όπως προηγούμενες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις, νεοαγγειογένεση και υποπρωτειναιμία εξαιτίας της νόσου καθιστούν αυξημένη τη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε αυτές τις σειρές των ασθενών.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ολοένα αυξάνεται η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Δίαιτα πλούσια σε λιπαρά, περιβαλλοντικοί παράγοντες, συντηρητικά τροφών, αυξανόμενη επίπτωση πολυποδίασης παχέος εντέρου καθώς και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι μερικοί από τους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης της καρκινικής εντερικής εξαλλαγής. Επιπρόσθετα, η μεγάλη ανάπτυξη των απεικονιστικών τεχνικών και ιδιαίτερα η διενέργεια κολονοσκόπησης σε τακτική βάση σε άτομα άνω των 50 ετών, έδωσε τη δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης ύποπτων ευρημάτων. Διαταραχές κενώσεων, αιμορραγία από το ορθό η σημεία εντερικής απόφραξης σε συνδυασμό με εργαστηριακά ευρήματα όπως αδιευκρίνιστη αναιμία, είναι από τα πιο κοινά σημεία που απαιτούν ένα πλήρη κολονοσκοπικό έλεγχο. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί την τρίτη σε σειρά συχνότητας νεοπλασματική εστία και στα δύο φύλα, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού και του προστάτη αντίστοιχα, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Χειρουργικής[1]. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο ορθοκολικός καρκίνος μπορεί πρώιμα να διαγνωστεί εξαιτίας των θορυβωδών συμπτωμάτων κατά το πλείστον και με μεγάλα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης εξαιτίας των ανεπτυγμένων χειρουργικών τεχνικών.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, 98 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω όγκων παχέος εντέρου. Υπήρξαν 56 άνδρες και 42 γυναίκες με τις ηλικίες να κυμαίνονται από 39 έως 96 έτη. Ο μ.ο. ηλικίας ήταν τα 69,7 έτη.

Οι συχνότερες αιτίες που οδήγησαν στην χειρουργική αντιμετώπιση τους πάσχοντες ήταν τα ύποπτα κολονοσκοπικά ευρήματα, ύποπτα παθολογοανατομικά εκθέματα, ενώ ένας ικανός αριθμός ασθενών[24], οδηγήθηκαν στο χειρουργείο επειγόντως λόγω εμμένουσας εντερικής απόφραξης ή παρατεταμένης αιμορραγίας από το ορθό , όπου διαπιστώθηκε ογκολογικό πρόβλημα εντός του εντερικού αυλού. Ολοι οι ασθενείς είχαν πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο ακτινογραφία θώρακος και αν ήταν χρονικά εφικτό , μια αξονική τομογραφία προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της νόσου. Καρδιολογικός προεγχειρητικός έλεγχος ήταν απαραίτητος.

Ολες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν υπό γενική αναισθησία και η περιεγχειρητική αναλγησία έγινε με επισκληρίδιο καθετήρα. Είναι γνωστή η σημασία της αποτελεσματικής αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου για αυτό και η οσφυϊκή επισκληρίδιος αναλγησία μπορεί να εφαρμοστεί τέλεια σε επεμβάσεις που αφορούν όργανα που νευρώνονται από τα κατώτερα θωρακικά, οσφυϊκά και ιερά νευροτόμια. Για καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα η χορήγηση άρχιζε προεγχειρητικά, αποσκοπώντας στην παρεμπόδιση ανάπτυξης κεντρικής ευαισθητοποίησης. Σαν μέθοδο χορήγησης επιλέξαμε την συνεχή σταθερή έγχυση με αντλία σταθερής ροής. Η αναλγησία επιτεύχθηκε με την χορήγηση τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών για να ελαχιστοποιήσουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Φαίνεται ότι μικρές δόσεις τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών όταν χορηγούνται μαζί στον επισκληρίδιο χώρο παρουσιάζουν αναλγητική συνέργεια. Τα οπιοειδή που επιλέξαμε ήταν η μορφίνη 0,005% ή η φεντανύλη 4γ/ml και το τοπικό αναισθητικό η ροπιβακαΐνη 0,2% ή η λεβομπουπιβακαΐνη 0,25%. Η συνεχής χορήγηση άρχιζε μετά από εφάπαξ χορήγηση 2mg μορφίνης. Με την μέθοδο αυτή πετύχαμε ανακούφιση του πόνου κίνησης, παρατεταμένη αναλγησία και αιμοδυναμική σταθερότητα[2]. Στα τελευταία περιστατικά δοκιμάσαμε τους καθετήρες με συνεχή έγχυση στο τραύμα (PAINFUSOR)[5] ροπιβακαΐνης 0,2% με αντλία συνεχούς σταθερής ροής για 48 ώρες με άριστη ανταπόκριση όσον αφορά τον πόνο. (εικόνα 6).

Επιλογή εγχειρητικής τομής έγινε ανάλογα με την εντόπιση του προβλήματος, υπομφάλια μέση τομή με υπερομφαλική επέκταση αν ήταν απαραίτητο[3]. Σε επανεπεμβάσεις αφερήτο η παλιά ουλή, εγένετο συμφισιόλυση και οπτική και απτική διερεύνηση της κοιλιακής χώρας. Η χρήση αυτόματων διαστολέων πολλαπλών χρήσεων (εικόνα 1) αρχικά και μιας χρήσης διαστολέα τραύματος 360ο (ALEXIS)[6] στα τελευταία περιστατικά βοήθησε στην πιο γρήγορη διεκπεραίωση της επέμβασης (εικόνα 2). Για την παρασκευή των αγγείων του μεσοκόλου και την αιμόσταση χρησιμοποιήσαμε διαθερμία υπερήχων (εικόνα 1) HARMONIC SCALPEL[7] με κέρδος χρόνου, καλύτερη παρασκευή των προσκολλημένων στους γύρω ιστούς όγκων για καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα και σε πιο σύντομο χρόνο. Για την αποφυγή διασποράς καρκινικών κυττάρων στα δύο άκρα του παρασκευάσματος χρησιμοποιήσαμε χειρουργικό γάντι όπως φαίνεται στην ίδια εικόνα. Για τις αναστομώσεις χρησιμοποιήσαμε αυτόματα συρραπτικά εργαλεία (εικόνα 3) και το τελευταίο διάστημα χρησιμοποιούμε ενισχυτικά ραφής. Ειδικά στην χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού χρησιμοποιούμε για την σύγκληση του περιφερικού κολοβώματος το συρραπτικό εργαλείο CONTOUR[9] και για την τελικο-τελική αναστόμωση κυκλικό αναστομωτήρα διά του πρωκτού.

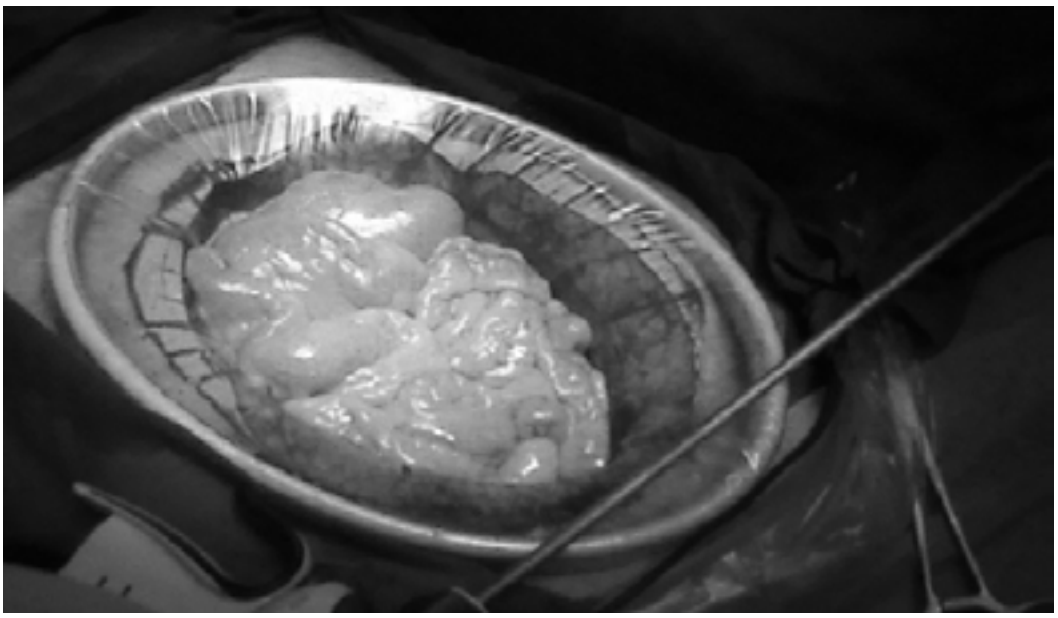
Κατά την διάρκεια του χειρουργείου ελέγχαμε τα χειρουργικά όρια να είναι ελεύθερα νόσου (εικόνα 4).

Τα κολοβώματα πριν αναστομωθούν καθώς και η ρίζα των βασικών αγγείων του μεσοκόλου πλένονται με απιονισμένο νερό για την καλύτερη ογκολογική αντιμετώπιση διότι ως γνωστό τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα από τα υγειή σε υπότονο περιβάλλον4. Η συμπλησίαση ελλειμμάτων μεσοκόλου με απορροφήσιμες ραφές επιλέχθηκε σε κάθε επέμβαση για αποφυγή μελλοντικών διάμεσων εσωτερικών κηλών. Ο όγκος μπορούσε εύκολα να αφαιρεθεί με ελάχιστη απώλεια αίματος και με λιγότερο χειρουργικό χρόνο, με τη χρήση διαθερμίας υπερή-

χων. Ο εκτομηθείς όγκος περιελάμβανε σημαντικό ιστό μεσοορθικού η μεσοκολικού λίπους προκειμένου να αποσπαστεί ικανός αριθμός περιοχικών λεμφαδένων για πιο ογκολογική επέμβαση και για καλύτερη σταδιοποίηση[9].

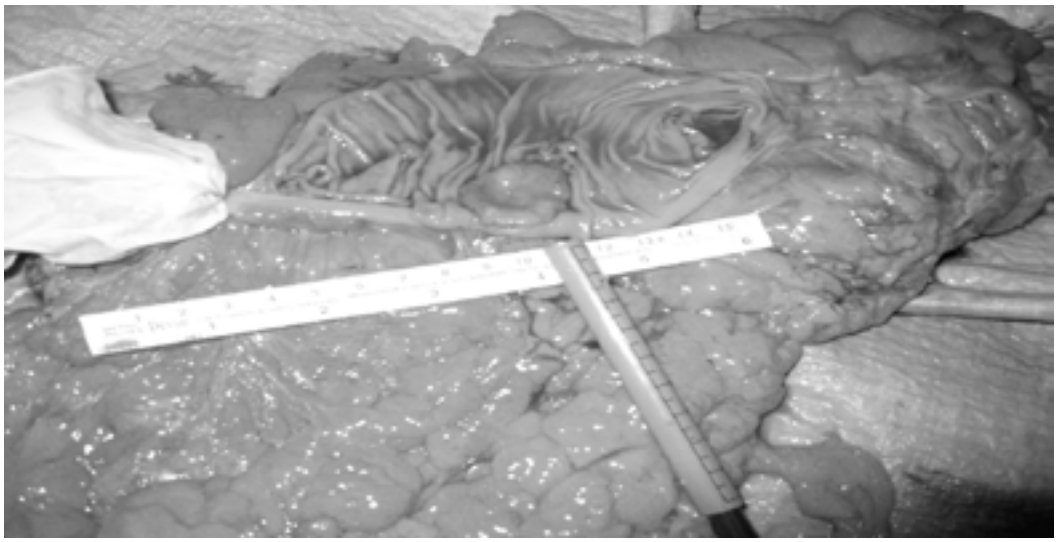
Παροχέτευση κενού στο δουγλάσειο χώρο επιλέχθηκε στο 56,2% των περιπτώσεων κυρίως στα έκτακτα περιστατικά που δεν ήταν δυνατή η προετοιμασία του παχέος εντέρου. Συμφύσεις, δύσκολη αποκόλληση των οργάνων, νεοαγγειογένεση εξαιτίας του καρκίνου, διαταραχές πηκτικότητας καθώς και αντιδραστικό περιτοναϊκό υγρό ήταν μερικές από τις δυσκολίες που έπρεπε να αντιμετωπιστούν κατά τη διάρκεια της λαπαροτομίας. Ολοι οι ασθενείς ελάμβαναν αντιβιοθεραπεία κεφοξιτίνη και μετρονιδαζόλη. Στις ρυπαρές επεμβάσεις συμπληρωματικά προσθέταμε νετρομυκίνη. Στα διαπυημένα τραύματα αλλάζαμε το σχήμα με βάση την καλλιέργεια και το αντιβιόγραμμα.

*Εικόνα 1*

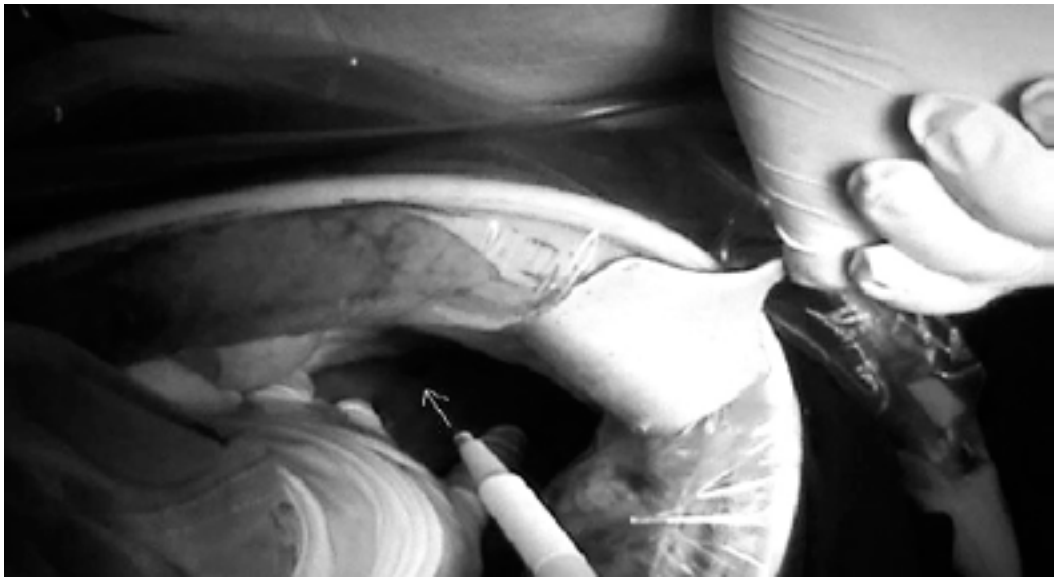


*Εικόνα 2*

*Εικόνα 3*



*Εικόνα 4*



*Εικόνα 5*

*Εικόνα 6*

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ολες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν επιτυχώς και ο μέσος διεγχειρητικός χρόνος ήταν 84 λεπτά.

Στον πίνακα 1 περιγράφεται η εντόπιση του όγκου όπως επιβεβαιώθηκε κατά την επέμβαση.

**Πίνακας 1**

| ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΟΓΚΟΥ | Ν |
|---|---|
| Τυφλό | 6 |
| Ανιόν Κόλον | 14 |
| Εγκάρσιον Κόλον | 5 |
| Κατιόν Κόλον | 29 |
| Σιγμοειδές | 26 |
| Ορθό | 18 |

Η ιστολογική έκθεση των όγκων είναι καλά καθορισμένη και σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Dukes , τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

**Πίνακας 2**

| DUKES STAGE | Ν |
|---|---|
| A | 6 |
| B | 14 |
| C | 5 |
| D | 29 |

Η μετεγχειρητική θνητότητα ήταν 2,1%. Οι επεμβάσεις ήταν θεραπευτικές στην πλειάδα των περιπτώσεων. Ανεγχείρητο κρίθηκε το 4% των περιπτώσεων και έγινε σε δύο διαθερμοπηξία, ενώ σε δύο έγινε παρηγορητική κολοστομία. Διαπύηση χειρουργικού τραύματος εμφανίστηκε στο 15,2 %, ενώ καμία διαφυγή από την αναστόμωση δεν παρουσιάστηκε. Από τις μετεγχειρητικές επιπλοκές αναφέρονται, επίμονος πυρετός, ατελεκτασία πνευμόνων, διάσπαση τραύματος εξαιτίας υποπρωτεϊναιμίας. Η ολική παρεντερική διατροφή κρίθηκε σκόπιμη στο 33,6%. Ο μ.ο. νοσηλείας ήταν 5 ημέρες. Οι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο αφού αφαιρέθηκε η παροχέτευση και ανέχτηκαν την εντερική σίτιση. Ολοι οι ασθενείς παρακολουθούνται σε τακτικούς επανελέγχους σε συνεργασία με το ογκολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς σταδίου Α και Β κατά Dukes προσέρχονται σε περιοδικούς τακτικούς εξαμηνιαίους επανελέγχους. Οι ασθενείς σταδίου C και D κατά Dukes χρειάστηκαν επικουρική θεραπεία.

Δύο ασθενείς με όγκο άνω τριτημορίου ορθού, υποβλήθηκαν σε σχήμα χημειοθεραπείας με Καπεσιταμπίνη και Οξαλιπλατίνη «σάντουιτς» δηλαδή σχήμα προεγχειρητικό, χειρουργική αφαίρεση του όγκου και σχήμα μετεγχειρητικό επικουρικό[10,11].

Οι τέσσερεις ασθενείς, σταδίου D κατά Dukes, με ηπατικές μεταστάσεις, εκτός από την κολεκτομή τους αφαιρέθηκαν και οι δευτερογενείς εντοπίσεις με μονοπολική διαθερμία και με διαθερμία υπερήχων. (εικόνα 5: βέλος).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατέστη δυνατή μια ενδελεχής ογκολογική επέμβαση σε όλους τους ασθενείς. Περιτοναϊκή επιμελής πλύση και ιδιαίτερα των ανατομικών περιοχών της εντερικής ανα-

στόμωσης με απιονισμένο νερό υιοθετήθηκε ως ρουτίνα, με στόχο την νέκρωση των εναπομεινάντων καρκινικών κυττάρων[4].

Συμπλησίαση ελλειμμάτων μεσοκόλου επιλέχθηκε σε κάθε επέμβαση για αποφυγή μελλοντικών διάμεσων κηλών. Ο όγκος μπορούσε εύκολα να αποσπαστεί με ελάχιστη απώλεια αίματος με τη χρήση διαθερμίας υπερήχων. Ο εκτομηθής όγκος περιελάμβανε επαρκές τμήμα παχέος εντέρου και μεσεντερικού, μεσοορθικού λίπους προκειμένου να αποσπαστεί ικανός αριθμός περιοχικών λεμφαδένων για καλύτερη ογκολογικά επέμβαση και ορθότερη σταδιοποίηση της νόσου. Η υποβοηθούμενη δια χειρός εκτίμηση της ηπατικής επιφάνειας προς αποκλεισμό μεταστατικών εστιών ήταν ουσιώδης.

Οι λαπαροτομίες για τον ορθοκολικό καρκίνο ήταν εφικτές και ασφαλείς. Συνεπώς, ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι δυνητικά εγχειρήσιμος με ελπιδοφόρα ποσοστά επιβίωσης. Μια χειρουργική ογκολογική επέμβαση απαιτεί άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό ικανό να ανταπεξέλθει σε κάθε απρόβλεπτη παράμετρό της. Τα τελευταία χρόνια πολλοί συγγραφείς αναφέρουν συγκριτικές μελέτες λαπαροσκοπικής με λαπαροτομική κολεκτομή με συγκρίσιμα αποτελέσματα[8], εμείς μέχρι σήμερα προτιμούμε την ανοιχτή λαπαροτομία για δύο λόγους, πρώτο διότι οι όγκοι που αντιμετωπίζουμε είναι σε προχωρημένα στάδια και δεύτερο με βάση τη δική μας εμπειρία μέχρι τώρα τα ογκολογικά αποτελέσματα είναι καλύτερα με αυτή τη μέθοδο. Στην αφαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων άλλοι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων[12] που είναι καλύτερο το αιμοστατικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνουν, εμείς χρησιμοποιούμε διαθερμία υπερήχων και διπολική spray διότι αυτή διαθέτουμε στο ίδρυμά μας.

Η χρήση του διαστολέα κοιλιακών τοιχωμάτων ALEXIS[6] προσφέρει διαστολή 360ο, προστατεύοντας τη τομή από επιλοιμώξεις, εκχυμώσεις και οίδημα. Σε συνδυασμό με τον καθετήρα PAINFUSOR[5] για συνεχή έγχυση ροπιβακαΐνης στο τραύμα, συμβάλει στην ταχύτερη ανάρρωση με λιγότερο πόνο και επιστροφή στις καθημερινές δραστηριότητες το συντομότερο δυνατό.

Η ορθή χρήση γενικά όλων των θεραπευτικών μεθόδων παλαιών και νεότερων συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι περισσότερες των περιπτώσεων αφορούν όγκους σταδίου Β κατά την ταξινόμηση Dukes και με συχνότερη εντόπιση το κατιόν κόλον. Οι ασθενείς με προχωρημένα στάδια της νόσου χρειάστηκαν επικουρική θεραπεία σε εξειδικευμένο ογκολογικό κέντρο. Οσοι πάσχοντες παρουσίαζαν πρώιμα στάδια αντιμετωπίστηκαν και παρακολουθούνται στο νοσοκομείο της Κέρκυρας.

Κατέστη δυνατή μια ενδελεχής ογκολογική επέμβαση σε όλους τους ασθενείς. Περιτοναϊκή επιμελής πλύση και ιδιαίτερα των ανατομικών περιοχών της εντερικής αναστόμωσης με απιονισμένο νερό υιοθετήθηκε ως ρουτίνα, με στόχο την νέκρωση των εναπομεινάντων καρκινικών κυττάρων.

Συμπλησίαση ελλειμμάτων μεσοκόλου επιλέχθηκε σε κάθε επέμβαση για αποφυγή μελλοντικών διάμεσων κηλών. Ο όγκος μπορούσε εύκολα να αφαιρεθεί με ελάχιστη απώλεια αίματος και με λιγότερο χειρουργικό χρόνο, με τη χρήση διαθερμίας υπερήχων. Ο εκτομηθής όγκος περιελάμβανε σημαντικό ιστό μεσοορθικού η μεσεντερικού λίπους προκειμένου να αποσπαστεί ικανός αριθμός περιοχικών λεμφαδένων.

Οι αναστομώσεις με τη χρήση αυτόματων συρραπτικών, ενισχυτικών ραφής καθώς και η υποστήριξη των ασθενών με ολική παρεντερική διατροφή μέχρι την επανασίτισή τους, εξασφάλισε την στεγανότητα των αναστομώσεων την γρήγορη ανάρρωση και την αποφυγή επιπλοκών.

Η σωστή αντιμετώπιση του πόνου πρόσφερε ποιότητα ζωής και βοήθησε στην ανάρρωσή τους και στην ανοσοποιητική τους ικανότητα.

## SUMMARY

**Orthocolic Cancer: The experience in Corfu's General Hospital**

**K. Christodoulou, P. Christou, Y. Kavalieratos, E. Christodoulou, E. Douitis, P. Hitiris**

INTRODUCTION: According to the American College of Surgeon, the incidence of intestinal cancer approaches the percentage of 8% in the earth population and will be established as the third more frequent cancer in both sexes.[1] Aim of this paper is to present our experience in the surgical procedure of orthocolic cancer in a general district hospital.

METHODS: During the last ten years, 98 patients were led to the operating theater in order to undergo an intestine invasion. There were 56 men and 42 women with ages ranging between 39 and 96 years. The mean average age was 69,7 years and the ratio between sexes was 1,3 M/F. Subumbilical midline incisions with supraumbilical extension have been chosen, according to the location of the problem.

RESULTS: Postoperative mortality in this series was 2,1 %. Most of the cases represent tumors on stage B regards to Dukes classification and more often located in descending colon. The mean overall hospital stay was 5 days.

CONCLUSIONS: Orthocolic cancer remains a curable medical incidence, as surgical intervention provides with

hopeful results. Previous operations in the abdomen, neovascularity and blood coagulation disorders or hypoproteinemia due to cancer, are considered negative factors for a surgical oncologist procedure with increasing morbidity in this series of patients.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Burkitt DP: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 28:3-13, 1999.
2. Marco Berti, Guido Fanelli: Patient supplement epidural analgesia after major abdominal surgery with bupivacaine/fentenyl or ropivacaine/fentanyl. Canadian Journal of Anesthesia, Vol. 47, No 1, 2000.
3. Fielding L. P, Goldberg S. M: Surgery of the Colon, Rectum and Anus, Fifth Edition.
4. Emmanuel L. Huquet, Neil L. Keeling: Distilled Water Peritoneal Lavage After Colorectal Cancer Surgery. Diseases of the Colon & Rectum, Vol. 47, No 1:22114-2119, 2004.
5. Marc Beaussier, M.D., Ph.D., et al: Continuous Preperitoneal Infusion of Ropivacaine Provides Effective Analgesia and Accelerates Recovery after Colorectal Surgery. Anesthesiology 107:461-468, 2007.
6. Tetsuya Horiuchi, Hiroyuki Tanishima, Kouji Tamagawa et al, Osaka Minami Medical center, Japn: Randomized Investigation of the Anti-Infective Properties of the Alexis Retractor/Protector of Incision Sites. J Trauma, 62: 212-215, 2007.
7. Simon Msika, Gregoire Deroicle, Reza Kianmanesh et al, Univerity hospital Louis Mourier, France: Harmonic Scalpel in Laparoscopic Colorectal Surgery. Disease of Colon and Rectum no3 vol 44: 432-436, 2001.
8. Nikolaos Gouvas, John Tsiaoussis, George Pechlivanides, Nikoalos Zervakis, Anastasios Tzortzinis, Costas Augerinos, Christos Dervenis, Evangelos Xynos: Laparoscopic or Open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short term outcomes of a comparative non-randomized study. International Journal of Colorectal Disease 24:761-769, 2009.
9. Γεώργιος Μπασδάνης και συνεργάτες: Η εξέλιξη των συρραπτικών εργαλείων στη χαμηλή πρόσθια εκτομή. University Studio Pres 93-96, 2006.
10. Claus Rodel, Peter Martus, Thomas Papadopoulos et al: Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer. Journal of Clinical Oncology vol 23, no 34: 8688-8696 December 2005.
11. Ian Chau, Gina Brown, David Cunningham et al : Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Followed by Synchronous Chemoradiation and Total Mesorectal Excision in Magnetic Resonance Imaging-Defined Poor-Risk Rectal Cancer. Journal Of Clinican Oncology vol 24 no 4:668-674 February 2006.
12. Eric C. Feliberti, Lawrence D. Wagman: Radiofrequency Ablation of Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. Cancer Control, vol 13 no 1:48-51 January 2006.

**Ενδιαφέρουσα περίπτωση**

# Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση εξωμητρίου κύησης στο Γ.Ν. Φιλιατών

**Γεώργιος Στρατουδάκης[1],**
**Νικόλαος Ζήκος[2],**
**Μαρία Μπέζα[2],**
**Χριστίνα Μπαλή[2],**
**Σπυρίδων Κούλας[2],**
**Γεώργιος Παππάς-Γώγος[2],**
**Αλέκος Ντόσκορης[1],**
**Νικόλαος Κατσαμάκης[2].**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Εξωμήτριος ή έκτοπη κύηση, είναι η εμφύτευση του κυήματος σε οποιαδήποτε θέση έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Η εξωμήτριος κύηση αποτελεί μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της αρχόμενης κύησης. Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με εξωμήτριο κύηση, η διάγνωση, η λαπαροσκοπική αντιμετώπιση στο Γ.Ν.Φιλιατών και γίνεται σύντομη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Λέξεις-κλειδιά: εξωμήτριος κύηση, διάγνωση, λαπαροσκόπηση.

[1]Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Φιλιατών, Θεσπρωτίας.
[2]Χειρουργική Κλινική Γ.Ν.Φιλιατών, Θεσπρωτίας.

Υπεύθυνος εργασίας:
Γεώργιος Στρατουδάκης
Τ.Θ. 4-374
ΑΤΣΙΠΟΠΟΥΛΟ,
74100 ΡΕΘΥΜΝΟ, ΚΡΗΤΗ.
ΤΗΛ: 6945691644, 2664020120

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εξωμήτρια κύηση ορίζεται η εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου εκτός της ενδομήτριας κοιλότητας, όπου το 95% αυτών λαμβάνουν χώρα στις σάλπιγγες[1]. Η συχνότητα της εξωμήτριας κύησης έχει αυξηθεί από 0,5% τριάντα χρόνια πριν, στο 1-2% σήμερα[2]. Με την εισαγωγή της διακολπικής υπερηχογραφίας, επιτεύχθηκαν θετικές απεικονιστικές ενδείξεις έκτοπης κύησης σε πρώιμο στάδιο[3]. Το πρώτο και σημαντικότερο βήμα, για τη διαφορική διάγνωση της έκτοπης κύησης, είναι η έγκαιρη επιβεβαίωση μιας ενδομήτριας εγκυμοσύνης. Οι λαπαροσκοπικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των οξέων χειρουργικών προβλημάτων, όπως η εξωμήτρια κύηση, πλεονεκτούν έναντι των λαπαροτομικών στο μέγεθος της τομής, την μικρότερη νοσηλεία των ασθενών και τη δυνατότητα ελέγχου ολόκληρης της κοιλίας[4].

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 25 ετών, με ιστορικό μιας παλίνδρομου κύησης, προσέρχεται στο ιατρείο επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας, λόγω αμηνόρροιας 6 εβδομάδων, άλγος στον αριστερό λαγόνιο βόθρο και κολπική αιμόρροια. Στη γυναικολογική εξέταση επιβεβαιώθηκε η παρουσία αιμόρροιας από το τραχηλικό στόμιο της μήτρας και η ψηλάφηση της μήτρας ήταν συμβατή με κύηση 6 εβδομάδων. Στον εργαστηριακό έλεγχο είχε αιματοκρίτη 29%, αιμοσφαιρίνη 9.8 g/dl και β-χοριακή γοναδοτροπίνη (βhCG) 8.549 U/ml. Στη διακολπική υπερηχογραφία αποκαλύφθηκε η απουσία ενδομητρίου σάκου, που να αντιστοιχούσε σε κύηση 6 εβδομάδων, φθαρτοειδή αντίδραση του ενδομητρίου και η ελάχιστη παρουσία υγρού στο δουγλάσειο χώρο. Λόγω της παρουσίας υγρού στο δουγλάσειο χώρο κρίθηκε απαραίτητη η επιμελής εξέταση του χώρου των εξαρτημάτων, η οποία αποκάλυψε την παρουσία σάκου κύησης, πιθανόν στην αριστερή σάλπιγγα, που αντιστοιχούσε σε 6 εβδομάδες με λεκιθικό ασκό και θετική καρδιακή λειτουργία (Εικόνα 1). Η διάγνωση της εξωμητρίου κύησης τέθηκε και η ασθενής ενημερώθηκε. Στη λαπαροσκόπηση που υποβλήθηκε άμεσα, επιβεβαιώθηκε η παρουσία αιμοπεριτόναιου και αριστεράς εξωμήτριου ληκυθικής σαλπιγγικής κύησης και πραγματοποιήθηκε αριστερή σαλπιγγεκτομή και σχολαστική έκπλυση και καθαρισμός της περιτοναϊκής κοιλότητας (Εικόνα 2). Η ασθενής δεν κρίθηκε αναγκαίο να μεταγγιστεί. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν καλή και η ασθενής εξήλθε της κλινικής εντός 48 ωρών και βhCG 890 U/ml.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Εξωμήτρια ή έκτοπη κύηση ορίζεται η εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου εκτός της ενδομήτριας κοιλότητας. Το 95% των εξωμήτριων κυήσεων λαμβάνουν χώρα στις σάλπιγγες. Η κύηση εντοπίζεται συχνότερα στο ληκυθικό τμήμα (47-70% των περιπτώσεων) και πιο σπάνια στον ισθμό (14-21%) ή στον κώδωνα (5%)[5]. Κυήσεις στον ενδιάμεσο χώρο, όπως στον κροσσό, συμβαίνουν μόνο στο 1-2% των περιπτώσεων. Εξωμήτριες ωοθηκικές ή κοιλιακές κυήσεις είναι πολύ σπάνιες[6]. Η διάθεση σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων αύξησε το ποσοστό έγκαιρης διάγνωσης της εξωμήτριας κύησης[7]. Ο κίνδυνος εμφάνισης εξωμήτριας κύησης σχετίζεται με τις σαλπιγγικές λοιμώξεις και την ηλικία. Μέχρι την ηλικία των 20 ετών το ποσοστό είναι 0,4%, από 20-30 περίπου 0,7% και από 30-40 φθάνει το 1,3-2% (8). Η πιο συχνή αιτία σαλπιγγικής εγκυμοσύνης είναι προηγηθείσα σαλπιγγίτιδα, κυρίως υποτροπιάζουσες μορφές της νόσου. Ανιούσα παθογόνα, όπως χλαμύδια, σταφυλόκοκκος ή γονόκοκκος (πιο σπάνια στη φυματίωση), είναι πιθανόν να προκαλέσουν υποκλινικές λοιμώξεις, που βλάπτουν το σαλπιγγικό βλεννογόνο. Ο σαλπιγγικός βλεννογόνος μπορεί να καταστραφεί, προκαλώντας έτσι από εξασθένηση μέχρι παύση της κινητικότητας και της μεταφοράς των ωοκυττάρων. Σπάνιες συγγενείς ανωμαλίες στο εγγύς τμήμα της σάλπιγγας, όπως υποτυπώδης ή υπερβολικά επιμήκης σάλπιγγες, ενδεχόμενα να σχετίζονται με έκτοπη κύηση. Ενδοαυλικοί πολύποδες μπορούν να επηρεάσουν την κινητικότητα της σάλπιγγας με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου έκτοπης εγκυμοσύνης. Εστίες ενδομητρίωσης μπορούν να καταστρέψουν ή να αναστείλουν τη λειτουργία και την κινητικότητα του σαλπιγγικού επιθηλίου και έτσι να προκαλέσουν σαλπιγγική κύηση. Δευτερογενής αμηνόρροια, κολπική αιμορραγία ή σταγονοειδής αιμόρροια και κοιλιακός πόνος θα πρέπει να κινήσουν υποψίες για έκτοπη κύηση. Λεπτομερής λήψη μαιευτικού και γυναικολογικού ιστορικού, συμπεριλαμβανομένου ασθενειών και επεμβάσεων, προηγούμενες εγκυμοσύνες και τοκετοί, είναι υποχρεωτική. Προηγούμενες φλεγμονές των εξαρτημάτων ή της μήτρας και βεβαίως προηγούμενες σαλπιγγικές κυήσεις αυξάνουν τις υποψίες. Είναι σημαντικό να διερευνηθεί και να καθοριστεί με ακρίβεια η αιτία ενός άλγους στη περιοχή του υπογαστρίου. Ακόμη και οι άρρηκτες ή αδιατάρακτες σαλπιγγικές κυήσεις μπορούν να προκαλέσουν περιτοναϊκό άλγος λόγω της διάτασης του σαλπιγγικού τοιχώματος. Παρόλα αυτά το άλγος μπορεί να οφείλεται και σε ρήξη. Αν έχει ήδη προκληθεί αιμορραγία στην κοιλιακή κοιλότητα, μπορεί να οδηγήσει σε περιτονίτιδα και σε συμπτώματα οξείας κοιλίας. Αυτό συμβαίνει πιο συχνά σε σαλπιγγικές κυήσεις με εμφύτευση στη μεσοσάλπιγγα, καθώς η παροχή αίματος είναι πλουσιότερη και έτσι αιμορραγία μετά από ρήξη σ' αυτή την περιοχή είναι συνήθως ιδιαίτερα σοβαρή. Η διάτρηση μπορεί να προκληθεί αυτόματα, αλλά καμιά φορά προκαλείται και από μια αδέξια κλινική εξέταση. Σημαντικές αλλαγές έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία 30 χρόνια στην αντιμετώπιση της έκτοπης κύησης[2]. Ο μόνος τρόπος για να σωθεί η μητέρα ήταν η λαπαροτομία και η μέθοδος που κατά κύριο λόγο εφαρμοζόταν ήταν η σαλπιγγεκτομή. Από τη δεκαετία του '60 άρχισαν να πραγματοποιούνται οι πρώτες προσπάθειες σαλπιγγοτομής και σαλπιγγοστομίας, με σκοπό τη διατήρηση της σαλπιγγικής λειτουργίας. Και στις δύο επεμβάσεις, γίνεται διατομή, συνήθως επιμήκης, του τοιχώματος της σάλπιγγας και έκθλιψη του κυήματος. Στη σαλπιγγοτομή το τραύμα επανασυρράπτεται με λεπτά απορροφήσιμα ράμματα, ενώ στη σαλπιγγοστομία αφήνεται να επουλωθεί μόνο του[9].

Η λαπαροσκόπηση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην αντιμετώπιση της σαλπιγγικής κύησης το 1973[10]. Μετά από επιμήκη διατομή της σάλπιγγας στην αντιμεσεντερική πλευρά του τοιχώματος με ψαλίδι ή με laser, ακολουθεί έκθλιψη και αναρρόφηση του κυήματος. Ωστόσο, το ενδεχόμενο επακόλουθης σαλπιγγικής κύησης είναι υψηλό, καθώς το γεγονός από μόνο του και οι χειρισμοί που ακολουθούν, προκαλούν αιμορραγίες και τραυματισμούς στο σαλπιγγικό βλεννογόνο υμένα[11].

Επιπλέον οι προχωρημένες κυήσεις, δεν περιορίζονται στον αυλό, αλλά αναπτύσσονται στην ενδοσάλπιγγα και στον ορογόνο χιτώνα, καθιστώντας δύσκολη την πλήρη εκκένωση από τα προϊόντα της κύησης και καθιστώντας απαραίτητη τη διενέργεια σαλπιγγεκτομής.

## SUMMARY

**Laparoscopic Management of Ectopic Pregnzancy in G.H. Filiates**

**G. Stratoudakis, N. Zikos, M. Mpeza, X. Mpali, S. Koulas, G. Pappas-Gogos, A. Ntoskoris, N. Katsamakis**

Ectopic pregnancy is a complication of pregnancy in which the fertilized ovum is implanted in any tissue other than the uterine wall. The most common complication is rupture with internal bleeding that leads to shock. Death from rupture is rare in women who have access to modern medical facilities. We present a case of an ectopic pregnancy, the diagnosis, the laparoscopic treatment with a brief review of the literature.

**Key words:** ectopic pregnancy, diagnosis, laparoscopy.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lemus JF. Ectopic pregnancy: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2000; 12(5):369-75
2. Shalev E, Ben-Shlomo I. Treatment of ectopic pregnancy. N Engl J Med. 2001; 344(5):384-5
3. Ankum WM. Diagnosing suspected ectopic pregnancy. Hcg monitoring and transvaginal ultrasound lead the way. BMJ. 2000; 321(7271):1235-6
4. Ahmad G, Watson AJ, Metwally M. Laparoscopy or laparotomy for distal tubal surgery? A meta-analysis. Hum Fert 2007; 10(1):43-7
5. Sowter MC, Farquhar CM. Ectopic pregnancy: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2004; 16(4):289-93
6. Condous G, Okaro E, Bourne T. Pregnancies of unknown location: diagnostic dilemmas and management. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005; 17(6):568-73
7. Gabrielli S, Marconi R, Ceccarini M, Valeri B, De Iaco P, Pilu G, Rizzo N. Transvaginal and three-dimensional ultrasound diagnosis of twin tubal pregnancy. Prenat Diagn 2006; 26(1):91-3
8. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. Lancet 2005; 366(9485):583-91
9. Taylor RC, Berkowitz J, McComb PF. Role of laparoscopic salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx. Fertil Steril. 2001; 75(3):594-600
10. Shapiro HI, Adler DH. Excision of an ectopic pregnancy through the laparoscope. Am J Obstet Gynecol 1973; 117(2):290–291
11. Mettler L, Sodhi B, Schollmeyer T, Mangeshikar P. Ectopic pregnancy treatment by laparoscopy, a short glimpse. Minim Invasive Ther Allied Technol 2006; 15(5):305-10

Ανασκόπηση

# Η αντιμετώπιση τού εντοπισμένου καρκίνου τού προστάτη με βραχυθεραπεία

**Απόστολος Γ. Ρεμπελάκος**

Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής

Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών

Τηλέφωνο: 210-8025547, 6944-340251
E mail: arempel@hol.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο συχνός και ο δεύτερος σαν αιτία θανάτου στον άνδρα. Η Βραχυθεραπεία η μόνιμη δηλαδή εμφύτευση ραδιενεργών κόκκων Ι-125 ή Παλλαδίου -103 αποτελεί σήμερα βασική μέθοδο θεραπείας του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη και τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται με αυξανόμενο ρυθμό. Η πρόοδος που έγινε τα τελευταία χρόνια σε όλα τα επίπεδα της βραχυθεραπείας (επιλογή ασθενών, προγράμματα βραχυθεραπείας, δοσιμετρία) είχε σαν αποτέλεσμα η μέθοδος να έχει πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να γίνει ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας που αφορά τις τελευταίες εξελίξεις της ανωτέρω μεθόδου.

Λέξεις ευρετηριασμού: Καρκίνος προστάτου, Βραχυθεραπεία, Ι-125

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο βραχυθεραπεία ενοούμε την εμφύτευση ραδιενεργών κόκκων Ιωδίου-125 ή Παλαδιού-103 δια μέσου το περινέου με την βοήθεια διορθικού υπερήχου ή δια του γλουτού με τη βοήθεια αξονικού τομογράφου. Η πρόοδος που έγινε τα τελευταία χρόνια σε όλα τα επίπεδα της βραχυθεραπείας (επιλογή ασθενών,προγράμματα βραχυθεραπείας,δοσιμετρία) είχε σαν αποτέλεσμα η μέθοδος να συνοδεύεται με πολύ καλά αποτελέσματα και να αποτελεί μία από τις βασικές επιλογές στην θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου[1].

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη εμφύτευση ραδιενεργών κόκκων στον προστάτη έγινε το 1914 απο τον Pasteau[2] με τη βοήθεια ουρηθρικού καθετήρος και εν συνεχεία απο τον Barringer[3] το 1917 με τη βοήθεια βελονών με δακτυλική καθοδήγηση απο το ορθό. Το 1972 οι Whitmore και συνεργάτες[4] επανέφεραν τη μέθοδο εμφυτεύοντας ραδιεργό I-125 κατά την εγχείρηση. Το γεγονός οτι χρειάζονταν χειρουργική προσπέλαση αλλά κυρίως τα πτωχά αποτελέσματα είχε σαν αποτέλεσμα την εγκατάλειψη της μεθόδου για αρκετά χρόνια. Από το 1983 οι Holm και συνεργάτες[5] με τη βοήθεια του διορθικού υπερήχου και του ειδικού πλέγματος (Template) επανέφεραν τη μέθοδο με το πλεονέκτημα πλέον της ακριβούς τοποθέτησης των κόκκων, και από το 1985 οι Blasko και συν[6] άρχισαν πλέον να χρησιμοποιούν ευρέως τη μέθοδο. Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη της τεχνολογίας (διορθικό υπέρηχο, προγράμματα βραχυθεραπείας, βελόνες εμφύτευσης κτλ.) αλλά και η καλύτερη γνώση όσον αφορά τα κριτήρια επιλογής των ασθενών είχε σαν αποτέλεσμα να έχουμε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης της νόσου και η μέθοδος να αποτελεί μία από τις βασικές επιλογές στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη.

## ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

Πριν περιγραφεί η τεχνική της μεθόδου, αναφέρεται ο εξοπλισμός που απαιτείται .

1. Υπέρηχο με διορθική κεφαλή και πρόγραμμα βραχυθεραπείας.
2. Σταθεροποιητή διορθικής κεφαλής.
3. Ειδικο πλέγμα (Template) εισαγωγής βελονών
4. Υπολογιστής με πρόγραμμα βραχυθεραπείας των Ακτινοφυσικών.
5. Ακτινοσκοπικό μηχάνημα.
6. Βελόνες σταθεροποίησης προστάτου.
7. Βελόνες εμφύτευσης.

Εδώ πρέπει να τονισθεί οτι η βραχυθεραπεία είναι μια συλλογική τεχνική που απαιτεί την συνεργασία του ουρολόγου, του ακτινοθεραπευτού και του ακτινοφυσικού.

Η τεχνική της μεθόδου περιλαμβάνει τα εξής 4 στάδια.

### 1. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Τοποθετούμε την διορθική κεφαλή στο ορθό και εντοπίζουμε την βάση του προστάτου.Αρχίζουμε να παίρνουμε εγκάρσιες τομές ανα 5 χιλ απο τη βάση μεχρι την κορυφή του προστάτου. Για κάθε τομή θα πρέπει ο προστάτης, να βρίσκεται μέσα στο πλέγμα, η ουρήθρα να είναι στο μέσο του πλέγματος και ο προστάτης να βρίσκεται πάνω απο τη πρώτη γραμμή του πλέγματος ώστε να είναι μακριά απο το τοίχωμα του εντέρου.Οταν πληρούνται τα ανωτέρω τότε αρχίζουμε να αποθηκεύουμε μια-μια τις τομές απο τη βάση μέχρι την κορυφή του προστάτου στον υπολογιστή των ακτινοφυσικών. Με τη βοήθεια του προγράμματος της βραχυθεραπείας, με τις τομές αυτές γίνεται η τρισδυάστατη αναπαράσταση του προστάτου βάσει της οποίας γίνεται ο υπολογισμός του αριθμού και της θέσεως των κόκκων, και φυσικά η συνολική δόση της ακτινοβολίας. Υπάρχουν κέντρα που αντί να κάνουν τη μέτρηση του όγκου του προστάτου πρίν την εμφύτευση (pre-planning) και για να αποφύγουν πιθανές διαφορές όσον αφορά το πλάνο κατά την εμφύτευση, προτιμούν να γίνεται σε μία συνεδρία το πλάνο και η εμφύτευση (intraoperatively)[7]. Το μοναδικό μειονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι χρειάζεται περισσότερος χρόνος νάρκωσης του ασθενούς.

### 2. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται είναι το Ιώδιο 125 (I-125) και το Παλλάδιο 103 (Pd-103).Οι πηγές I-125 είναι κυλινδρικές μήκους 4,5 mm και διαμέτρου 0.8 mm. και χρόνο ημιζωής 59.4 ημέρες ενώ οι πηγές του Παλλαδίου είναι ίδιες σε διαστάσεις αλλά με χρόνο ημιζωής 17 ημέρες

Διατίθενται είτε σε μορφή μεμονωμένων κόκκων, είτε συνδεδεμένες ανά δέκα μεταξύ τους (π.χ.Rapid strand) σε σταθερή απόσταση 1 cm κέντρο με κέντρο.

Το μειονέκτημα των μεμονωμένων είναι ότι μπορεί πιο εύκολα σε σχέση με τους συνδεδεμένους να μεταναστεύσουν τόσο στην πύελο όσο και στούς πνεύμονες[8]. Τα πλεονεκτήματα των Rapidstrand είναι ότι

• Το τυποποιημένο διάστημα που υπάρχει μεταξύ των πηγών βοηθάει στην εφαρμογή με μεγαλύτερη ακρίβεια της γεωμετρίας της εμφύτευσης.

- Μειώνεται ο χρόνος φόρτισης των βελονών με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται η έκθεση του προσωπικού στην ακτινοβολία

- Μειώνεται ο κίνδυνος μετανάστευσης σε μεμακρυσμένα όργανα[9, 10].

Διάφορες εταιρείες έχουν αναπτύξει λογισμικό σχεδιασμού βραχυθεραπείας προστάτη (treatment planning).

Οι στόχοι του πλάνου θεραπείας είναι:

• Να καλύψουμε όλο τον προστάτη ( target volume) με την υπολογησθείσα δόση (prescription δόση 145 Gy), διατηρώντας τη δόση στην ουρήθρα και το ορθό κάτω από τα όρια ανοχής (περίπου 220 Gy και 90Gy αντίστοιχα)

• Να έχουμε ομοιογένεια της κατανομής της δόσης

• Να παραμείνει, κατά το δυνατόν, τεχνικά απλή η εμφύτευση

Για την επίτευξη του σκοπού αυτού χρησιμοποιούνται

διάφοροι τρόποι κατανομής των κόκκων:

• Ο κλασσικός είναι η κατανομή των κόκκων σε ολόκληρο τον προστάτη με απόσταση 1 cm κέντρο με κέντρο. Αναφέρεται σαν ομοιόμορφη φόρτιση (uniform loading) και απαιτεί μεγαλύτερο αριθμό μικρότερης ενεργότητας (strength) κόκκους (συνήθως 0.3-0.4 mCi – 0.4-0.5 U).

• Στην τροποποιημένη περιφερική φόρτιση (modified peripheral loading) έχουν αφαιρεθεί κάποιοι κόκκοι από το κέντρο ομοιόμορφης φόρτισης, με σκοπό να μειωθεί η κεντρική δόση. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ελαφρά αύξηση της ενεργότητας των εναπομείναντων κόκκων.

Η περιφερική φόρτωση (peripheral loading) είναι ενας τρίτος τρόπος φόρτισης όπου οι κόκκοι τοποθετούνται κατά προτίμηση στην περιφέρεια του προστάτη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να απαιτείται σημαντική αύξηση της ενεργότητας των χρησιμοποιούμενων κόκκων (0.7-0.8 mCi – 0.75-1.0 U) και να ελαχιστοποιείται η δόση στην ουρήθρα.

Από το πλάνο θεραπείας εξάγουμε τον αριθμό των βελονών που θα χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό των ραδιενεργών κόκκων ανά βελόνα, τις συντεταγμένες εισαγωγής της βελόνας και το «βάθος» εισαγωγής της κάθε βελόνας στον προστατικό αδένα (retraction distance).

### 3. ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

Στη φάση αυτή γίνεται η εμφύτευση των κόκκων που ήδη βρίσκονται στις βελόνες. Για να γίνει σωστή εμφύτευση ο χειρουργός πρέπει να γνωρίζει

• Το πλάνο της εμφύτευσης, σε ποιά τομή δηλαδή θα πρέπει να τοποθετηθεί η άκρη της βελόνης.

• Τον αριθμό των κόκκων που πρέπει να έχει η συγκεκριμένη βελόνη

• Την ακριβή θέση εισόδου της βελόνης πάνω στο ειδικό πλέγμα

### 4. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ (Postimplant dosimetry)

Η τεχνική εμφύτευσης στον προστάτη σχεδιάζεται με σκοπό να δοθεί στον αδένα η προγραμματισμένη δόση. Συχνά όμως αυτό δεν επιτυγχάνεται εξαιτίας αποκλίσεων που μπορεί να προκύψουν από το πλάνο της θεραπείας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και οι οποίες μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα μετατόπιση κάποιων πηγών από τη θέση που προβλέφθηκε[11]. Επίσης το μετεγχειρητικό οίδημα του προστάτη μπορεί να ελαττώσει τη δόση που προγραμματίστηκε να δοθεί στον αδένα. Ενας καλός χρόνος για να πραγματοποιήσει κάποιος την μετεπεμβατική δοσιμετρία είναι 4 εβδομάδες μετά την εμφύτευση. Επειδή το μήκος των κόκκων είναι 4.5 mm παίρνουμε τομές 5 mm ώστε να αποφύγουμε απεικόνιση του ίδιου κόκκου σε δύο τομές. Στη συνέχεια κάνουμε το περίγραμμα του προστάτη, εντοπίζουμε τους κόκκους και δημιουργούμε εκ νέου τις ισοδοσικές. Πάντως, όποιες κι αν είναι οι δυσκολίες που παρουσιάζονται στην πραγματοποίηση της δοσιμετρίας μετά την εμφύτευση, με τον τρόπο αυτό εκτός από τις πληροφορίες που παίρνουμε σχετικά με τη δόση που τελικά πήρε ο προστάτης και τα άλλα κρίσιμα όργανα, με την ανάλυση των δύο πλάνων επιτυγχάνεται συνεχής βελτίωση της ποιότητας της μεθόδου και περιορισμός των λαθών που οφείλονται στον ανθρώπινο παράγοντα.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Για να έχουμε άριστα αποτελέσματα θα πρέπει οι ασθενείς να πληρούν ορισμένα κριτήρια. Σύμφωνα λοιπόν με τις οδηγίες της της Αμερικανικής Εταιρείας Βραχυθεραπείας (ABS)[12] της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας(EAU) και της Αμερικανικής Ακτινολογικής,Ογκολογικής Εταιρείας(ASTRO)[13]. θα πρέπει οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για βραχυθεραπεία να πληρούν τα κάτωθι κριτήρια.

1. Η ηλικία να είναι μικρότερη των 75 χρόνων ( αναμενόμενη επιβίωση πάνω απο 10 χρόνια.
2. Το PSA να είναι λιγώτερο απο 20ng/ml
3. Μέγεθος προστάτου μικρότερο των 50γρ.
4. Αρνητικό σπινθηρογράφημα οστών.
5. Αρνητική αξονική τομογραφία.
6. Στάδιο της νόσου T1c-T2b.

Σε γενικές γραμμές είναι περίπου τα ίδια κριτήρια εκτός μικρών διαφορών με αυτά που ισχύουν για τη ριζική προστατεκτομή.Το πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας είναι οτι στις πιο πολλές περιπτώσεις που δεν μπορεί να γίνει ριζική προστατεκτομή λόγω άλλων προβλημάτων υγείας η βραχυθεραπεία είναι δυνατο να γίνει.

## ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οπως σε κάθε θεραπεία έτσι και για τη βραχυθεραπεία υπάρχουν αντενδείξεις άλλοτε απόλυτες και άλλοτε σχετικές, και είναι οι κάτωθι:

### Α. Απόλυτες

1. Αναμενόμενη επιβίωση μικρότερη απο 5 χρόνια.
2. Μεταστατική νόσος.

### Β Σχετικές

1. Προηγηθείσα Διουρηθρική προστατεκτομή.( Ο κίνδυνος ακράτειας είναι μεγαλύτερος).
2. Μέγεθος προστάτου μεγαλύτερο των 50γρ.
3. Ευμεγέθης μέσος λοβός.

4. Προηγηθείσα ακτινοβολία πυέλου.
5. Παθήσεις απαγορευτικές για νάρκωση.

## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οπως κάθε χειρουργική επέμβαση έτσι και η βραχυθεραπεία συνοδεύεται απο αρκετές αλλά οχι σοβαρές επιπλοκές που είναι αποτέλεσμα είτε του τραύματος είτε της δράσης της ακτινοβολίας. Είναι μια χειρουργική πράξη που απαιτεί νάρκωση, ακρίβεια χειρισμών και κυρίως οποιοδήποτε λάθος δεν συγχωρείται και θα έχει αντίκτυπο στην πορεία του ασθενούς.

Οι επιπλοκές μετά τη βραχυθεραπεία διακρίνονται σε άμεσες και απώτερες.

ΑΜΕΣΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ. Είναι αποτέλεσμα κυρίως του τραύματος αλλά και της άμεσης δράσης της ακτινοβολίας και είναι οι εξής:

ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑ. Συνήθως διαρκεί απο λίγες ώρες εως και λίγες ημέρες,δεν είναι ιδιαίτερης σημασίας και υποχωρεί με την άφθονο λήψη υγρών. Σε σπάνιες περιπτώσεις πού είναι μεγάλη και συνοδεύται απο πήγματα θα χρειασθεί να παραμείνη ο καθετήρας για μεγαλύτερο διάστημα και πιθανώς συνεχείς πλύσεις. Οφείλεται σε τραυματισμό της κύστεως απο τις βελόνες εμφύτευσης. Προσεκτική τοποθέτηση των βελονών στη βάση του προστάτου βοηθά στην αποφυγή της ανωτέρω επιπλοκής[14].

ΕΚΧΥΜΩΣΗ - ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΠΕΡΙΝΑΙΟΥ. Πιο συχνά μπορεί να έχουμε εκχύμωση στην περιοχή της εμφύτευσης και σπανιώτερα αιμάτωμα. Είναι αποτέλεσμα του τραύματος απο τις βελόνες γιαυτό και εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς που χρησιμοποιούμε πολλές βελόνες.Δεν απαιτεί ιδιαίτερη αγωγή εκτός της περίπτωσης αιματώματος οπότε τοποθετούμε ψυχρά επιθέματα.

ΕΠΙΣΧΕΣΗ ΟΥΡΩΝ. Μπορεί να εμφανισθεί σε ποσοστά που κυμαίνονται απο 1.5 εως 22%[15, 16]. Το μέγεθος του προστάτου και το Symptom score είναι οι κυριώτεροι προδιαθετικοί παράγοντες[17,17a]. Οσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του προστάτου τόσο και η πιθανότητα επίσχεσης είναι μεγαλύτερη γιατί χρησιμοποιούμε περισσότερες βελόνες με αποτέλεσμα να έχουμε μεγαλύτερο οίδημα και αιμάτωμα που ευνοούν την επίσχεση.Η αντιμετώπιση είναι συντηρητική με την τοποθέτηση και παραμονή καθετήρος για μεγαλύτερο διάστημα, και ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων των α-υποδοχέων.Το ποσοστό των ασθενών που χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση κυμαίνεται από 1-8,7 %[18]. Πρέπει να τονισθεί ιδαίτερα ότι σε περιπτώσεις που θα χρειασθεί διουρηθρική προστατεκτομή θα πρέπει να γίνει μετά την παρέλευση τουλάχιστον 6/μηνου και αυτό με σκοπό να έχει απελευθερωθεί το μεγαλύτερο ποσοστό της ακτινοβολίας[19].

4. ΚΥΣΤΚΑ ΕΝΟΧΛΗΜΑΤΑ. Η συχνουρία, δυσουρία, νυκτουρία και καύσος κατά την ούρηση είναι τα συχνότερα ενοχλήματα που συνοδεύουν τη βραχυθεραπεία και εμφανίζονται σε ποσοστό μεχρι και 80% το πρώτο 2/μηνο. Η αντιμετώπιση είναι συντηρητική (αναστολείς των α- υποδοχέων και αντιφλεγμονώδη).Πρόσφατα αναφέρεται και ο συνδυασμός των αναστολέων των α-υποδοχέων με αντιχολινεργικά Εχει βρεθεί πως το Symptom score διπλασιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς και χρειάζεται ένας χρόνος περίπου για να επανέλθει στά προ της επέμβασης επίπεδα[20, 20α].

## ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.

ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΟΥΡΩΝ. Ενα απο τα πλεονεκτήματα της βραχυθεραπείας σε σχέση με τη ριζική προστατεκτομή είναι ότι συνοδεύεται απο το μικρότερο ποσοστό ακράτειας που κυμαίνεται από 0.7~1%.Σε περίπτωση που έχει προηγηθεί προστατεκτομή το ποσοστό αυτό μπορεί να φθάσει στο 6.1%.Τά τελευταία χρόνια με τη τεχνική της περιφερικής εμφύτευσης το ποσοστό της ακράτειας είναι πολύ μικρότερο[21, 22].

ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ. Τό δεύτερο πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας έναντι της ριζικής αλλά και της εξωτερικής ακτινοβολίας είναι ότι η στυτική λειτουργία διατηρείται σε ικανοποιητικό ποσοστό στους ασθενείς με καλή προεγχειρητική λειτουργία και φθάνει το 51%[23].

ΚΥΣΤΙΤΙΣ- ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΣ. Περίπου το 5% των ασθενών μετα τη βραχυθεραπεία θα εμφανίσει συμπτώματα χρονίας κυστίτιδος και δυσουρίας λόγω μετακτινικής ίνωσης της ουρήθρας. Η αντμετώπιση είναι συντηρητική με αντιφλεγμονώδη αντιβιοτικά και αναστολέων των α-υποδοχέων και διαστολών[24].

ΠΡΩΚΤΙΤΙΣ. Εκδηλώνεται με πόνο,διαροικές κενώσεις και αίμα από το ορθό και μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστά από 1-24%[25].Το μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζεται το δεύτερο χρόνο και σπάνια μετά τον τρίτο χρόνο.Η θεραπεία είναι αποκλειστικά συντηρητική ενώ σημαντικό ρόλο στην αποφυγή της ανωτέρω επιπλοκής είναι η καλή τοποθέτηση των κόκκων.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνήθως μετά απο οποιαδήποτε θεραπεία στον καρκίνο του προστάτου θεωρούμε οτι η νόσος ανταποκρίνεται στη θεραπεία όταν δεν υπάρχει βιοχημική ή κλινική υποτροπή. Σάν βιοχημική υποτροπή θεωρούμε την αύξηση του PSA πάνω απο την τιμή που έχει καθωρισθεί για κάθε θεραπεία. Ετσι στη βραχυθεραπεία, σε αντίθεση με τη ριζική προστατεκτομή όπου αύξηση του PSA μεγαλύτερη του 0,2ng/ml θεωρείται υποτροπή, βιοχημική υποτροπή έχουμε όταν υπάρχουν τρείς διαδοχικές τρίμηνες αυξημένες τιμές του PSA. Σύμφωνα με

τις οδηγίες της ASTRO (Αμερικανική Ακτινοθεραπευτική, Ογκολογική, Εταιρεία) ως φυσιολογική τιμή του PSA μετά βραχυθεραπεία θεωρείται η τιμή 0,5ng/ml.Με βάση λοιπόν τις ανωτέρω τιμές γίνεται και η σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων θεραπειών στον καρκίνο του προστάτου. Μέχρι σήμερα πολλά κέντρα δημοσιεύουν αποτελέσματα με χρόνο παρακολούθησης από 5~15 χρόνια. Η 10/της επιβίωση και η απουσία βιοχημικής υποτροπής κυμαίνεται από 66-87%[26, 27, 28]. Από πρόσφατα αποτελέσματα προερχόμενα από το Seattle αναφέρεται ότι η 12/της επιβίωση φθάνει το 87% σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, το 79% σε ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου και στο 51% στους ασθενείς υψηλού κινδύνου[29]. Μεγάλη σημασία για το αποτέλεσμα της θεραπείας έχει η δόση της ακτινοβολίας. Ετσι οι Stock και συν αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα όταν η δόση είναι μαγαλύτερη των 140 Gy. Από τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα φαίνεται ότι οι πιο πολλές υποτροπές εμφανίζονται την πρώτη 5/τια. Η μικρή πιθανότητα υποτροπής μετά τη 10/τία υπόσχεται και καλά μακροχρόνια αποτελέσματα.

## ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΣΤΗ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με τα σημερινά δεδομένα φαίνεται πως ο ανδρογονικός αποκλεισμός ελάχιστα προσφέρει στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου ενώ αναμένονται μακροχρόνια αποτελέσματα για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου[30]. Μέχρι να έχουμε τα αποτελέσματα η μόνη ένδειξη του ανδρογονικού αποκλεισμού στην περίπτωση της βραχυθεραπείας είναι η σμίκρυνση του όγκου του προστάτου ώστε να είναι κατάληλος για την εμφύτευση[31].

## ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

1. Καλά ανεκτή απο τον ασθενή. Μπορεί να γίνει επί εξωτερικής βάσεως και οι περισσότεροι επανέρχονται στην εργασία τους μετά μία εβδομάδα.

2. Κόστος. Σύμφωνα με έρευνες στις Η.Π.Α. η βραχυθεραπεία είναι κατα 25% φθηνότερη απο την εξωτερική ακτινοθεραπεία και κατά 50% απο την ριζική προστατεκτομή.

3. Επιπλοκές. Η βραχυθεραπεία έχει το μικρότερο ποσοστό επιπλοκών συγκρινόμενη με την ριζική προστατεκτομή και την εξωτερική ακτινοθεραπεία.

4. Αποτελεσματική. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα τα αποτελέσματα της βραχυθεραπείας είναι συγκρίσιμα με αυτά της ριζικής προστατεκτομής.

5. Μπορεί να εφαρμοσθεί και σε ασθενείς που δεν μπορούν να χειρουργηθούν ή να υποβληθούν σε εξωτερική ακτινοβολία.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εμπειρία πού αποκτήθηκε από την εφαρμογή της μεθόδου για περισσότερο από 15 χρόνια έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη.

Η καλή επιλογή των ασθενών αλλά και η σωστή τοποθέτηση των κόκκων είναι σημαντικοί παράγοντες για τα καλά αποτελέσματα αλλά και των μικρών ποσοστών των επιπλοκών. Τα επόμενα χρόνια θα δείξουν εάν τα καλά αποτελέσματα που σήμερα ανακοινώνονται από διάφορα κέντρα θα ενισχυθούν από περισσότερα κέντρα.

## SUMMARY

**Brachytherapy in Prostate Cancer**

**A.G. Rempelakos**

Surgery (radical prostatectomy) and radiotherapy (external beam radiotherapy or brachytherapy or a combination of both) are the most widely accepted curative options for patients with localized prostate cancer.

Brachytherapy has become an important treatment modality for localized prostate cancer. Patients are increasingly demanding minimally invasive treatment options.The advances of brachytherapy in all areas during the last years have made transperineal seed implantation an attractive option for the treatment of prostate cancer. The purpose of this article is to present the cumulative experience with brachytherapy, one of the leading minimally invasive treatment modalities available and used today.

Key words: Prostate cancer, brachytherapy, I-125

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mactens S, Karstents J, Baumann R, Jonas U: Interstitial Brachytherapy in the treatment of Patients with Prostate Cancer. European Urol Supl 2006,(6)514-521.
2. Pasteau O, Degrais P: The radium treatment of cancer of the prostate. Arch Roentgen Ray 1914;18:396-410.
3. Barringer BS: Radium in the treatment of the bladder and prostate. JAMA 1917, 68:1227-1230.
4. Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H: Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. J.Urol 1972, 108: 918-920.
5. Holm HH, Juul N, Pedersren JF, et al: Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol. 1983, 130: 283-286.

6. Blasko JC, Radge H, Schumacher D: Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. Endocurietherapy Hyperthermia Oncol. 1987, 3:131-139.
7. Stock R, Stone N, Wesson M: A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three-dimensional transperineal prostate implantation. Int J Oncol Biol Phys. 1995,32:219-225.
8. Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, et al: Reduction of radioactive seed embolization to the lung following brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998, 42: 1063-1067.
9. Meier R. Loose seeds vs stranded seeds. Presented at: Sixth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference: November 10-11, 2003, Seattle USA.
10. Lee WR, Deguzman AF, Tomlinson SK, McCullough DL. Radioactive sources embedded in suture are associated with improved postimplant dosimetry in men with prostate brachytherapy Radiother Oncol. 2002, 65:123-127.
11. Nag S, Bice W, Prestidge B,Stock. American brachytherapy guidelines for post-implantdosimetry for prostate brachytherapy. Int. J Radiat Oncol Biol Phys. 2000, 46:221-30.
12. Ash JJ, Prestige BR, Battermann J et al. EAU/ASTRO recommendation on permanent seeds implantation for localized prostate cancer. Cancer Radiol Oncol. 2000, 57: 315-321.
13. Terk MD, Radge H, Grimm PD. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary symptoms following radioactive seed implantation. J Urol. 1998, 160: 1379-1382.
14. Merrick G, Butler WM, Lief JH, et al. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000, 37: 565-569.
15. Grier D. Complications of permanent seed implantation. J Brachytherapy Int. 2001; 17:661-667.
16. Desai J Stock RG, Stone nn. Acute morbidity following I-125 interstitial implantation of the pr ostate gland. Radiat Oncol Invest. 1998, 6: 135-141
17. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al.Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999,45:59-64.

17a. Rempelakos A, Katsilieris J,Apatsidis R et al. Prostate brachytherapy: a three-year experience from the first 116 patient in Greece. J BUON 2005 10(2) 219-22.

18. Merrick G, Butler W, Walner K et al. Effect of transurethral resection of urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004, 58: 81-88.
19. Merrick G, Butler WM, Lief JH, et al. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000, 37: 565-569.
20. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Int Radiat Ocol Biol Phys. 2000, 46:839-850.

20α. Bittner N, Merrick G, Braer S et al. Role of trospium chloride in Brachytherapy-related Detrusor Overactivity. Urology 2008,71(3):460-4.

21. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Effects of transurethral resection on urinary quality of life after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2004,58:81-81.
22. Stone N,Stock R. Long-term urinary,sexual,and rectal morbidity in patients treated with Iodine-125 prostate brachytherapy.Urology 2007:69(2) 338-342.
23. Merrick GS,Butler WM,Wallner KE et al. Erectile function after permanent prostate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2002,52:893-902.
24. Stock RG, Stone NN, Dalal M. Patients reported long-term urinary morbitidy and quality of life following prostate brachytherapy. J Urol 2000,163:1268-1272.
25. Stone N,Stock R.Complications following permanent prostate brachytherapy. Eur Urol 2000 163:427-33.
26. Beyer DC,Thomas T, Hilbe J,Swenson V. Relative influence of Gleason score and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy 2003 2:77-84.
27. Potters C, Morgenstern C, Calugaru E et al. 12-years outcome following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2005 173:1562-6.
28. Stone N,Stock R. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125 Iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol 2005 173:803-7.
29. Sylvester JE,Blasko JC, Grimm R et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. ASCO 2004 Abstract 4567.
30. Pinkawa M,Fischedick K, Gagal B etal. Association of neoadjuvant hormonal therapy with adverse health-related quality of life after permanent iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer. Urology 2006 68(1) : 104-109.
31. Merrck G, Butler K, Wallner R, et al. Efficacy of neoadjuvant bicalutamide and dutasteride as a cytoreductive regimen before prostate brachytherapy. Urology 2006 68(1) : 116-120.

**Κλινική μελέτη**

# Ασυνήθεις εντοπίσεις εχινόκοκκου κύστης - Περιγραφή εφτά θέσεων

**Σπυρίδων Γ. Κούλας,**
**Ιωάννης Μπέτζιος,**
**Δημήτριος Τσιρώνης,**
**Ευάγγελος Ρουστάνης,**
**Σταύρος Μπίκος,**
**Σπυρίδων Παπαδάτος,**
**Ευάγγελος Κ. Τσιμογιάννης**

Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. Ιωαννίνων
"Γ. Χατζηκώστα"

*Ονομα & Διεύθυνση Συγγραφέα:*
Κούλας Γ. Σπυρίδων
Λ. Μακρυγιάννη 1
Γεν. Νοσοκομείο Ιωαννίνων "Γ. Χατζηκώστα"
Χειρουργική Κλινική
455 00 Ιωάννινα

Τηλ. 26510-80512-4
Κιν. 6947-602950

E-mail: skoulas@freemail.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Μεταξύ των ασθενών με εχινοκοκκίαση που αντιμετωπίστηκαν τα τελευταία είκοσι χρόνια στο νοσοκομείο μας (215 περίπου ασθενείς), δεκαπέντε από αυτούς (5%) είχαν ασυνήθη εντόπιση (σε επτά διαφορετικά όργανα). Ενας ασθενής εμφάνισε υδατίδα κύστη σε κρυψορχικό όρχι και είχε εικόνα περιτονίτιδας και κρυψορχίας στο βουβωνικό κανάλι άμφω. Αλλοι δύο ασθενείς εμφανίστηκαν με συμπτώματα οξείας κοιλίας και άλγος αριστερής οσφυϊκής χώρας εξαιτίας ευμεγέθους εχινοκοκκικής μάζας η οποία καταλάμβανε τον αριστερό νεφρό. Μία ασθενής προσήλθε με συνεχές κοιλιακό άλγος και κνησμό εξαιτίας μεγάλης μάζας που καταλάμβανε το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Εφτά ασθενείς προσήλθαν στο νοσοκομείο μας με κοιλιακό άλγος λόγω μεγάλης μάζας που περιελάμβανε το σπλήνα. Δύο ασθενείς, παραπονέθηκαν για χρόνιο κοιλιακό άλγος εξαιτίας εχινοκόκκου κύστεως στην πύελο. Δύο ακόμη ασθενείς εμφάνισαν διάχυτη κοιλιακή εχινοκοκκίαση. Τέλος, ένας ασθενής χειρουργήθηκε λόγω εχινοκοκκίασης εγκεφάλου. Αναφέρονται επτά χαρακτηριστικές περιπτώσεις που αντιμετωπίστηκαν στο νοσοκομείο μας. Ανθελμινθική θεραπεία χορηγήθηκε προ και μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς.

Συμπεραίνουμε ότι ο ecchinococcus granulosus μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο του ανθρώπινου σώματος κι αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στις ενδημικές περιοχές. Ανθελμινθική αγωγή πρέπει πάντα να προηγείται και να ακολουθεί τη χειρουργική επέμβαση.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εχινοκοκκική νόσος είναι λοίμωξη που προκαλείται από τις προνύμφες του Εχινόκοκκου (Ecchinococcus Granulosus και Multilocularis) και αποτελεί σοβαρό πρόβλημα ιδιαίτερα στις ενδημικές περιοχές, όπως στη Μέση Ανατολή, Ινδία, Μεσόγειο, Νότιο Αμερική, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία[11]. Το ήπαρ αποτελεί τη συχνότερη εντόπιση της νόσου (70-85%), καθώς η διασπορά σε αυτό γίνεται από το δωδεκαδάκτυλο με είσοδο των ωών στην πυλαία κυκλοφορία[3]. Ο δεξιός λοβός προσβάλλεται συχνότερα. Μερικές φορές ωά μετακινούνται από το ήπαρ και δημιουργούν πνευμονικές (20-25%) και άλλες πιο σπάνιες εστίες εχινοκοκκίασης[11]. Τα δύο αυτά όργανα μπορεί να προσβληθούν ταυτόχρονα σε ποσοστό 5-13% των περιπτώσεων[6, 11]. Η εκδήλωση της εχινοκοκκικής νόσου σε άλλα όργανα είναι είναι εξαιρετικά σπάνια αντιπροσωπεύοντας λιγότερο από 1-4% των περιπτώσεων[4]. Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική θεωρούνταν η μόνη θεραπευτική προσέγγιση για τη νόσο, αναφέρεται πλέον και αντιμετώπιση με ανθελμινθικά φάρμακα σε συνδυασμό με την χειρουργική θεραπεία, ενώ τελευταία αναφέρονται βιβλιογραφικά περιπτώσεις όπου η νόσος αντιμετωπίστηκε μόνον συντηρητικά με πολύ καλά αποτελέσματα[1, 11].

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να τονίσει ότι θα πρέπει πάντα να μπαίνει υποψία εχινοκοκκίασης σε κάθε κυστικό σχηματισμό που εμφανίζεται σε οποιοδήποτε όργανο, ιδιαίτερα στις ενδημικές περιοχές.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ 1ου ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΟΡΧΙ

Αγόρι ηλικίας 6 ετών μεταφέρθηκε στο Ουρολογικό Τμήμα με περιτονίτιδα και αμφοτερόπλευρη κρυψορχία στο βουβωνικό κανάλι[8]. Εγινε λαπαροτομία που αποκάλυψε μια μεγάλη ενδοπεριτοναϊκή κύστη. Η ιστολογική εξέταση έδειξε εχινοκοκκίαση. Τη δεύτερη μετεγχειρητική μέρα, ο ασθενής εμφάνισε οξύ άλγος στον δεξιό κρυψορχικό όρχι (και οι δύο όρχεις ήταν ψηλαφητοί προεγχειρητικά), που υποδυόταν συστροφή. Αφαιρέθηκε κυστική μάζα, η οποία βρισκόταν σε συνέχεια με το σπερματικό τόνο και η ιστολογική εξέταση έδειξε υδατίδα κύστη του ινώδους χιτώνα. Ακολούθησε ορχεοπηξία και του ετερόπλευρου όρχι και δόθηκε αλμπενδαζόλη για ένα μήνα, καθώς είχε αναφερθεί ότι ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη υποτροπής[9]. Η μετεγχειρητική αξονική τομογραφία κοιλίας δεν έδειξε υποτροπή της νόσου.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ 2ου ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Ανδρας 77 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με συμπτώματα κοιλιακού άλγους. Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο και την αξονική τομογραφία κοιλίας αναδείχθηκε ευμεγέθης μάζα στην αριστερή νεφρική χώρα, που περιελάμβανε τον νεφρό (εικόνα 1). Οι υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αρνητικές. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε χειρουργικά(υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή) και χορηγήθηκε συμπληρωματική θεραπεία με αλμπενταζόλη για ένα μήνα μετεγχειρητικά. Πέντε χρόνια μετά την επέμβαση δεν παρατηρήθηκε υποτροπή της νόσου (συνολικά 2 περιστατικά με εχινοκοκκίαση αριστερού νεφρού χειρουργήθηκαν).

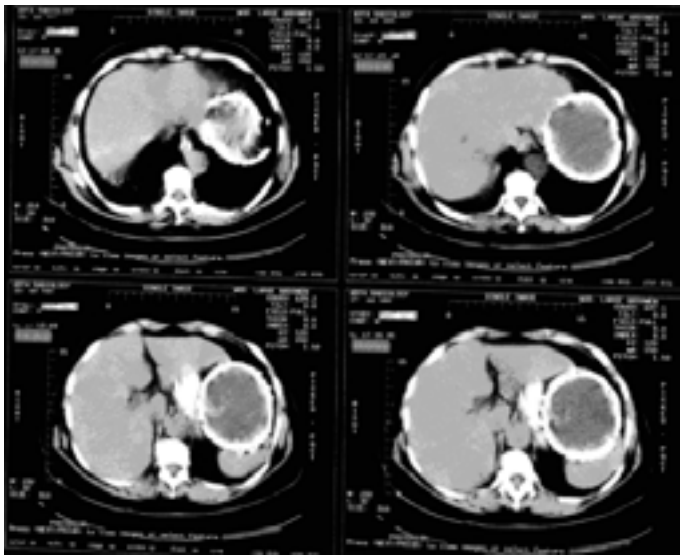
*Εικόνα 1*

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ 3ου ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΥΠΟΧΟΝΔΡΙΟΥ

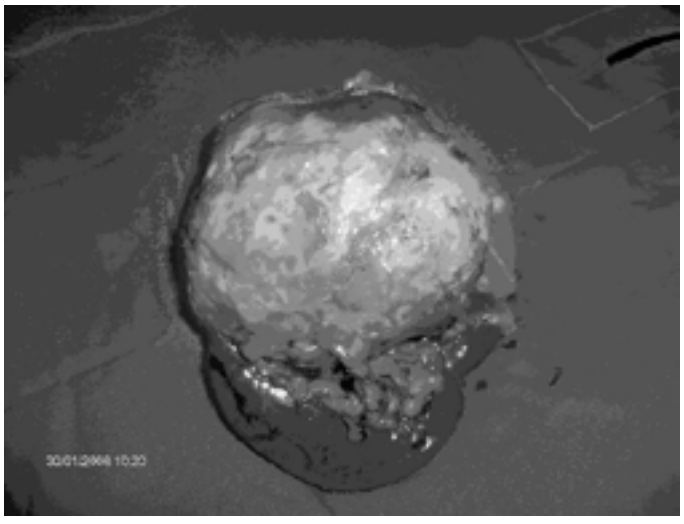
Γυναίκα 28 ετών προσήλθε με σύντομο ιστορικό κοιλιακού πόνου και κακουχίας. Από την κλινική εξέταση αποκαλύφθηκε ευμεγέθης μάζα στο δεξιό υποχόνδριο. Στην αξονική τομογραφία κοιλίας φάνηκε κυστικός σχηματισμός 10 εκατοστών, ο οποίος εκτείνονταν από το δεξιό πλευρικό τόξο μέχρι το δεξιό λαγόνιο βόθρο, περιλαμβάνοντας τους μύες του δεξιού κοιλιακού τοιχώματος. Τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν 9700/cc και τα ηωσινόφιλα 4.7%. Κατά τη λαπαροτομία ανευρέθη πολυκυστικός σχηματισμός στο δεξιό κοιλιακό τοίχωμα. Η παθολογοανατομική εξέταση επιβεβαίωσε την αρχική διάγνωση της εχινοκόκκου κύστεως. Εγινε πλήρης εκτομή της κύστεως μετά από πλύσεις με υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5%.Χρησιμοποιήθηκε πλέγμα διαστάσεων 10 επί 20 εκ για την αποκατάσταση του κοιλιακού τοιχώματος. Η ασθενής παρέμεινε για μία εβδομάδα στο νοσοκομείο και τέθηκε υπό ανθελμινθική αγωγή για 3 μήνες. Καμία υποτροπή της νόσου δεν παρατηρήθηκε επτά χρόνια μετά.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ 4ου ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΣΠΛΗΝΑ

Γυναίκα 67 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο με κοιλιακό άλγος ,δυσφορία και ψηλαφητή μάζα στο αριστερό υποχόνδριο. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε σπληνομεγαλία. Στην αξονική τομογραφία κοιλίας φάνηκε πολλή μεγάλη μάζα η οποία διηθούσε το σπλήνα και καταλάμβανε μεγάλο μέρος της περιτοναϊκής κοιλότητας, ενώ το ήπαρ ήταν φυσιολογικό (εικόνα 2). Η ασθενής υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή και αποδείχθηκε από την ιστολογική εξέταση ότι πρόκειται για υδατίδα κύστη (εικόνα 3). Χορηγήθηκε μεμπενδαζόλη σε δόση 30mgr ημερησίως, χωρισμένη σε δύο δόσεις, για τρεις μήνες μετεγχειρητικά. Τρία χρόνια μετά δεν παρατηρήθηκε υποτροπή της νόσου. (Συνολικά χειρουργήθηκαν 7 περιστατικά με εχινοκοκκίαση σπληνός).



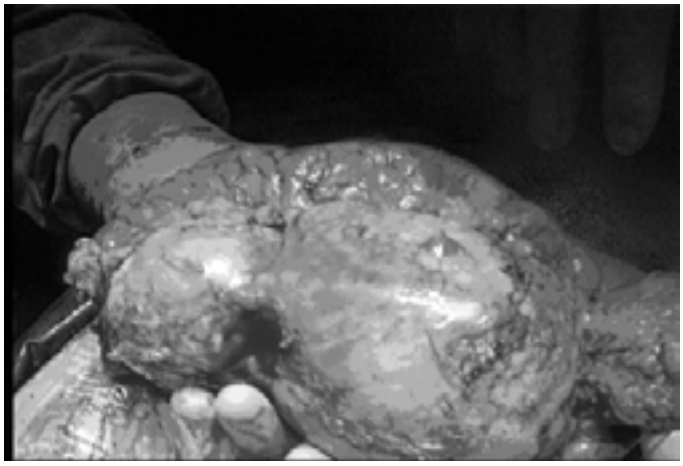
*Εικόνα 2*



*Εικόνα 3*

## ΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ 5ου ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΟΛΟΥ

Γυναίκα 23 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο με ιστορικό κοιλιακού άλγους και εμέτους. Τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν 6500/cc (ηωσινόφιλα 3.5%). Από τον υπέρηχο και την αξονική τομογραφία κοιλίας αναδείχθηκε μεγάλος πολυκυστικός σχηματισμός στην πύελο. Κατά τη λαπαροτομία ανευρέθη μεγάλος κυστικός σχηματισμός με πολλαπλά διαφραγμάτια, ο οποίος ερχόταν σε επαφή με το μεσεντέριο και διηθούσε το εγκάρσιο κόλο, τη χοληδόχο κύστη και το επίπλουν και εκτείνονταν στην πύελο (εικόνα 4-5). Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε τη διάγνωση της υδατίδας κύστης. Εγινε αφαίρεση της μάζας, χολοκυστεκτομή και εκτομή του επιπλόου και αφαίρεση του μεσεντερίου και πλαγιοπλάγια αναστόμωση του κόλου. Χορηγήθηκε αλμπενδαζόλη μετεγχειρητικά και για 8 εβδομάδες και καμία υποτροπή της νόσου δεν παρατηρήθηκε στην πενταετία. (Συνολικά 2 περιπτώσεις με ενδοκοιλιακή εχινοκοκκίαση χειρουργήθηκαν).

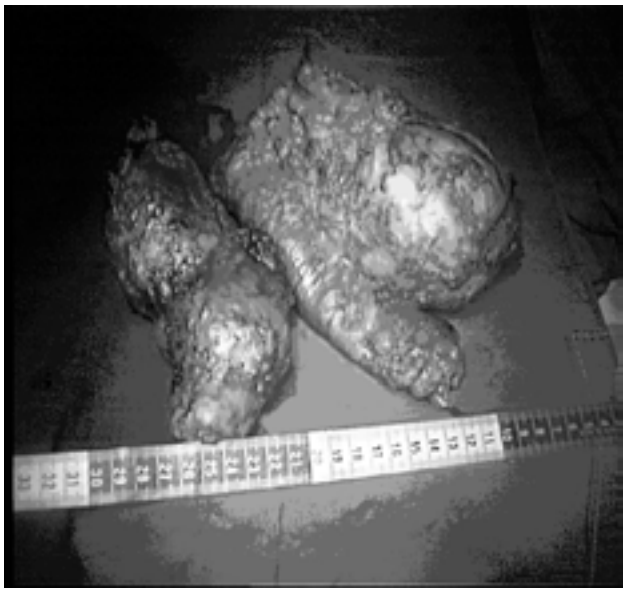


*Εικόνα 4*

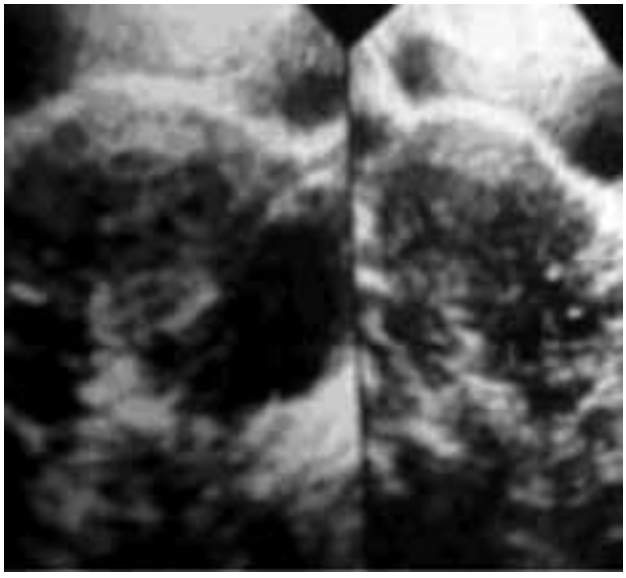
## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ 6ου ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΕΡΠΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ

Ανδρας 53 ετών, εισήχθη στην κλινική μας με καταβολή, απώλεια βάρους, διάρροια και συνεχιζόμενο κοιλιακό πόνο. Από τον U/s κοιλίας αναδείχθηκαν διάσπαρτες μάζες εχινοκόκκων κύστεων στην περιτοναϊκή κοιλότητα (ηωσινόφιλα 7%, αντίδραση Casoni+++). Χορηγήθηκε αλμπενταζόλη30mgr/Kgr/ημέρα χωρισμένη σε δύο δόσεις για έξι μήνες.

Ο ακτινολογικός έλεγχος της κοιλίας (απλές ακτινογραφίες και αξονική τομογραφία) και ο επαναλαμβανόμενος υπερηχογραφικός έλεγχος έδειξαν ελάττωση της διαμέτρου των κύστεων (εικόνα 6), ενώ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ηωσινοφιλίας (κάτω από 2%). Επτά χρόνια μετά ο ασθενής παραμένει σε σταθερή κατάσταση χωρίς συμπτώματα από την κοιλιά.



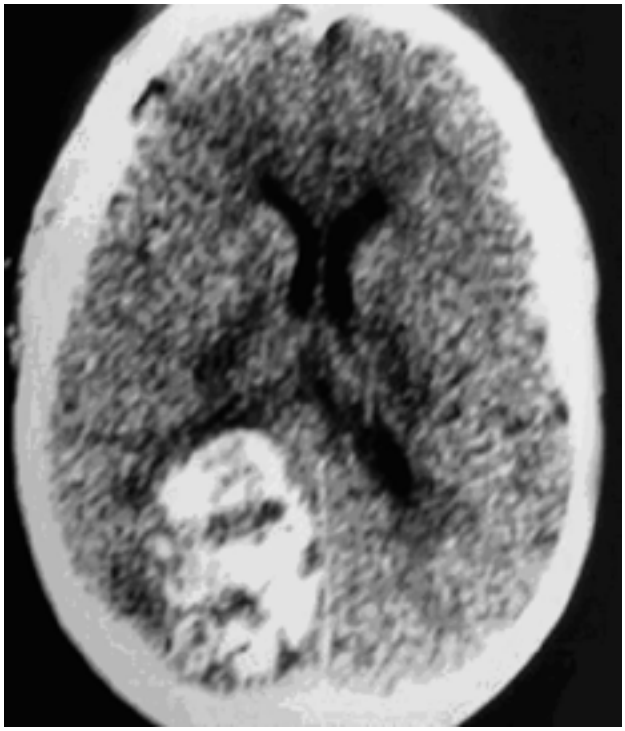
*Εικόνα 5*



*Εικόνα 6*

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ 7ου ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Ανδρας 35 ετών, προερχόμενος από τη Νότια Αλβανία, εισήχθη στο νοσοκομείο μας με συχνές κεφαλαλγίες, οι οποίες ήταν ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή και διαταραχές όρασης. Κατά τη νευρολογική εξέταση παρατηρήθηκε οίδημα της οπτικής θηλής άμφω. Στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου αναδείχθηκε μάζα ινιακά αριστερά( εικόνα 7), η οποία αφαιρέθηκε χειρουργικά. Η παθολογοανατομική εξέταση επιβεβαίωσε την αρχική διάγνωση της εχινοκόκκου κύστης. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με ανθελμινθικά φάρμακα για 3 μήνες και καμία υποτροπή της νόσου δεν παρατηρήθηκε 15 χρόνια μετά.



*Εικόνα 7*

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εχινοκοκκική νόσος που προκαλείται από τον Ecchinococcus granulosus είναι ενδημική σε πολλά μέρη του κόσμου, γύρω από τη Μεσόγειο, Μέση Ανατολή, Νότιο Αμερική, Αυστραλία και Νότιο Αφρική[1,4,12]. Ο άνθρωπος προσβάλλεται είτε με άμεση επαφή με σκύλους είτε με την πέψη τροφών μολυσμένων από κόπρανα σκύλων[4]. Παρά το γεγονός ότι η εχινοκοκκίαση εντοπίζεται συνή-

θως στο ήπαρ και τους πνεύμονες, η εμπειρία μας έδειξε ότι μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο[10,12]. Σπλήνας, όρχεις, πύελος, νεφρός, ουρητήρας, μεσεντέριο και παχύ έντερο είναι κάποια από τα όργανα που προσβάλλονται από τον εχινόκοκκο. Η κλινική εικόνα της εχινοκοκκίασης ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπισή της και την πρόσβαση του προσβεβλημένου οργάνου κατά την κλινική εξέταση. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα συμπτώματα, η ηωσινοφιλία και η πιθανότητα διάγνωσης προεγχειρητικά στους 7 ασθενείς μας.

στις ανατομικές σχέσεις της κύστης[8,9]. Ορολογικές δοκιμασίες όπως η ELISA, η ανοσοηλεκτροφόρηση και η αντίδραση συγκόλλησης latex βοηθούν τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση και πρόληψη υποτροπής της νόσου. Η θεραπεία της νόσου είναι κυρίως χειρουργική. Ωστόσο, η χορήγηση προεγχειρητικά αλμπενταζόλης για μία εβδομάδα σε συνδυασμό με χορήγηση για ένα έως τρεις μήνες μετεγχειρητικά ενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου οι πρωτοσκώληκες είναι ζωντανοί κατά την επέμβαση[9,12]. Η προεγχειρητική χορήγηση αλμπενταζόλης για ένα μήνα καταστρέφει τους περισσότερους, αν όχι όλους τους πρωτοσκώληκες μέσα στην υδατίδα κύστη[9]. Η προ- και μετεγχειρητική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται, καθώς αποστειρώνει την υδατίδα κύστη, μειώνει την πιθανότητα αναφυλαξίας, μειώνει την πίεση εντός του κυστικού τοιχώματος και τελικά μειώνει το ποσοστό υποτροπής[12]. Διεγχειρητικά η χρήση υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 5% ,πριν την είσοδο στις κοιλότητες συμβάλλει στην καταστροφή των θυγατρικών κύστεων και εμποδίζουν περαιτέρω επέκταση της αναφυλακτικής αντίδρασης[10,13]. Η θνητότητα άμεσα οφειλόμενη στη νόσο είναι πολύ χαμηλή (0.3-0.6%) αλλά η νοσηρότητα είναι σημαντική. Η υποτροπή της νόσου είναι συχνή (περίπου 10%),ενώ στη δική μας μελέτη μόνο ένας ασθενής εμφάνισε υποτροπή(λιγότερο από 1%) από τους 140 οι οποίοι χειρουργήθηκαν για ηπατική

**Πίνακας 1**

| Ασθενής - Ηλικία | Συμπτωματολογία - Διάγνωση | Ηωσινοφιλία (%) | Διάγνωση προεγχειρητικά |
|---|---|---|---|
| 1ο- 6 ετών | Κρυψορχία άμφω- περιτονίτης λόγω εχινόκοκκου όρχεως | 3,1% | ΟΧΙ |
| 2ο-77 ετών (2 ασθενείς ) | Εχινόκοκκος νεφρού - κοιλιακό άλγος | 3,5% | ΟΧΙ |
| 3ο -28 ετών | Κοιλιακό άλγος - Πυρετός - Εχινόκοκκος κοιλιακού τοιχώματος | 4,7% | ΝΑΙ (CT Κοιλίας) |
| 4ο-67 ετών (7 ασθενείς ) | Σπληνομεγαλία | 7,3% | ΝΑΙ (CT Κοιλίας) |
| 5ο-23 ετών (2 ασθενείς ) | Απώλεια βάρους - έμετοι - διάρροια λόγω εχινόκοκκου περιτοναϊκής κοιλότητας | 3,5% | ΝΑΙ (CT Κοιλίας) |
| 6ο-53 ετών | Κοιλιακό άλγος - Πυρετός - Εχινόκοκκος κοιλιακού τοιχώματος | 7% - Cassoni +++ | ΝΑΙ (CT Κοιλίας) |
| 7ο-35 ετών | Εντονοι πονοκέφαλοι - διαταραχές όρασης λόγω εχινόκοκκου στον εγκέφαλο | 2,8% | ΟΧΙ |

Η εχινοκοκκίαση μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως αναφυλακτικό σοκ, εξαιτίας ρήξης της κύστεως[3,5]. Ρήξη μπορεί να συμβεί τυχαία και ιατρογενώς[2,7,8]. Η μόνη θεραπεία θεωρούνταν η χειρουργική κι η αναγκαιότητα για ριζική επέμβαση επιβάλλεται από το γεγονός ότι η εχινοκοκκική κύστη μπορεί να δημιουργήσει εξωγενείς θυγατρικές κύστεις στην κάψα. Αυτές μπορεί να παραμείνουν in situ μετά από ενδοκυστεκτομή προκαλώντας υποτροπή της νόσου. Η κυστοπερικυστεκτομή με εξαίρεση της κύστης και των περιβαλλόντων στρωμάτων ινώδους μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής[9,10]. Η διάγνωση της νόσου προεγχειρητικά μπορεί να τεθεί υπερηχογραφικά και να επιβεβαιωθεί με αξονική τομογραφία[1, 2, 6]. Σε δύσκολες περιπτώσεις η MRI έχει σημαντική διαγνωστική αξία όσον αφορά στην έκταση της νόσου και

εχινοκοκκίαση[12].

Συμπεραίνουμε ότι ο Ecchinococcus Granulosus μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο του σώματος και σημαντική υποψία πρέπει να τίθεται για τη νόσο σε κάθε κυστικό μόρφωμα σε οποιοδήποτε όργανο ιδιαίτερα σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος. Η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει πάντα να προηγείται και να ακολουθεί τη χειρουργική επέμβαση.

## SUMMARY

**(Title in english) .....**

**S. G. Koulas, I. Mpezios, D. Tsironis, E. Roustanis, S. Bikos, S. Papadatos, E.K. Tsimogiannis.**

.Summary summary summary .....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Agarval MB, Kamdar MS, Tilve GH, Bapat RD, Vakil NB, Desai NB. Splenic and orbital hydatid cysts and treatment with mebendazole ( a case report). JPGM, 1982, vol 28: Issue 2, 115-7
2. Brig Maqbool and Major Syed Faraz Anwar. Hepatic hydatid cyst presenting as anaphylaxis. JCPSP 2007, Vol 17 (4): 224-225
3. B. Gulalp, Z. Koseoglu, N. Toprek, et al. Rupture hydatid cyst following minimal trauma and few signs of presentation. The Netherlands journal of Medicine. March 2007, vol65 No 3.
4. Gulten Kiyar, Recep Actimur, Ahmet Kusdemir. Primary Hydatid Disease of the Soft Tissue. The internet journal of surgery 2006, vol 8, No 2.
5. Gollackner B, Langle F, Auer H, et al. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrence. World J Surg 2000; 24: 717-721
6. Guntz M, Coppo B, Lorimier G, Cronier P. Hydatid cyst of the liver appearing late (10-22 years) after surgical treatment of pulmonary hydatidosis.
7. Kir A, Baran E. Simoultaneous operation for hydatid cyst of right lung and liver. Thorac Cardiovasc Surgeon 1995; 43: 62-4
8. Kurt N, Oncel M, Gulmez S, et al. Spontaneous and traumatic intraperitoneal perforations of hepatic hydatid cyst: a case series. J Gastrointest Surg 2003: 7: 635-41
9. Mooraki A, Rahbar MH, Bastabi B. Spontaneous systemic anaphylaxis as an unusual presentation of hydatid cyst: report of two cases Am J Trop Med Hyg 1996: 55: 302-3
10. Stavropoulos N.E., Stylianidou,A, Hastazeris K, Betzios J, Tsimoyiannis E.C. Hydatid cyst in an undescended testis. Br J Urol (1995), 75, 418-419
11. S.A.Abu-Eshy. Some rare presentations of hydatid cyst (Ecchinococcus granulosus). Case report. J.R.Coll. Surg. Edinb., 43 October 1998,347-352
12. S.G.Koulas, A. Sakellariou, J. Betzios, K. Nikas, N. Zikos, E.C.Tsimoyiannis et al. A 15-year Experience (1998-2003) in the Management of Liver Hydatidosis in Northwestern Greece. Int Surg 2006; 91: 112-116
13. Tsimoyiannis EC, Siakas P, Gossios KJ et al. Perioperative benzimidazole therapy in human hydatid liver disease. Int Surg 1995; 80: 131-133

Ιστορικό σημείωμα

# Ο θεός της Ιατρικής, ο ναός του και η συμβολική του τριάδα, αλήθεια, σωφροσύνη, ευφυία ως έμβλημα του ιατρικού λειτουργήματος

**Τάλεμπ Ισσα**

Γιατρός

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Ο θεός της ιατρικής, ο ναός του και η συμβολική του τριάδα, αλήθεια, σωφροσύνη, ευφυία ως έμβλημα του ιατρικού λειτουργήματος.

Οι πανάρχαιοι οφιολατρικοί συμβολισμοί είναι στενά συνδεδεμένοι με θρησκευτικά, μυθολογικά, θεραπευτικά ή μαγικά πρόσωπα και πράγματα. Ολες οι μυθολογίες και οι λαϊκές παραδόσεις μνημονεύουν θεότητες, ήρωες ή τέρατα σε μορφές φιδιών.

Σύμφωνα με την ελληνική παράδοση ο Ασκληπιός ως ιατρική θεότητα, ήταν τέκνο του Απόλλωνα και της Κορωνίδας. Θεωρόταν ως ο κύριος θεός της ίασης και είχε μεγάλη οικογένεια που η πλειοψηφία της ασχολούνταν με ιατρικές πρακτικές.

Η λατρεία του Ασκληπιού πιθανόν πρωτοεμφανίστηκε στη Θεσσαλία τον 8ο αιώνα π. Χ. περίπου. Υπήρχαν πανω από 300 ασκληπεία σε όλο τον αρχαίο ελληνικό κόσμο.

Από τότε που ο Ασκληπιός θεοποιήθηκε η ράβδος και ο ιερός όφις του συμβολίζουν το ιατρικό επάγγελμα ακόμη και σήμερα.

Η ράβδος συμβολίζει την εξουσία και το στήριγμα που χρειάζεται ο νέος Ασκληπιάδης-ιατρός κατά την διάρκεια της διά βίου άσκησης του επαγγέλματός του.

Το φίδι που υπήρξε αρχαίο σύμβολο της μακροζωίας, της ίασης και της ανανέωσης που οι τρεις ημίκυκλοί του γύρω από την ράβδο συμβολίζουν τις τρεις παμμέγιστες έννοιες, την αλήθεια την σωφροσύνη και την ευφυία.

Οι πανάρχαιοι οφιολατρικοί συμβολισμοί είναι στενά συνδεδεμένοι με θρησκευτικά, μυθολογικά, θεραπευτικά, ή μαγικά πρόσωπα και πράγματα. Η οφιολατρεία με τα σύμβολα της απλώνεται σχεδόν από την προϊστορία, περνά διαδοχικά πότε από τον χθόνιο όφη (δαιμονική θεότητα του κάτω κόσμου) ή από τον αρχέγονο όφη της Βίβλου και πότε από τον ιερό όφη το πασίγνωστο σύμβολο του Ασκληπιού.

Η συσχέτιση των φιδιών με θρησκευτικές ή μαγικές διεργασίες είναι γνωστή από τους χρόνους της προϊστορίας. Ολες οι μυθολογίες και οι λαϊκές παραδόσεις μνημονεύουν θεότητες, ήρωες ή τέρατα σε μορφές φιδιών.

Η παράδοση και τα αρχαιολογικά ευρήματα μας πληροφορούν ότι η Μεσοποταμία διεκδικεί την πατρότητα του ιερού όφη και η Αίγυπτος έρχεται δεύτερη. Η ρίζα του μύθου μάλλον βρίσκεται στις μεταμορφώσεις των διαφόρων θεοτήτων που συμβολίζουν τη μετά θάνατο ενσωμάτωση με τους θεούς του κάτω κόσμου.

Ο μύθος μας λέει ότι ο Ασκληπιός είχε θρέψει ο ίδιος το ιερό φίδι του στο Πήλιο και το έπαιρνε μαζί του όπου πήγαινε και έτσι απλώθηκε παντού η φήμη του ιερού όφη στα Ασκληπιεία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο συσχετισμός των φιδιών με πρωτόγονες ιατρικές είτε σαν δαιμονικές θεότητες είτε στη συμμετοχή και την ταύτισή τους σε θεραπευτικές πνευματικές και μυστηριακές τελετές.

Ενδιαφέρουσα επίσης είναι και η εικαστική πλευρά με την χρησιμοποίηση των φιδιών σαν έμβλημα ή σύνολο προσώπων και πραγμάτων. Σε κάθε μορφή εικαστικής τέχνης προέχουν τρεις θεμελιακές έννοιες, η φρόνηση, η πρόνοια, και η σοφία, νοηματικά ενσωματωμένες στην λειτουργική υπόσταση του ιατρού με το φίδι του1.

Ο Ασκληπιός υπήρξε άριστος ιατρός από την Θεσσαλία. Γεννήθηκε στην Τρίκκη (Τρίκαλα ), πιθανόν 52 χρόνια πριν την άλωση της Τροίας ( 1236 π.Χ. περίπου) σε μία περίοδο που οι έννοιες της θρησκείας, της μαγείας, και της ιατρικής ήταν εντελώς ταυτόσημες και λόγω των εξαιρετικών ικανοτήτων του θεοποιήθηκε μερικούς αιώνες αργότερα.

Λέγεται ότι έμαθε την τέχνη του θεραπευτή από τους Αιγυπτίους και ήταν μαθητής του Anou για εφτά ολόκληρα χρόνια. Ο Anou ήταν πιστός και οπαδός του Leonardo da Vinci της αιγυπτιακής αρχαιότητας ιατρού και αρχιτέκτονα των Πυραμίδων Imhotep ( 3150 χρόνια π.Χ.) ο οποίος θεοποιήθηκε 23 αιώνες αργότερα. Παρόμοια θεοποιήθηκε και ο Ασκληπιός των προϊστορικών ελληνικών χρόνων.

Η παράδοση όμως μας λέει ότι ο Ασκληπιός ως ιατρική θεότητα ήταν τέκνο του Απόλλωνα και της Κορωνίδας κόρης του Βασιλέα Φλεγύα. Ενώ ήταν έγκυος από κλεψιγαμία με τον Απόλλωνα στον Ασκληπιό ερωτεύθηκε κάποιο Θεσσαλό ηγεμόνα πράγμα που επέσυρε τη μήνη του Απόλλωνα και την καταδικάζει στον διά πυράς θάνατο. Ο Ερμής ανοίγει την κοιλιά της και βγάζει ζωντανό τον Ασκληπιό ( the 1st cesaean section or more properly called Apollonian delivery). Ο Απόλλωνας τον παραδίδει στον Χείρωνα Κένταυρο στο Πήλιο που του έμαθε ιατρική τόσο καλά ώστε ανάστηνε νεκρούς. Κάποτε στον Δία παραπονέθηκε ο αδελφός του και θεός του Αδη Πλούτων ότι με την ιατρική του Ασκληπιού αντιλήφθηκε μείωση του μεταναστευτικού ρεύματος προς τα υποχθόνια του Βασίλεια. Ταράχτηκε ο Δίας διότι πρώτον ένας υποδεέστερος αποτολμούσε θαυμαστές πράξεις που μονάχα αυτός είχε δικαίωμα και ήταν σε θέση να κάνει. Και δεύτερον μην γίνουν οι άνθρωποι αθάνατοι λόγω της ιατρικής του Ασκληπιού. Αγανακτισμένος λοιπόν ο Δίας τον κατακεραύνωσε ως εκπρόσωπο της ιατρικής τέχνης που τάραξε τους φυσικούς νόμους ώστε να αφαιρεθεί το δικαίωμα της αθανασίας από τους ανθρώπους και τον τοποθέτησε μεταξύ των αστερισμών με το όνομα Οφιούχος ή κατά άλλους με τους θεούς στον Ολυμπο. (υπάρχουν και άλλες παραλλαγές του μύθου)2,3,4,5.

Ο Ομηρος θεωρεί τον Ασκληπιό άριστο, διάσημο, θνητό ιατρό και δεν του αναγνωρίζει καμία θεϊκή ιδιότητα. που οι δύο γιοί του Μαχάων και Ποδαλείριος ήταν στρατιωτικοί ιατροί στην Τροία. Ο Ησίοδος δεν τον αναφέρει καθόλου σαν θεό αλλά άνθρωπο από θεϊκή καταγωγή. Ο Σοφοκλής ως τον πραύνοντα τις νόσους άνθρωπο. Ο Σωκράτης ως μεγάλο ιατρό και διδάσκαλο ιατρικής. Ο Πλάτων λέει ότι ο Ασκληπιός συνέστησε επιστημονική την ιατρική τέχνη και από τον θεό αυτό κυβερνάται ολόκληρη η τέχνη αυτή. Στη ύστερη αρχαιότητα ανακηρύχθηκε σωτήρας της οικουμένης διότι όπως πίστευαν ήταν θεός που είχε την δύναμη να παρατείνει την ζωή των ανθρώπων και να προσφέρει τις ύψιστες υπηρεσίες του προς τους πάσχοντες.

Η λατρεία του άρχισε μάλλον τον 8ο αιώνα π.Χ. από την Θεσσαλία και διαδόθηκε από τους Δωριείς στη υπόλοιπη Ελλάδα. Το Ασκληπιείο ήταν το ιερό που λατρευόταν ο Ασκληπιός και η κληρονομηθείσα από τον Απόλλωνα ιατρική τέχνη. Υπήρχαν περίπου 300 Ασκληπιεία, από τα οποία τα σημαντικότερα ήταν της Τρίκκης, της Επιδαύρου, και της Κώ όπου άκμασε η ιατρική σχολή των Ασκληπιαδών. Στην Αθήνα η λατρεία του εγκαταστάθηκε μόλις το 429 π.Χ και ιδρύθηκε το 1ο Ασκληπιείο. Και στην Ρώμη το 294 π.Χ. μέσω μίας αντιπροσωπείας της που είχε σταλεί πιο πριν στην Επίδαυρο για να φέρει ένα ιερό όφη και κτίστηκε ένα ιερό του Ασκληπιού στο νησί Τίβερη για να απαλλαχθεί η πόλη από την πανώλη.

Η ανέγερση των ναών γινόταν σε υγιεινά τοπία, με πηγές καθαρού νερού όπου οι ασθενείς έπρεπε να κάνουν

κρύα και ζεστά λουτρά, δίαιτα, ελαφρές ασκήσεις, μαλάξεις, προσευχές και χρήση μερικών φαρμάκων. Η θεραπεία στηριζόταν στη μεγάλη πίστη των ασθενών στην απεριόριστη θεραπευτική δύναμη του Ασκληπιού και με την υποβολή επιτυγχανόνταν άριστα αποτελέσματα.

**ΤΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΝ ΑΠΟ:**

1) Τον πρώτο ιερέα που διεύθυνε τον ιερό ναό, εξέταζε ο ίδιος τους ασθενείς και καθόριζε την θεραπεία.

2) Τους ιερομνήμονες που ήταν νοσοκόμοι, υδροθεραπευτές, και μαλάκτες.

3) Τους ιερείς της τάξης των Νεοκόρων που έσβηναν τους λύχνους την νύχτα και έδιναν την εντολή στους ασθενείς να κοιμηθούν και να παραμείνουν ήσυχοι ακόμη και αν ακούσουν θόρυβο στο ναό. Και

4) Τα ιερά ζώα μεταξύ των οποίων οι ιεροί όφεις του Ασκληπιού.

Μόνο οι πρεσβύτεροι του προσωπικού γνώριζαν τα μυστικά της ιατρικής τέχνης, διατηρώντας αυστηρότατα το απόρρητον των εαυτών γνώσεων που κληρονομικά πήραν από τους πατέρες τους. Στο Ασκληπιείο αφού ο άρρωστος περνά από μία διαδικασία κάθαρσης σώματος και ψυχής στα χέρια του ιερέα για μέρες, λουτρά, αποχή από κρασί και δίαιτα περνά στο Αβατο μία ή και παραπάνω νύχτες περιμένοντας το θεραπευτικό όνειρο που ήταν το ουσιώδες στοιχείο σε κάθε θεραπευτική αγωγή. Εν συνεχεία και αφού ο ιερέας τον εξέταζε με προσοχή και σοβαρότητα, έβαζε την διάγνωση και καθόριζε την θεραπευτική αγωγή.

Η επίγνωση της ανικανότητας του πρωτόγονου ανθρώπου μπροστά στα στοιχεία της φύσης (αρρώστια, θάνατο κτλ) δημιούργησε την ανάγκη της ικεσίας και της επίκλησης για να απαλλαγεί από τα δεινοπαθήματα. Οι λαοί θεωρούσαν την αρρώστια σαν επενέργεια υπερφυσικών δυνάμεων και πίστευαν ότι μόνο οι προικισμένοι με υπερφυσικές ή θεϊκές δυνάμεις μπορούσαν να θεραπεύουν αρρώστους. Γι'αυτό η επικράτηση της θρησκείας σε κάθε χώρα συμπίπτει με την εμφάνιση του πρώτου επώνυμου θρυλικού ιατρού, Marduk της Μεσοποταμίας, Imhotep της Αιγύπτου, και του δικού μας Ασκληπιού[6, 7, 8, 9, 10].

Από τότε που ο Ασκληπιός θεοποιήθηκε η ράβδος και ο ιερός όφις του συμβολίζουν το ιατρικό επάγγελμα ακόμη και σήμερα. Το ραβδί χονδρό προς τα κάτω και πιο λεπτό προς τα πάνω συμβολίζει την εξουσία και το στήριγμα που χρειάζεται ο νέος Ασκληπιάδης - ιατρός κατά την διάρκεια της δια βίου άσκησης του επαγγέλματος του. Το φίδι υπήρξε αρχαίο σύμβολο της επούλωσης, της ίασης, της μακροζωϊας και της ανανέωσης διότι περιοδικά αλλάζει το δέρμα του, αλλά και έμβλημα της σωφροσύνης, της αλήθειας και της ευφυίας, τις τρεις παμμέγιστες έννοιες που εκφράζουν οι τρεις ημίκυκλοι που σχηματίζει το φίδι του Ασκληπιού γύρω από το ραβδί του. Σήμερα σώζονται γύρω στα πενήντα αγάλματα του Ασκληπιού που τον δείχνουν με ένα φίδι (μουσεία Ρώμης, Βατικανού, Βερολίνου και αλλού)[11,12].

Σύμφωνα με τον Budge ο μονός όφις σαν έμβλημα και σύμβολο είναι αρχαιότερος από τον διπλό όφη του Ερμή Ενώ κατά την άποψη του Felix Martinez-Ibanez το έμβλημα του Ασκληπιού πρωτοεμφανίστηκε στους ομηρικούς χρόνους και πρόκειται για μορφολογική διαφοροποίηση του σκήπτρου του Ερμή.

Για αιώνες και για λόγους πολλούς το σύμβολο της ιατρικής έμεινε παραμερισμένο και έδινε την εντύπωση ότι είχε ξεχαστεί. Ομως το θυμήθηκαν την περίοδο του Ανθρωπισμού και ο αρχαίος μύθος άρχισε ξανά να δίνει το παρόν. Τα λανθασμένα υγειονομικά σύμβολα και παραλλαγές άρχισαν να πληθαίνουν από τον 15ο αιώνα. Τα παραδείγματα είναι πολλά όπως ο διπλός όφις του κομιστή του γερμανικού ανθρωπισμού στη Ευρώπη και φημισμένου ζωγράφου Johann Froben (1460- 1527), Το έμβλημα του γνωστού μας από την ανακάλυψη της κυκλοφορίας του αίματος, ιατρού William Harvey (1578-1657), Ο ανδριάντας του πατέρα της αμερικανικής γυναικολογίας του 19ου αιώνα James Marion Sims Και η σφραγίδα του Ιταλού απατεώνα-θεραπευτή του 18ου αιώνα Ιωσήφ Βάλσαμο.

Ως έμβλημα της ιατρικής ιδιότητας η Γαλλία υιοθέτησε τον ιερό όφη του Ασκληπιού το 1798. Στην Ελλάδα αφού πρώτα είχε εκπατριστεί και διεθνοποιηθεί, θεσπίστηκε μετά τα πρώτα απελευθερωτικά χρόνια το 1833. Στην Γερμανία το1868.

Ακολούθησε η Αγγλία1898 και έπειτα άλλες χώρες.

Αλλες παραλλαγές σήμερα βλέπουμε στο έμβλημα της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας με τα δύο φίδια που σφιχτοδένονται και ίσως συμβολίζουν τη σωματική και πνευματική ρώμη. Από την ένωση των φιδιών αναβλύζει μια δύναμη αναγεννητική, ισορροπιστική και οπωσδήποτε βιολογική. Στο έμβλημα της Επαγγελματικής Ενωσης Παθολόγων Ελλάδας, της Πανελλήνιας Οδοντιατρίκης Ομοσπονδίας, και της Επτανησιακής Οδοντιατρικής Εταιρίας. Στις πολύμορφες συσκευασίες των φαρμακευτικών προϊόντων που δείχνουν το ιερό φίδι να πίνει ίσως γάλα από την κούπα της Υγείας. Κάπως έτσι είναι σχεδιασμένο το έμβλημα των φαρμακοποιών. Παραπλήσιο τύπο συμβολικού σήματος χρησιμοποιεί ο ΠΙΣ στό περιοδικό του «ιατρικό βήμα». Το φίδι με την κούπα αποτελεί σύνθεση εννοιών πιο πολύ ταιριαστή στους φαρμακοποιούς παρά στους ιατρούς. Ομως είναι σοφές έννοιες που πάντοτε κατά την ποιητική γραφή πρόσφεραν στην προαιώνια μυστικιστική ιατρική το υπερδυναμικό βιολογικό ελιξήριο. Η ιατρική στην κοσμογονική της

πορεία συνδέθηκε στενά με το φαρμακευτικό κύπελο ώστε έφθασε να γίνει ο ακρογωνιαίος λίθος της φιλοσοφίας της θεραπευτικής.

Ολα αυτά τα καλλιτεχνικά φανερώματα διηγούνται από μόνα τους το ρομαντικό παραμύθι του μυστηριακού φαρμάκου της αθανασίας και της ελπίδας. Και εδώ που τα λέμε ό,τι απόμεινε στον άνθρωπο είναι η ελπίδα. Τη θωπεύει από τα χρόνια του Προμηθέα και στη διαχρονική συνέχεια από την εποχή του Χριστού. Κάποτε διερωτήθηκε ο Νίτσε. Δεν είναι άραγε έργο τέχνης η ελπίδα[13,14,15,16].

## SUMMARY

**T. Issa**

**The god of Medicine, his temple and his symbolic trinity, truth, wisdom, ingenuity as emblem of the medical profession**

The very old snake worship symbolism has been always connected to religious, mythical, Therapeutical, or magical persons and matters. All mythologies and popular traditions mention deities, heroes, and monsters in snake,s figure. The greek methical god of healing Asclepios was the son of Apollo and Coronis. He was considered the principal god of healing. Asclepios had a large family, most of whom had health and medical functions. His worship originated about the 8th century B.C.apparently in Thessaly. There were more than 300 of his temples Asclepieia in the whole incient greek world.

His snake around his stick until today still symbolize the medical profession. The stick as support to the doctor,s whole life work and the snake, an ancient symbol of longevity, curing and renewal with its three semicircles around the stick, as truth, wisdom,and ingenuity.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) Ναουμίδης Σπ. Και Χιώλος Αλ., Μορφές οφιολατρείας και οφιολατρικά σύμβολα, Αθήνα 1985, p 5, 21
2) Castiglioni Ar., Ιστορία της Ιατρικής, 1ος τόμος, Εκδοτικός οίκος Μινώταυρος, Αθήνα 196, pp 127-132.
3) James E. Baily, Asklepios: ancient hero of medical caring, Proceedings, 1st International Medical Olympiad, vol. 1, Kos Island,1996.
4) Usaybiah I. A. (1199-1270 AD ), Uyun al-Anba, Dar al-Koutoyb al-Elmiyah, Beirut, Libanon. 1st Edition, 1998, (arabic), pp 22-30.
5) Σημειώσεις Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, 1970, pp 29-36.
6) Γεωργίου Ι.Π., Ιστορία της Ιατρικής, Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα 1978, pp 84-89.
7) Λασκαράτος Ι., Ιστορία της Ιατρικής, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2003, pp 124-134.
8) Castiglioni Ar.op..cit., pp 124-133. Lyons A., Petrucelli, Medicine: An illustrated History, Abraclule Press, New York, 1987, p 165, p170.
9) Jacques Jouanna, Ιπποκράτης, Ινστιτιτουτο του βιβλίου- Α.Καρδαμίτσα, Αθήνα1998 pp5-13, 53 58.
10) Usaybia I. A. op. cit pp.15-23.
11) Hamarneh S.K., Background of History of Arabic Medicine and the Allied Health Science, Vol.1, Yarmouk University, Jordan, Μοναδική Εκδοση (Arabic),1986, pp 68-70.
12) Al- shati AS. Η Ιστορία της Ιατρικής, οι Αρχές και οι Πρωτοπόροι της, Πανεπιστήμιο Δαμασκού Συρίας, Αραβικά Εκδοση 1990, pp 63-68. Usaybiah I. A.op.cit. pp 15-18.
13) Ναουμίδης ΣΠ.καιΧιώλος Αλ., op.cit.pp17- 44.
14) The pook of popular, Grolier incorporate, New York, Copyright 1969, Vol.-1, pp123-38.
15) Λασκαράτος Ι. Γ. Ιστορία της Ιατρικής. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2004 pp560-65.
16) Λαζαρίδης Τάσος, Η Διαδρομή, Εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2009, pp59-73.
17) Πεντόγαλος Γεράσιμος, Εισαγωγή στην Ιστορία της Ιατρικής, Εκδόσεις Παρατηρητής, Θεσσαλονίκη pp155-76.