Ιατρικά Χρονικά

Βορειοδυτικής Ελλάδας

Περιοδικό της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

Ιούνιος 2011 - Τόμος 7 - Τεύχος 1

IATRIKA CHRONIKA NORTH-WESTERN GREECE

Journal of the Medical and Surgical Society of Corfu

June 2011 - Volume 7 - Number 1

ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Εκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

Διοικητικό Συμβούλιο
Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας
Περίοδος 2011-2014

Πρόεδρος: Μ. Μάνδυλα-Κουσουνή
Αντιπρόεδρος: Η. Τησαρχόντου
Γραμματέας: Γ. Ζαβιτσιάνος
Ταμίας: Ε. Δουίτσης
Εφορος: Χ. Κουρή-Μπάμπαλη

Επιτροπή σύνταξης

Πρόεδρος:
Μίλτος Βασιλείου, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας.

Μέλη:
Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή
Ηλίας Τησαρχόντου
Γιάννης Ζαβιτσιάνος
Ευάγγελος Δουίτσης
Χριστίνα Κουρή-Μπάμπαλη
Ευστάθιος Κουλουρίδης
Διονύσιος Κάντας
Νίκος Δελλαπόρτας
Κάρμελος Τσίλιας
Ελένη Κούστα
Γιάννης Αλαμάνος
Παρασκευή Χρίστου
Μιχάλης Τζιλιάνος
Αγαθή Σπιτιέρη
Βασιλική Φατούρου-Πούλου
Γεώργιος Πανουσάκης
Χρίστος Παυλίδης

Εκδότης:
Μαρία Μάνδυλα - Κουσουνή

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

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ: ΦΕΚ1926/Β/18.09.2007

ISSN:1108-4910

Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα
"ΤΥΠΟΕΚΔΟΤΙΚΗ"
Αλυκές Ποταμού – Κέρκυρα
Τηλ.26610 37755, Fax:26610 27273

ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Εκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

11 **Ο κατεσταλμένος (hypoactive) τύπος delirium στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας**
Βάϊος Περιτογιάννης, Δημήτρης Ρίζος.

16 **Επιδημιολογία του πρωτογενούς Συνδρόμου Sjögren (Ανασκόπηση)**
Γιάννης Αλαμάνος, Παρασκευή Βούλγαρη, Αλέξανδρος Δρόσος.

21 **Ο Ενημερωμένος - Ψαγμένος - Ασθενής: ΄Ενα ''Πρόβλημα'' που αντιμετωπίζει η Ιατρική Κοινότητα**
Βασίλης Σταυρακόπουλος, Απόστολος Δήμου, Κώστας Κοντοστάνος, Σπύρος Καρδακάρης, Διονύσιος Κάντας

23 **Καρκίνος του Πέους**
Δρ. Θωμάς Αρβανιτάκης

28 **Κατάγματα σκαφοειδούς: Παρουσίαση περιστατικών που χειρουργήθηκαν στο Νοσοκ. Κέρκυρας για κατάγματα σκαφοειδούς την τελευταία 5ετία(2004 – 2009), αποτελέσματα & συμπεράσματα**
Σπύρος Καρδακάρης, Βασίλης Σταυρακόπουλος, Δημοσθένης Μάνδηλας, Στέφανος Ζάκκας , Κώστας Κοντοστάνος, Ιωάννης Προβατάς, Απόστολος Δήμου, Β Καρδακάρη, Διονύσιος Κάντας.

34 **Συχνότητα αλλεργικών εκδηλώσεων κατά τη συμπλήρωση του Ατομικού Δελτίου Υγείας σε μαθητές 6-16 ετών.**
Αρης Υφαντής, Σοφία Τσιρίγκα, Δέσποινα Χανιώτη, Ευαγγελία Μαστραπά , Φωτούλα Μπαμπάτσικου, Ελένη Σιαμάγκα, Ιωάννης Πρέσσας.

38 **Η επίδραση της άσκησης και του δείκτη μάζας σώματος στις λιπιδαιμικές παραμέτρους Ελλήνων ενηλίκων**
Κράπης Κ., Μαυρουδής Σ., Αυλακιώτης Κ., Πιπεράκης Σ., Μπόρου Α.,Καραμήτσος Κ.

43 **Καλλιέργειες κολποτραχηλικών εκκριμάτων σε σχέση με το Pap-Test**
Βασίλης Ανδριώτης, Αγγελική Παπαδάτου-Καλού, Αννα Μωραίτη, Νόπη Αλεξανδροπούλου, Γιώργος Κουρής.

47 **Ιατρικό Κολέγιο ή Collegio Medico**
Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή

56 **NHLA-B*5701: ένας δείκτης με κλινική εφαρμογή αλλά και ένα παράδειγμα της ερευνητικής μεθοδολογίας της φαρμακογενετικής. Πρόληψη της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη.**
Μπάμπαλη Σοφία, Γούλας Αντώνης.

62 **Η επίδραση της εθνικότητας στην κινητική του ιού και την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπο 4 υπό αγωγή συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης α-2α και ριμπαβιρίνης.**
Χρ. Παυλίδης, Ι.Ελευσινιώτης, Δ.Δημητρουλόπουλος, Κ.Μίχας, Ρ. Τοντόροβα, Ε.Βεζαλή, Σ.Κουτσουνάς, Α.Μουλακάκης, Ε.Παρασκευάς.

68 **Μονήρης Πνευμονικός ΄Οζος: πότε είναι καρκίνος; Παρουσίαση περιστατικού – Ανασκόπηση της Διεθνούς Βιβλιογραφίας.**
Ελευθερία Χαΐνη

Ο κατεσταλμένος (hypoactive) τύπος delirium στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Βάϊος Περιτογιάννης[1]
Δημήτρης Ρίζος[2]

[1] Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας Ιωαννίνων-Θεσπρωτίας.
[2] Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν. Ιωαννίνων «Χατζηκώστα».

Περίληψη: Το delirium είναι ένα κοινό πρόβλημα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) με επιπτώσεις στη θεραπεία των ασθενών και στη μακροπρόθεσμη έκβαση. Ο κατεσταλμένος τύπος του delirium δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στους βαρέως πάσχοντες. Παρουσιάζουμε μια χαρακτηριστική περίπτωση κατεσταλμένου delirium σε νοσηλευόμενη στη ΜΕΘ και συζητάμε για την κλινική του σημασία, τη διάγνωση και διάκριση από άλλα νευροψυχιατρικά σύνδρομα και τη θεραπεία με αναφορές στην περιορισμένη διεθνή βιβλιογραφία. Οι γιατροί και το νοσηλευτικό προσωπικό των ΜΕΘ πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την αναγνώριση του κατεσταλμένου delirium και με τη χρησιμοποίηση ειδικών, αξιόπιστων διαγνωστικών εργαλείων, που έχουν επινοηθεί τα τελευταία χρόνια.

Συγγραφέας επικοινωνίας:
Ρίζος Δημήτριος
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
Γ.Ν. Γ.Χατζηκώστα Ιωάννινα
2651080345
e-mail :drizos@cc.uoi.gr

Λέξεις-κλειδιά:
delirium, κατεσταλμένο delirium, μονάδα εντατικής θεραπείας, βαρέως πάσχοντες

Εισαγωγή

Το delirium είναι ένα σύνθετο νευροψυχιατρικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία. Η συμπτωματολογία του περιλαμβάνει διακυμάνσεις του επιπέδου συνείδησης, διαταραχές προσανατολισμού, καθώς και αντιληπτικές και συμπεριφορικές διαταραχές, που επιδεινώνονται κατά τις βραδινές ώρες.[1] Πρόκειται για συχνή επιπλοκή της νοσηλείας σε διάφορα τμήματα του γενικού νοσοκομείου, με τα ποσοστά εμφάνισης να φτάνουν το 30% σε χειρουργικούς και παθολογικούς τομείς.[2,3] Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι πάσχοντες από σοβαρά νοσήματα.[4] Αν και η κλινική σημασία του delirium είναι μεγάλη, καθώς σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και ελλιπή λειτουργική αποκατάσταση,[5] θεωρείται ότι γενικά υποδιαγιγνώσκεται.[3]

Η συχνότητα εμφάνισης του delirium στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ποικίλει στις διάφορες μελέτες, με τα αναφερόμενα ποσοστά να είναι από 16% έως 89%, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της κάθε μελέτης, όπως η σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών, τις διάφορες πρακτικές καταστολής και τη διαγνωστική μεθοδολογία.[6,7] Όπως συμβαίνει στα άλλα τμήματα του νοσοκομείου έτσι και στη ΜΕΘ θεωρείται ότι το delirium διαλάθει της προσοχής των γιατρών και του νοσηλευτικού προσωπικού σε μεγάλο ποσοστό.[8,9] Ορισμένοι ερευνητές έχουν επίσης ασχοληθεί με τη μελέτη του υποκλινικού ή υποκατώφλιου (subsyndromal) delirium, δηλ. της μορφής εκείνης στην οποία δεν πληρούνται τα κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση του delirium και ο ασθενής εμφανίζει ένα μέρος της συμπτωματολογίας. Αυτές οι καταστάσεις μπορούν επίσης να παραμείνουν αδιάγνωστες στη ΜΕΘ, αλλά έχουν κλινική σημασία, διότι είναι συχνές και επιδεινώνουν την πρόγνωση των ασθενών και την έκβαση.[10]

Αιτιολογία

Οι παράγοντες που σχετίζονται με την πρόκληση delirium μπορούν να διακριθούν σε προδιαθεσικούς και αιτιολογικούς. Η μεγάλη ηλικία και η προϋπάρχουσα γνωστική έκπτωση τυπικά θεωρείται ότι προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της συμπτωματολογίας του delirium.[11] Ως αιτιολογικοί παράγοντες για την πρόκληση delirium έχουν περιγραφεί μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λοιμώξεις, σύνδρομα τοξίκωσης ή στέρησης, αγγειακά συμβάματα, κακώσεις και εξεργασίες του ΚΝΣ, καθώς και φαρμακευτικά σκευάσματα.[12] Ορισμένα από τα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί είναι αναισθητικοί παράγοντες, αναλγητικά, αντιβιοτικά (υπάρχουν αναφορές για όλες τις κατηγορίες), αντιϋπερτασικά, αντιαρρυθμικά καθώς και τα συχνά χορηγούμενα στις ΜΕΘ ρανιτιδίνη και ομεπραζόλη.[12] Σε σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων το αίτιο παραμένει άγνωστο. Παρά το γεγονός ότι παράγοντες όπως η στέρηση ύπνου, το περιβάλλον της ΜΕΘ και η αισθητηριακή αποστέρηση κλασσικά περιγράφονται ως αιτιολογικοί, τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι δρουν μάλλον αυξάνοντας την ευαλωτότητα των ασθενών και δεν αρκούν από μόνοι τους για την πρόκληση delirium.[2,3] Δύο από τους παράγοντες που σχετίζονται με το delirium, η χορήγηση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων και η στέρηση ύπνου, ισχύουν για κάθε νοσηλευόμενο στη ΜΕΘ,[6] ενώ σε μια μελέτη 53 ασθενών οι Ely και συνεργάτες[13] εντόπισαν κατά μέσο όρο 11 παράγοντες ανά ασθενή.

Διάγνωση

Η διάγνωση του delirium μπορεί να γίνει με τη χρησιμοποίηση των διαγνωστικών κριτηρίων της ICD-10 14, ή του DSM-IV 15. Για να τεθεί η διάγνωση πρέπει να υπάρχουν συμπτώματα, ανεξαρτήτως βαρύτητας, σε όλες τις παρακάτω λειτουργίες:

- Διαταραχή επιπέδου συνείδησης και προσοχής.
- Διαταραχή του κύκλου ύπνος-εγρήγορση.
- Διαταραχή γνωστικών λειτουργιών (συμπεριλαμβάνονται αντιληπτικές διαταραχές και διαταραχές προσανατολισμού).
- Ψυχοκινητικές διαταραχές. Μπορούν να κυμαίνονται από την υπερδραστηριότητα και την αυξημένη πιεστική ομιλία έως την υποδραστηριότητα και τη μειωμένη ποσότητα λόγου.
- Διαταραχές του συναισθήματος. Κυμαίνονται από ευερεθιστότητα και ευφορία μέχρι καταθλιπτικό συναίσθημα και απάθεια.

Από τα παραπάνω κριτήρια γίνεται αντιληπτή η ετερογένεια στην κλινική εικόνα του delirium, που περιλαμβάνει συμπτώματα που βρίσκονται σε αντίθετα άκρα του συνεχούς της ψυχοκινητικότητας και της συναισθηματικής κατάστασης.

Ο Lipowski [16] πρότεινε τη διάκριση του delirium σε δύο τύπους με βάση την κυρίαρχη συμπτωματολογία. Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαιώνουν την εγκυρότητα της διάκρισης αυτής.[17,18]

- Διεγερμένος ή υπερδραστήριος (hyperactive) τύπος που περιλαμβάνει συμπτώματα, όπως ψυχοκινητική διέγερση, επιθετικότητα, αυξημένη απάντηση στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και πίεση λόγου
- Κατεσταλμένος ή υποδραστήριος (hypoactive) τύπος, που περιλαμβάνει ψυχοκινητική επιβράδυνση, νωθρότητα, απάθεια, απόσυρση, μειωμένο λόγο και λήθαργο.

Από τους δύο αυτούς τύπους ο δεύτερος, με τα λιγότερο θορυβώδη συμπτώματα και το μικρότερο κίνδυνο τραυματισμού για τον ασθενή, συχνά διαφεύγει της κλινικής προσοχής, ή μπορεί να θεωρηθεί ως καταθλιπτική αντίδραση.[19,4] Σε πολλές περιπτώσεις η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συμπτώματα και των δύο τύπων (μικτός τύπος).

Περίπτωση νοσηλευόμενου στη ΜΕΘ ασθενούς με κατεσταλμένο delirium.

Γυναίκα ασθενής 76 ετών με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, σακχαρώδη διαβήτη και αγγειακής άνοιας νοσηλεύονταν στην Παθολογική κλινική με λοίμωξη αναπνευστικού και διακομίστηκε στη ΜΕΘ, λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Έπειτα από την αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα η ασθενής ήταν αποπροσανατολισμένη σε χώρο και χρόνο, απαθής, με μειωμένη απαντητικότητα στα ερεθίσματα, οι κινήσεις της ήταν περιορισμένες και εμφάνιζε υπνηλία και λήθαργο κατά τη μεγαλύτερη διάρκεια της ημέρας. Μιλούσε ελάχιστα και δεν είχε αυθόρμητο λόγο, όταν όμως ερωτούνταν σχετικά εξέφραζε παραληρητικές ιδέες δίωξης από τους συγγενείς της και από το προσωπικό της ΜΕΘ, ενώ ανέφερε και την ύπαρξη οπτικών ψευδαισθήσεων. Δέκα μέρες από την εισαγωγή της ασθενούς και τη λήψη διπλής αντιβίωσης για την αντιμετώπιση της λοίμωξης η κλινική εικόνα βελτιώθηκε σημαντικά και η ασθενής διακομίστηκε πίσω στην Παθολογική κλινική. Το επίπεδο συνείδησης ήταν φυσιολογικό και η ασθενής ήταν πλέον προσανατολισμένη στο χώρο και λιγότερο στο χρόνο, αρκετά ομιλητική και κινητοποιημένη. Τα ψυχωτικά συμπτώματα (παραληρητικές ιδέες και οπτικές ψευδαισθήσεις) είχαν εξαλειφθεί και η ασθενής δε δια-

τηρούσε ανάμνηση για τα περισσότερα από τα γεγονότα των πρώτων ημερών νοσηλείας της στη ΜΕΘ.

Η συμπτωματολογία της ασθενούς αντιστοιχεί σε περίπτωση delirium. Υπάρχουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα, όπως οι διακυμάνσεις του επιπέδου συνείδησης και ο χωρο-χρονικός αποπροσανατολισμός και ακόμη περιορισμένη κινητικότητα, μειωμένη παραγωγή λόγου και απάθεια, που επιτρέπουν την κατάταξη στον κατεσταλμένο τύπο. Η ύπαρξη ψυχωτικών συμπτωμάτων, δηλ. παραληρητικών ιδεών και διαταραχών της αντίληψης (οι οπτικές ψευδαισθήσεις στην περίπτωση αυτή) έχει περιγραφεί σε όλους τους τύπους delirium.[20] Παράγοντες κινδύνου για delirium στην ασθενή ήταν η ηλικία, το ιστορικό γνωστικής έκπτωσης, λόγω της άνοιας αγγειακού τύπου και η υποκείμενη λοίμωξη του αναπνευστικού. Είναι πιθανό ότι κάποια από τα φάρμακα που έλαβε η ασθενής, όπως αντιβιοτικά και κατασταλτικά, συμμετείχαν στην ανάπτυξη της συμπτωματολογίας. Στην ασθενή δε χορηγήθηκε αντιψυχωτική αγωγή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, καθώς δε δημιουργούσε τα προβλήματα που συναντώνται στο διεγερμένο τύπο (απομάκρυνση καθετήρων, κίνδυνος πτώσεων κλπ) και για να αποφευχθεί πιθανή περαιτέρω καταστολή. Με τη θεραπεία που χορηγήθηκε για την υποκείμενη πάθηση και την εφαρμογή των γενικών μέτρων προσανατολισμού και καθησυχασμού, που είναι βασικά για ασθενείς της ΜΕΘ, τα συμπτώματα υποχώρησαν.

Η μελέτη των κινητικών τύπων του delirium στη ΜΕΘ

Υπάρχουν μόνο τρεις μελέτες σχετικές με τους κινητικούς τύπους delirium στη ΜΕΘ. Η πρώτη από αυτές πραγματοποιήθηκε από τους Peterson et al σε ΜΕΘ με ασθενείς της Εσωτερικής Παθολογίας. Μελετήθηκαν 112 ασθενείς με delirium ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών και 263 ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Για τη διάκριση των κινητικών τύπων οι ερευνητές χρησιμοποίησαν δυο κλίμακες, τις Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) και Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Ο κατεσταλμένος τύπος βρέθηκε να σχετίζεται με τη μεγάλη ηλικία των ασθενών και η συχνότητά του ήταν 43,5 %.[21] Οι Pandharipande et al σε μια πρόσφατη εργασία μελέτησαν τη συχνότητα εμφάνισης κατεσταλμένου delirium σε χειρουργικούς και πολυτραυματίες ασθενείς, που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ και βρισκόταν σε συνθήκες μηχανικού αερισμού. Μελετήθηκαν 100 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 48 έτη με τη χρησιμοποίηση των κλιμάκων Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) και Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) και βρέθηκε ότι 64% των χειρουργικών ασθενών και 60% των πολυτραυματιών παρουσίασαν κατεσταλμένο delirium. Τα συνολικά ποσοστά εμφάνισης οποιουδήποτε τύπου delirium ήταν 73% και 67% αντίστοιχα.[22] Η πιο πρόσφατη μελέτη δημοσιεύτηκε από τους Guenther et al, που επιχείρησαν να ελέγξουν την εγκυρότητα και αξιοπιστία του μεταφρασμένου στη γερμανική γλώσσα Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) σε χειρουργικούς ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ. Σε σύνολο 54 ασθενών delirium διαγνώστηκε σε 25 περιπτώσεις (46%), ενώ ο κατεσταλμένος τύπος παρουσιάστηκε σε 20 από αυτούς τους ασθενείς (80% επί του συνόλου των ασθενών με delirium.[23] Ολοι οι παραπάνω συγγραφείς προτείνουν τη χρησιμοποίηση έγκυρων και αξιόπιστων εργαλείων για την ανίχνευση του delirium στην καθημερινή κλινική πράξη και επισημαίνουν ότι ο κατεσταλμένος τύπος είναι πολύ πιο συχνός και παραμένει αδιάγνωστος σε πολλές περιπτώσεις, αν δεν αναζητηθεί κατάλληλα από το προσωπικό της ΜΕΘ.

Είναι προφανές ότι η μελέτη των κινητικών τύπων delirium σε ασθενείς της ΜΕΘ βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο πρέπει να επισημανθεί η χρήση ενός κοινού διαγνωστικού εργαλείου, που προσδίδει κάποια ομοιομορφία στις μελέτες, αλλά και ο ανομοιογενής πληθυσμός των ασθενών, καθώς οι εργασίες αφορούσαν σε χειρουργικούς ασθενείς, πολυτραυματίες και ασθενείς της Εσωτερικής Παθολογίας.

Στη ΜΕΘ του Γ.Ν. «Χατζηκώστα» έγινε μια μικρή μελέτη των κινητικών τύπων delirium, που ανακοινώθηκε στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο της ESCIM το 2008. Σε συμφωνία με τις προαναφερθείσες μελέτες ο κατεσταλμένος τύπος ήταν ο πιο συχνός, καθώς σε σύνολο 74 ασθενών με παθολογικές και χειρουργικές καταστάσεις, που διαγνώστηκαν με delirium, τέτοιο τύπο, σύμφωνα με τα κριτήρια των Liptzin και Levkoff 24 εμφάνισαν οι 39 (52%). Αν και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και στη θνησιμότητα των ασθενών σε σχέση με τον τύπο delirium, εν τούτοις, λόγω του μικρού δείγματος, ασφαλή συμπεράσματα δεν μπορούν να εξαχθούν.[25]

Κλινική σημασία του κατεσταλμένου τύπου στη ΜΕΘ

Η κλινική σημασία του κατεσταλμένου delirium στη ΜΕΘ, πέρα από τη δυσχέρεια στη διάγνωση, παραμένει άγνωστη. Ακόμη και σε άλλα τμήματα του νοσοκομείου, που οι κινητικοί τύποι του delirium έχουν μελετηθεί περισσότερο, τα συμπεράσματα είναι αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, φαίνεται ότι, σε περιπτώσεις delirium από μεταβολικές διαταραχές ή ανεπάρκεια οργάνων, ο κατεσταλμένος τύπος είναι συχνότερος, αλλά αυτό πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες μελέτες.[18]

Σε ότι αφορά στην προγνωστική σημασία των κινητικών τύπων του delirium, ο κατεσταλμένος τύπος σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα.[18] Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε μια από τις πρώτες μελέτες των κινητικών τύπων του delirium, είχε διατυπωθεί η άποψη, ότι οι ασθενείς με το διεγερμένο τύπο ίσως είχαν περισσότερες φυσικές δυνάμεις, ώστε να είναι διεγερτικοί σε σχέση με εκείνους που εμφάνιζαν κατεσταλμένο delirium.[24] Μπορεί λοιπόν να ειπωθεί ότι ίσως ο κατεσταλμένος τύπος συνιστά δείκτη της βαρύτητας της γενικής κατάστασης των ασθενών. Είναι άγνωστο πως αυτή η διαπίστωση μπορεί να αξιοποιηθεί σε πληθυσμούς

ασθενών της ΜΕΘ, που εξ' ορισμού είναι βαρέως πάσχοντες.

Ιδιαίτερη σημασία ωστόσο έχει η διάκριση του κατεσταλμένου delirium από άλλα νευροψυχιατρικά σύνδρομα, που παρατηρούνται σε ασθενείς της ΜΕΘ, όπως για παράδειγμα η κατατονία. Το κατατονικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από βωβότητα, λήψη ασυνήθιστων στάσεων, αρνητισμό, καθήλωση βλέμματος, ακαμψία, ηχωλαλία ή ηχωπραξία και μειωμένη ανταπόκριση στον πόνο,[26] με διατήρηση φυσιολογικού επιπέδου συνείδησης. Αν και για πολλά χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι η κατατονία συνιστά κλινικό τύπο της σχιζοφρένειας, σήμερα θεωρείται ότι αποτελεί ξεχωριστό σύνδρομο, που σχετίζεται περισσότερο με οργανικές καταστάσεις.[27] Το κατατονικό σύνδρομο έχει πρόσφατα περιγραφεί στη ΜΕΘ, όπου ίσως υποδιαγιγνώσκεται[28] και η σημασία της διαφορικής διάγνωσης από το κατεσταλμένο delirium έγκειται στο ότι στο delirium η χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων είναι χρήσιμη (βλ. παρακάτω), ενώ αντίθετα στην κατατονία μπορεί να είναι επιβλαβής και να προκαλέσει την ανάπτυξη κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου,[29] που είναι μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση.

Αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας του delirium

Βασικός στόχος για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς πρέπει να είναι η πρόληψη της ανάπτυξης delirium. Τα γενικά μέτρα που έχουν μελετηθεί σε άλλα τμήματα του νοσοκομείου, όπως η μείωση των θορύβων και ο συχνός επαναπροσανατολισμός των ασθενών, δεν είναι σίγουρο ότι είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς της ΜΕΘ, αξίζει όμως να δοκιμάζονται.[7]

Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, όταν πλέον έχει αναπτυχθεί το delirium, επιβάλλεται να γίνει πλήρης έλεγχος για την ανεύρεση πιθανού αιτιολογικού παράγοντα, ώστε να χορηγηθεί η ενδεδειγμένη θεραπεία. Η φαρμακευτική αγωγή, που λαμβάνει ο ασθενής πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά και αν συμμετέχει στην ανάπτυξη της συμπτωματολογίας (π.χ. σκευάσματα με αντιχολινεργική δράση) να τροποποιηθεί, εφόσον είναι εφικτό.[8,7] Επιμέρους συμπτώματα, όπως η διέγερση και τα ψυχωτικά συμπτώματα των ασθενών, μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων[30], με τα νεώτερα αντιψυχωτικά σκευάσματα να χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο, κυρίως λόγω ευνοϊκότερου προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.[31] Ωστόσο η χορήγηση αντιψυχωτικών είναι περισσότερο εμπειρική και δεν υποστηρίζεται από κατάλληλα σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.

Ειδικά για τον κατεσταλμένο τύπο του delirium τα δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα των αντιψυχωτικών είναι ελάχιστα και προέρχονται από άλλα τμήματα του νοσοκομείου και όχι τη ΜΕΘ. Στην πρώτη σχετική μελέτη οι Platt και συνεργάτες βρήκαν παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με αλοπεριδόλη ασθενών με τους δύο τύπους delirium.[32] Σε μια μεταγενέστερη μελέτη φαρμακευτικής θεραπείας του delirium σε νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ασθενείς βρέθηκε ότι εκείνοι με τον κατεσταλμένο τύπο ανταποκρίθηκαν λιγότερο στην ολανζαπίνη.[33] Σε άλλη, πιο πρόσφατη, αναδρομική μελέτη οι Liu και συνεργάτες δεν παρατήρησαν διαφορές σε δείγμα 41 ασθενών με κατεσταλμένο ή διεγερμένο delirium, που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη.[34] Ολες οι παραπάνω μελέτες παρουσιάζουν προβλήματα μεθοδολογίας και αφορούν σε μικρό αριθμό ασθενών, επομένως δεν οδηγούν σε οριστικά συμπεράσματα.

Συμπέρασμα

Το πρόβλημα του delirium στους ασθενείς της ΜΕΘ αναγνωρίζεται από όλους τους ερευνητές, που προτείνουν τη συστηματική αναζήτηση της συμπτωματολογίας του στην καθημερινή κλινική πράξη με τη χρησιμοποίηση έγκυρων εργαλείων. Ενα από αυτά είναι η Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit [35], που έχει χρησιμοποιηθεί και στις λίγες ως τώρα μελέτες σε νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ. Στην καθημερινή κλινική πράξη ωστόσο μόνο ένα μικρό ποσοστό των γιατρών της ΜΕΘ εξετάζουν τους ασθενείς για την ύπαρξη συμπτωματολογίας delirium και μάλιστα δίχως να χρησιμοποιούν κάποιο σταθμισμένο και αξιόπιστο εργαλείο, όπως έδειξε μια πρόσφατη μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία.[36] Ο κατεσταλμένος τύπος είναι ελάχιστα μελετημένος, αν και φαίνεται ότι είναι ο πιο συχνός σε αυτό τον πληθυσμό των βαρέως πασχόντων. Επίσης, η θεραπευτική προσέγγιση του τύπου αυτού δεν είναι ξεκάθαρη σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε άλλα τμήματα ενός γενικού νοσοκομείου. Χρειάζονται περισσότερες, πολυκεντρικές μελέτες, με μεγάλο αριθμό νοσηλευομένων στη ΜΕΘ, εστιασμένες στο κατεσταλμένο delirium, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και τελικά τη φαρμακευτική ή άλλη θεραπεία του τύπου αυτού.

Summary

Hypoactive delirium in the Intensive Care Unit

V. Peritogiannis1, D. Rizos2

1. Mobile Mental Health Unit of the Prefectures of Ioannina and Thesprotia,

2. Intensive Care Unit, Hatzikosta Hospital, Ioannina.

Delirium is common in the Intensive Care Unit and it is associated with increased morbidity, elevated mortality rates and adverse outcome in general. The hypoactive variant of delirium has not been adequately studied in critically ill patients. A typical case of hypoactive delirium in a female critically ill patient is presented and issues regarding diagnosis, clinical relevance, differential diagnosis from other neuropsychiatric conditions and treatment are been discussed. Also a brief review of the literature on delirium subtypes in intensive care unit patients is provided. We conclude that medical and nursing staff caring for critically ill patients should be familiar with the hypoactive delirium type and validated, reliable and easy-to-use diagnostic instruments should be regularly used for its recognition.

Βιβλιογραφία

1. Meagher D, Trzepacz P. Delirium. In: Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor JJ, Geddes J (eds). New Oxford Textbook of Psychiatry, 2nd ed, Oxford University Press, 2009, New York, pp 325-333
2. McGuire B, Basten C, Ryan C, Gallagher J. Intensive Care Unit syndrome: a dangerous misnomer. Arch Intern Med 2000; 160: 906-909
3. Meagher D. Delirium: optimising management. BMJ 2001; 322: 144-149
4. Nayeem K, O'Keeffe S. Delirium. Clin Med 2003; 3: 412-415
5. Inouye S. Delirium in older persons. N Engl J Med 2006; 354: 1157-1165
6. Girard T, Pandharipande P, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. Crit Care 2008; 12 (Suppl 3): S3
7. Van Eijk M, Slooter A. Delirium in intensive care unit patients. Sem Cardiothor Vasc Anesth 2010; 14: 141
8. Pandharipande P, Jackson J, Ely WE. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. Curr Opin Crit Care 2005; 11: 360-368-147
9. Spronk P, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes J. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. Int Care Med 2009; 35: 1276-1280
10. Ouimet S, Riker R, Bergeon N et al. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. Int Care Med 2007; 33: 1007-1013
11. Young J, Inouye S. Delirium in older people. BMJ 2007; 334: 842-846
12. Arend E, Christensen M. Delirium in the intensive care unit: a review. Nurs Crit Care 2009; 14: 145-154
13. Ely EW, Gautam S, Margolin R et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. Intensive Care Med 2001; 27: 1892-1900
14. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. WHO, 1992, Geneva
15. APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th ed, 1994, Washington, DC: American Psychiatric Publishing
16. Lipowski Z. Transient cognitive disorder in the elderly. Am J Psychiatry 1983; 140: 1426-1436
17. De Rooij S, Schuurmans M, van der Mast R, Levi M. Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20: 609-615
18. Meagher D. Motor subtypes of delirium: Past, present and future. Int Rev Psychiatry 2009; 21: 59-73
19. Farrell K, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. Arch Intern Med 1995; 155: 2459-2464
20. Meagher D, Moran M, Raju B et al. Phenomenology of 100 consecutive adult cases of delirium assessed using standardised measures. Br J Psychiatry 2007; 190: 135-141
21. Peterson J, Dittus R, Jackson J, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patiens, J Am Geriatr Soc 2006; 54: 479-484
22. Pandharipande P, Cotton B, Shintani A et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. Int Care Med 2007; 33: 1726-1731
23. Guenther U, Popp J, Koecher L et al. Validity and reliability of the CAM-ICU flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. J Crit Care 2010; 25: 144-151
24. Liptzin B, Levkoff S. An empirical study of delirium subtypes. Br J Psychiatry 1992; 161: 843-845
25. Peritogiannis V, Rizos D, Pappas-Gogos G et al. Hypoactive delirium in critically ill patients. Int Care Med 2008; 34 (Suppl 1): S173
26. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome. Forgotten but not gone. Arch Gen Psychiatry 2009; 66: 1173-1177
27. Fink M. Catatonia: A syndrome appears, disappears and is rediscovered. Can J Psychiatry 2009; 54: 437-445
28. Rizos DV, Peritogiannis V, Gkogkos C. Catatonia in the Intensive Care Unit. Gen Hosp Psychiatry, in press.
29. Weder N, Muralee S, Penland H, Tampi R. Catatonia: A Review. Ann Clin Psychiatry 2008; 20: 97–107
30. Seitz D, Gill S, van Zyl L. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. J Clin Psychiatry 2007; 68: 11-21
31. Peritogiannis V, Stefanou E, Lixouriotis C et al. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63: 623-631
32. Platt M, Breitbart W, Smith M et al. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6: 66
33. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. Psychosomatics 2002; 43: 175-182
34. Liu CY, Juang YY, Liang HY et al. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19: 165-168
35. Ely EW, Inouye S, Bernard G et al. Delirium in mechanically ventilated patients. Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). JAMA 2001; 286: 2703-2710
36. Mac Sweeney R, Barber V, Page V et al. A national survey of the management of delirium in UK intensive care units. Q J Med 2010; 103: 243-251

Επιδημιολογία του πρωτογενούς Συνδρόμου Sjögren (Ανασκόπηση)

Γιάννης Αλαμάνος [1]
Παρασκευή Βούλγαρη [2]
Αλέξανδρος Δρόσος [2]

[1] Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

[2] Τμήμα Ρευματολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη: ΄Ενας σχετικά μικρός αριθμός περιγραφικών επιδημιολογικών μελετών αναφορικά με την συχνότητα και κατανομή του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren στο γενικό πληθυσμό έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα. Οι μελέτες αυτές έχουν δώσει ανομοιογενή αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε ότι αφορά τον επιπολασμό της νόσου. Δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό αυτό αντανακλά πραγματικές διαφορές στη συχνότητα της νόσου ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς και σε ποιο βαθμό μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες. Οι λίγες μελέτες επίπτωσης που έχουν δημοσιευθεί παρουσιάζουν περισσότερο ομοιογενή αποτελέσματα, υποδεικνύοντας μια ετήσια επίπτωση της τάξης των 4-5 νέων κρουσμάτων ανά 100.000 άτομα. Η θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με πρωτογενές σύνδρομο Sjögren, συγκρινόμενη με την θνησιμότητα στον γενικό πληθυσμό, φαίνεται να είναι αυξημένη μόνο ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσιάζουν συγκεκριμένους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες σε αρχικά στάδια της νόσου.

Το σύνδρομο Sjögren είναι μια αυτοάνοση νόσος, που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη φλεγμονής σε εξωκρινείς αδένες, ιδιαίτερα σε δακρυϊκούς και σιελογόνους αδένες. Είναι νόσος που μπορεί να εμφανίζεται πρωτογενώς (πρωτογενές σύνδρομο Sjögren), ή δευτερογενώς σε συνύπαρξη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σκληρόδερμα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (δευτερογενές σύνδρομο Sjögren).[1,2] Στο άρθρο αυτό παρουσιάζεται η επιδημιολογία του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren.

Ασθενείς με πρωτογενές σύνδρομο Sjögren μπορεί να παρουσιάζουν διάφορα συμπτώματα, που αφορούν σε πολλά συστήματα, και οι συνέπειες τους είναι σημαντικές σε ότι αφορά την ποιότητα ζωής και την λειτουργικότητα των ασθενών.[3,4] Τα συμπτώματα διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς. Η νόσος μπορεί να παραμένει αφανής, ενώ η διαδρομή της μπορεί να ποικίλει σημαντικά και να εμφανίζει ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Ετσι, σε αρκετές περιπτώσεις ασθενείς με πρωτογενές σύνδρομο Sjögren μπορεί να παραμένουν αδιάγνωστοι ή να διαγιγνώσκονται με καθυστέρηση ή ακόμη να τίθεται διαφορετική διάγνωση. Αυτό δημιουργεί αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα στις επιδημιολογικές μελέτες του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren.

Η εφαρμογή συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων

είναι αναγκαία προκειμένου να τίθεται η διάγνωση του συνδρόμου σε μια αντικειμενική βάση, να αξιολογείται η πρόγνωση και να καθοδηγείται η θεραπευτική αγωγή. Η εφαρμογή συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων είναι επίσης απαραίτητη για αξιόπιστες επιδημιολογικές μελέτες, καθώς η ταυτοποίηση και η ταξινόμηση των περιστατικών αντιπροσωπεύει μια πολύ σημαντική μεθοδολογική παράμετρο, προκειμένου να υπάρξει αξιόπιστη εκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού. Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορα κριτήρια για την διάγνωση και ταξινόμηση του συνδρόμου Sjögren.[5,11] Αυτό είχε σαν συνέπεια οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, που έχουν δημοσιευθεί, να βασίζονται σε διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, και αυτό θέτει ορισμένα μεθοδολογικά προβλήματα στις μεταξύ τους συγκρίσεις. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα American–European Consensus Criteria (AECC), τα οποία θεωρούνται τα περισσότερο αποδεκτά για την διάγνωση και ταξινόμηση ασθενών με σύνδρομο Sjögren και προσφέρουν τη βάση για περισσότερο ομοιογενείς και συγκρίσιμες επιδημιολογικές μελέτες.[12]

Ενας σχετικά μικρός αριθμός περιγραφικών επιδημιολογικών μελετών του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα. Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της νόσου ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Οι διαφορές αυτές μπορεί να σχετίζονται εν μέρει με τη διαφορετική δημογραφική σύνθεση των μελετώμενων πληθυσμών, τα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, που εφαρμόστηκαν, και τις διαφορετικές μεθόδους.

Οι επιδημιολογικές μελέτες, που έχουν δημοσιευθεί αναφορικά με τη συχνότητα και κατανομή του συνδρόμου Sjögren στο γενικό πληθυσμό, έχουν δώσει ανομοιογενή αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε ότι αφορά τον επιπολασμό της νόσου. Δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό αυτό αντανακλά πραγματικές διαφορές στη συχνότητα της νόσου ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς, και σε ποιο βαθμό μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες. Οι λίγες μελέτες επίπτωσης, που έχουν δημοσιευθεί, παρουσιάζουν περισσότερο ομοιογενή αποτελέσματα. Περισσότερο ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία είναι απαραίτητα για την εκτίμηση της συνεισφοράς του συνδρόμου Sjögren στο φορτίο νοσηρότητας του γενικού πληθυσμού και της σημασίας του νοσήματος για τη Δημόσια Υγεία.

Επίπτωση

Η επίπτωση μιας νόσου σε έναν πληθυσμό αναφέρεται στα νέα περιστατικά, που εμφανίζονται σε μια ορισμένη χρονική περίοδο, εκφράζοντας το ρυθμό με τον οποίο εμφανίζεται η νόσος στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

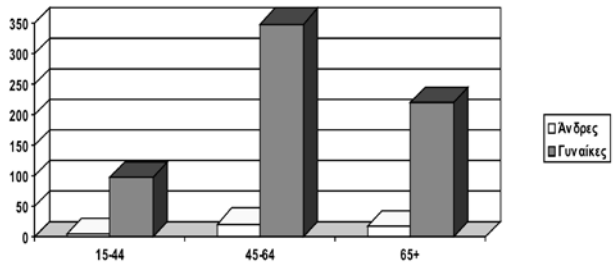
Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τους δείκτες ετήσιας επίπτωσης που υπολογίστηκαν σε επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν στον γενικό πληθυσμό, καθώς επίσης και τις σημαντικότερες μεθοδολογικές παραμέτρους, που αφορούν στον πληθυσμό της μελέτης, τις μεθόδους καταγραφής των περιστατικών και τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόστηκαν. Τρεις μελέτες επίπτωσης, που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ, τη Σλοβενία και την Ελλάδα εκτίμησαν μια ετήσια επίπτωση του συνδρόμου της τάξης των 4-5 περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους. Οι μελέτες αυτές οδηγήθηκαν σε παρεμφερείς εκτιμήσεις της επίπτωσης, παρά τις μεθοδολογικές τους διαφορές στον τρόπο καταγραφής των περιστατικών και στα κριτήρια διάγνωσης και ταξινόμησης. Επίσης είχαν παρεμφερή αποτελέσματα σε ότι αφορά την κατανομή κατά φύλο και ηλικία, δηλαδή 10 έως 20 φορές υψηλότερη επίπτωση στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, και μέγιστη επίπτωση στην ηλικία 50-60 ετών.

Σε μία μελέτη από το Olmsted County, Minnesota, η μέση ετήσια επίπτωση (προτυπωμένη ως προς το φύλο και την ηλικία) των διαγνωσμένων περιπτώσεων του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren ήταν 3.9 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης = 2.8-4.9), με σημαντικά υψηλότερη επίπτωση στις γυναίκες (6.9; 95% ΔΕ = 5.0- 8.8) απ' ότι στους άνδρες (0.5; 95% ΔΕ = 0.1-1.2).

Σε άλλη μελέτη, που διεξήχθη στη Σλοβενία, η μέση ετήσια επίπτωση των διαγνωσμένων περιπτώσεων του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren ήταν επίσης 3.9 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (95% ΔΕ = 1.1-10.2, με δεκαπλάσια επίπτωση στις γυναίκες από ότι στους άνδρες.

Σε μια ελληνική μελέτη, που διεξήχθη σε καθορισμένη περιοχή της Β.Δ. Ελλάδας (Ηπειρος, Κέρκυρα και Λευκάδα), ο προτυπωμένος ως προς την ηλικία δείκτης μέσης ετήσιας επίπτωσης για τον ενήλικο γενικό πληθυσμό ήταν 5.3 (95% ΔΕ:4.6–6.3) περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (0.5 στους άνδρες και 10.1 στις γυναίκες).

Σε ότι αφορά την ηλικιακή κατανομή των νέων περιπτώσεων του συνδρόμου Sjögren, στη μελέτη από το Olmsted County, Minnesota, η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 59 έτη, στην μελέτη της Σλοβενίας τα 51.3 και στην Ελληνική μελέτη τα 55.4 έτη. Στο σχήμα 1 φαίνεται η κατανομή των δεικτών επίπτωσης κατά φύλο και ηλικία στην μελέτη από την ΒΔ. Ελλάδα.



Σχήμα 1

Ειδικοί κατά φύλο και ηλικία δείκτες μέσης ετήσιας επίπτωσης του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren, στην ΒΔ Ελλάδα (νέες περιπτώσεις ανά 105 κατοίκους), για την περίοδο 1982–2003. [15]

Στην παιδική και εφηβική ηλικία η νόσος είναι σπάνια. Συνήθως δημοσιεύονται μεμονωμένα περιστατικά σαν case reports. Σε μια μελέτη που παρουσίασε 13 παιδιατρικούς ασθενείς με πρωτογενές σύνδρομο Sjögren (2 αγόρια και 11 κορίτσια), η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 9.4 έτη, με εύρος ηλικιών 6-14.[16]

Επίσης σε μια πολυκεντρική μελέτη, που αφορούσε παιδιατρικά περιστατικά πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren, ταυτοποιήθηκαν συνολικά 40 περιστατικά (35 κορίτσια και 5 αγόρια). Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 10.7 έτη, με εύρος ηλικιών 9-13.[17]

Επιπολασμός

Οι μελέτες επιπολασμού λαμβάνουν υπ' όψη όλα τα περιστατικά που είναι σε εξέλιξη σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Οι μελέτες επιπολασμού του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren στον γενικό πληθυσμό παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές στα αποτελέσματα τους. Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τους δείκτες επιπολασμού των δημοσιευμένων μελετών, καθώς επίσης και τις σημαντικότερες μεθοδολογικές παραμέτρους που αφορούν στον πληθυσμό της μελέτης, τις μεθόδους καταγραφής των περιστατικών και τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόστηκαν.[15,19-26] Οι μελέτες 22 και 27 παρουσιάζουν αποτελέσματα με δύο και τρία διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια.

Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού του συνδρόμου κυμαίνονται μεταξύ 0.2 περιπτώσεων ανά 1000 κατοίκους, σε μια μελέτη επιπολασμού στον γενικό πληθυσμό της Ιαπωνίας, και 33 περιπτώσεων ανά 1000 κατοίκους, σε μια μελέτη που διεξήχθη σε δείγμα περίπου 1000 κατοίκων της περιοχής του Manchester, στην Αγγλία. Οπως αναφέρθηκε, αυτές οι μεγάλες διακυμάνσεις μπορεί εν μέρει να οφείλονται σε μεθοδολογικές διαφορές..

Οι μελέτες που βασίζονται σε συστηματική καταγραφή των ήδη διαγνωσμένων περιπτώσεων τείνουν να παρουσιάζουν μικρότερες εκτιμήσεις του επιπολασμού σε σύγκριση με τις μελέτες που βασίζονται στην εξέταση ενός δείγματος του γενικού πληθυσμού. Οι πρώτες μπορεί να υποεκτιμούν σε ένα βαθμό τον επιπολασμό, καθώς μπορεί να μην καταγράφουν κάποιες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ήπιες μορφές της νόσου που μπορεί να παραμένουν αδιάγνωστες. Οι δεύτερες μπορεί να υπερεκτιμούν τον επιπολασμό, καθώς παρουσιάζουν συχνά χαμηλούς δείκτες ανταπόκρισης, που μπορεί να σχετίζονται με σφάλμα επιλογής (μεγαλύτερη πιθανότητα ενός ατόμου που έχει την νόσο να περιληφθεί στο δείγμα, σε σχέση με κάποιον που δεν την έχει).[18]

Μια άλλη σημαντική μεθοδολογική παράμετρος αφορά στα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται. Οπως φαίνεται στον πίνακα 2, ακόμη και μελέτες που διεξάγονται στους ίδιους πληθυσμούς δίνουν διαφορετικές εκτιμήσεις του επιπολασμού, όταν χρησιμοποιούν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια.

Ωστόσο οι μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες δεν επαρκούν, για να εξηγήσουν τις μεγάλες διακυμάνσεις που παρατηρούνται. Τα αποτελέσματα των μελετών επιπολασμού σε διαφορετικούς πληθυσμούς υποδεικνύουν μια πιθανή επίδραση παραγόντων, που σχετίζονται με εθνικά χαρακτηριστικά, στην συχνότητα της νόσου. Εδώ μπορεί να παίζουν ρόλο τόσο γενετικοί παράγοντες, όσο και παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής. Μια μελέτη, που διεξήχθη στον γενικό πληθυσμό της Ιαπωνίας, έδωσε εκτιμήσεις του επιπολασμού του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren πολλές φορές μικρότερες από οποιαδήποτε άλλη μελέτη. Η μελέτη που διεξήχθη στο Manchester της Αγγλίας έδωσε εκτιμήσεις του επιπολασμού του συνδρόμου πολλές φορές μεγαλύτερες από οποιαδήποτε άλλη μελέτη. Αυτές οι πολύ μεγάλες διακυμάνσεις είναι δύσκολο να αποδοθούν μόνο σε μεθοδολογικές διαφορές. Πάντως η πιθανή επίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, που πιθανόν να σχετίζονται με αυτές τις διαφορές στον επιπολασμό της νόσου, παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σε ότι αφορά την ηλικιακή κατανομή του επιπολασμού του συνδρόμου, όσες μελέτες προχωρούν σε αντίστοιχη ανάλυση παρουσιάζουν τον μέγιστο επιπολασμό στις ηλικίες 65-75 ετών. Επί πλέον μελέτες που εστιάζουν στην τρίτη ηλικία παρουσιάζουν υψηλότερες εκτιμήσεις επιπολασμού από ότι μελέτες που αναφέρονται στον γενικό πληθυσμό.

Θνησιμότητα

Η φυσική ιστορία του συνδρόμου Sjögren δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Το φάσμα των κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων της νόσου φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλο εύρος. Στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται ότι υπάρχει μια σταθερή εξέλιξη των κυρίαρχων συμπτωμάτων, δηλαδή της ξηρότητας των βλεννογόνων και των γενικών εκδηλώσεων. Η παρουσία ορισμένων επιβαρυντικών παραγόντων σε αρχικά στάδια της νόσου φαίνεται ότι επηρεάζει σημαντικά την έκβαση. Η πορφύρα, τα χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος C4 και η μικτή μονοκλωνική κρυοσφαιριναιμία θεωρούνται αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες.[27]

Η θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με πρωτογενές σύνδρομο Sjögren, συγκρινόμενη με την θνησιμότητα στον γενικό πληθυσμό, φαίνεται να είναι αυξημένη μόνο στους ασθενείς με αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες. Η συνολική θνησιμότητα σε σειρές ασθενών με πρωτογενές σύνδρομο Sjögren, δεν φαίνεται να διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την θνησιμότητα στον γενικό πληθυσμό, όπως προκύπτει από σχετικές μελέτες (προτυπωμένοι λόγοι θνησιμότητας κοντά στο 1, που υποδεικνύουν μόνον μια ελαφρά αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό)[27].

Παρ' όλα αυτά, φαίνεται να υπάρχουν δύο σημαντικές εξαιρέσεις στην σχετικά ήπια πορεία της νόσου: η ανάπτυξη αγγειακών εκδηλώσεων και η υψηλή επίπτωση λεμφωμάτων είναι δυο εξελίξεις που σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με πρωτογενές σύνδρομο Sjögren. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναλύσει προοπτικά την έκβαση της νόσου σε αρκετά μεγάλες σειρές ασθενών και έχουν εντοπίσει αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες, παρόντες σε αρχικά στάδια της νόσου,

σχετιζόμενους με αρνητική έκβαση. Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες, που έχουν εντοπισθεί, είναι σοβαρή εμπλοκή εξωκρινών αδένων, αγγειίτιδα, πορφύρα, και ορισμένα πρώιμα ανοσολογικά ευρήματα, όπως χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος C4. Η γνώση των επιβαρυντικών αυτών παραγόντων υποδεικνύει ότι μια κατηγορία ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα και πιθανόν να υπόκειται σε πρωιμότερη και πιο επιθετική θεραπευτική αγωγή. Στα πλαίσια αυτά έχει προταθεί μια ταξινόμηση του συνδρόμου σε τύπο Ι και τύπο ΙΙ ανάλογα με την παρουσία κλινικών και ανοσολογικών προγνωστικών παραγόντων.[28-33]

Summary

There are only a few descriptive epidemiological studies for primary SS suggesting important variations in disease occurrence. These variations may reflect the different population groups studied, the different classification criteria used, and the different methods of case ascertainment. Epidemiological studies of primary SS in the general population yielded highly heterogeneous results, mainly as concerning the prevalence of the disease. The few incidence studies published tend to present more similar results, suggesting an annual incidence of about 4-5 cases per 100.000. Mortality of patients with primary SS compared with the general population is likely to increase only in patients with adverse predictors.

Βιβλιογραφία

1. Moutsopoulos HM, Youinou P. New developments in Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 1991;3:815–22.
2. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol 1994;72:162–5.
3. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. Scand J Rheumatol 2000;29:20–8.
4. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjögren's syndrome using a new questionnaire tool. Rheumatology 2004;43:758–64.
5. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis 1993;36:340–7.
6. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1994;53:637–47.
7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Ann Rheum Dis 1996;55:116–21.
8. Fox RI, Robinson CA, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification. Scand J Rheumatol 1986;61(Suppl.):28–30.
9. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. Scand J Rheumatol 1986;61(Suppl.):26–7.
10. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiodt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1986;
61 (Suppl.):19–21.
11. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1986;61(Suppl.):22–5.
12. Vitali S, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61:554–8.
13. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 2001;76:593–9.
14. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia. Ann Rheum Dis 2004;63:874–6.
15. Alamanos Y , Tsifetaki N, Voulgari P V, Venetsanopoulou A I, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. Rheumatology 2006;45:187–191.
16. Drosos AA, Tsiakou KE, Tsifetaki N, Politi N E, Siamopoulou-Mavridou A. Subgroups of primary Sjögren's syndrome. Sjögren's syndrome in male and paediatric Greek patients. Ann. Rheum. Dis 1997;56;333-335.
17. Cimaz, R, Casadei A, Rose C et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. Eur J Pediatr (2003) 162: 661–665.
18. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology of rheumatic diaseases in Greece. J Rheumatol. 2004 Aug;31(8):1669-70.
19. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. Br J Rheumatol 1998;37:1069–76.
20. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjögren's syndrome in Slovenia. Rheumatology 1999;38:164–70.
21. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM.Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. Ann Rheum Dis 1997;56:521–5.
22. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. J Rheumatol 1995;22:659–61.z

23. Miyasaka N. Epidemiology and pathogenesis of Sjögren's syndrome. Nippon Rinsho 1995;53:2367–70.
24. TRONTZAS PI, ANDRIANAKOS AA: Sjögren's syndrome: a population-based study of prevalence in Greece: The ESORDIG study. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1240-1.
25. BIRLIK M, AKAR S, GURLER O et al.: Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an urban population of Izmir, Turkey. Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl. I): 502.
26. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T et al.: Prevalence of Sjögren's syndrome in Izmir, Turkey. Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl. I): 503
27. M. Voulgarelis, A.G. Tzioufas, H.M. Moutsopoulos. Mortality in Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (Suppl. 51): S66-S71.
28. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. Arthritis Rheum 2004;50:1262–9.
29. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2002;46:741–7.
30. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 2000;29:296–304.
31. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome, 1976–1992. J Rheumatol 1999;26:1296–300.
32. Kelly CA, Foster H, Pal B et al. Primary Sjögren's syndrome in north east England—a longitudinal study. Br J Rheumatol 1991;30:437–42.
33. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A et al. Long-term followup of patients with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1996;39:297–303.

Πίνακας 1:

Δείκτες ετήσιας επίπτωσης του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren σε ενήλικους γενικούς πληθυσμούς (περιπτώσεις/100.000)

Μελέτη	Μέγεθος πληθυσμού	Τύπος μελέτης	Κριτήρια ταξινόμησης	Χώρα	Επίπτωση (95% CI)
Pillemer et al., 2001 [13]	~ 100.000 (συνολικός πληθυσμός Olmsted County, Minnesota)	Καταγραφή διαγνωσμένων περιπτώσεων	Physician diagnosis	ΗΠΑ	3.9 (2.8–4.9)
Plesivcnik et al., 2004 [14]	600 000 (συνολικός πληθυσμός Περιφέρεια Ljubljana)	Καταγραφή περιπτώσεων από Κέντρο Αναφοράς	European (B)	Σλοβενία	3.9 (1.1–10.2)
Alamanos et al. 2006 (15)	500 000 (συνολικός πληθυσμός ΒΔ Ελλάδας)	Καταγραφή δια γνωσμένων περιπτώσεων	American–European (B)	Ελλάδα	5.3 (4.5–6.1)

Πίνακας 2:

Επιπολασμός του πρωτογενούς συνδρόμου Sjögren σε ενήλικους γενικούς πληθυσμούς (περιπτώσεις/100)

Μελέτη	Μέγεθος δείγματος	Τύπος μελέτης	Κριτήρια ταξινόμησης	Χώρα	Επιπολασμός (95% Δ.Ε)
Thomas et al., 1998 [19]	1000 (δείγμα)	Εξέταση δείγματος	Ευρωπαϊκά[5]	Ην. Βασίλειο	3.3 (2.2–4.4)
Tomsic et al., 1999 [20]	889 (δείγμα)	Εξέταση δείγματος	Ευρωπαϊκά	Σλοβενία	0.6 (0.1–2.2)
Dafni et al., 1997 [21] (female population)	837 γυναίκες (συνολικός πληθυσμός κοινότητας)	Εξέταση δείγματος	Ευρωπαϊκά	Ελλάδα	0.6 (0.2–1.4)
Zhang et al., 1995 [22]	2066 (συνολικός πληθυσμός κοινότητας)	Εξέταση δείγματος	San Diego[8]	Κίνα	0.34
			Κοπεγχάγης[10]		0.77 (0.44-1.25)
Miyasaka et al., 1995 [23]	~120 000 000 (συνολικός Ιαπωνικός πληθυσμός)	Καταγραφή δια γνωσμένων περιπτώσεων	Ιαπωνικά[9]	Ιαπωνία	0.02 (0.01–0.03)
Alamanos et al., 2006 (15)	~500 000 (συνολικός πληθυσμός ΒΔ Ελλάδας)	Καταγραφή δια γνωσμένων περιπτώσεων	AECC12	Ελλάδα	0.09 (0.08–0.10)
Trontzas et al, 2005 (24)	8740 (δείγμα)	Εξέταση δείγματος	AECC	Ελλάδα	0.15 (0.09-0.21)
Birlik et al, 2004 (25)	2835 (δείγμα)	Εξέταση δείγματος	Ευρωπαϊκά	Τουρκία	0.35 (0,17-0,65)
Kabasakal et al (26)	939 (δείγμα)	Εξέταση δείγματος	AECC	Τουρκία	0.6 (0.24-1.39)
			Ιαπωνικά		1.4 (0.74-2.37)
			Ευρωπαϊκά		1.5(0.85-2.57)

Ο Ενημερωμένος - Ψαγμένος - Ασθενής: ΄Ενα ‘’Πρόβλημα’’ που αντιμετωπίζει η Ιατρική Κοινότητα

Βασίλης Σταυρακόπουλος,
Απόστολος Δήμου,
Κώστας Κοντοστάνος,
Σπύρος Καρδακάρης,
Διονύσιος Κάντας

Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας - Ορθοπαιδική Κλινική

Πολλοί ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία ή στο ιδιωτικό ιατρείο μας σήμερα, γνωρίζουν συχνά πολύ καλά για το πρόβλημά τους και την αιτία που το προκαλεί. Σπάνια θα συναντούσαμε, πριν δύο δεκαετίες, έναν ασθενή που να έχει γνώση όσον αφορά στις θεραπείες και τα αναμενόμενα αποτελέσματα αυτών, έτσι ώστε να μπορεί να συζητήσει με το θεράποντα ιατρό την προτεινόμενη θεραπεία του και τα αποτελέσματα της. Αυτοί οι νέοι, ‘’ενημερωμένοι’’ ασθενείς είναι καθαρά αποτέλεσμα της ευρείας χρήσης του ίντερνετ και της εύκολης προσβασιμότητας στην επιστημονική γνώση, καθώς και στα νέα ιατρικά δεδομένα. Ωστόσο θα πρέπει να παρατηρήσουμε ότι, παράλληλα με την εύκολα προσβάσιμη σοφία, υπάρχει και η πληθώρα λανθασμένων και / ή παραπλανητικών πληροφοριών. Προς κατανόηση των παραπάνω αναφέρω το εξής προσωπικό παράδειγμα:Πρόσφατα μας επισκέφθηκε νεαρός σχετικά αγρότης, ο οποίος είχε οστεοαρθρίτιδα στο δεξιό ισχίο.Ο ασθενής αυτός είδε στην τηλεόραση μία αναφορά για μια ‘’καινούργια” ολική αρθροπλαστική του ισχίου. Στη συνέχεια βρήκε πληροφορίες στο ίντερνετ για τις ολικές αρθροπλαστικές ισχίου επιφανείας. Είχε διαβάσει επίσης όλο το διαφημιστικό υλικό, από ιδιωτικές κλινικές, επάνω στη χειρουργική ισχίου και «πώς πρέπει αυτή να γίνεται». Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να μου ζητήσει να τελέσω το χειρουργείο μέσω μιας συγκεκριμένης μεθόδου και με μια ελάχιστα παρεμβατική τεχνική.

Ο ασθενής αυτός είναι ένας σωματικά ενεργός 46χρονος άνδρας, ο οποίος υποφέρει από οστεοαρθρίτιδα δεξιού ισχίου και αποτελεί αναντίρρητα έναν υποψήφιο για ολική αρθροπλαστική ασθενή.

Ωστόσο, στην κλινική μας εξακολουθούμε να θεωρούμε την ολική αρθροπλαστική επιφανείας του ισχίου ως χρησιμοποιούμενη από μικρό αριθμό χειρουργών αφενός και αφετέρου ως διαθέτουσα περιορισμένης έκτασης follow up, σε σχέση με την καθιερωμένη ολική αρθροπλαστική ισχίου. Παρουσίασα όλες αυτές τις πληροφορίες στον ασθενή μου και του εξήγησα όλους τους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, αν υποβαλλόταν στην αρθροπλαστική ισχίου, που ο ίδιος μου πρότεινε.

Του είπα επίσης ότι εξαιτίας του δείκτη μάζας του σώματός του, ήταν αδύνατο για μένα να του υποσχεθώ ότι θα διεξαγάγω το χειρουργείο μέσω μίας ελάχιστα παρεμβατικής προσπελάσεως, όπως ο ίδιος επιθυμούσε. Παρόλο που του έδωσα λεπτομερείς και συγκεκριμένες πληροφορίες πάνω σε όλες τις πλευρές του χειρουργείου και για ποιό λόγο ίσως να μην είναι για αυτόν η καλύτερη λύση, ο ίδιος ήταν πεπεισμένος, από όσα είχε διαβάσει στα διάφορα site του internet, και αποφάσισε να ψάξει για κάποιον άλλο χειρουργό ισχίου, ο οποίος και θα εκπλήρωνε τις απαιτήσεις του.

Νέα Πρόκληση

Επιβάλλεται να μάθουμε πώς να συμπεριφερόμαστε, αλλά και να εκπαιδεύουμε τους ασθενείς μας σχετικά με τη διαχείριση των πληροφοριών που συλλέγουν από το διαδίκτυο. Καθώς βλέπουμε όλο και μεγαλύτερο αριθμό τέτοιων νέων και πιο απαιτητικών ασθενών, δεν πρέπει ποτέ να εγκαταλείπουμε τις αρχές του λειτουργήματός μας, που είναι η χρήσιμη παροχή πληροφοριών και υπηρεσιών για το συμφέρον της ζωής και της υγείας του ασθενούς.

Παράλληλα, πρέπει να αναφέρουμε ότι, παρά την πολυπλοκότητα της ορθοπεδικής χειρουργικής εντούτοις είναι δυνατή η τυποποίησή της, ώστε να ακολουθεί αυστηρές τεχνικές και πρωτόκολλα, αλλά και εξατομικευμένα ‘‘κομμένη και ραμμένη’’ για να ταιριάζει στις ανάγκες του κάθε ασθενή, όταν μια άρθρωση χρειάζεται αντικατάσταση. Πρέπει επίσης τα sites του internet όχι μόνο να παρέχουν πληροφορίες για νόσους, τεχνικές και εμφυτεύματα, αλλά ακόμη και αποτελέσματα, επιπλοκές καθώς και τους πιθανούς κινδύνους ενός χειρουργείου.

Οφείλουμε να είμαστε έτοιμοι και ικανοί να διδάξουμε τους ασθενείς μας μέσω του διαδικτύου , προτού ακόμη οι ίδιοι προσέλθουν στα εξωτερικά ιατρεία μας. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο αλληλοενημέρωσης, οι ασθενείς μας θα γνωρίζουν τι μπορούμε να κάνουμε για αυτούς και, ίσως μεγαλύτερης σημασίας, τι δεν μπορούμε. Αυτό ίσως οδηγήσει τους ασθενείς μακριά από την κλινική μας, αλλά επιπλέον θα μας βγάλει από το δίλλημα να πρέπει να πείσουμε έναν ασθενή ενάντια στην επιθυμία του να κάνει μια επέμβαση, που ίσως δεν είναι πρωταρχικής του επιλογής, και μιας επέμβασης που ίσως του δώσει το δικαίωμα να κινηθεί δικαστικά λόγω ανεκπλήρωτων προσδοκιών.

Με αφορμή το άρθρο του
Per Kjaersgaard-Andersen,MD,στην εφημερίδα
ORTHOPAEDICS TODAY
The self – educated patient and the new medical data.
Και την ευγενική συνεισφορά στη μετάφραση της κυρίας Σφαέλου Ευαγγελίας.

Abstract

The self – educated patient is the result of a wide use of the internet, as well as the easy access to scientific knowledge and the new medical data.

It is considered our obligation, not only to learn how to behave to these patients, but also to teach them how to deal with the information they gather from the internet.

A basic rule of our behavior as regards coping with these patients is to provide useful information and services to them for the benefit of their life and health.-

Καρκίνος του Πέους

Δρ. Θωμάς Αρβανιτάκης
Διευθυντής Ουρολογικού Τμήματος Νοσοκομείο ‘‘ Ο ΄Αγιος Σάββας’’ Αθηνών.

Περίληψη: Στο άρθρο ανασκόπησης περιγράφονται στατιστικά επιδημιολογικά ,παράγοντες κινδύνου, κλινικά συμπτώματα του καρκίνου του πέους ,διαγνωστικές μέθοδοι και θεραπευτικές επιλογές, όπως χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία.
Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στη χειρουργική αντιμετώπιση, όταν υπάρχουν μονόπλευρες η αμφοτερόπλευρες λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Επιδημιολογία - αιτιολογικοί παράγοντες

Ο καρκίνος του πέους είναι μια σπάνια κακοήθης πάθηση με συχνότητα 0,1-0,9 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες στις δυτικές κοινωνίες [1,2] Αντιθέτως υπάρχουν χώρες στην Αφρική, Ασία και Νότιο Αμερική, όπου ο καρκίνος του πέους αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας με συχνότητα που φθάνει και το 20% όλων των καρκίνων στον άνδρα [3,4]. Από τα παραπάνω φαίνεται πως η συχνότητα του καρκίνου του πέους είναι πιο συχνή στις μη ανεπτυγμένες χώρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι στις χώρες αυτές οι συνθήκες τοπικής υγιεινής είναι εντελώς ανύπαρκτες.

Ο χρόνιος ερεθισμός του πέους από το σμήγμα, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και φίμωση του πέους, πιστεύεται πως είναι ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του πέους. Το 1996 η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία ενημερώνει την Παιδιατρική Εταιρεία ότι η περιτομή δεν αποτελεί αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης για τον καρκίνου του πέους. Το 1996 η Καναδική Παιδιατρική Εταιρεία υπολόγισε ότι το κόστος 100.000 περιτομών είναι 3,8 εκατομύρια δολάρια, που οδηγεί σε πρόληψη δύο περιπτώσεων καρκίνου, με αποτέλεσμα το κόστος της πρόληψης να είναι εκατό φορές περισσότερο από το κόστος της θεραπείας. Πάντως, παρά τις διαφωνίες όσον αφορά τη δράση του σμήγματος, η φίμωση ανευρίσκεται στο 25-75% των ασθενών με καρκίνο του πέους. Επίσης η ανάπτυξη καρκίνου του πέους έχει συνδεθεί και με ορισμένους υπότυπους (τον 16 και τον 18) του ανθρώπειου θηλωματώδους ιού.

Ιστοπαθολογία

Προκαρκινωματώδεις δερματολογικές βλάβες

Σε αυτή την κατηγορία βλαβών κατατάσσονται η λευκοπλακία, η σκληρωτική βαλανίτιδα και τα γιγαντιαία κονδυλώματα (όγκοι Buschke-Löwenstein), τα οποία και έχουν σχέση με τον HPV.

Καρκίνωμα in situ του πέους

Στην κατηγορία αυτή του καρκίνου του πέους εντάσσονται η ερυθροπλασία του Queyrat και η νόσος του Bowen.

Διηθητικό καρκίνωμα του πέους

Ιστολογικά πρόκειται για νεόπλασμα εκ πλακωδών κυττάρων στο 95% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 5% αφορά διάφορους ιστολογικούς τύπους συχνότερος από τους οποίους είναι το σάρκωμα και το μελάνωμα και σπανιότερα το καρκίνωμα βασικοκυτταρικού τύπου.

Κλινική εικόνα - Φυσική εξέλιξη

Τα κλινικά σημεία στον καρκίνο του πέους ποικίλλουν από μια μικρή και συνήθως ανώδυνη βλάβη (ελκωτική ή εξωφυτική) μέχρι εκτεταμένη βλάβη, που μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματα μερικό ακρωτηριασμό του πέους. Η βλάβη μπορεί να εντοπίζεται σε οποιοδήποτε σημείο του πέους. Η εντόπιση κατά σειρά συχνότητας είναι: βάλανος 48%, ακροποσθία 21%, βάλανος και ακροποσθία 9%, βαλανοποσθική αύλακα 6%, σώμα πέους 2%[5]. Η κλινική εξέταση του πέους πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση των παρακάτω χαρακτηριστικών:

1)Διάμετρος της βλάβης
2) Εντόπιση της βλάβης
3) Αριθμός ελκών
4) Μορφολογία ελκών
5) Χρώμα της βλάβης
6) Ορια-Κινητικότητα της βλάβης
(Eur Urol 2002:42(3)199-203)

Αρκετοί ασθενείς προσέρχονται παραπονούμενοι για φίμωση από πολύ καιρό, ενώ μερικοί παραπονούνται για φίμωση που εμφανίσθηκε σε σύντομο χρονικό διάστημα και αυτό θα πρέπει να μας οδηγήσει στη σκέψη ότι πιθανόν να υποκρύπτεται καρκίνος [6]. ΄Αλλα συμπτώματα δυνατόν να είναι ο κνησμός, αίσθημα καύσου, αιμορραγία από τη βλάβη και σε περιπτώσεις που η βλάβη εντοπίζεται κοντά στο έξω στόμιο της ουρήθρας δυνατόν να υπάρχει και δυσουρία.

Στα αρχικά στάδια δεν υπάρχει πόνος και είναι ένας λόγος που καθυστερεί ο ασθενής να ζητήσει ιατρική βοήθεια. Εάν η βλάβη παραμείνει χωρίς θεραπεία αυξάνεται συνήθως με αργό ρυθμό, με αποτέλεσμα τη διάβρωση της βαλάνου και των σηραγγωδών σωμάτων και τέλος μεγάλη αιμορραγία, συρίγγια, ακόμη και επίσχεση ούρων.

Μεταστατική νόσος

Η πρώτη συνήθως εντόπιση των μεταστάσεων αφορά τους βουβωνικούς λεμφαδένες. Η ακροποσθία και το δέρμα του πέους δίνουν μεταστάσεις στους επιφανειακούς βουβωνικούς λεμφαδένες, ενώ η βάλανος και τα σηραγγώδη σώματα δίνουν μεταστάσεις και στους εν τω βάθει βουβωνικούς λεμφαδένες. Σύμφωνα με τον Cabanas[7] ο πρώτος αδένας που προσβάλλεται βρίσκεται στο μηριαίο δακτύλιο και επί τα εντός της μηριαίας φλέβας και ονομάζεται λεμφαδένας φρουρός (sentinel node). Κατά τη διάγνωση περίπου 40% των ασθενών εμφανίζουν ψηλαφητούς διογκωμένους βουβωνικούς λεμφαδένες [8]. Στο 50% αυτών των ασθενών η διόγκωση των αδένων είναι αποτέλεσμα φλεγμονής από τον όγκο[9]. 20% των ασθενών που δεν έχουν διογκωμένους λεμφαδένες έχουν μικροσκοπικές μεταστάσεις [10]. Απομακρυσμένες μεταστάσεις στους πνεύμονες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλο είναι σπάνιες και το ποσοστό κυμαίνεται από 1-10% [11-12].

Η διάγνωση δεν έχει δυσκολίες, αρκεί να τη σκεφθεί κανείς και να την επιβεβαιώσει με βιοψία, που γίνεται εύκολα στο εξωτερικό ιατρείο, χωρίς νάρκωση. Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από οξυτενή κονδύλωματα, τραυματική εξέλκωση, αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα και από τα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως συφιλιδικό έλκος.

Απεικονιστικός έλεγχος

Για τον έλεγχο της επέκτασης της πρωτοπαθούς εστίας έχει χρησιμοποιηθεί το υπερηχογράφημα και προσφάτως και η μαγνητική τομογραφία του πέους. Στην πρωτοπαθή εστία βοηθάει στον καθορισμό των χειρουργικών ορίων, ώστε η τομή να γίνει 2 εκ. περιφερικότερα της βλάβης.

Η αξονική τομογραφία συμβάλει κυρίως στην εκτίμηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων, ενώ είναι περιορισμένη η χρήση της στην εκτίμηση της πρωτοπαθούς εστίας. Η εκτίμηση των λεμφαδένων στηρίζεται στο μέγεθος και όχι στη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του αδένα.[13]

Τέλος, η κυτταρολογική εξέταση των λεμφαδένων μετά από παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNA) βοηθάει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους βλάβης ή μεταστατικής βλάβης. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, όπως είχε αυτή περιγραφεί από τον Cabanas, όταν δεν υπάρχουν ψηλαφητοί διογκωμένοι λεμφαδένες, δεν έχει πλέον ένδειξη λόγω των πολλών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Αντίθετα τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται μια νέα τεχνική στη διάγνωση των μεταστάσεων στους βουβωνικούς λεμφαδένες, όταν αυτοί δεν είναι ψηλαφητοί, αλλά από τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη διήθηση τους. Γίνεται ενδοδερμική έγχυση τεχνητίου πέριξ του

φρουρού αδένα. Μετά από λίγες ώρες με τη βοήθεια γ-κάμερας εντοπίζεται ο φρουρός αδένας. Επί θετικού αποτελέσματος εκτελείται ο λεμφαδενικός καθαρισμός. Για τον έλεγχο απομακρυσμένων μεταστάσεων χρησιμεύουν η ακτινογραφία θώρακος και επί κλινικών συμπτωμάτων το σπινθηρογράφημα οστών.

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση σύμφωνα με το σύστημα TNM (WHO 1997/2002) έχει ως εξής:

Τ0: Δεν υπάρχουν στοιχεία πρωτοπαθούς όγκου

Τχ: Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί

Tis: Καρκίνος in situ (νόσος του Bowen, ερυθροπλακία του Queyrat).

Τα: Μη διηθητικό μυρμηκιώδες (verrucous) καρκίνωμα του πέους

Τ1: Ο όγκος διηθεί τον υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό.

Τ2: Ο όγκος διηθεί το σπογγιώδες ή τα σηραγγώδη σώματα

Τ3: Ο όγκος διηθεί την ουρήθρα ή τον προστάτη

Τ4: Ο όγκος διηθεί παρακείμενα όργανα (περίνεο, ηβική σύμφυση).

Nx: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

ΝΟ: Δεν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες.

Ν1: Εχει προσβληθεί ένας μονήρης επιφανειακός βουβωνικός λεμφαδένας.

Ν2: Εχουν προσβληθεί επιφανειακοί βουβωνικοί λεμφαδένες άμφω ή πολλαπλοί ετερόπλευρα.

Ν3: Εχουν προσβληθεί οι εν τω βάθει βουβωνικοί ή /και οι πυελικοί λεμφαδένες ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα

Μχ : Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν

ΜΟ: Δεν ανιχνεύονται απομακρυσμένες μεταστάσεις

Μ1 : Υπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων

Προγνωστικοί Παράγοντες για τον Καρκίνο του Πέους

Η πρόγνωση της νόσου, η σχετική με την επιβίωση εξαρτάται από την ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων, από τον αριθμό και τη θέση αυτών των διηθημένων λεμφαδένων, αλλά και από την εξωκαψική λεμφαδενική επέκταση. Για την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων προγνωστικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι αποτελούν η θέση το μέγεθος και το στάδιο (grade) του πρωτοπαθούς όγκου και η διηθηση των σηραγγωδών σωμάτων. Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν και τα κριτήρια βάσει των οποίων οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε 3 κατηγορίες κινδύνου (χαμηλού-μετρίου υψηλού κινδύνου) για την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και επομένως σχεδιασμού περαιτέρω αντιμετώπισης.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Πρωτοπαθής βλάβη

Η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς βλάβης εξαρτάται απο το στάδιο και τη θέση αυτής .

Καρκίνωμα in situ

Για τις βλάβες αυτής της κατηγορίας έχουν εφαρμοσθεί πολλές συντηρητικές τεχνικές διατήρησης του πέους οι οποίες και είναι:

1.τοπική εκτομή της βλάβες

2. χρήση laser (Nd-Yag ή CO2)

3.φωτοδυναμική θεραπεία

4.εφαρμογή κρέμας φθοριοουρακίλης (5-FU)

5.Κρυοθεραπεία

Χειρουργική θεραπεία

Σε διηθητικούς όγκους του πέους η χειρουργική θεραπεία φαίνεται να δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα, όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών. Ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την εντόπιση της βλάβης υπάρχουν οι εξής χειρουργικές επιλογές:

Α. Περιτομή - τοπική εκτομή του όγκου

Μικρά νεοπλάσματα (σταδίου ≤ Ta-T1 G1-2) που εντοπίζονται στην ακροποσθία αντιμετωπίζονται με περιτομή, με την προϋπόθεση ότι η εκτομή θα γίνει σε υγιή όρια 2 εκ. περιφερικότερα της βλάβης. Ο κίνδυνος υποτροπής μετά την περιτομή κυμαίνεται σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία από 15% έως 30% [14]. Επομένως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτομή πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μικρών βλαβών, που εντοπίζονται στη βάλανο ή στο σώμα του πέους, μπορεί κανείς να αποφασίσει την τοπική εκτομή του όγκου, αφού την ώρα της επέμβασης ληφθούν αρκετές βιοψίες από τα περιφερικά όρια, ώστε να είναι σίγουρος ότι η εκτομή θα γίνει σε υγιείς ιστούς[15]. Βασική προϋπόθεση για τέτοια επέμβαση αποτελεί η εγγύηση πως ο ασθενής θα παρακολουθείται τακτικά, ώστε σε περίπτωση υποτροπής να υποβληθεί έγκαιρα σε ριζική επέμβαση. Επίσης σε ασθενείς αυτού του σταδίου της νόσου μπορούν να εφαρμοσθούν η ακτινοθεραπεία, και η θεραπεία με laser με ικανοποιητικά ποσοστά υποτροπής (βλέπε παρακάτω αυτές τις θεραπείες).

Β. Μερικός ακρωτηριασμός

Σε ασθενεις σταδίου ≥ T1G3 και εφόσον η βλάβη εντοπίζεται στη βάλανο ή στο περιφερικό τμήμα των σηραγγωδών σωμάτων ο μερικός ακρωτηριασμός αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.

Γ. Ολικός ακρωτηριασμός

Σε ασθενείς σταδίου ≥ T1G3 και σε περιπτώσεις που η βλάβη είναι εκτεταμένη και καταλαμβάνει μεγάλο τμήμα

των σηραγγωδών τμημάτων προς τη βάση του πέους η θεραπεία εκλογής είναι ο ολικός ακρωτηριασμός.

Ακτινοθεραπεία:

Παρά το γεγονός ότι ο ακρωτηριασμός προσφέρει τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας στον καρκίνο του πέους, εντούτοις το ψυχολογικό τραύμα του ασθενούς είναι πάρα πολύ μεγάλο. Για το λόγο αυτό από πολλά χρόνια χρησιμοποιείται η ακτινοθεραπεία στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους με καλά αποτελέσματα σε επιλεγμένες περιπτώσεις.[15] Σήμερα χρησιμοποιούνται δύο είδη ακτινοθεραπείας:

Α. Βραχυθεραπεία

Επιτυγχάνεται είτε με την εμφύτευση ραδιενεργών βελονών (ραδίου, ιριδίου, τανταλίου) εντός του όγκου, είτε με επαφή ραδιενεργού υλικού με τον όγκο. Πιο συχνά χρησιμοποιείται η εμφύτευση ραδιενεργών βελονών, επειδή είναι απλή και επιτρέπει την ομοιογενή χορήγηση 70 Gy σε 5-7 ημέρες. Συνήθως στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών γίνεται καλά ανεκτή.

Β. Εξωτερική ακτινοβολία

Συνήθως χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να γίνει βραχυθεραπεία καθώς επίσης και ανακουφιστικά σε ανεγχείρητες περιπτώσεις.[41] Απαιτεί ειδική συσκευή για την τοποθέτηση του πέους και βέβαια η διάρκεια είναι μεγάλη. Απαιτείται θεραπεία 6-7 εβδομάδων και συνολική δόση 65-70 Gy. Πρέπει να γνωρίζουμε πως το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων είναι ακτινοάντοχο και οι μεγάλες δόσεις που χρειάζονται συνοδεύονται από επιπλοκές.

Laser

Τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους χρησιμοποιούνται τα Laser. Για μικρά επιφανειακά νεοπλάσματα κατάλληλο είναι το Nd: YAG Laser. Προκαλεί καταστροφή του όγκου σε βάθος 3-5 χιλ. και μετά την απόπτωση της εσχάρας σε διάστημα 6-8 εβδομάδων, αν και υπάρχει απώλεια ιστού, διατηρείται η ανατομία του πέους με πολύ μικρές αλλοιώσεις και το κοσμητικό αποτέλεσμα είναι πολύ καλό. Αν και τα αποτελέσματα κρίνονται ικανοποιητικά, απαιτείται ακόμη μεγάλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών για να είμαστε σίγουροι για τα μακροχρόνια αποτελέσματα. [16]

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία αποτελεί ένα επιπλέον όπλο στα χέρια του γιατρού για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους, κυρίως για να αποφευχθεί ο μερικός ακρωτηριασμός με τα γνωστά ψυχοκοινωνικά προβλήματα.

0 Pizzocaro και συν.[17] χρησιμοποιούν συνδυασμό μπλεομυκίνης, μεθοτρεξάτης και βινκριστίνης για την αντιμετώπιση μεγάλων όγκων της βαλάνου. Χορηγούνται σε εβδομαδιαία βάση για 8-12 εβδομάδες και μετά το τέλος της θεραπείας χρησιμοποιεί Laser για την καταστροφή του όγκου με πολύ καλά αποτελέσματα.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται συνδυασμός κυτταροστατικών και ιντερφερόνης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, χρειάζεται όμως μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για να έχουμε σίγουρα αποτελέσματα. [18]

Αντιμετώπιση των μεταστάσεων στους βουβωνικούς λεμφαδένες

Χειρουργική θεραπεία

Ο λαγονομηροβουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός αναμφιβόλως προσφέρει το μεγαλύτερο ποσοστό ίασης των ασθενών με λεμφαδενική μεταστατική νόσο. Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας προτείνουν:

1) Σε ασθενείς με μικρούς επιφανειακούς όγκους και χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες τη στιγμή της αρχικής αντιμετώπισης της νόσου (ασθενείς σταδίου pTis, pTa G1-2, Pt1G1) δεν προβαίνουμε σε άμεσο λεμφαδενικό καθαρισμό, δεδομένου ότι η πιθανότητα μετάστασης είναι μικρή, αλλά με την αυστηρή προϋπόθεση ότι θα παρακολουθούνται τακτικά. Συνήθως η μετάσταση εμφανίζεται τα πρώτα 3 χρόνια.

2) Σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (σταδίου pT1G2) και χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες, στη θεραπευτική μας προσέγγιση θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας την ύπαρξη αγγειακής ή λεμφικής διήθησης απο τον πρωτοπαθή όγκο και τα κακοήθη χαρακτηριστικά του όγκου και αναλογως να συστήσουμε ένα εντατικό πρόγραμμα παρακολούθησης, ή να προχωρήσουμε σε τροποποιημένη λεμφαδενεκτομή. Εναλλακτικά μπορεί να γίνει δειγματοληπτική βιοψία του φρουρού λαμφαδένα με τη βοήθεια της μεθόδου με το ραδιενεργό τεχνήτιο που περιγράφηκε ανωτέρω και ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτής να τροποποιήσουμε την προσέγγιση μας.

3) Σε όγκους σταδίου Τ2, Τ3 ή Grade 3 και χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες θα πρέπει να γίνεται προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός, επειδή η πιθανότητα μετάστασης είναι πολύ μεγάλη. Η επιβίωση φθάνει το 88% μετά από προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό, ενώ το ποσοστό μειώνεται στο 38% μετά απο καθυστερημένη επέμβαση.

4) Σε περίπτωση θετικών ψηλαφητών λεμφαδένων ετερόπλευρα πρέπει να γίνεται και αμφοτερόπλευρος τροποποιημένος ή ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός, γιατί λόγω επικοινωνίας των λεμφαγγείων υπάρχει 50% πιθανότητα να είναι θετικοί και οι ετερόπλευροι λεμφαδένες. Η επιβίωση μετά αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό φθάνει το 50%, ενώ μετά ετερόπλευρο μειώνεται στο 24%. Επίσης ένα θέμα περαιτέρω προβληματισμού είναι πότε πρέπει να προχωράμε σε πυελική λεμφαδενεκτομή. Σύμφωνα λοιπόν και πάλι με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας ,όταν ανευρίσκονται δύο η περισσότεροι διηθημένοι

βουβωνικοί λεμφαδένες θα πρέπει να γίνεται άμεση η καθυστερημένη λεμφαδενεκτομή των πυελικών λεμφαδένων, καθώς αυτή προσφέρει ποσοστά ίασης μεταξύ 15-54%.

Χημειοθεραπεία

0 συνδυασμός κυταροστατικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση των λεμφαδενικών μεταστάσεων έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και τα τελευταία χρόνια έχει αντικαταστήσει την ακτινοθεραπεία σε μεγάλο βαθμό, όπως αναφέραμε και πιο πάνω. Οι συνδυασμοί φαρμάκων που χρησιμοποιούνται είναι: Vincristine+ Bleomycin + Methotrexate, ή Cisplatin +5-FU. Αυτοί οι συνδυασμοί χημειοθεραπείας μπορούν να δοθούν είτε ως νεο-επικουρική είτε ως επικουρική θεραπεία .

Πρόγραμμα παρακολούθησης ασθενών με καρκίνο του πέους

Οι περισσότερες υποτροπές εμφανίζονται τα 2 πρώτα χρόνια μετά την αρχική θεραπεία και ιδιαίτερη αξία έχει η έγκαιρη διάγνωση των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Ο έλεγχος περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, την ακτινογραφία θώρακος και την αξονική τομογραφία κοιλίας. ΄Ετσι ανάλογα με την αρχική αντιμετώπιση της νόσου οι οδηγίες της Ευρωπαικής Ουρολογικής Εταιρείας προτείνουν το παρακάτω πρόγραμμα παρακολούθησης των ασθενών:

1) Συντηρητική θεραπεία

Εξέταση κάθε 2 μήνες τον 1ο και 2ο χρόνο, κάθε 3 μήνες τον 3ο χρόνο και κάθε 6 μήνες τον 4ο-5ο χρόνο.

2)Μερική η ολική πεεκτομή

Εξέταση κάθε 4 μήνες τον 1ο και 2ο χρόνο, κάθε 6 μήνες τον 3ο χρόνο και κάθε χρόνο το 4ο-5ο έτος.

Μετά από λεμφαδενεκτομή με (-) λεμφαδένες παρακολούθηση κάθε 4 μήνες τον 1ο χρόνο και κάθε 6 μήνες τον 2ο χρόνο και κατόπιν δεν κρίνεται απαραίτητη.

Μετά από λεμφαδενεκτομή με (+) λεμφαδένες παρακολούθηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο του νοσοκομείου. Συμπερασματικά το καρκίνωμα του πέους είναι από τους λίγους όγκους όπου η λεμφαδενεκτομή προσφέρει υψηλά ποσοστά ίασης, ακόμα και όταν υπάρχει διήθηση των λεμφαδένων. Η τακτική και τα μεσοδιαστήματα της παρακολούθησης σχετίζονται άμεσα με την αρχική θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου και των περιοχικών λεμφαδένων.

Summary

Penile Cancer

Dr. Thomas Arvanitakis

This review article describes epidemiological statistics, risk factors, clinical symptoms of cancer, diagnostic methods and therapeutic options such as surgery, chemotherapy and radiotherapy.

Particular attention is given to surgical treatment when there are unilateral or bilateral lymph nodes metastases.

Βιβλιογραφία

1. Resel L, Prieto A, Daez A, et al. Carcinoma of the penis: our experience in 22 cases, 22nd Congress Intern d' Urology Sevilla, Spain, 1991.
2. Νεοπλάσματα του πέους, Α.Ρεμπελάκος Θ.Αρβανιτάκης 2000, Astra Zeneka 2002
3. Persky L. Epidemiology of cancer of the penis. Recent results. Cancer Res 1977, 60- 97.
4. Denniston DC. First do no harm. The true Seeker. Proceedings of the First International Symposium on Circumcision, 1989, 1(3):37.
5. Hanno PM, Vein AJ. A clinical manual of urology. Appleton-Century Crofts, Norwalk,Connecticut, 1988.
6. Licklider S. Jewish penile cancer. J Urol 1961, 86:89.
7. Derrick FC, Lynch KM, Kretkowski RC, Varbrough WJ. Epidermoid carcinoma of the penis:Computer analysis of 87 cases. J Urol 1973, 110:303-305.
8. Pratt-Thomas HR, Heins HC, Lathan E, et al. The carcinogenic effect of human smegma: An experimental study. Cancer 1956, 9:671.
9. Preston EN. Whither the foreskin. JAMA 1970, 213(11): 1853-1858.
10. Wolbarst A. Circumcision and penile cancer. Lancet 1932, 1(5655):150-153.
10. Reddy DG, Baruah IK. Carcinogenic action of human smegma. Arch Pathol 1963, 75:414-420.
11. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, et al. Carcinoma of the penis: Analysis of 219 cases.Cancer 1982, 49:2185.
12. Norman RN, Millard OH, Mack FG, et al. Carcinoma of the penis. An 11year review. Can J Surg 1983, 26:426.
13. Whitfield HN, Hendry WF. Textbook of genitourinary surgery. Churchill Livingstone,Edinburgh, London, New York, 1986.
14. Fraley EE, Zhang G, Sazona R, et al. Cancer of the penis. Prognosis and treatment plans, Cancer 1985, 55:1618.
15. Ufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis: Adult and Pediatric Urology.Chicago, Year Book Medical Publishers 1987, p 1462.
16. Kinner DG, DeKernion JB. Genitourinary Cancer. W. B. Saunders Company. London 1978, p.498.
17. Urgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Urol Clin N Am 1992, 247.
18. Marcial VA, Figueroa-Coton, Marcial RA. Carcinoma of the penis. Radiology 1962, 79:209-210.

Κατάγματα σκαφοειδούς
Παρουσίαση περιστατικών που χειρουργήθηκαν στο Νοσοκ. Κέρκυρας για κατάγματα σκαφοειδους την τελευταία 5ετία (2004 – 2009), αποτελέσματα & συμπεράσματα

Σπύρος Καρδακάρης [1],
Βασίλης Σταυρακόπουλος [1],
Δημοσθένης Μάνδηλας [1] ,
Στέφανος Ζάκκας [1],
Κώστας Κοντοστάνος [1],
Ιωάννης Προβατάς [1],
Απόστολος Δήμου [1],
Β Καρδακάρη [2],
Διονύσιος Κάντας [1]

[1] Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας
Ορθοπαιδική Κλινική
www.orthokerkyra@gmail.com
[2] Comenius University of Bratislava
Medical School

Λέξεις κλειδιά:
Κάταγμα σκαφοειδούς, ασταθή κατάγματα, εσωτερική οστεοσύνθεση, βίδα twinfix, αιμάτωση, μετεγχειρητική διαχείριση

Περίληψη: Τα κατάγματα του σκαφοειδούς συνιστούν συχνότατο τύπο κάκωσης του άνω άκρου και κατά συνέπεια αποτελούν μείζον πρόβλημα για τον ανθρώπινο πληθυσμό. ΄Ενεκα των ειδικών ανατομικοφυσιολογικών χαρακτηριστικών του οστού, οι κακώσεις αυτές λαμβάνουν ακόμα μεγαλύτερη σημασία, καθώς επίσης μεγάλη σημασία δίδεται και στην αντιμετώπισή των.

Σκοπός της εργασίας, εκτός από μία εισαγωγή στην περιγραφή των καταγμάτων αυτών, είναι να παρουσιάσει την εμπειρία της κλινικής μας στη χειρουργική αντιμετώπιση των ασταθών καταγμάτων του σκαφοειδούς. Ακολουθήθηκε ανοιχτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση με την ειδική βίδα Twinfix, ενώ αναπόσπαστο κομμάτι της γενικότερης αντιμετώπισης των ασθενών αποτελεί η μετεγχειρητική διαχείριση αυτών.

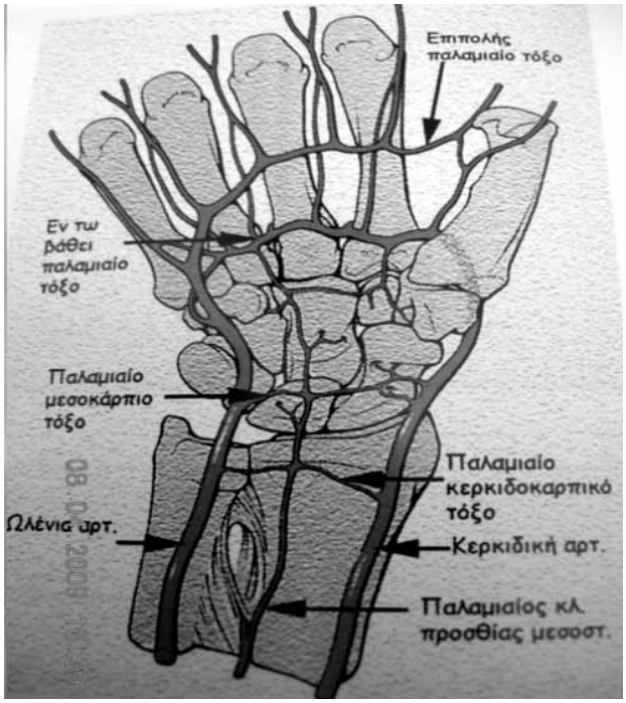
Τα αποτελέσματα που είχαμε από την αντιμετώπιση αυτή μας οδηγούν στην εξαγωγή του ασφαλούς συμπεράσματος, πως ορθότερη αντιμετώπιση ασθενών με ασταθή κάταγμα σκαφοειδούς αποτελεί η χειρουργική θεραπεία. Τα κατάγματα του σκαφοειδούς αποτελούν το 75% περίπου όλων των καταγμάτων του καρπού[7] (συχνότερα της περιοχής[3,9]) και έρχονται δεύτερα σε συχνότητα στην περιοχή της άκρας χειρός, μετά τα κατάγματα του περιφερικού άκρου της κερκίδας, με τα οποία όχι σπάνια συνδυάζονται στην ίδια κάκωση.[2] Σε ποσοστό 2% εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα και αυτά έχουν τη χειρότερη πρόγνωση.[2] Εμφανίζεται κυρίως σε νέους (20 – 30 ετ.9), ενώ το αρσενικό φύλλο υπερέχει του θηλυκού (95%, υψηλότερης ενέργειας κάκωση[2]). Ο μέσος χρόνος αποχής από την εργασία μετά από κάταγμα σκαφοειδούς είναι 6 μήνες.[2]

΄Οσον αφορά στην ανατομία του σκαφοειδούς, πρόκειται για ένα οστούν τριών διαστάσεων, του οποίου το 80% και πλέον της επιφανείας του καλύπτεται από αρθρικό χόνδρο, γι'αυτό τα κατάγματα σκαφοειδούς συνοδεύονται συνήθως από αρθρική ή/και συνδεσμική βλάβη[2]. Οι σημαντικότεροι σύνδεσμοι του σκαφοειδούς χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, στους **εσωτερικούς** και **σ'αυτούς επί της παλάμης**.

Στην πρώτη κατηγορία: εξέχουσα σημασία έχει ο **κερκιδοσκαφομηνοειδής** σύνδεσμος(RSL), που πιθανότατα αποτελεί νευραγγειακό δεμάτιο και όχι αληθή σύνδεσμο, οπότε συνεισφέρει και λειτουργικά, εκτός από στηρικτικά. Απαιτείται μικρή δύναμη για τη διάσπασή του, αλλά έχει μεγάλη ελαστικότητα[4]. Επίσης, ο **σκαφομηνοειδής** σύνδεσμος (SL), ο οποίος συνδράμει πιθανότατα στην αιμάτωση του κεντρικού πόλου του οστού[2] και είναι ιδιαίτερα ισχυρός. Τέλος ο **σκαφοπολυγωνικός** σύνδεσμος(ST), που υπερέχει σε αντοχή σε σχέση με τον σκαφομηνοειδή, αποτρέπει το στροφικό υπερξάρθρημα του σκαφοειδούς και αποσπαστικό του κάταγμα, αποτελεί ουσιαστικά το κάταγμα φύματος. Αυτός ο σύνδεσμος έχει επίσης μεγάλη ελαστικότητα[4].

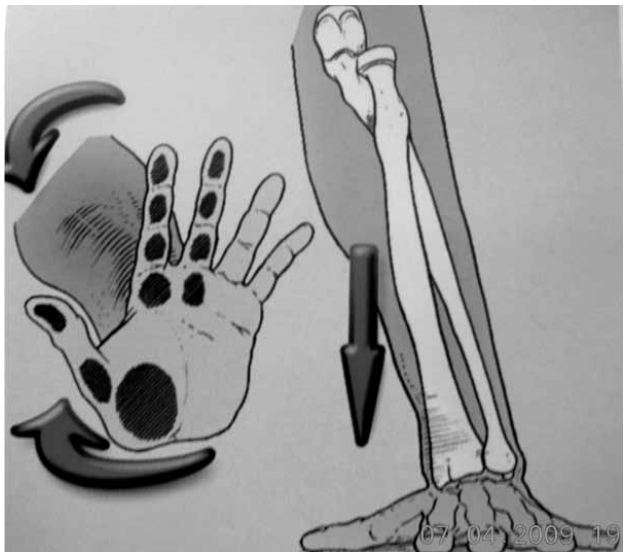
Στους επί της παλάμης συνδέσμους ξεχωρίζουμε τον **κερκιδομηνοειδή** σύνδεσμο(RL), που εμποδίζει την ωλένια και άπω μετατόπιση του μηνοειδούς και παραμένει άθικτος στο περιμηνοειδές εξάρθρημα. Επίσης, τον **κερκιδοσκαφοκεφαλωτό** (RSC), έναν ευρύτατο σύνδεσμο, που η σημασία του συνίσταται στο να εμποδίζει το μεσοκάρπιο πρηνισμό και την ωλένια μετατόπιση του καρπού, καθώς και στην σταθεροποίηση του άνω πόλου του σκαφοειδούς. Εξάλλου λειτουργεί αυτός και ως υπομόχλιο για στροφή του οστού. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκει και ο **εγκάρσιος σύνδεσμος του καρπού**.[4] Το σκαφοειδές είναι αυτό που ουσιαστικά γεφυρώνει τις δύο σειρές οσταρίων του καρπού.[2]

Αναφορικά στην αιμάτωση (εικ.1) του σκαφοειδούς, αυτή είναι επισφαλής και σε συνδυασμό με τη μοναδική ανατομία του προδιαθέτει στη μη ή καθυστερημένη πόρωση του κατάγματος[10]. Οι περιοχές εισόδου των αγγείων βρίσκονται στην παλαμιαία και τη ραχιαία επιφάνεια, στις προσφύσεις των συνδέσμων[4]. Τα βασικά αγγεία προέρχονται από την κερκιδική αρτηρία, από το περιφερικό τμήμα του οστού (καλλίτερη αιμάτωση), προς το κεντρικό (μειωμένη αιμάτωση)[7].Η παλαμιαία αιμάτωση αποτελεί το 20-30% της ενδοοστικής αιμάτωσης. Αιματώνει τον άπω πόλο και , εκτός από την κερκιδική αρτηρία, συμμετέχουν ο επιπολής παλαμιαίος κλάδος και οι παλαμιαίοι κλάδοι για το σκαφοειδές. Η ραχιαία αιμάτωση αποτελεί το 70-80% της ενδοοστικής αιμάτωσης και αγγειώνει τη μεσότητα και τον εγγύς πόλο του σκαφοειδούς.[4] Συνοπτικά, η αγγείωση του σκαφοειδούς είναι μειωμένη στον κεντρικό του πόλο και αυτό εξηγεί την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ψευδάρθρωσης ή άσηπτης νέκρωσης μετά από κάταγμα κεντρικά(40%), σε αντίθεση με τον περιφερικό πόλο(1%)[7].



Εικόνα 1

Ο μηχανισμός της κάκωσης συνίσταται σε υπερέκταση και κερκιδική κλίση της ΠΧΚ (οι ασθενείς πέφτουν στηριζόμενοι στην παλάμη τους[9]).Οι δυνάμεις που δρουν επί του οστού είναι συνδυαστικές (συνάφειας, αποκοπής, συμπίεσης). Σε τρισδιάστατη δηλαδή λογική, ο τραυματισμός περιλαμβάνει αξονική συμπίεση, ραχιαία υπερέκταση και ωλένια απόκλιση της πηχεοκαρπικής άρθρωσης καθώς και μεσοκάρπιο υπτιασμό κατόπιν φόρτισης στην περιοχή του θέναρος[4] (εικ.2). Τα περισσότερα κατάγματα του σκαφοειδούς είναι σταθερά. Στα ασταθή τα οστικά τεμάχια μπορεί να έχουν παρεκτοπισθεί. Το περιφερικό τεμάχιο απελευθερωμένο από το σκαφομηνοειδή σύνδεσμο έρχεται σε κάμψη, ενώ το κεντρικό τεμάχιο ακολουθεί το μηνοειδές σε ραχιαία έκταση (παραμόρφωση DISI). Αυτός ο μηχανισμός προκαλεί την κυφοειδή παραμόρφωση του σκαφοειδούς [7].



Εικόνα 2

Εικόνα 3

Διακρίνουμε πέντε τύπους καταγμάτων του σκαφοειδούς. Τα κατάγματα του κεντρικού πόλου σε ποσοστό 15%, της μεσότητος σκαφοειδούς σε ποσοστό 65%, του περιφερικού πόλου σε ποσοστό 10%, του φύματος σε ποσοστό 8% και αυτά της περιφερικής οστεοχόνδρινης αρθρικής επιφανείας σε ποσοστό 2%.[9] Τα τελευταία δύο αποτελούν ουσιαστικά ρήξη του σκαφοπολυγωνικού συνδέσμου,[4] ενώ αυτά της μεσότητος και του κεντρικού πόλου εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο άσηπτης νέκρωσης[8].

Ταξινόμηση καταγμάτων σκαφοειδούς (κατά Herbert):

A. συντηρητική θεραπεία συνήθως.
A1.φύματος
A2.ατελές μεσότητος
B. αργή πόρωση, απαιτούν εσωτερ. οστεοσύνθεση
B1.λοξή καταγματική γραμμή (45ο α/α)
B2.τέλειο κάταγμα μεσότητος (εικ. 3)
B3.κεντρικού πόλου
B4.διασκαφοειδικό περιμηνοειδές κάταγμα εξάρθρημα καρπού (πλάγια α/α, συχνά με κάταγμα πυραμοειδούς)
C. Καθυστερημένη πόρωση, πλατιά καταγματική γραμμή, ύπαρξη κύστεων, οστεοπόρωση του εγγύς τμήματος
D. Εγκατεστημένη ψευδάρθρωση[1] ινώδης πόρος, άνευ παραμόρφωσης ή αστάθειας[2] ψευδάρθρωση βράχυνση. Παραμόρφωση-ασυμετρία οστικών τμημάτων[2]

Ταξινόμηση κατά Cooney, Dobyns, και Linscheid:a. Απαρεκτόπιστα και σταθερά (καλύτερη πρόγνωση) b. Παρεκτοπισμένα και ασταθή[3].

Η κλινική εικόνα στις κακώσεις σκαφοειδούς χαρακτηρίζεται από ήπιο οίδημα και πόνο στη ραχιαία επιφάνεια του καρπού (ανατομική ταμβακοθήκη) και σπανιότερα στο θέναρ ή στο οπισθέναρ, καθώς και από περιορισμένη ή/και επώδυνη έκταση του καρπού, ενώ η κάμψη συμμετέχει λιγότερο[9]. Επίσης η κερκιδική, αλλά και η ωλένια απόκλιση, είναι ελαττωμένες κατά 50%. Οι μώλωπες στις κακώσεις αυτές εμφανίζονται σπάνια, ενώ συχνότερο είναι το αίμαρθρο. Σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή αποτελεί το σύνδρομο διαμερίσματος (αντιβραχίου ή άκρας χειρός), σε συνδυασμό τις περισσότερες φορές με περιμηνοειδές εξάρθρημα. Ο επίπονος περιορισμός των κινήσεων της πηχεοκαρπικής προς όλες τις κατευθύνσεις καλείται ευερέθιστος καρπός[2]. Αξίζει να σημειωθεί πως μία παραπομπή και μόνο για ακτινογραφία σκαφοειδούς, σημαίνει ότι ο ασθενής πρέπει να επανελεγχθεί – ακόμα και αν οι ακτινογραφίες μοιάζουν φυσιολογικές.[2,8]

Η διάγνωση των καταγμάτων σκαφοειδούς τίθεται από το ιστορικό πρόσφατης κάκωσης, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, είτε από ιστορικό 2ου τραυματισμού, σχετικά ασήμαντου, που όμως προκαλεί συμπτώματα[2]. Απαραίτητες θεωρούνται οι ακτινογραφίες (κερκιδική-ωλένια απόκλιση, πλάγια, λοξή-45ο [2,8].

Η παθολογική σκλήρυνση του κεντρικού τμήματος στις ακτινογραφίες αποτελεί παθογνωμονικό σημείο άσηπτης νέκρωσης[7]. Σπανιότερα γίνεται χρήση αξονικής (τρισδιάστατης) ή ακόμα σπανιότερα (σε αμφίβολες περιπτώσεις – κατανόηση αγγειακού status) μαγνητικής τομογραφίας, καθώς και σπινθηρογραφήματος.[2,9,10] Τα αίτια, που συχνά η βλάβη αυτή διαφεύγει της διαγνώσεως, είναι: α. οι ασθενείς είναι πολυτραυματίες και η προσοχή στρέφεται σε σοβαρότερες κακώσεις β. ο χαμηλός δείκτης κλινικής υποψίας, η μη εξοικείωση και η απειρία του ορθοπαιδικού, γ. η φτωχή ποιότητα των ακτινογραφιών , δ. η υποτίμηση της βλάβης, λόγω αυτόματου ανατάξεως πιθανού συνοδού εξαρθρήματος.[4]

Στην κλινική μας, ασθενείς με **σταθερά κατάγματα (τύπος Α)** αντιμετωπίσθηκαν συντηρητικά με γυψονάρθηκα (ΠΚ ή ΒΠΚ), με τον καρπό σε ραχιαία έκταση και τον αντίχειρα σε ελαφρά θέση αντίθεσης (περιλαμβάνει και τη βάση του αντίχειρα), για 6 εβδομάδες. Εν συνεχεία ακολούθησε ακτινολογικός και κλινικός έλεγχος[2,3].

Την τελευταία 5/ετία χειρουργήθηκαν στην κλινική μας 21 ασθενείς με κατάγμα μεσότητος ή κεντρικού πόλου σκαφοειδούς (τύπου Β-ασταθή). Ετελέσθη εσωτερική οστεοσύνθεση, με διακαταγματική βίδα Twinfix (παραλλαγή της βίδας Herbert). Πάντα με χρήση των ειδικών φακών και μετά από μασχαλιαίο bloc η παλαμιαία προσπέλαση αποτελεί την καλλίτερη επιλογή[2] και αυτήν ακολουθήσαμε κι εμείς. Κατά το μασχαλιαίο αποκλεισμό το εν λόγω άνω άκρο πρέπει να τοποθετείται με τον ώμο σε απαγωγή και τον αγκώνα σε κάμψη 90ο ,έτσι ώστε ο καρπός του ασθενούς να βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με το κεφάλι του. Το χέρι δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να τοποθετείται κάτω από το κεφάλι του πάσχοντος, γιατί έτσι τα ανατομικά στοιχεία (βραχιόνιο πλέγμα, μασχαλιαία αγγεία) συμπιέζονται καθώς περνούν από την κορακοειδή απόφυση[5]. Το μίγμα που χρησιμοποιήσαμε αποτελείτο από 20cc Naropaine 7,5%, 10cc ξυλοκαίνης

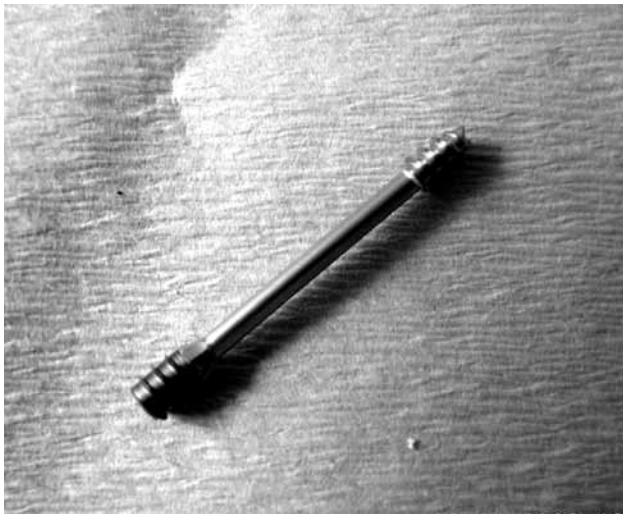
και 10cc φυσιολ. ορού, σε 2 σύριγγες των 20cc. Δεν συναντήσαμε σε καμία περίπτωση κάποια τοξική αντίδραση, η οποία πρέπει να σημειωθεί ότι δύναται να αποτελέσει πρόβλημα, που γίνεται αντιληπτό 10 – 20 λεπτά μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης[5].

Η παλαμιαία προσπέλαση μας παρέχει θαυμάσια έκθεση του σκαφοειδούς, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγεται η καταστροφή της ραχιαίας αιμάτωσης του εγγύς άκρου του οστού, καθώς και η καταστροφή του επιπολής κλάδου του κερκιδικού νεύρου. Επίσης αφήνει ηπιότερο κοσμητικό αποτύπωμα. Εκθέτει ωστόσο σε κάποιο βαθμό την κερκιδική αρτηρία, που βρίσκεται πλησίον του χειρουργικού μας πεδίου[6]. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με το άνω άκρο σε πλάγιο τραπεζίδιο και τη χείρα σε υπτιασμό. Κάτω από τον καρπό τοποθετείται διπλωμένο οθόνιο, ώστε η χείρα να είναι σε υπερέκταση. Η τομή του δέρματος είναι ευθεία, μήκους περίπου 5 εκ. κερκιδικώς και κατά μήκος του τένοντος του κερκιδικού καμπτήρα του καρπού, επικεντρωμένη στη μέση καμπτική πτυχή. Κατά τον βαθύτερο διαχωρισμό των στοιχείων ανευρίσκονται τα κερκιδικά αγγεία, τα οποία απομονώνονται, ώστε να προστατευθούν και μαζί με τον τένοντα του βραχιονιοκερκιδικού απάγονται επί τα εκτός.[1] Να σημειώσουμε ότι μετά και από τη διάνοιξη του αρθρικού θυλάκου σε σχήμα «Τ»[1] , καλύτερη επισκόπηση του σκαφοειδούς επιτυγχάνεται με τη χείρα καμπτόμενη ισχυρά ραχιαίως.[1,6] (εικ.4α)

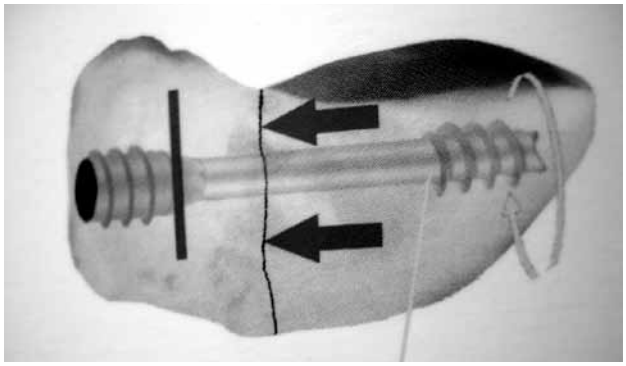
Εικόνα 4α

Σε δύο περιπτώσεις συνδυαστικής κάκωσης επιχειρήθηκε ραχιαία μέση επιμήκης προσπέλαση της πηχεοκαρπικής άρθρωσης, κατά την οποία στο αντίστοιχο πλάγιο τραπεζίδιο στις περιπτώσεις αυτές κάτω από τον καρπό τοποθετείται οθονίδιο, έτσι ώστε η χείρα να βρίσκεται σε ισχυρή κάμψη.[1] Σε μία άλλη περίπτωση έγινε ραχιαία – έξω (dorsolateral) προσπέλαση, σχήματος «S», κατά την οποία δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον επιπολής κλάδο του κερκιδικού νεύρου[6].

Σε κάποιες περιπτώσεις έγινε εκτεταμένη τομή για αποσυμπίεση του καρπιαίου σωλήνα (μέσου ν.), αν



Εικόνα 4β



Εικόνα 4γ

υπάρχουν κλινικά συμπτώματα (αιμωδίες δακτύλων, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα)[6].

Η εσωτερική οστεοσύνθεση επιχειρείται με χρήση της ειδικής βίδας Twinfix. Αρχικά επιχειρείται ανασυγκρότηση ή αφαίρεση ελευθέρων (σκόρπιων) τμημάτων οστού ή αρθρικού χόνδρου, καθώς και απομάκρυνση τμημάτων μαλακών μορίων, παγιδευμένων μεταξύ των καταγματικών επιφανειών και στη συνέχεια απομάκρυνση του σχηματιζόμενου πόρου(δευτερογενής). Στη συνέχεια εισάγεται η ειδική βίδα twinfix, απευθείας από την αρθρική επιφάνεια και ουσιαστικά θάβεται μέσα στο οστό, έτσι ώστε να μην απαιτείται η μετέπειτα αφαίρεσή της.[2,3] Η βίδα αυτή παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά, όπως: α. Διαφορά βήματος του σπειράματος της βίδας για συμπίεση, β. Απουσία συμβατικής κεφαλής για ενταφιασμό γ. Διπλό σπείραμα για καθήλωση της βίδας στα 2 κατεαγότα οστά (εικ.4β,4γ), δ. 4mm διάμετρο (βίδα μικρών οστών), ε. Ειδικά σχεδιασμένο σπείραμα για συγκρότηση μικρών οστικών τεμαχίων. Γίνεται χρήση ειδικού εργαλείου για σταθεροποίηση των οστικών τμημάτων (συμπίεση)κατά τη διάρκεια του drill και της εισαγωγής της βίδας. Απαιτείται ιδιαίτερη εξάσκηση για την ενέργεια αυτή[2].

Μεγάλη σημασία δίδεται στην μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών, κατά την οποία η πρώιμη κινητοποί-

Εικόνα 5α

Εικόνα 5β

ηση καρπού αποτελεί βασικό στόχο[2]. Τοποθετείται ειδικός (σταθερός) νάρθηκας, με τον καρπό σε έκταση 20° - 30° και τον αντίχειρα σε ελαφρά θέση αντίθεσης,[2,7] με ταυτόχρονη έναρξη ενεργητικών ασκήσεων των ακροδαχτύλων. Α/α και κλινικός έλεγχος συνήθως γίνεται την 1η, την 6η εβδομάδα, τον 3ο, τον 8ο και το 12ο μήνα από το χειρουργείο.[2] (εικ.5α,5β)

Στα αποτελέσματα αναφέρουμε ότι από τους 21 ασθενείς που χειρουργήθηκαν (ηλικίας 20-60 ετ.), 15 άνδρες και 6 γυναίκες, οι 19 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη αποκατάσταση του κατάγματός τους και επαναφορά στην εργασία τους σε χρονικό διάστημα που κυμαίνοταν από 4 έως και 6 μήνες[2] . ΄Ενας ασθενής επαναχειρουργήθηκε, ένεκα αστοχίας του υλικού και ένας ασθενής ανέπτυξε καθυστερημένη πόρωση (ψευδάρθρωση).

Το συμπέρασμα που εξάγεται από τη μελέτη των περιστατικών αυτών συνοψίζεται στο ότι σωστότερη αντιμετώπιση των ασταθών καταγμάτων σκαφοειδούς (τύπου Β) αποτελεί η χειρουργική επέμβαση ανοιχτής ανάταξης και εσωτερικής οστεοσύνθεσης. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται πλήρης πόρωση του κατάγματος, ανακούφιση από επώδυνα ενοχλήματα και εν κατακλείδι ταχύτερη επιστροφή του ασθενούς στις καθημερινές του ασχολίες.(εικ.6)

Εικόνα 6

Summary

Scaphoid Fracture:The experience in Corfu General Hospital

S.Kardakaris[1], V.Stavrakopoylos[1], D.Mandilas[1], S.Zakkas[1], K.Kontostanos[1], I.Provatas[1], A.Dhmoy[1], V.Kardakari[2], D.Kantas[1]

[1] General Hospital of Corfu

[2] Comenius University of Bratislava Medical School

INTRODUCTION: Scaphoid fractures are established as the second more frequent fracture in the wrist area. The mechanism of the injury can be described as an hyperextension and radial deviation of the radiocarpal joint (the patient falls leaning on their palm).

METHODS: During the last 5 years 21 patient, with unstable scaphoid fractures have been operated in our hospital.Internal fixation has been accomplished using TWINFIX screw, which is basically buried inside the bone, so that a subsequent removal won't be regarded as necessary. What is considered of prime importance is the postoperative management of the patients, during which the early mobilization of the wrist constitutes a basic aim.

RESULTS: 19 out of the 21 patients, that have been operated, have been fully recovered and returned to their work 4 to 6 months.

CONCLUSION: Taking everything into consideration we are drawn to the conclusion that the most appropriate way to treat unstable scaphoid fractures is to operate them. In this way, the full healing of the fracture and the faster return of the patients to their daily routines is accomplished.

Βιβλιογραφία:

1. Ιωάννης Ν. Γερμανής, Προσπελάσεις Καρπού και Χειρός. Οπισθία ή ραχιαία επιφάνεια του καρπού. Βραχεία ραχιαία μέση επιμήκης προσπέλαση της πηχεοκαρπικής αρθρώσεως. Πρόσθια ή παλαμιαία επιφάνεια του καρπού. Πρόσθια προσπέλαση του σκαφοειδούς οστού του καρπού. Εγχειρητικές Ορθοπεδικές Προσπελάσεις, Εγχρωμος Ατλας Χειρουργικής Τεχνικής και Ανατομικής, τόμος πρώτος – άνω άκρο 1995. σ. 334 – 5, 362 - 363
2. TimothyJ. Herbert,A single small bone Anatomy and biomechanics Diagnosis A rational approach to technique of acute scaphoid fractures Acute fracture and delayed union Surgical Techniques The Fracture Scaphoid1990, p.1,6 – 7, 13 -17, 20 -21, 28 – 33, 38 – 41, 52 – 53, 62 – 67, 70 – 73, 74, 78 – 83, 84,86 – 7,88
3. Cambell's Operative Orthopaedics 9th edition 1998 Vol. 4 part XV The Hand Ch. 69 Wrist FRACTURE OF SCAPHOID p. 3456 - 3458
4. Εμμανουήλ Απέργης, Συνδεσμική Ανατομική Αγγείωση Καρπού, Εμβιομηχανική του Καρπού, Οξέα περιμηνοειδή εξαρθρήματα Κατάγματα – εξαρθρήματα του καρπού, Νοέμβριος 2004 σελ. 4 – 6, 9 – 13,27 – 29, 39 – 40,69 – 71.
5. Α.Σ. Τουλιάτος, Κεφ.2 – Περιοχική Αναισθησία - Αποκλεισμός(Block) του Βραχιονίου Πλέγματος. Μασχαλιαίος αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος Το Χέρι Χειρουργικές Τεχνικές, 2004σ. 62 - 64
6. Stanley Hoppenfeld – Piet De Boerch. 5 The Wrist and the Hand Volar Approach to the Scaphoid Dorsolateral Approach to the Scaphoid , SURGICAL EXPOSURES IN ORTHOPAEDICS – The anatomic approach(, 3rd Edition, 2003)(e – book)
7. Apley's, Κακώσεις του Αντιβραχίου και του Καρπού, Κάταγμα Σκαφοειδούς Σύγχρονη Ορθοπεδική και Τραυματολογία 8th Edition 2007 σ. 768 – 770
8. Nigel Raby Laurence Berman Gerald de Lacey.Ο Καρπός και το Απω Αντιβράχιο Ακτινολογία Τραύματος και Επειγόντων Περιστατικών (εγχειρίδιο) 2nd edition 2007 εκδ. Πασχαλίδης σ. 130 – 1, 142
9. Παναγιώτης Π. Συμεωνίδης Κατάγματα και Εξαρθρήματα των Οστών του Καρπού Κατάγματα του Σκαφοειδούς Οστού ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ Κακώσεις και Παθήσεις του Μυοσκελετικού Συστήματος 2Η ΕΚΔΟΣΗ 1996 σ. 117 –9
10. Cambell's Operative Orthopaedics 11thedition 2007FracturesandDislocationsoftheCarpalBones, including Kienboeck Disease Fractures of the Scaphoid (e – book)

Συχνότητα αλλεργικών εκδηλώσεων κατά τη συμπλήρωση του Ατομικού Δελτίου Υγείας σε μαθητές 6-16 ετών.

Αρης Υφαντής [1],
Σοφία Τσιρίγκα [2],
Δέσποινα Χανιώτη [3],
Ευαγγελία Μαστραπά [2],
Φωτούλα Μπαμπάτσικου [4],
Ελένη Σιαμάγκα [5],
Ιωάννης Πρέσσας [6]

[1] Νοσηλευτής ΤΕ, M.Sc, Γ.Ν. Λαμίας,
[2] Επισκεπτρια Υγειας ΤΕ,M.Sc, ΚέντροΥγείας Στυλίδας,
[3] Νοσηλεύτρια ΤΕ,
[4] Επίκουρος Καθηγήτρια, Τμήματος Νοσηλευτικής Α΄, ΤΕΙ Αθήνας,
[5] Επίκουρος Καθηγήτρια, Τμήματος Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Λαμίας,
[6] Φοιτητής Νοσηλεύτικης, ΤΕΙ Λαμίας

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας
Υφαντής Αρης,
Ναυπάκτου 19Α
Παγκράτι
ΤΚ 35100
Λαμία
Τηλ: 2231032840
Κιν : 6945663322
Email: aris_yfantis@yahoo.gr

Λέξεις Κλειδιά: Ατομικό Δελτίο Υγείας, Χρόνια νοσήματα, Προβλήματα συμπεριφοράς, Προαγωγή υγείας, Αλλεργίες

Περίληψη

Σκοπός: Η καταγραφή των αλλεργικών εκδηλώσεων, όπως αυτές αναφέρθηκαν κατά την συμπλήρωση του Ατομικού Δελτίου Υγείας των μαθητών των Δημοτικών, Γυμνασίων και Λυκείων της περιοχής ευθύνης Κέντρου Υγείας Στυλίδας του Νομού Φθιώτιδας κατά τα έτη 2006 -2008.

Υλικό και μέθοδος : Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 611 μαθητές και των δύο φύλων (319 αγόρια) ηλικίας 6-16 ετών, των Α΄, Γ΄, και Ε΄ τάξης Δημοτικών Σχολείων της περιοχής ευθύνης Κέντρου Υγείας Στυλίδας του Νομού Φθιώτιδας, καθώς επίσης και της Α΄ Γυμνασίου και της Α΄ Λυκείου, αντίστοιχα., των οποίων και αξιολογήθηκαν τα Ατομικά Δελτία Υγείας (ΑΔΥ). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο p=0,05, ενώ χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία χ2.

Αποτελέσματα: 319 παιδιά (52,20%) ήταν αγόρια και 292 (47,80%) ήταν κορίτσια. Αλλεργία ανέφερε το 25,39% των αγοριών και το 22,94% των κοριτσιών. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Τα φάρμακα/χημικά ήταν τα σημαντικότερα αλλεργιογόνα, με ποσοστό 17,6% στο σύνολο του δείγματος. Σε όλες τις κατηγορίες πλην των φαρμάκων τα κορίτσια ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά αλλεργίας, χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά.

Συμπεράσματα: Τα παιδιά σχολικής ηλικίας εμφανίζουν υψηλά ποσοστά αλλεργίας. Τα αποτελέσματα δείχνουν την ανάγκη για παρεμβάσεις πρόληψης και έγκαιρης αντιμετώπισης των αλλεργιών στην παιδική ηλικία.

Εισαγωγή

Η επίπτωση των αλλεργικών εκδηλώσεων έχει γνωρίσει θεαματική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες. Αλλεργικό βρογχικό άσθμα, δερματίτιδες και τροφικές αλλεργίες βρίσκονται σε έξαρση, εγκυμονώντας σοβαρούς κινδύνους για την υγεία[1]. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στα αλλεργιογόνα, καθώς το αναπνευστικό και το ανοσοποιητικό σύστημα στα πρώτα χρόνια της ζωής περνούν από μία διαδικασία ανάπτυξης και ωρίμανσης, που καθορίζει τη μελλοντική συμπεριφορά του οργανισμού στα διάφορα ερεθίσματα του περιβάλλοντος[2].

Η συχνότητα εμφάνισης αλλεργικής νόσου είναι 60-70% σε παιδιά των οποίων και οι δύο γονείς είναι αλλεργικοί, 40% αν είναι μόνο ο ένας και 13% αν δεν υπάρχει ιστορικό αλλεργίας στους γονείς[3].

Σύμφωνα με τους υπολογισμούς του ΠΟΥ, 300 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως υποφέρουν από αλλεργικό άσθμα, ενώ περίπου 250000 άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο εξαιτίας της νόσου.[4] Το παιδικό άσθμα είναι η πιο συχνή χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας, ενώ οι τροφικές αλλεργίες και το έκζεμα αποτελούν επίσης σημαντικό πρόβλημα.[5,6] Η κλιματική αλλαγή και η μόλυνση της ατμόσφαιρας ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την αυξητική τάση των αλλεργιών του αναπνευστικού συστήματος, αλλά και ποικίλων αλλεργικών εκδηλώσεων.[1] Ξηροί καρποί, ψάρια, γαλακτοκομικά και προσθετικές ουσίες των τροφών, δηλητήρια εντόμων, εσπνεόμενες σκόνες από περιττώματα ζώων και γύρεις, αλλεργιογόνα στο χώρο εργασίας και φάρμακα είναι μερικές από τις συνήθεις ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές εκδηλώσεις, ενίοτε σοβαρές, όπως η αναφυλαξία.[7,8] Φυσικοί παράγοντες, όπως το ψύχος, η ηλικιακή ακτινοβολία και η άσκηση μπορούν επίσης να προκαλέσουν αναφυλαξία.[8]

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η καταγραφή των αλλεργικών εκδηλώσεων, όπως αυτές αναφέρθηκαν κατά την συμπλήρωση του Ατομικού Δελτίου Υγείας των μαθητών των Δημοτικών, Γυμνασίων και Λυκείων της περιοχής ευθύνης Κέντρου Υγείας Στυλίδας του Νομού Φθιώτιδας κατά τα έτη 2006 -2008.

Υλικό και Μέθοδος

Το υλικό της έρευνας αποτέλεσαν 611 μαθητές και των δύο φύλων, αγόρια 52,20% (319), κορίτσια 47,80% (292), ηλικίας 6-16 ετών, των Α΄, Γ΄, και Ε΄ τάξης Δημοτικών Σχολείων της περιοχής ευθύνης Κέντρου Υγείας Στυλίδας του Νομού Φθιώτιδας, καθώς επίσης και της Α΄Γυμνασίου και της Α΄Λυκείου αντίστοιχα, των οποίων και αξιολογήθηκαν τα Ατομικά Δελτία Υγείας(ΑΔΥ).

Σημειώνεται ότι η προληπτική εξέταση του Ατομικού Δελτίου Υγείας μαθητή κατ' εντολή του Υπουργείου Υγείας και του Υπουργείου Παιδείας διεξάγεται και συμπληρώνεται μετά από επιμελή εξέταση των μαθητών κάθε χρόνο. Η εξέταση των μαθητών της μελέτης έγινε στο Κέντρο Υγείας Στυλίδας από ιατρούς γενικής ιατρικής, παιδίατρο, παθολόγο, οδοντίατρο, επισκέπτριες υγείας, νοσηλεύτριες και κοινωνικούς λειτουργούς, αναλόγως της υπό έλεγχο πάθησης και της αντίστοιχης προληπτικής παρέμβασης. Τα ευρήματα της κάθε εξέτασης καταγράφονται στο Ατομικό Δελτίο Υγείας και σε περίπτωση εντόπισης προβλήματος υγείας δίνεται έντυπο παραπομπής για πιο ειδικό έλεγχο του μαθητή και η παραπομπή καταγράφεται και στο ΑΔΥ. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται τα ευρήματα που αφορούν στις αλλεργικές παθήσεις των παιδιών. Για την καταγραφή των αλλεργικών παθήσεων χρησιμοποιήθηκαν οι αυτοαναφορές των παιδιών και οι μαρτυρίες των γονέων τους.

Για την καταγραφή των αποτελεσμάτων και τη στατιστική τους επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0.Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο p=0,05, ενώ χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία χ2.

ΦΥΛΟ	N	%
ΑΓΟΡΙΑ	319	52,20
ΚΟΡΙΤΣΙΑ	292	47,80
ΣΥΝΟΛΟ	611	100

Πίνακας 1.
Σύνθεση του δείγματος κατά φύλο

Αποτελέσματα

319 παιδιά (52,20%) ήταν αγόρια και 292 (47,80%) ήταν κορίτσια (πίνακας 1). Στο σύνολο των μαθητών 148/611 άτομα ανέφεραν κάποια μορφής αλλεργία (24,23%) (πίνακας 2). Αλλεργία ανέφερε το 25,39% των αγοριών και το 22,94% των κοριτσιών. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών (πίνακας 3). Τα φάρμακα ήταν τα σημαντικότερα αλλεργιογόνα, με ποσοστό 17,6% στο σύνολο του δείγματος.

ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	N	%
ΝΑΙ	148	24,23
ΟΧΙ	463	75,77
ΣΥΝΟΛΟ	611	100

Πίνακας 2.
Ποσοστό αλλεργιών στο σύνολο του δείγματος.

ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	N	%
ΝΑΙ	148	24,23
ΟΧΙ	463	75,77
ΣΥΝΟΛΟ	611	100

Πίνακας 3. *Συχνότητα αλλεργιών στους εξετασθέντες μαθητές κατά φύλο*

ΑΙΤΙΟ ΑΛΛΕΡΓΙΩΝ	ΑΓΟΡΙΑ	%	ΚΟΡΙΤΣΙΑ	%	ΣΥΝΟΛΟ (Ν)	ΣΥΝΟΛΟ (%)
ΓΥΡΗ	11	13,58	7	10,47	18	12,2
ΑΚΑΡΕΑ	10	12,35	8	11,94	18	12,2
ΠΕΥΚΟ	10	12.35	4	5.97	14	9.5
ΤΡΟΦΙΜΑ	12	14,81	4	5,97	16	10,8
ΦΑΡΜΑΚΑ/ΧΗΜΙΚΑ	10	12,35	16	23,88	26	17,6
ΑΛΛΟ	28	34,56	28	41,79	56	37,8
ΣΥΝΟΛΟ	81	100	67	100	148	100
X^2=5,41, β.ε 5, p>0,05						

Πίνακας 4.
Κατανομή αλλεργιών κατά φύλο, ανάλογα με το αίτιο της αλλεργίας

Η αλλεργία στις γύρεις και τα ακάρεα αφορούσε στο 12,2% του δείγματος και στα τρόφιμα στο 10,8%. Σε όλες τις κατηγορίες πλην των φαρμάκων τα κορίτσια ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά αλλεργίας.

Αδιευκρίνιστα αίτια αλλεργίας αναφέρθηκαν από το 34,56% των αγοριών και το 41,79% των κοριτσιών. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων (πίνακας 4). Αναφορικά με τα τρόφιμα, ως συχνότερο αλλεργιογόνο αναφέρεται η ελιά (5/16 μαθητές) (πίνακας 5).

ΤΡΟΦΙΜΑ	Ν	%
ΣΟΚΟΛΑΤΑ	2	12,5
ΑΥΓΑ	1	6,25
ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ	1	6,25
ΕΛΙΑ	5	31,25
ΓΑΛΑ	2	12,5
ΑΛΛΟ	5	31,25
ΣΥΝΟΛΟ	16	100

Πίνακας 5.
Κατανομή τροφίμων που προκαλούν αλλεργία στους εξετασθέντες μαθητές

Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσης έρευνας οι αλλεργίες είναι συχνές στα παιδιά σχολικής ηλικίας, με τα αγόρια να υπερτερούν σε συχνότητα σε όλες τις καταγεγραμμένες αλλεργίες, πλην αυτών που οφείλονται σε φάρμακα / χημικές ουσίες. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την αύξηση των αλλεργικών εκδηλώσεων, που σημειώνεται τις τελευταίες δεκαετίες, αλλά και τις διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται ανάμεσα στα δύο φύλα.

Πράγματι, ενώ οι ενήλικες γυναίκες παρουσιάζουν συχνότερα κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία σε σχέση με τους άνδρες, στην παιδική ηλικία συμβαίνει το αντίστροφο, με τις διαφορές να είναι πιο έκδηλες στην ηλικία κάτω των 8 ετών. Μετά τα 8 χρόνια εξακολουθεί να υπάρχει επικράτηση του ανδρικού φύλου, αλλά αρχίζει να αυξάνεται η αναλογία των θηλέων με αλλεργικές εκδηλώσεις.[9,10,11] Έχει βρεθεί ότι τα οιστρογόνα μπορούν να ενισχύσουν τη χυμική ανοσία και τη σύνθεση αντισωμάτων, ενώ τα ανδρογόνα και η προγεστερόνη φαίνεται πως καταστέλλουν την ανοσιακή απάντηση και τη φλεγμονή[12].

Οι τροφικές αλλεργίες αποτελούν επίσης σημαντικό πρόβλημα στην καθημέρα κλινική πράξη. Προσβάλλουν το 6 % περίπου των παιδιών και το 3-4 % των ενηλίκων. Μεταξύ των ετών 1997 και 2007 έχει διαπιστωθεί 18 % αύξηση των περιστατικών τροφικών αλλεργιών.[13] Σημειώνεται ότι στις τροφικές αλλεργίες η ψυχολογική συνιστώσα παίζει σημαντικό ρόλο. Ενήλικες και παιδιά που υποφέρουν από τροφικές αλλεργίες εμφανίζουν χαμηλή ποιότητα ζωής και αυξημένα επίπεδα άγχους και stress, γεγονός που ίσως εξηγεί εν μέρει και την αύξηση της επίπτωσης των τροφικών αλλεργιών.[14] Οι συνηθέστερες τροφές που προκαλούν αντιδράσεις είναι το γάλα, τα αυγά, το ψάρι και τα θαλασσινά, τα φιστίκια και φουντούκια, η σόγια, το χοιρινό, το μπέικον, τα επεξεργασμένα κρέατα, τα πρόσθετα τροφών, η σοκολάτα, ο καφές, το τσάι, τα εσπεριδοειδή και οι φράουλες.[5] Παιδιά με αλλεργία σε τροφές έχουν επίσης αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. [15]

Ο επιπολασμός του εκζέματος υπολογίζεται περίπου σε 4 %. Σε μελέτη στη Σουηδία τα έτη 1983-84 και σε 16584 άτομα ηλικίας 20-65 ετών βρέθηκε επιπολασμός εκζέματος χειρών 6%, τρεις φορές υψηλότερος του 2%, που είχε αναφερθεί είκοσι χρόνια πρωτύτερα από τους Agrup και συν, ενώ το 1996 ο επιπολασμός έφτασε το 11%(6,16). Η συχνότητα του εκζέματος είναι ακόμα μεγαλύτερη στους νέους ενήλικες και στους εφήβους. Η επίπτωση του εκζέματος είναι υπερδιπλάσια στις γυναίκες (περίπου 9,5 /1000) σε σχέση με τους άνδρες (4,0/1000) και συχνότερη στις νεαρότερες ηλικίες (παιδιά, έφηβοι και νέοι ενήλικες).[17,18] Οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα εξηγούνται πιθανόν από περιβαλλοντικούς παράγοντες (μεγαλύτερη έκθεση των γυναικών σε απορρυπαντικά και νερό) και από το γεγονός ότι η ατοπική δερματίτιδα είναι συχνότερη στις γυναίκες.[6] Η τελευταία αποτελεί και το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση εκζέματος. Εχει βρεθεί ότι το 90 % των παιδιών σχολικής ηλικίας με έκζεμα χειρών αναφέρει επίσης

ατοπικές εκδηλώσεις, τριπλασιάζοντας το ποσοστό εμφάνισης εκζέματος. [17]

Συμπερασματικά, τα παιδιά σχολικής ηλικίας εμφανίζουν υψηλά ποσοστά αλλεργίας. Αν και για την πιστοποίηση των αλλεργικών εκδηλώσεων χρησιμοποιήθηκαν τα βιβλιάρια υγείας του παιδιού και οι αναφορές των γονέων και των ίδιων των παιδιών και όχι κάποια κλινικο-εργαστηριακή δοκιμασία τα αποτελέσματα συνάδουν με αυτά αντίστοιχων μελετών και τονίζουν την ανάγκη για παρεμβάσεις πρόληψης και έγκαιρης αντιμετώπισης των αλλεργιών στην παιδική ηλικία.

Summary

Aris Yfantis, Sofia Tsiriga, Despina Xaniwti, Fwtoula Babatsikou, Panagiwta Nikolakakou, Eleni Siamaga, Maria Noula.

Abstract

Aim: To record the allergic manifestations reported during the schoolchildren Personal Health Card (PHC) fill-in procedure in the responsibility area of a Health Center.

Material and methods: The sample consisted of 611 pupils(boys: 319), aged 6-16 years old of the 1st, 3rd and 5th grade of Elementary School as well of 1st Junior High School class and 1st High School class, in the responsibility area of Stylida Health Center. Their PHC records were evaluated. X2 was used for comparison and statistical significance was set at p=0,05.

Results: 319 children (51.20%) were boys and 292(47,80%) were girls. Allergic manifestations were reported in 25,23% of boys and 22,94% of girls. No statistical differences were observed between boys and girls. Drugs and chemicals were the commonest allergens, accounting for 17.6% of allergies in the whole sample. In all subgroups but chemicals girls reported lower percentages of allergy, though withough statistical difference.

Conclusions: Schoolchildren exhibit high percentages of allergy. Our results show the need for preventive and prompt treatment strategies in childhood.

Βιβλιογραφία:

1. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic disease.J Allergy Clin Immunol. 2008, 122(3):443-53; quiz 454-5.

2. Holt PG, Strickland DH, Bosco A, Jahnsen FL. Pathogenic mechanisms of allergic inflammation: atopic asthma as a paradigm. Adv Immunol. 2009, 104:51-113.

3. Centers for Disease Control and Prevention, 2006 http://www.cdc.gov/.

4. Asthma.Διαθέσιμο από: http://www.who.int/topics/asthma/en/. Προσβάσιμο 9/6/2008

5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy.J Allergy Clin Immunol. 2010,125(2 Suppl 2):S116-25.

6. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. Contact Dermatitis. 2010, 62(2):75-87.

7. Shaker M, Woodmansee D. An update on food allergy. Curr Opin Pediatr. 2009, 21(5):667-74.

8. Simons FE. Anaphylaxis.J Allergy Clin Immunol. 2010, 125(2 Suppl 2):S161-81.

9. Upton MN, McConnachie A, McSharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Watt GC. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. BMJ. 2000, 321(7253):88-92.

10.Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span.Thorax. 1999, 54(12):1119-38.

11.Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions.Allergy. 2008 Nov;63(11):1418-27.

12. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, Straub RH. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity.Lupus. 2004, 13(9):635-8.

13. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations.NCHS Data Brief. 2008, (10):1-8.

14. Teufel M, Biedermann T, Rapps N, Hausteiner C, Henningsen P, Enck P, Zipfel S. Psychological burden of food allergy. World J Gastroenterol. 2007, 13(25):3456-65.

15. Krogulska A, Dynowski J, Wasowska-Królikowska K. Bronchial reactivity in schoolchildren allergic to food. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010, 105(1):31-8.

16. Agrup G.Hand eczema and other hand dermatosis in South Sweden.Acta Derm Venereol 1969, 49(Suppl 61):1-91

17. Dotterud LK, Falk ES. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren.Acta Paediatr. 1995, 84(4):402-6.

18. Meding B, Järvholm B. Hand eczema in Swedish adults - changes in prevalence between 1983 and 1996. J Invest Dermatol. 2002,118(4):719-23.

Η επίδραση της άσκησης και του δείκτη μάζας σώματος στις λιπιδαιμικές παραμέτρους Ελλήνων ενηλίκων

Κράπης Κ.[1],
Μαυρουδής Σ.[1],
Αυλακιώτης Κ.[2],
Πιπεράκης Σ.[3],
Μπόρου Α.[4],
Καραμήτσος Κ[1].

[1] Α΄ Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.
[2] Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Παν/κό Νοσοκομείο Ηρακλείου
[3] ΑΤΕΙ Λαμίας
[4] Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας

Διεύθυνση Αλληλογραφίας :
Κράπης Κωνσταντίνος
Γιάννη Δήμου 46
ΤΚ 38333
e-mail: kkrapis@gmail.com
2421058727
Βόλος

Λέξεις Κλειδιά :
Δείκτης μάζας σώματος, χοληστερόλη, άσκηση, ενήλικες

Περίληψη

Σκοπός: Ηταν η διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, το δείκτη μάζας σώματος και στα επίπεδα λιπιδίων αίματος σε ένα δείγμα Ελλήνων ενηλίκων.

Υλικό και μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 40 άτομα, που προσέρχονταν για προληπτικό έλεγχο των τιμών λιπιδίων του αίματος στα εξωτερικά ιατρεία επαρχιακού γενικού νοσοκομείου. Διανεμήθηκε ένα κλειστού τύπου ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της φυσικής δραστηριότητας και καταγράφηκαν οι εργαστηριακές τιμές λιπιδίων αίματος.

Αποτελέσματα : Τα άτομα που πραγματοποιούσαν μέτρια κινητική δραστηριότητα βρέθηκε ότι παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης και LDL και χαμηλότερες τιμές HDL σε σχέση με εκείνα που δήλωσαν ότι δεν ασκούνται καθόλου. Παρατηρήθηκε θετική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη μάζας σώματος και τις τιμές ολικής χοληστερόλης αίματος.

Συμπεράσματα: Ακόμα κι η ελάχιστη ήπια άσκηση ασκεί ευεργετικές επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, ενώ διαπιστώνεται θετική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές ολικής χοληστερόλης και τον δείκτη μάζας σώματος

Εισαγωγή

Η σωματική άσκηση βελτιώνει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους και μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια.[1,2] Αυξάνει την HDL χοληστερόλη, μειώνει την LDL χοληστερόλη, επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση του σωματικού βάρους και εμμέσως στον περιορισμό της επίπτωσης μιας σειράς νοσημάτων που έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία.[3,4] Ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI), που εκφράζεται ως το πηλίκο του σωματικού βάρους σε κιλά διαιρούμενο με το ύψος σε μέτρα υψωμένο στο τετράγωνο (kg/m2), χρησιμοποιείται συχνά ως μέτρο της παχυσαρκίας σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες.[5] Η αύξηση του BMI έχει συσχετιστεί θετικά με την επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και το αντίστροφο. [5,6]

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διαπιστωθεί η επίδραση της άσκησης στις λιπιδαιμικές παραμέτρους σε ένα δείγμα Ελλήνων ενηλίκων και να διερευνηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στον BMI και τις τιμές λιπιδίων αίματος.

Υλικό και Μέθοδος

Το δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν άτομα που προσέρχονταν για περιοδικό έλεγχο των τιμών λιπιδίων του αίματος στα εξωτερικά ιατρεία ενός δημοσίου γενικού επαρχιακού νοσοκομείου. Ο αριθμός των ατόμων που έλαβαν μέρος στην έρευνα ανήλθε στα 40. Οι ασθενείς ενσωματώθηκαν διαδοχικά στη μελέτη κατά τον Οκτώβριο του 2009. Αποκλείστηκαν άτομα με χρόνια νοσήματα και καπνιστές.

Εργαλεία μέτρησης

Χρησιμοποιήθηκε ανώνυμο γραπτό ερωτηματολόγιο, το οποίο περιελάμβανε γενικές ερωτήσεις, σχετικά δημογραφικά στοιχεία του ερωτώμενου, όπως φύλο, ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης και οικογενειακή κατάσταση. Καταγράφηκαν επίσης το ύψος και το βάρος των ατόμων μετά από μέτρηση στα εξωτερικά ιατρεία. Χρησιμοποιήθηκε κολωνάτος ζυγός με αναστημόμετρο SECA 220. Για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκε η μεταφρασμένη έκδοση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου για τη Φυσική Δραστηριότητα (IPAQ). Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές έρευνες για τον αδρό προσδιορισμό της φυσικής δραστηριότητας.[7,8] Οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν μόνοι τους τα ερωτηματολόγια, τα οποία ήταν ανώνυμα, παρουσία των ερευνητών. Η συμμετοχή ήταν προαιρετική. Δόθηκαν λεπτομερείς εξηγήσεις σχετικά με το σκοπό, το περιεχόμενο, τον τρόπο συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων και τη διαβεβαίωση για την τήρηση της ανωνυμίας.

Στατιστική επεξεργασία

Αρχικά δημιουργήθηκαν πίνακες συχνοτήτων και σχηματίστηκαν παράγωγες μεταβλητές ανάλογα με τις ανάγκες (π.χ υπολογισμός του BMI). Οι συνεχείς μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή (έλεγχος με τη δοκιμασία Smirnov –Kolmogorov) και εφαρμόστηκε η δοκιμασία T-Test για τις συγκρίσεις των μέσων όρων. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο p=0.05

Αποτελεσματα

Οι συμμετέχοντες στην πλειοψηφία τους ήταν γυναίκες μέσης ηλικίας, απόφοιτοι Λυκείου που κατά μέσο όρο ήταν υπέρβαροι (πίνακας 1).

Παράμετροι	MT (SD)	N (%)
Φύλο		
Γυναίκες		29 (72,5 %)
Άνδρες		11 (27,5%)
ΣΥΝΟΛΟ		40 (100,0%)
Ηλικία		
Άνδρες	63,6 ±19,1	
Γυναίκες	60,7±18,2	
Εκπαιδευτικό	Απόφοιτος ΑΕΙ-ΤΕΙ	6(15,0 %)
επίπεδο	Απόφοιτος Λυκείου	8(20,0%)
	Απόφοιτος Γυμνασίου-Δημοτικού	26(65,0 %)
	ΣΥΝΟΛΟ	40 (100%)
Δείκτης μάζας σώματος	(BMI) 27,72 (5,36)	

Πίνακας 1.
Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Η μέση τιμή ολικής χοληστερόλης ήταν 176,0 ± 38,7 mg/dl στα άτομα φυσιολογικού βάρους και 212,9 ± 46,4 στα υπέρβαρα/ παχύσαρκα άτομα, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τα τριγλυκερίδια ήταν 120,4 ± 68,4 και 174,3 ± 89,6, παρουσιάζοντας οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις υπόλοιπες τιμές λιπιδίων, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων μετακινείται με τα πόδια ή με το ποδήλατο για την εργασία του το λιγότερο μια φορά εβδομαδιαίως, ενώ πολύ λιγότεροι αθλούνται έστω και αραιά, ή δραστηριοποιούνται σε κινήσεις που ενδυναμώνουν τους μυς τους. Η μέση διάρκεια της άσκη-

σης τοποθετείται περίπου στη 1,5 ώρες (πίνακας 3). Οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσιάστηκε στα επίπεδα LDL ανάμεσα σε εκείνους που δήλωσαν ότι έκαναν απόλυτα καθιστική ζωή και εκείνους που ασκούνταν έστω και ελάχιστα (πίνακας 4). Θετική γραμμική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στον BMI και τις τιμές ολικής χοληστερόλης, ακολουθώντας τον τύπο 99,35 + 3,7 x BMI= Τιμή ολικής χοληστερόλης (r=0.42, p<0.05- γράφημα 1).

Συζήτηση

	BMI <25 (N=14)	BMI ? 25 (N=26)	p
Παράμετροι	MT (SD)	MT (SD)	
Ολική χοληστερόλη	**176,0 ± 38,7**	**212,9 ± 46,4**	**0,02**
HDL	55,5 ± 14.8	49,4 ± 11,1	0,15
LDL	125,2 ± 24,4	130,3 ± 42,6	0,69
Τριγλυκερίδια	**120,4 ± 68,4**	**174,3 ± 89,6**	**0,06**

Πίνακας 2.
Παράμετροι σε υπέρβαρα / παχύσαρκα άτομα και άτομα φυσιολογικού βάρους

Είδος δραστηριότητας	ΝΑΙ	Διάρκεια σε λεπτά MT (SD)
Μετακίνηση με πόδια /ποδήλατο για εργασία	27/40	62,70 ±51,40
Άθλημα με ελαφριά εφίδρωση	32/40	98,75±80,95
Άθλημα με έντονη εφίδρωση	4/40	46,25±27,50
Ασκήσεις ενδυνάμωσης μυών	7/40	92,50±73,23

Πίνακας 3.
Συχνότητα διαφόρων κινητικών δραστηριοτήτων

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων ατόμων μέσης ηλικίας κυμαίνονται σε οριακά υψηλά επίπεδα. Υπενθυμίζεται ότι, για ενήλικες, χωρίς επιβαρυντικούς παράγοντες, προτείνονται οι τιμές LDL < 100mg/dl και TC< 200 mg/dl, ενώ θεωρούνται οριακά υψηλές εκείνες της ζώνης των 130-159 mg/dl για την LDL και 200-239 mg/dl για την TC. Οσον αφορά στη HDL, τιμή κάτω των 40 mg/dl θεωρείται χαμηλή.[9] Στον ελλαδικό χώρο βρέθηκε ότι 46 % των ανδρών και 40 % των γυναικών είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης μεγαλύτερα των 200 mg/dl, ενώ ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα είχαν διαπιστωθεί στη μελέτη NHAMES III (52% και 49 %).[10] ΄Οσον αφορά την LDL χοληστερόλη 15 % των ανδρών και 12 % των γυναικών έχουν επίπεδα μεγαλύτερα από 160 mg/dl στην Ελλάδα, ενώ στο εξωτερικό είναι ακόμα υψηλότερα. Επίσης το 1/3 των ανδρών και το 13 % των γυναικών στην Ελλάδα έχουν επίπεδα άνω του 150mg/dl. [11]

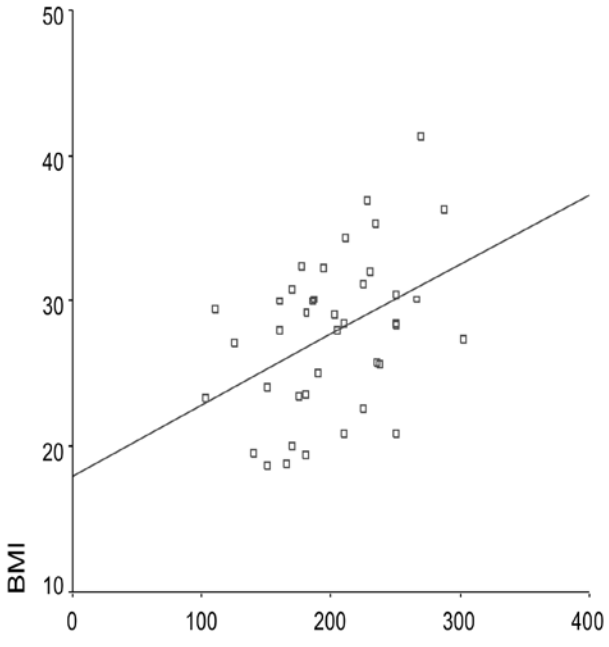
Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, ανάμεσα σε εκείνους που διάγουν απόλυτα καθιστική ζωή και εκείνους που πραγματοποιούν έστω και μέτρια, συμβατική κινητική δραστηριότητα. Επίσης, τα άτομα που δήλωσαν ότι ασκούνταν, έστω και ελάχιστα εβδομαδιαίως, παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης και υψηλότερες τιμές HDL, αν και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με πορίσματα διεθνών μελετών, που δείχνουν ότι ακόμα και μια μέτρια άσκηση έχει ευεργετική επίδραση στις λιπιδαιμικές παραμέτρους. Πράγματι, η βάδιση 6000 βημάτων ημερησίως ελάττωσε κατά 10 mg/dl τα τριγλυκερίδια και κατά 3 mg/dl την HDL σε μεσήλικες άνδρες, ενώ 30 χιλιόμετρα περίπου την εβδομάδα ζωηρού βαδίσματος οδηγούν σε μείωση της χοληστερόλης. [12]

Ποσοστό 65 % των ατόμων του δείγματος ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα, γεγονός που συμφωνεί με τα ευρήματα της μελέτης ATTICA στην Ελλάδα, όπου βρέθηκε ότι το 75 % των ανδρών και το 45 % των γυναικών ήταν υπέρβαροι/ παχύσαρκοι, με την αιχμή του επιπολασμού να παρατηρείται στη μέση ηλικία.[13] Στην ίδια αυτή μελέτη είχε παρατηρηθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα στον BMI και την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Αν και λίγες μελέτες ασχολούνται με τη συσχέτιση BMI και χοληστερόλης, τα διεθνή δεδομένα συμφωνούν ότι ο BMI σχετίζεται θετικά με την ολική χοληστερόλη, με τη συσχέτιση να είναι ισχυρότερη σε νέους ενήλικες.[14] Στη μελέτη των απογόνων Framingham, που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 3193 μη καπνιστών ατόμων < 65 ετών, παρατηρήθηκε θετική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον BMI και τη VLDL χοληστερόλη, καθώς και την LDL χοληστερόλη, ενώ αρνητική γραμμική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ HDL χοληστερόλης.[5]

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε θετική γραμμική

Παράμετροι	Μετακίνηση με πόδια /ποδήλατο για εργασία τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα (N= 27)	Κανενός είδους άσκηση (N=13)	P
	MT (SD)	MT (SD)	
Ολική χοληστερόλη	198,7 ±49,7	205 ±41,5	0,68
LDL	122,0±39,6	143,4 ±31,18	0,06
Τριγλυκεριδα	157,7 ±49,73	154,7± 91,5	0,92
HDL	52,3±13,3)	49,5 ±11,0	0,53
BMI	27,9 ± 5,9	27,2±4,0	0,70

Πίνακας 4.
Τιμές λιπιδαιμικών παραμέτρων και BMI σε ασκούμενους και μη



Γράφημα 1.
Γραμμική συσχέτιση BMI και τιμών ολικής χοληστερόλης

99,35 + 3,7 x BMI= Τιμή ολικής χοληστερόλης, R=0,42, p=0,07 (CI για συντελεστή BMI (1,6-6,2)) και σταθερά (26,0-172,7)

συσχέτιση ανάμεσα στο BMI και την ολική χοληστερόλη, με βάση τη σχέση τιμή ολικής χοληστερόλης = 99,35 + 3,7 x BMI, παρέχοντας ένα κατά προσέγγιση υπολογιστικό μοντέλο της ολικής χοληστερόλης, με βάση τον BMI, που μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος στην κλινική πράξη για τον έμμεσο υπολογισμό των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε άτομα μέσης ηλικίας.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο μικρός αριθμός των ατόμων, που συμμετείχαν στη μελέτη, περιορίζει τη στατιστική ισχύ των ευρημάτων και πιθανόν αποκρύπτει συσχετίσεις που θα αποκαλύπτονταν σε δείγματα περισσοτέρων ατόμων, ενώ και το ηλικιακό εύρος των συμμετεχόντων ήταν μεγάλο. Ο περιορισμός του ηλικιακού εύρους σε μεταγενέστερη αναμένεται να εξειδικεύσει κατά ηλικίες τα ευρήματα και να οδηγήσει ακριβέστερες στατιστικές συσχετίσεις, λόγω μεγαλύτερης ομοιογένειας του δείγματος. Λιγοστά άτομα του δείγματος ασκούνταν, γεγονός που ίσως σχετίζεται με τον αυξημένο μέσο όρο ηλικίας των ατόμων του δείγματος, αν και δεν αναφέρθησαν κινητικά προβλήματα.

Συμπερασματικά, ακόμα κι η ελάχιστη ήπια άσκηση ασκεί ευεργετικές επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, ενώ διαπιστώνεται θετική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές ολικής χοληστερόλης και τον δείκτη μάζας σώματος.

Summary

The effect of exercise αvd bmi on lipid parameters in greek adults.

Krapis K, Mavroudis S, Avlakiotis K, Piperakis S, Borou A, Karamitsos K

Aim: The purpose of this study was to investigate the effect of exercise and BMI on lipid parameters in a sample of Greek adults.

Material and methods: The sample consisted of 40 individuals who underwent preventive heath check up as outpatients in a general hospital in a province area of Greece. A closed –type questionnaire of physical activity was administered and lipid values as BMI values of the participants were recorded.

Results: Adults who reported an absolute sedentary life had higher TC and LDL and lower HDL values in comparison to those who reported at least mild exercising per week. A positive linear association between BMI and blood total cholesterol values was observed.

Conclusion: Even mild exercise exerts beneficial effects on lipid parameters, while BMI is positively related to total cholesterol values.

Βιβλιογραφία

1. Thomas TR, Warner SO, Dellsperger KC, et al.Exercise and the Metabolic Syndrome with Weight Regain. J Appl Physiol 2010 ;109:3-10.
2. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. J Physiol 2009; 587(Pt 23):5551-8.
3. Wooten JS, Biggerstaff KD, Anderson C. Response of lipid, lipoprotein-cholesterol, and electrophoretic characteristics of lipoproteins following a single bout of aerobic exercise in women. Eur J Appl Physiol 2008 ;104:19-27.
4. Gill JMR, Mees GP, Frayn KN, et al. Moderate exercise, postprandial lipaemia and Triacylglycerol clearance. Eur J Clin Invest 2001;31:201-7.
5. Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:1509-15.
6. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. Obes Rev 2004 ; 5:43-50.
7. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, et al. The acute versus the chronic response to exercise. Med Sci Sports Exerc 2001; 33(6 Suppl):S438-45
8. Τάμπαλης Κ, Παναγιωτάκος Δ, Πίτσαβος Χ, και συν. Η επίδραση της αερόβιας άσκησης και του συνδυασμού αερόβιας άσκησης και άσκησης με αντιστάσεις στα επίπεδα λιπιδίων. Στοιχεία από την επιδημιολογική μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ». Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2009; 26:230-239
9. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA. 2007 ; 298:786-98.
10. Third report on nutrition monitoring in the United States, vol. I. Washington, DC: Government Printing Office, 1995.
11. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. Blood lipids distribution in Greece. Atherosclerosis 2004;173 :353–361
12. White K, Jacques PH. Combined diet and exercise intervention in the workplace: effect on cardiovascular disease risk factors. AAOHN J 2007; 55:109-14.
13. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. Obes Res 2004 ; 12 :1914-20.
14. Suka M, Yoshida K, Yamauchi K. Impact of body mass index on cholesterol of Japanese adults. Int J Clin Pract 2006 ;60:770-82.

Εισαγωγή

Καλλιέργειες κολποτραχηλικών εκκριμάτων σε σχέση με το Pap-Test

Βασίλης Ανδριώτης[1],
Αγγελική Παπαδάτου-Καλού[2],
Αννα Μωραίτη[3],
Νόπη Αλεξανδροπούλου[4],
Γιώργος Κουρής[4].

[1] Βιοπαθολογικό Εργαστήριο- Γ.Ν. Ληξουρίου,
[2] Μαιευτικό Τμήμα-Γ.Ν Ληξουρίου,
[4] Παθολογική Κλινική - Γ.Ν. Ληξουρίου.
[3] Κυτταρολογικό Εργαστήριο - Γ.Ν. Λευκάδος

Υπεύθυνος εργασίας:
Ανδριώτης Βασίλειος,
Επιμελητής Β, Ιατρός Βιοπαθολόγος
Τηλέφωνο: 2661036443, 6977941793
E-mail: vasandriotis@gmail.com.

Λέξεις κλειδιά:
ΠΑΠ-τεστ, φλεγμονή, απομονωθέν μικροοργανισμοί.

Περίληψη: Σκοπός της εργασίας είναι η καταγραφή αποτελεσμάτων κυτταρολογικών εξετάσεων επιχρίσματος ΠΑΠ καθώς και η μελέτη καλλιεργειών κολποτραχηλικών εκκριμάτων, τα οποία παρουσίασαν στοιχεία φλεγμονής κατά την αξιολόγηση του τεστ Παπανικολάου. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 117 κολποτραχηλικά επιχρίσματα, τα οποία εστάλησαν για κυτταρολογική εξέταση και 52 κολποτραχηλικά εκκρίματα, τα οποία ελήφθησαν μετά από αξιολόγηση των ευρημάτων του τεστ Παπανικολάου (όπου ανευρέθησαν στοιχεία φλεγμονής).

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν :

1. Υψηλό ποσοστό φλεγμονωδών αλλοιώσεων επιχρίσματος ΠΑΠ (44.4%).

2. Συχνότητα θετικών καλλιεργειών κυτταρολογικών επιχρισμάτων, που παρουσίασαν στοιχεία φλεγμονής κατά την αξιολόγηση του τεστ ΠΑΠ στο 57.7%.

3. Συχνότερο απομονωθέν μικροοργανισμό την Candida spp (30,3%) με προεξάρχοντα την Candida albicans. και

4. Μείωση της τριχομοναδικής και της ειδικής κολπίτιδας (Bacterial vaginosis), σε σχέση με την μυκητιασική κολπίτιδα.

Η Προληπτική Ιατρική αποτελεί τον τομέα εκείνο της Ιατρικής που έχει σαν σκοπό την πρωτογενή πρόληψη των ασθενειών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο μαζικός προληπτικός έλεγχος πληθυσμού για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, που εφαρμόζεται ευρέως με την κυτταρολογική εξέταση κολποτραχηλικών επιχρισμάτων, γνωστό ως τεστ Παπανικολάου. Η αξία του τεστ βασίζεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα των κακοηθειών του γεννητικού σωλήνα του θήλεος αποφολιδούνται με ευκολία.[1,2]

Το τεστ Παπανικολάου χρησιμοποιείται κύρια για την διάγνωση προκαρκινωματωδών και καρκινωματωδών καταστάσεων του γεννητικού σωλήνα, που περιλαμβάνει τον κόλπο, τον τράχηλο και το ενδομήτριο. Το τεστ επίσης χρησιμοποιείται για ορμονικό προσδιορισμό και για τη διάγνωση φλεγμονωδών νόσων (κολπίτιδα, τραχηλίτιδα, κολποτραχηλίτιδα). Λόγω του ότι το τεστ Παπανικολάου είναι εξαιρετικής σημασίας στην πρόωρη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου, συστήνεται σε όλες τις γυναίκες πάνω από 20 ετών τουλάχιστον μία φορά το χρόνο. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μικροβιολογική εξέταση των κυτταρολογικών δειγμάτων δεν είναι τόσο ακριβής όσο η μικροβιολογική καλλιέργεια, αλλά μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες.[1,2]

Η ιδιόμορφη κατασκευή και λειτουργία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας σε συνδυασμό με την τοπογραφική του σχέση, ευνοεί όχι μόνο την ανάπτυξη φλεγμονωδών νόσων, αλλά και τις συχνές υποτροπές αυτών. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξή τους αποτελούν : η έναρξη σεξουαλικών σχέσεων σε μικρή ηλικία, οι συχνές κολπικές επεμβάσεις ή εξετάσεις, η εφαρμογή κολπικών πλύσεων με αντισηπτικά, τα διαφράγματα αντισύλληψης, η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. ΄Ενας άλλος σημαντικός παράγοντας αποτελεί η συχνή χρήση αντιβιοτικών, χωρίς πραγματική ένδειξη, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ισορροπίας της φυσιολογικής χλωρίδας του ουρογεννητικού συστήματος και την εμφάνιση ανθεκτικών μορφών μικροβίων.[3]

Σκοπός της εργασίας είναι: α) η καταγραφή αποτελεσμάτων κυτταρολογικών εξετάσεων επιχρίσματος ΠΑΠ και β) η μελέτη καλλιεργειών κολποτραχηλικών εκκριμάτων, τα οποία παρουσίασαν στοιχεία φλεγμονής κατά την αξιολόγηση του τεστ Παπανικολάου.

Υλικό και Μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 117 κολποτραχηλικά επιχρίσματα, τα οποία εστάλησαν για κυτταρολογική εξέταση, και 52 κολποτραχηλικά εκκρίματα, τα οποία εστάλησαν για μικροβιολογικό έλεγχο, μετά από την αξιολόγηση των ευρημάτων του τεστ Παπανικολάου (όπου ανευρέθησαν στοιχεία φλεγμονής).

Τα δείγματα για την κυτταρολογική εξέταση του γεννητικού σωλήνα λαμβάνονταν με τη βοήθεια μητροσκοπίου, από τον τράχηλο, τον ενδοτράχηλο και τον οπίσθιο θόλο του τραχήλου. Το υλικό εν συνεχεία τοποθετούνταν σε αντικειμενοφόρες πλάκες και μονιμοποιούνταν πριν ξεραθεί στον αέρα. Τα επιχρίσματα για ορμονική εκτίμηση λαμβάνονταν από το πλάγιο τοίχωμα ή το θόλο του κόλπου. Ο χρόνος λήψης επιχρίσματος ΠΑΠ ήταν δύο εβδομάδες μετά την πρώτη ημέρα από την τελευταία έμμηνο ρύση.[1,2]

Σε όλα τα επιχρίσματα που εστάλησαν για μικροβιολογικό έλεγχο έγινε:

α) μικροσκοπική εξέταση νωπού παρασκευάσματος με φακό 40χ απλού μικροσκοπίου, αφού προηγουμένως ο βαμβακοφόρος στειλεός με το υπό εξέταση έκκριμα εμβαπτίζεται σε 1ml NaCl 0.9%,

β) χρώση Gram και γ) καλλιέργεια σε κατάλληλα θρεπτικά υλικά (Αιματούχο άγαρ, Mac Conkey agar, Sabouraud agar).

Η ταυτοποίηση των κοινών βακτηρίων γινόταν με τις συνήθεις κλασικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στο Εργαστήριο (μορφολογικοί χαραχτήρες των αποικιών, χρώση Gram και το σύστημα API). Για τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kirby-Bauer σε Muller-Hinton agar με εναιώρημα 0.5 McFarland και επώαση 24 ώρες σε 37oC.

Η διάγνωση της μη ειδικής κολπίτιδας έγινε με βάση τα κριτήρια του Amsel :

1. Αυξημένη έκκριση υγρού από τον κόλπο. (Το υγρό είναι λεπτόρρευστο, ομοιογενές, αφρώδες και δύσοσμο, λόγω συνυπάρξεως αναερόβιων βακτηρίων που συμμετέχουν στη νόσο).
2. Το ph της έκκρισης όξινο [4,5]
3. Παρουσία των Clue cells σε ποσοστό περίπου 20% του συνόλου των κυττάρων (πλακώδη επιθήλια τα οποία καλύπτονται από ένα πυκνό στρώμα βακτηρίων), απουσία των Gram-θετικών γαλακτοβάκιλλων της φυσιολογικής χλωρίδας και των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων στο νωπό παρασκεύασμα και τη χρώση Gram.
4. Θετικό το τεστ αμινών : η προσθήκη διαλύματος 10% ΚΟΗ σε κολπικό έκκριμα απελευθερώνει έντονη οσμή ψαριού.[4,5,6]

Για την ταυτοποίηση των μυκοπλασμάτων χρησιμοποιήθηκε το Myko-test (επώαση στους 35-37ºC για 24-48 ώρες σε αερόβιες συνθήκες). Επί αμφιβόλου αποτελέσματος γινόταν επανάληψη της εξέτασης, αλλά μαζί με το Myko-test κάναμε καλλιέργεια σε τρυβλίο Mykoplasma agar A7 και παρατήρηση της επιφάνειας του τρυβλίου στο μικροσκόπιο (10χ αντικειμενικός) μετά από επώαση στους 35-37ºC σε αερόβιες ή μικροαερόφιλες συνθήκες (5-10% CO2) για 36-48 ώρες.[7,8]

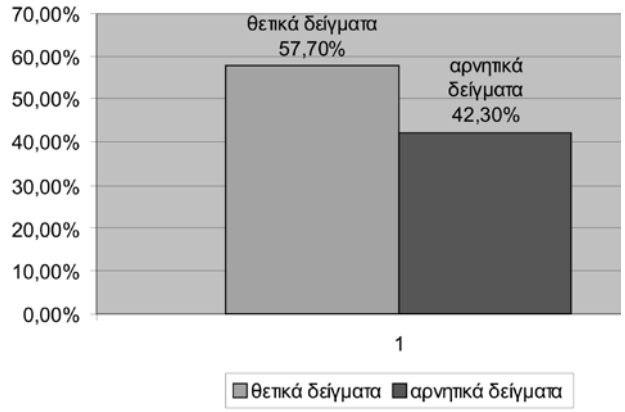
Αποτελέσματα

Για κυτταρολογική εξέταση εστάλησαν 117 κολποτραχηλικά επιχρίσματα. Τα δείγματα ελήφθησαν από γυναίκες ηλικίας άνω των 20 ετώ, οι οποίες προσήλθαν στην πλειοψηφία τους για ετήσιο έλεγχο τεστ Παπανικολάου.

Από τα 117 κυτταρολογικά επιχρίσματα τα 30 (25.5 %) ήταν αρνητικά, σε 13 (11 %) βρέθηκαν επίπεδα ορμονών μη συμβατά με την ηλικία (χαμηλή οιστρογονική ορμονολογική εικόνα), σε 51 (43,5 %) φλεγμονή, σε 14 (12%) ατροφία, σε 1 (0.9 %) ατροφία και φλεγμονή, σε 4 (3,5 %) υπερκεράτωση τραχηλικού επιθηλίου, σε 3 (2.6 %) κυτταρόλυση και σε 1 (0.9 %) χαμηλού-μέσου βαθμού ενδοεπιθηλιακή βλάβη, που εμπεριείχε : ήπια και μέσου βαθμού HPV δυσπλασία, CIN 1 και CIN 2.

Τα 52 κυτταρολογικά επιχρίσματα που παρουσίασαν στοιχεία φλεγμονής κατά την αξιολόγηση του τεστ Παπανικολάου εστάλησαν για μικροβιολογικό έλεγχο και καλλιέργεια. Από αυτά τα 30 (ποσοστό 57,7%) ήταν θετικά για την ανάπτυξη μικροβίων και τα 22 (ποσοστό 42,3%) αρνητικά.

Στο σχήμα 1 καταγράφονται τα ποσοστά (%) των θετικών και αρνητικών καλλιεργειών.



Σχήμα 1.

Ευρήματα καλλιεργειών κολποτραχηλικών επιχρισμάτων, τα οποία εστάλησαν για μικροβιολογικό έλεγχο, μετά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του τεστ Παπανικολάου.

Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν κατά σειρά συχνότητας ήταν :

Candida spp 10/33 (30,3%), Gardnerella vaginalis 6/33 (18,1%), Ureaplasma urealyticum 5/33 (15,1%), Mykoplasma hominis 5/33 (15,1%), Trichomonas vaginalis 1/33 (3,1%). Διαταραχή της φυσιολογικής χλωρίδας με αποικισμό Gram-αρνητικών βακτηρίων (με προεξάρχοντα την E.coli) αφορούσαν 4/33 (12,1%), Staphylococcus aureus 1/33 (3,1%) και Enterococcus spp 1/33 (3,1%).

Οι περιπτώσεις πολυμικροβιακής απομόνωσης αφορούσαν 3 από τα 30 περιστατικά κολπίτιδας-τραχηλίτιδας : G. vaginalis + M. hominis 2/30 (6,6%) και G. vaginalis + U. urealyticum 1/30 (3,3%).

Στον πίνακα 1 καταγράφονται το είδος των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν κατά σειρά συχνότητας.

Μικροοργανισμοί	Αριθμός Μικροβίων	Ποσοστό (%)
Candida spp	10	30.3
Gardnerella vaginalis	6	18.1
Ureaplasma urealyticum	5	15.1
Mykoplasma hominis	5	15.1
Trichomonas vaginalis	1	3.1
Gram-αρνητικά βακτήρια	4	12.1
Staphylococcus aureus	1	3.1
Enterococcus spp	1	3.1

Πίνακας 1.

Είδος και συχνότητα μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από καλλιέργειες κολποτραχηλικών επιχρισμάτων, τα οποία παρουσίασαν στοιχεία φλεγμονής κατά την αξιολόγηση του τεστ Παπανικολάου.

Συζήτηση

Λόγω της δυνατότητας που παρέχει το τεστ Παπανικολάου, όχι μόνο στην πρόωρη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου, αλλά και στην διάγνωση ασυμπτωματικών φλεγμονωδών νόσων, συστήνεται σε όλες τις γυναίκες ηλικίας άνω των 20 ετών τουλάχιστον μία φορά το χρόνο. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μικροβιολογική εξέταση των κυτταρολογικών δειγμάτων δεν είναι τόσο ακριβής όσο η μικροβιολογική καλλιέργεια, αλλά μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες.[1,2]

Συχνότερος απομονωθέν μικροοργανισμός από τις καλλιέργειες κολποτραχηλικών επιχρισμάτων παραμένει η Candida spp και ειδικότερα η Candida albicans. Η Candida spp αποικίζει παροδικά όλους τους βλεννογόνους και τις ανοικτές κοιλότητες του ανθρώπινου σώματος, όπως τον εντερικό βλεννογόνο, τον κόλπο, τον στοματοφάρυγγα, χωρίς να προκαλεί νόσο. Είναι όμως μικρόβιο παθογόνο σε ευπαθείς και μειωμένης αντιστάσεως οργανισμούς, σε περιπτώσεις καταστροφής της οικολογικής ισορροπίας της φυσιολογικής μικροβιολογικής χλωρίδας σε τοπικές βλάβες ιστών και χυμών. Οι κολπίτιδες που οφείλονται στην Candida spp εμφανίζονται τελευταίως με αυξανόμενη συχνότητα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και μάλιστα είναι συχνές οι επαναμολύνσεις, καθώς και οι περιπτώσεις των υγιών φορέων του μύκητα (5-50%).[9,10]

Υπάρχει δυσκολία για τον ακριβή καθορισμό του όρου «μυκητιασική κολπίτιδα» και το διαχωρισμό του από τον αποικισμό του κόλπου από Candida spp. Η ευρύτερη αποδεκτή σήμερα άποψη για το διπλό αυτό ρόλο των Candida spp είναι να θεωρείται παθογόνος όταν συνυπάρχουν συμπτώματα και κλινικά σημεία αιδοιοκολπίτιδας, εργαστηριακά ευρήματα (π.χ. πυοσφαίρια), θετική μικροσκοπική εξέταση ή καλλιέργεια του κολπικού δείγματος για Candida spp και απλός αποικισμός, όταν έχουμε θετική καλλιέργεια του δείγματος χωρίς συμπτώματα ή κλινικές εκδηλώσεις αιδοιοκολπίτιδας.[9,10]

Η Trichomonas vaginalis προκαλεί στην γυναίκα κολπίτιδα, που εκδηλώνεται στην οξεία φάση με έκκριση πυωδών υγρών, κνησμό, αίσθημα καύσου στο αιδοίο, δυσπαρευνία. Εκ περιτροπής εμφανίζονται λευκόρροια και δυσουρία. Σε τυχαίο δείγμα γυναικών ο επιπολασμός έχει εκτιμηθεί μεταξύ 5-20%. Θεωρείται η ποιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη πρωτοζωική νόσος.[11,12]

Η Gardnerella vaginalis είναι μικρόβιο του κόλπου του ανθρώπου. Βρέθηκε στο κολπικό έκκριμα 10-40% γυναικών υγιών χωρίς κολπίτιδα. Η συχνότητα αυτή αποικισμού αυξάνει κατά την εγκυμοσύνη. Η G. vaginalis είναι μικρόβιο παθογόνο. Είναι το αίτιο και συμπράκτης στο σύνδρομο της βακτηριακής μη ειδικής κολπίτιδας γνωστής σαν Bacterial vaginosis.[13]

Τα γεννητικά μυκοπλάσματα αποικίζουν τους βλεννογόνους του γεννητικού συστήματος της γυναίκας, το αιδοίο, τον κόλπο, τον τράχηλο. Επίσης αποικίζουν τις πέριξ περιοχές και το ορθό. Η συχνότητα του αποικισμού κυμαίνεται κατά ηλικία, σεξουαλική δραστηριότητα, αριθμό σεξουαλικών συντρόφων και ορμονικό status.

Η συχνότητα απομόνωσης του M. hominis από υγιείς πληθυσμούς έχει εκτιμηθεί μεταξύ 5-45%, ενώ από ασθενείς γυναικολογικών-ουρολογικών ιατρείων φθάνει μέχρι το 90%. Συχνότερος είναι ο αποικισμός από το U. urealyticum. Απομονώνεται από το 20-80% γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με ή χωρίς συμπτωματολογία. Τα μυκοπλάσματα του γεννητικού συστήματος είναι δυνητικά ή απόλυτα παθογόνα και αποτελούν τα πιο συχνά απομονούμενα Mollicutes από λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος. Κλινικές διαστάσεις αυτών των λοιμώξεων είναι υψίστης σημασίας για την ανθρώπινη υγεία. [14,15]

Συμπέρασμα

1. Το ποσοστό φλεγμονωδών αλλοιώσεων κυτταρολογικών εξετάσεων κολποτραχηλικών επιχρισμάτων ήταν υψηλό (44.4%).
2. Η συχνότητα θετικών καλλιεργειών κυτταρολογικών επιχρισμάτων, που παρουσίασαν στοιχεία φλεγμονής κατά την αξιολόγηση του τεστ Παπανικολάου, κυμάνθηκε στο 57.7%.
3. Συχνότερος απομονωθέν μικροοργανισμός παραμένει η Candida spp με προεξάρχοντα την Candida albicans, η οποία αποτελεί το 94% των δειγμάτων με Candida spp.
4. Τέλος παρατηρείται μείωση της τριχομοναδικής και της ειδικής κολπίτιδας (Bacterial vaginosis), σε σχέση με την μυκητιασική κολπίτιδα.

Cultivasion of vaginal and uterus neck excretions in relation to Pap Test

V. Andriotis[1], A. Papadatou-Kalou[2], A. Moraiti[3], N. Alexandropoulou[4], G. Kouris[4].

[1]Biopathologic Laboratory, [2]Obstetric Department, [4]Pathology Clinic (Lixouri General Hospital), [3]Cytologic Laboratory (Lefkada General Hospital).

The aim of this paper is to mark in detail the results of cytologic tests of PAP veneer as well as to study the vaginal-uterus neck excretions that showed elements of inflammation during the evaluation of the PAP test. The material of the paper comprised of 117 vaginal-uterus neck excretions which were sent for cytologic testing and of 52 vaginal-uterus were taken after the evaluation of the PAP test findings (were elements of inflammation have been found).

The results of this study showed : 1. High percentage of inflammatory vitiations of PAP veneer (44.4%). 2. Frequency of positive cultivations of cytological veneers that had inflammatory elements during the evaluation of the PAP test (57.7%). 3. Most frequent microorganism found in both groups of women was Candida spp (30.3%) and 4. A reduction of trichomonadic and Bacterial vaginosis, compared to mycosic vaginosis.

Βιβλιογραφία

1. Frances Talaska Fischbach : A Mamual of Laboratory e Diagnostic Tests. Κεφ 11 Σελ 824-832. Κυτταρολογικές και Γενετικές Εξετάσεις.
2. Mc Cauly KM, Oi RH : Evalnating the Papanicolaou smear : Four possible colposcopie Findings and corresponding management strategies, Part 2. consultan, 29(1) : 36-42, January 1989.
3. Harrison:Εσωτερική Παθολογία. Κεφ 32 Σελ 132-133, Κεφ 50 Σελ 201-205 Candida spp.
4. Α. Αρσένη : Γενικές εξετάσεις και Καλλιέργειες των Υγρών του Σώματος. Κεφ 10 Σελ 326-336 Gardnerella vaginalis.
5. Ι.Παπαπαναγιώτου : Ιατρική Μικροβιολογία και Ανοσολογία. Κεφ 3 Σελ 72 Gardnerella vaginalis.
6. Greenwood JP 1981, Gardnerella vaginalis. Clinical Microbiology Newsletter 3 No 4), 23-25.
7. Γ. Χριστάκης, Ν. Λεγάκης : Γυναικολογικές και Μαιευτικές Λοιμώξεις. Κεφ 9 Σελ 173 Μυκοπλάσματα.
8. Α. Αντωνιάδης, Γ. Αντωνιάδης, Ν. Λεγάκης, Ι. Τσελέντης : Ιατρική Μικροβιολογία. Σελ 177 Μυκοπλάσματα.
9. Α. Αρσένη : Κλινική Μικροβιολογία. Κεφ35 Σελ 953-967 Candida spp.
10. Α. Αρσένη : Γενικές εξετάσεις και Καλλιέργειες των Υγρών του Σώματος. Κεφ 10 Σελ 326-336 Candida spp.
11. Ν. Βακάλης : Ιατρική Παρασιτολογία. Σελ 47-49 Trichomonas vaginalis.
12. P. Heine, Mc Gregor JA:Trichomonas vaginalis A reemerging pathogen Clin Obstet Gynecol 1993, 36 : 137-144.
13. Α. Αρσένη : Μικροβιολογία Λοιμώξεων. Κεφ 21 Σελ 598-601 Gardnerella vaginalis.
14. David Greenwood, Richard Slack, John Peutherer : 42 Mycoplasmas.
15. Α. Αρσένη : Κλινική Μικροβιολογία. Κεφ 27 Σελ 722-740 Μυκοπλάσματα.

Ιατρικό Κολέγιο ή Collegio Medico

Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή
παιδίατρος, ιστορικός

Περίληψη: Η λειτουργία και οι δραστηριότητες του Ιατρικού Κολεγίου στην Κέρκυρα, από την ίδρυσή του το 1802 μέχρι το 1814, συνδέονταν στενά με τις πολιτικούς και κοινωνικούς στόχους της Ιονίου Πολιτείας (1800-1807) και της δεύτερης Γαλλικής κατοχής των Ιονίων Νήσων (1807-1814). Είχε ιδιαίτερο ρόλο ως Ακαδημαϊκό Ιατρικό Ιδρυμα, αλλά και ως όργανο γνωμοδοτικό και εκτελεστικό της διοίκησης, σε θέματα που αφορούσαν τη δημόσια υγεία, λόγω της έλλειψης επαρκούς υγειονομικής διοίκησης, τόσο κατά την περίοδο της Επτανήσου Πολιτείας, όσο και κατά την περίοδο της δεύτερης Γαλλικής κυριαρχίας. Προσπάθειες έγιναν από τους χειρουργούς και τους φαρμακοποιούς, που είχαν στόχο την ισότιμη με τους γιατρούς ένταξή τους στο Ιατρικό Κολέγιο.

Αλληλογραφία:
Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή
Πολυχρ. Κωνσταντά 26
Κέρκυρα 49100
τηλ. και fax 2661038062
e-mail: mariamandyla@hotmail. com

Λέξεις κλειδιά:
Collegio medico, Ιατρικό Κολέγιο, Επτάνησος Πολιτεία, Γαλλική κυριαρχία στα Επτάνησα.

Στις 23 Μαρτίου του 1802 ιδρύθηκε στην Κέρκυρα το ‘Ιατρικό Κολέγιο’ (Collegio Medico) ή ‘Εθνικός Ιατρικός Σύλλογος’ «πατρίω ζήλω και αόκνω επιμελεία Ιωάννου Καποδιστρίου τότε αρχιγραμματέως της Επικρατείας, και άλλοτε ενός των ολίγων μεν, πλην ικανών της Ιπποκρατείου επιστήμης θεραπόντων, του οψιαίτερον και τα της γραμματείας του ειρημένου Συλλόγου αναδειχθέντος».[13] Η πρώτη συνεδρία έγινε στο σπίτι του Ιατροφιλόσοφου Ιωάννη Λάσκαρι, ο οποίος και προήδρευσε.[13] Το Μοναστήρι της Τενέδου ήταν η έδρα του. «Του Συλλόγου τούτου δις του μηνός συνερχομένου και διοικουμένου υπό των εντελεστέρων κανονισμών ιατρικής αστυνομίας σκοπός ήτο, ο της κοινής υγείας διαρκής συντήρησις και η προς το συμφέρον των κατοίκων της Επτανήσου ενασχόλησις αυτού, εις τας υγιεστέρας συμβουλάς της Ιατρονομικής». [13] Η δράση του διακρίνεται σε δύο περιόδους. Η πρώτη διαρκεί από το 1802-1807 και η δεύτερη από το 1807-1814. Υπήρξε η πρώτη επιστημονική εταιρεία στον ελλαδικό χώρο. Τα πολιτι-

κά και κοινωνικά γεγονότα που ακολουθούν την πτώση της Ενετοκρατίας στα Επτάνησα είχαν ως επακόλουθο και την αναδιάρθρωση του υγειονομικού συστήματος της εποχής.[15] Παρέμεινε ο θεσμός του Υγειονομείου, ο οποίος όμως ενισχύθηκε με νέα υγειονομικά όργανα. Το Ιατρικό Κολέγιο άσκησε μεγάλη επίδραση στην αναμόρφωση των υγειονομικών θεσμών των Ιόνιων νησιών στις αρχές του 19ου αιώνα. Η σύσταση, η λειτουργία και οι δραστηριότητές του ήταν άρρηκτα συνδεδεμένες με τους πολιτικούς και κοινωνικούς στόχους της Επτανήσου Πολιτείας (1800-1807) και της δεύτερης γαλλικής κυριαρχίας των Ιόνιων νησιών(1807-1814). Ενα αυτόνομο δηλαδή κράτος, όπως ήταν η Επτάνησος Πολιτεία, όφειλε, ακολουθώντας την παράδοση των προηγμένων κρατών της εποχής να συστήσει επιστημονικές εταιρείες με σκοπό την προστασία της δημόσιας υγείας.[11] Πράγματι, επειδή υπήρχε έλλειψη επαρκούς υγειονομικής διοίκησης και κατά την περίοδο της Επτανήσου Πολιτείας και κατά τη δεύτερη γαλλική κυριαρχία, το Ιατρικό Κολέγιο απετέλεσε όχι μόνο ένα Ακαδημαϊκό Ιατρικό Ιδρυμα, αλλά κυρίως ένα γνωμοδοτικό και εκτελεστικό όργανο της Διοίκησης σε θέματα δημόσιας υγείας.[15] Η δραστηριότητα του κατά τα πρώτα δώδεκα χρόνια λειτουργίας του περιλαμβάνει δύο Κανονισμούς, που δηλώνουν δύο διαφορετικές περιόδους λειτουργίας του. Η πρώτη περίοδος είναι από το 1802-1807, περίοδος δηλαδή της Επτανήσου Πολιτείας, όπου παρατηρείται μια στενή σχέση Διοίκησης και Κολεγίου. Η δεύτερη περίοδος είναι από το 1807-1814, κατά τη δεύτερη γαλλική κατοχή.

Η πρώτη περίοδος του Ιατρικού Κολεγίου (1802-1807).

Τότε το Υγειονομείο και το Κολέγιο αποτελούν δύο οργανισμούς άμεσα συνδεδεμένους, επειδή ο Αρχίατρος του Υγειονομείου ήταν συγχρόνως και μέλος του Κολεγίου. Την πρωτοβουλία για την ίδρυση του Κολεγίου είχε η Διοίκηση, η οποία επιθυμούσε να διαμορφώσει ένα συμπληρωματικό όργανο, που θα στήριζε το υγειονομικό της έργο. Επί πλέον η Διοίκηση επιθυμούσε όπως οι παρατηρήσεις και οι μελέτες του Κολεγίου να αποτελέσουν τη βάση της υγειονομικής νομοθεσίας.

Στις 23 Απριλίου του 1802 παραδόθηκε στους Προβλεπτές της Υγείας της Κέρκυρας το σχέδιο Κανονισμού του Κολεγίου. Η επιτροπή η οποία συνέταξε τον Κανονισμό της ίδρυσής του αποτελούνταν από τους γιατρούς Ιωάννη Λάσκαρη, Ιωάννη Καποδίστρια, Ιννοκέντιο Γιαλυνά, Φραγκίσκο Τζουλάτη και Μαρίνο Καλλέργη.

Στα ιδρυτικά μέλη εκτός των ανωτέρω γιατρών ήταν και οι Κάρολος Αρμένης, Ιωάννης Θεοτόκης, Λάζαρος Μόρδος, Αντώνιος Ροδόσταμος, Νικόλαος Καλοσγούρος και Αντώνιος Μαρούλης. Πρώτος πρόεδρός του ήταν ο Ιωάννης Λάσκαρης και γραμματέας του ο Στάμος Γαγγάδης.[14, 15] Ο Κανονισμός εγκρίθηκε από το Υγειονομείο στις 29 Μαΐου 1802 και από τον Πρόεδρο της Γερουσίας στις 9 Ιουνίου 1802.[12] Ο ιδρυτικός κανονισμός του περιλαμβάνει 41 άρθρα και περιλαμβάνει δύο τμήματα (Titolo primo, Titolo secondo). Το πρώτο τμήμα περιλαμβάνει 19 άρθρα και αναφέρεται στην Οργάνωση του Κολεγίου

(Organizazzione del Collegio) και το δεύτερο τμήμα αποτελείται από 22 άρθρα και αναφέρεται στις λειτουργίες του (Funzioni del Collegio).

Στο πρώτο τμήμα του Κανονισμού αναφέρεται η διοικητική σχέση του Ιατρικού Κολεγίου με την Κυβέρνηση και το Υγειονομείο και η οργάνωση του Κολεγίου. Το Κολέγιο διοικείται από τον Πρόεδρο, τον Αντιπρόεδρο και τον Γραμματέα, σύμφωνα με το άρθρο 6 του Κανονισμού. Υπάρχει άμεση διοικητική σχέση μεταξύ Υγειονομείου και Ιατρικού Κολεγίου, αφού μέλη του Ιατρικού Κολεγίου μπορεί να έχουν και τη θέση του Αρχιάτρου του Υγειονομείου. Ετσι προκύπτει η δυνατότητα ουσιαστικών παρεμβάσεων του Ιατρικού Κολεγίου σε θέματα δημόσιας υγείας.[15] Οι λειτουργίες του Κολεγίου, που αναφέρονται στο δεύτερο τμήμα του Κανονισμού, αναφέρονται στην προστασία της ζωής και της υγείας του πληθυσμού της πόλης και της υπαίθρου. Σύμφωνα με το άρθρο 20 του Κανονισμού η αρμοδιότητα του Κολεγίου, να αποφαίνεται σε θέματα δημόσιας υγείας, μπορεί να εκδηλωθεί είτε κατόπιν εντολής του Υγειονομείου είτε με πρωτοβουλία του ίδιου του Κολεγίου. Ιδιαίτερα τα θέματα για τα οποία το Κολέγιο μπορούσε να αποφανθεί αφορούσαν: α) την προστασία της παιδικής υγείας, δηλαδή την προστασία των εγκύων, των λεχώνων, τους κανόνες του δαμαλισμού, την εκπαίδευση των μαιών και γενικά με οτιδήποτε «τείνει να κάμη υγειά και εύρωστα τα παιδιά» [14, 15] (άρθρο 22), β) γνώση της υγιεινής κατάστασης του νησιού και βελτίωσή της, δηλαδή το Κολέγιο μελετά οτιδήποτε έχει σχέση με τη γενική και τοπική νοσηρότητα και προτείνει μέτρα διόρθωσής τους. Αντικείμενο του ελέγχου του είναι τα θέματα δημόσιας υγείας που αφορούν στην ατμόσφαιρα, τα έλη, τα λιμνάζοντα νερά, τις αλυκές, τις υπονόμους, τις τάφρους, τους φυλακισμένους, τους ενταφιασμούς, τους δρόμους, τα σφαγεία, τις δεξαμενές, την ποιότητα των τροφίμων και των οινοπνευματωδών ποτών (άρθρα 22-23), γ) προστασία από επιδημικές, ενδημικές και μεταδοτικές ασθένειες, δηλαδή ερευνά για τις αιτίες των ενδημικών, μεταδοτικών νοσημάτων ή των επιζωοτιών και προπάντων της λύσσας των σκύλων και «καταδεικνύει τα μέσα της προφυλάξεως εξ αυτών και της εκκριζώσεώς των»(άρθρο 25). [14] Γίνεται ακόμη αναφορά στις δύο μεγάλες ασθένειες της εποχής, δηλαδή την ευλογιά και την πανώλη. Προτείνει «κανονισμό για την πανώλη», που περιγράφει πως εξαπλώνεται, πως απομονώνεται και πως απομακρύνεται (άρθρο 26).[14] Για την περίπτωση της ευλογιάς αναφέρεται η εφαρμογή της νέας μεθόδου του δαμαλισμού, καθώς και τα πειράματα που είχαν εφαρμοστεί με επιτυχία στην Κέρκυρα κατά την ίδια χρονική περίοδο(άρθρο 25). Στο άρθρο 27 περιλαμβάνεται η διεξαγωγή νεκροψιών, σε περίπτωση αιφνίδιων ή αδιάγνωστων θανάτων, για την προστασία από μεταδοτικές ασθένειες, [15] δ) έλεγχο

του ιατρικού επαγγέλματος. Στον Κανονισμό, στο άρθρο 29, αναφέρεται ότι όλοι οι γιατροί, χειρουργοί και φαρμακοποιοί πρέπει να προσκομίσουν τα διπλώματά τους στο Κολέγιο. Στο άρθρο 30 αναφέρονταν ότι όσοι δεν είχαν τίτλους, έπρεπε, για να εξακολουθούν να ασκούν τη δραστηριότητά τους, να δώσουν εξετάσεις ενώπιον του Κολεγίου, για να πάρουν τη σχετική άδεια. Σύμφωνα με το άρθρο 32 τον ίδιο έλεγχο ασκούσε το Κολέγιο και στις μαίες. Το Ιατρικό Κολέγιο είχε την αρμοδιότητα για την διενέργεια των εξετάσεων, η επίβλεψη όμως για την άσκηση του ιατρικού, χειρουργικού, φαρμακευτικού και μαιευτικού επαγγέλματος ανήκε στο Υγειονομείο, σύμφωνα με το άρθρο 33, [15] ε) έλεγχος των φαρμακείων και των νοσηλευτικών ιδρυμάτων. Το Κολέγιο δεσμεύονταν να συντάξει μια Εθνική Φαρμακοποιία, η οποία θα περιελάμβανε τον αριθμό και τη σύνθεση των φαρμάκων και των ναρκωτικών ουσιών. Επίσης στο άρθρο 35 αναφέρονταν η τιμή των φαρμάκων και ο τρόπος διάκρισης των γνήσιων από τα νοθευμένα φάρμακα. Στο άρθρο 35 αναφέρονταν ότι επιτροπή του Κολεγίου έπρεπε να επισκέπτεται τα φαρμακεία δύο φορές το χρόνο σε συνεργασία με το Υγειονομείο, ενώ στο άρθρο 37 το Κολέγιο έπρεπε να επιθεωρεί κάθε δύο μήνες το Ορφανοτροφείο και το Αστικό Νοσοκομείο, [14,15] στ) στατιστικό έλεγχο. Σύμφωνα με το άρθρο 33 το Κολέγιο έπρεπε να φροντίζει για τη συγκέντρωση στατιστικών στοιχείων των ασθενειών, των γεννήσεων, των θανάτων και των γάμων. Στοιχεία για τον αριθμό γεννήσεων, θανάτων και γάμων τα έπαιρνε από τις εκκλησιαστικές αρχές. Παράλληλα όλοι οι γιατροί, χειρουργοί και οι μαίες του νησιού έπρεπε να υποβάλλουν κάθε εβδομάδα κατάσταση με τα περιστατικά που αντιμετώπισαν και τους θανάτους που συνέβησαν. Στις καταστάσεις αυτές περιλαμβάνονταν εκτός από τον πληθυσμό της νήσου και οι φυλακισμένοι, οι στρατιώτες και οι τρόφιμοι των νοσοκομείων και του ορφανοτροφείου, ζ) Ιατροδικαστικές γνωματεύσεις. Το Ιατρικό Κολέγιο επίσης εκφέρει τις ιατροδικαστικές γνωματεύσεις, που χρειάζονται οι πολιτικές, ποινικές και εκκλησιαστικές αρχές για τους αιφνίδιους θανάτους, σε περιπτώσεις πνιγμού ή ασφυξιών, δηλητηριάσεως, βίαιης έκτρωσης, σε νοσήματα που απαιτούν διαζύγιο, σε οποιαδήποτε «φυσική ανικανότητα προς κληρονομία» και σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση (άρθρο 27) [14].

Δραστηριότητες του Κολεγίου κατά την πρώτη περίοδο

Από τους πρώτους μήνες της συγκρότησής του το Κολέγιο ασχολήθηκε κυρίως με θέματα δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με το άρθρο 23 του Κανονισμού συστάθηκε Επιτροπή, η οποία ονομάστηκε Επιτροπή Δημοτικής Ιατρικής (Commissione di Medicina Civile). Την επιτροπή αυτή αποτελούσαν οι γιατροί Μαρίνος Καλλέργης, Κάρολος Αρμένης, Αντώνιος Μαρούλης και Ιωάννης Καποδίστριας. Το άρθρο 24 του Κανονισμού καθόριζε και τις αρμοδιότητες της Επιτροπής, που περιελάμβαναν την εξέταση της υγιεινής κατάστασης του νησιού, τον προσδιορισμό των αιτίων νοσηρότητας , τη διατύπωση προτάσεων για τη βελτίωσή τους, τη δημιουργία ενός εθνικού τιμολογίου για τα φάρμακα και ένα σχέδιο Εθνικής Φαρμακοποιίας. Ενα από τα πρώτα θέματα που απασχόλησαν την Επιτροπή ήταν η υγιεινή του πόσιμου νερού [9] και η μόλυνση που προκαλούσαν οι επιφανειακές ταφές των νεκρών. Μάλιστα αναφέρεται ότι η περιοχή του Λατινικού Νεκροταφείου ήταν ιδιαίτερα μολυσμένη και γι' αυτό έγινε πρόταση στη Λατινική Εκκλησία να επιβάλλει αυστηρότερες ποινές σε όποιον δεν έθαβε τους νεκρούς σε βάθος τουλάχιστον έξη ποδών. [15] Υστερα από πρόταση του Υγειονομείου το Κολέγιο δημιούργησε επιτροπές που ερευνούσαν τα προβλήματα υγιεινής της πόλης της Κέρκυρας. Επιτροπή δε την οποία όριζε το Κολέγιο διενεργούσε τις νεκροψίες, σύμφωνα με το άρθρο 27 του Κανονισμού. Καθιέρωσε δε το θεσμό του 'γιατρού των φτωχών', [14] σύμφωνα με τον οποίο παρέχονταν δωρεάν ιατρικές υπηρεσίες στους φτωχούς της πόλης της Κέρκυρας.

Αντιθέσεις γιατρών, χειρουργών και φαρμακοποιών

Επειδή όλοι οι γιατροί έπρεπε να υποβάλλουν τα διπλώματά τους προς έγκριση από το Ιατρικό Κολέγιο, οι χειρουργοί εξέφρασαν την αντίθεσή τους με αυτή τη διάταξη και στις 17 Ιουνίου 1802 σε επιστολή [2] τους ζήτησαν την αναστολή των σχετικών άρθρων του Κανονισμού, για να τους δοθεί χρόνος να υποβάλλουν τις προτάσεις τους, επειδή θεώρησαν ότι απειλήθηκαν τα δικαιώματα τους από τους γιατρούς. [15] Υστερα από συνεδρίαση του Ιατρικού Κολεγίου στις 25 Ιουνίου 1802 [4] αποφασίστηκε να προστεθούν στις τάξεις του πέντε καθηγητές, χειρουργοί της Κέρκυρας, εκ των οποίων οι τρεις προέρχονταν από την πόλη και οι δύο από την ύπαιθρο. Αυτοί ήταν οι: Girolamo Tosi, Niccolo Agorasto και Andrea Drasino, από την πόλη και οι Agostino Cogevina και Giorgio Callo από την ύπαιθρο. Οι πέντε χειρουργοί που εντάχθηκαν ονομάστηκαν 'ειδικοί συνεργάτες' του Κολεγίου (associati estraordinari), σύμφωνα με το παράδειγμα της Ιατρικής Εταιρείας της Ενετίας. Αυτοί είχαν το δικαίωμα να συμμετέχουν σε όλες τις εξεταστικές επιτροπές για τη χορήγηση διπλωμάτων στους χειρουργούς και σε όλες τις ιατρο-χειρουργικές επιτροπές που συγκροτούσε το Κολέγιο. Στην ίδια συνεδρία προτάθηκε και η μετονομασία του Ιατρικού Κολεγίου σε Ιατρο-Χειρουργικό, αλλά η πρόταση δεν τέθηκε σε ψηφοφορία. Αποφασίστηκε όμως σε περιοχές όπου δεν υπήρχαν γιατροί να ασκούν οι χειρουργοί καθήκοντα γιατρού και φαρμακοποιού. Αυτές οι αποφάσεις απετέλεσαν προσπάθειες συμφιλίωσης των γιατρών και των χειρουργών.

Ανάλογη αντίδραση υπήρξε και μεταξύ γιατρών και φαρμακοποιών. Σε μία επιστολή των φαρμακοποιών προς το Κολέγιο στις 17 Ιουνίου 1802 [3] αναφέρονταν ότι οι Φαρμακοποιοί ήταν συγκροτημένοι σε Κολέγιο από

το 1752 και είχαν επικεφαλής ένα Ειδικό (Perito)[1], αλλά, επειδή το Κολέγιο αυτό υπάγονταν στο Κολέγιο των Φαρμακοποιών της Ενετίας, είχε περιορισμένες αρμοδιότητες.

Μετά την κατάλυση της Ενετικής κυριαρχίας οι φαρμακοποιοί νόμιζαν ότι θα αναβαθμίζονταν ο ρόλος τους. Επειδή όμως το Ιατρικό Κολέγιο ασκούσε έλεγχο και στους φαρμακοποιούς, βάσει των άρθρων του Κανονισμού του, οι φαρμακοποιοί ζήτησαν από την Πολιτεία την αναστολή ορισμένων άρθρων του Κανονισμού του Ιατρικού Κολεγίου, όπως π.χ. την αναστολή του άρθρου 29, που τους υποχρέωνε να καταθέσουν τα διπλώματά τους στο Κολέγιο, του άρθρου 30, που τους υποχρέωνε να δώσουν εξετάσεις, όσους δεν διέθεταν τίτλους, του άρθρου 34, που όριζε το περιεχόμενο και τον τρόπο σύνταξης μιας Εθνικής Φαρμακοποιίας, του άρθρου 35, που όριζε ότι το Κολέγιο σε συνεργασία με το Υγειονομείο θα επισκέπτονταν δύο φορές το χρόνο τα φαρμακεία για τον έλεγχο των φαρμάκων, κ.ά. Επίσης οι φαρμακοποιοί δεν συνεργάστηκαν με την Επιτροπή Δημοτικής Ιατρικής (Commissione di Medicina Civile), η οποία ζητούσε να πληροφορηθεί τις τιμές των φαρμάκων κατά τη στιγμή της εισαγωγής τους στο τελωνείο και με τη βοήθεια δύο έμπειρων φαρμακοποιών να συνταχθεί ένας τιμοκατάλογος. [15]

Την ίδια περίοδο οι φαρμακοποιοί με έγγραφό τους προς το Ιατρικό Κολέγιο ζητούν να συμπεριληφθούν τρία άρθρα στον Κανονισμό του Κολεγίου, τα οποία θα αντικαθιστούσαν τα άρθρα 34 και 35 του Κολεγίου. Σύμφωνα με το πρώτο άρθρο το Κολέγιο των Φαρμακοποιών θα εξέλεγε εκτός από τον Πρόεδρό τους (Priore) και άλλους δύο φαρμακοποιούς, οι οποίοι με τρεις γιατρούς θα συγκροτούσαν την Επιτροπή, που θα έδινε άδειες επαγγέλματος στους φαρμακοποιούς. Σύμφωνα με το δεύτερο άρθρο η επίσκεψη των φαρμακείων θα γίνονταν από το Ιατρικό Κολέγιο σε συνεργασία με το Υγειονομείο και τον Πρόεδρο του Κολεγίου των Φαρμακοποιών. Το τρίτο άρθρο όριζε ότι το Κολέγιο θα είχε την εποπτεία για κάθε τι που είχε σχέση με τη δημόσια υγεία. [2]

Ο Πρόεδρος της Επιτροπής Δημοτικής Ιατρικής και μέλος του Ιατρικού Κολεγίου Αντώνιος Μαρούλης με επιστολή του, με ημερομηνία 19 Νοεμβρίου 1802, [8] απέρριψε τις προτάσεις των φαρμακοποιών.

Η διαμάχη μεταξύ γιατρών και φαρμακοποιών κατέληξε με επικράτηση των γιατρών. Ετσι κατά τις εξετάσεις των φαρμακοποιών για την απόκτηση διπλώματος δεν συναντάται συμμετοχή φαρμακοποιού, αλλά ούτε και συμμετοχή φαρμακοποιού κατά την επιθεώρηση των φαρμακείων από το Ιατρικό Κολέγιο.

Κατά τη διάρκεια της Γαλλικής κατοχής στις επιθεωρήσεις των φαρμακείων συμμετείχε επιτροπή από πέντε μέλη του Κολεγίου, δίχως τη συμμετοχή των φαρμακοποιών.[15]

Ανανέωση του Ιατρικού Κολεγίου

Το Υγειονομείο το 1806 ζήτησε με δύο επιστολές του στις 4 και 6 Μαρτίου,[6] να ανανεωθεί το Ιατρικό Κολέγιο, με την είσοδο νέων μελών, επειδή παρατηρούνταν μια αποδιοργάνωσή του, λόγω της αποχώρησης ή του θανάτου μερικών μελών του. Τα νέα μέλη, που εκλέχτηκαν κατά την συνεδρίαση της 10ης Μαρτίου 1806, [5] ήταν οι Αντώνιος Μελίκης, Ιωάννης Δονάς και Στάμος Γαγγάδης, ενώ ως εταίρος-χειρουργός εκλέχτηκε ο Κωνσταντίνος Πανιπέρης. Υπογραμματέας του Κολεγίου εκλέχτηκε ο Στάμος Γαγγάδης και Γραμματέας του ο Ιωάννης Καποδίστριας, ο οποίος μέχρι τότε ήταν Υπογραμματέας. Πρόεδρος εξακολουθούσε ο Ιωάννης Λάσκαρης και αντιπρόεδρος ο Αντώνιος Μαρούλης. [15]

Στην ίδια συνεδρίαση, που ορίστηκαν και τα νέα μέλη, δηλαδή στις 10 Μαρτίου του 1806 το Κολέγιο προχώρησε και στη Σύσταση Επιτροπών για τη μελέτη των προβλημάτων δημόσιας υγείας. Ετσι συγκροτήθηκε η Επιτροπή Δαμαλισμού και η Επιτροπή Πυρετών. Την Επιτροπή Δαμαλισμού αποτελούσαν οι γιατροί Ιωάννης Πυλαρινός, Λάζαρος Μόρδος, Στάμος Γαγγάδης, Κωνσταντίνος Γιαννιτσιώτης και ο χειρουργός Κωνσταντίνος Πανιπέρης. Η Επιτροπή αυτή έπρεπε να φροντίζει για την εφαρμογή του δαμαλισμού σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο αριθμό παιδιών και έπρεπε να γνωστοποιεί τα αποτελέσματα στο Κολέγιο. Επρεπε επίσης να γνωρίζει την ιστορία και την εμπειρία του δαμαλισμού σε άλλα κράτη, να εφαρμόζει το δαμαλισμό σε όλη την επικράτεια και να συντάξει ένα Κανονισμό για την εφαρμογή του δαμαλισμού. Ηδη υπήρχε η εμπειρία του δαμαλισμού στο νησί, γιατί ο γιατρός Στάμος Γαγγάδης είχε φέρει στην Κέρκυρα από την Ιταλία 'ανθρώπινο ορό' (vaccine) κατά της ευλογιάς, τον οποίο είχαν προμηθεύσει δύο Ιταλοί συνάδελφοί του, ο Luigi Sacco και ο Miglietta Regio. Οι πρώτοι εμβολιασμοί είχαν γίνει στα παιδιά του Εκθετοκομείου και στη συνέχεια ευγενείς Κερκυραίοι εμβολίασαν τα παιδιά τους. Τα πρώτα επιτυχημένα αυτά αποτελέσματα έδωσαν το έναυσμα για τη σύσταση της Επιτροπής Δαμαλισμού, η οποία παρουσίασε σε έγγραφό της προς το Υγειονομείο τα αποτελέσματα των εμβολιασμών που πραγματοποίησε και τον κατάλογο των 33 πρώτων παιδιών που εμβολιάστηκαν. Η κυβέρνηση για να βοηθήσει στο έργο της την Επιτροπή Δαμαλισμού έδωσε αμοιβή 60 τάληρων στους αρχηγούς των οικογενειών, οι οποίοι θα εμβολίαζαν τα παιδιά τους. [15]

Στις 20 Μαΐου του 1806 η Επιτροπή Δαμαλισμού γράφει προς το Ιατρικό Συμβούλιο για τον αγώνα του για-

1. Δεν προέκυπτε από πουθενά ότι κατά την Ενετοκρατία λειτουργούσε στην Κέρκυρα Κολέγιο Φαρμακοποιών. Εάν λειτουργούσε δε θα ήταν απαραίτητη η εκλογή ενός Ειδικού(Perito), τον οποίο ζητούσαν οι Ενετικές Αρχές όταν γίνονταν επιθεώρηση στα φαρμακεία.[15]

2. Δεν διευκρινίζεται αν πρόκειται για το Ιατρικό Κολέγιο ή το Κολέγιο των Φαρμακοποιών. [15]
Ισως να πρόκειται για την seborrea, (η σμηγματόρροια.)

τρού Στάμου Γαγγάδη να εδραιώσει τον δαμαλισμό και τα διάφορα στάδια του εμβολίου, όπως τα παρατήρησαν σε τέσσερις κρατούμενους διαφορετικής ηλικίας, οι οποίοι εμβολιάστηκαν για να παρακολουθήσουν αν το πύον, δηλαδή η δαμαλίδα ήταν αρίστης ποιότητας:

«Σεβαστό Ιατρικό Συμβούλιο. Επιτροπή Εμβολιασμού.

Η Διοίκηση που γνωρίζει κάθε καλό για την ευτυχία του λαού τον οποίο κυβερνά δεν μπορούσε παρά να γνωρίζει τη σημασία της εισαγωγής του εμβολιασμού, μια ευτυχέστατη ανακάλυψη, η λαμπρότερη της εποχής μας, η οποία γεννήθηκε από τη λαϊκή παράδοση στα χωριά ενός μεγάλου έθνους και που εδραιώθηκε από την ενδελεχή παρατήρηση ενός εκ των μεγαλυτέρων ιδιοφυών, του αθάνατου Jenner, τον οποίο η ανθρωπότητα ευγνωμονεί.

Τα πλέον καλλιεργημένα και ισχυρά έθνη της Ευρώπης, οι πλέον δοξασμένες ακαδημίες, οι ειδικοί της Φιλοσοφίας, άπαντες αγκαλιάζουν με ενθουσιασμό αυτή την ευλογημένη αλήθεια και εισήγαγαν στα έθνη τους το νέο αντίδοτο κατά της ευλογιάς και πάμπολλες επιτυχημένες δοκιμές και προσπάθειες κάθε είδους έγιναν ώστε η ίδια η φύση να αντιδράσει ποικιλοτρόπως, η οποία όμως σε όλους απάντησε με την ίδια αγνότητα με την οποία εμφανίσθηκε και στον Αγγλο ιατρό που μελετούσε αυτό το πεδίο και πλέον η ευλογιά δεν υφέρπει σε αυτούς τους λαούς, οι οποίοι ήταν οι πρώτοι που εκτίμησαν την αξία του.

Δόξα τω Θεώ, έφθασε και σε εμάς αυτή η ευτυχισμένη ώρα που θα αντιμετωπίσουμε αυτό το τέρας και τώρα είναι στην ευχέρειά μας να μπορέσουμε να το εκριζώσουμε και να ενώσουμε τις δυνάμεις μας με τον υπόλοιπο κόσμο, προκειμένου αυτή η ασθένεια να καταστεί γνωστή μόνο κατ' όνομα, όπως η sebbra [3], ή η ελεφαντίαση και πολλές άλλες ακόμη, άγνωστες σε εμάς που δυστυχώς, επέδραμαν στις προηγούμενες γενεές.

Αυτό το καλό, όλοι εμείς το οφείλουμε στη Διοίκηση Δημόσιας Υγείας και στους τρεις διαπρεπείς υπηκόους, οι οποίοι αξίζουν τις ευχές αυτού του λαού, αφού ενέπνευσαν το ζήλο και τον πατριωτισμό του μέλους της Εταιρείας μας κύριο Γαγγάδη, ο οποίος επέστρεψε στην πατρίδα έχοντας μαζί του ξηρό τον θαυματουργό ιό. Αυτός (Σ.τ.Μ. ο Γαγγάδης) αντιμετώπισε πάσης φύσεως εμπόδια, που ετίθεντο από την εχθρική άγνοια της Φιλοσοφίας, αντιμετώπισε αυτά τα εμπόδια προερχόμενα από το ψεύτικο ενδιαφέρον μερικών προσώπων που έλκουν το προνόμιο αυτό από τη δυστυχία του ανθρωπίνου γένους, και ξεπέρασε τα εμπόδια πού έθετε η προφύλαξη από τα ήθη και τις παλαιές συνήθειες, εκείνες που κατά το παρελθόν έβρισκαν εφαρμογή, αυτοί λοιπόν, οι θερμοί αντίπαλοι όσων εκείνοι δεν έχουν προτείνει ή δοκιμάσει, αποδοκιμάζοντας κάθε τι που προέρχεται από τους νεότερους, και πολύ περισσότερο οτιδήποτε παράγεται από τους νέους. Αλλά εκείνος μόνο δεν αρκούσε, ώστε να στηριχθεί αυτή η αλήθεια. Προκειμένου να κερδίσει τους αντιπάλους αυτούς ήταν απαραίτητο να αντιπαλέψει […] της ανωτάτης Διοίκησης, πράγματι έλαβε […] […] αυτό το ενδιαφέρον αντικείμενο, αλλά προτού να περάσει σε δηλώσεις επανατοποθέτησε το πράγμα στα αξιότιμα μέλη του Ιατρικού Συμβουλίου, έτσι ώστε [εσείς] γεμάτοι ζήλο θεσμοθετήσατε την Επιτροπή εμβολιασμού, η οποία θεωρεί καθήκον της να αναφέρει τα σχετικά με τις έως σήμερα εργασίες της.

Πρωταρχικός σκοπός μας ήταν να επαληθεύσουμε αν το πύον, το ονομαζόμενο δαμαλίδα, που διαθέτουμε ήταν άριστης ποιότητας και αν υπήρχαν τα χαρακτηριστικά που δόθηκαν από τον Jenner και άλλους λαμπρούς συγγραφείς κατά τη διάρκεια της εξάνθησης.

Εμβολιάσθηκαν για το σκοπό αυτό τέσσερεις κρατούμενοι διαφορετικής ηλικίας και παρακολουθήθηκαν προσεκτικά τα διάφορα στάδια, από το πρώτο, δηλαδή από την εμφάνιση του εξανθήματος έως τον πλήρη σχηματισμό της εφελκίδας και την πτώση της. Η πορεία ήταν κανονική και ιδού με ποιον τρόπο παρατηρήσαμε την εξέλιξη του. Μεταξύ του τέταρτου και πέμπτου σταδίου εμφανίσθηκε στο σημείο ενοφθαλμισμού μία κηλίδα όμοια με εκείνη του δείγματος των ψύλλων, στο κέντρο της οποίας υπήρχε ένα μικρό σκληρό υπόλευκο εξόγκωμα, το οποίο κατά την τέταρτη και πέμπτη ημέρα αυξήθηκε σε μέγεθος, έφθασε σε σχήμα οζιδίου σκληρού, κοκκινωπού και περικλειόμενο από ένα απόστημα. Προς την έκτη – έβδομη ημέρα αυτό το οζίδιο πήρε το χαρακτηριστικό σχήμα της βλατίδας της ευλογιάς. Από την όγδοη έως τη δέκατη ημέρα το εξάνθημα έγινε σκληρό και περιείχε υλικό, […] κρυσταλλικό, συνεχώς περιτριγυρισμένο από μια ερυθρά άλω, όπως επίσης και τριγύρω από τη φλύκταινα, Την ενδέκατη ή δωδέκατη ημέρα η ερυθρότητα της άλως που περιέκλειε τη φλύκταινα έγινε περισσότερη ωχρή, η ίδια λιγότερο διαυγής και το υγρό που υπήρχε κιτρινωπό, διαφανές ενώ άρχισε να σχηματίζεται η εφελκίδα. Μεταξύ της δέκατης τέταρτης και δέκατης πέμπτης ημέρας η εφελκίδα είχε σχηματισθεί καλώς και διατηρούσε την ίδια κυκλικότητα της φλύκταινας, το χρώμα ήταν σκούρο, η επιφάνεια της ήταν επίπεδη και διαφανής και προς την εικοστή ημέρα η εφελκίδα έπεσε αφήνοντας μία μικρή ουλή που στην πορεία μειώθηκε. Τα μωρά κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας δεν υπέφεραν παρά από κάποιες κρίσεις πυρετού μικρής διάρκειας με αίσθημα καύσης στα χέρια και αυξημένη θερμοκρασία και με μικρή ανησυχία. Αυτή η αφήγηση των γεγονότων που καταθέτουμε που συμφωνεί με αρκετά σχεδιάσματα από

3. Ισως να πρόκειται για την seborrea, (η σμηγματόρροια.)

ενδελεχείς και φημισμένους παρατηρητές μας δίνει το δικαίωμα να σας διαβεβαιώσουμε ότι το εμβολιασμένο πύον που κατέχουμε είναι αυθεντικό και σίγουρο αντίδοτο κατά την ευλογιάς. Το δεύτερο μέρος της εργασίας μας απευθύνεται στη διάδοση της χρήσης του δαμαλισμού στη χώρα, αφού είναι όχι μόνο το μοναδικό, αλλά και το πλέον έγκυρο μέσο. Η χρήση του, λοιπόν, ήταν ο σκοπός του Ιατρικού Συμβουλίου, και προσπάθησε να ενεργοποιήσει τους στοργικούς γονείς και να μην παραλείψουν να λάβουν τα μέτρα τους και να προφυλάξουν τη ζωή των τρυφερών απογόνων τους. Η Διοίκηση συμφώνησε με το Συμβούλιο μας και φαίνεται ότι η δήλωσή του ξεκαθάρισε την ομίχλη της απιστίας.

Ιδού, αξιότιμα μέλη του Ιατρικού Συμβουλίου, εκπληρώσαμε, αν τουλάχιστον δεν θεραπεύουμε, τα δύο μέρη από το φορτίο που μας επιφορτίσατε . Το τρίτο στάδιο ίσως και το σημαντικότερο, η εμπιστοσύνη του λαού στον δαμαλισμό, δεν εξαρτάται από τις προσπάθειές μας, αλλά από τη λογική των ανθρώπων και τη θέληση των διοικούντων.

Αναφερόμαστε με όλο το σεβασμό.
Κέρκυρα, 20 Μαΐου 1806.

Λάζαρος de Mordo (Κόμης)
Gio. Πυλαρινός (Κόμης)
Στάμος Γαγγάδης (Κόμης)
Κωνσταντίνος Γιανίτσαρης (Κόμης)
Ομοιο με το πρωτότυπο. Ο γραμματέας του Συμβουλίου Κόμης Καποδίστριας.
Για το ακριβές του αντιγράφου, Ανδρέας Ξυδάς, γραμματέας επί της Υγείας
Για το ακριβές του αντιγράφου
Αναστάσιος Καρρέρ.»[10]

Την Επιτροπή Πυρετών αποτελούσαν οι γιατροί Αντώνιος Μαρούλης, Ιωάννης Δονάς, Ιννοκέντιος Γιαλυνάς και Βασίλειος Ζαβός. Αφορμή για την ίδρυση της Επιτροπής αυτής ήταν οι ομαδικοί θάνατοι που παρατηρήθηκαν σε προάστιο της πόλης της Κέρκυρας, στο οποίο κατοικούσαν πρόσφυγες Σουλιώτες. Η Επιτροπή συστάθηκε για να διευκρινίσει τα αίτια των θανάτων αυτών.[15] Σύμφωνα με το πόρισμα της Επιτροπής, όπως φαίνεται σε επιστολή του Ιατρικού Κολεγίου προς το Υγειονομείο, με ημερομηνία 19 Μαρτίου 1806, [7] οι θάνατοι οφείλονταν σε χολική αιτία.

Το Κολέγιο μετονόμασε την Επιτροπή Πυρετών σε Επιτροπή Επιδημιών, η οποία επόπτευε για την ύπαρξη κάθε ενδημικής, επιδημικής, ή κακοήθους ασθένειας' στην Κέρκυρα και υπέβαλλε κατά διαστήματα αναφορές προς το Ιατρικό Κολέγιο. [15]

Στα πλαίσια της ανανέωσης του Ιατρικού Κολεγίου λειτούργησαν και άλλες επιτροπές, οι οποίες όμως είχαν προσωρινό χαρακτήρα. Ετσι τον Ιούνιο του 1806 συστάθηκε μια Επιτροπή για τον έλεγχο της κατανάλωσης των φαρμάκων. Την Επιτροπή αυτή αποτελούσαν οι γιατροί Ιωάννης Δονάς, Στάμος Γαγγάδης και Ιωάννης Καποδίστριας. Σύμφωνα με σχέδιο Απόφασης της Επιτροπής, το οποίο υποβλήθηκε στο Ιατρικό Κολέγιο και το οποίο το ενέκρινε, οι φαρμακοποιοί έπρεπε να υποβάλλουν στο Κολέγιο και στο Υγειονομείο κατάσταση με την ποσότητα συγκεκριμένων φαρμάκων, που είχαν στο φαρμακείο τους.[4] Επίσης κανένας γιατρός δεν μπορούσε να εκτελέσει συνταγή για τα συγκεκριμένα φάρμακα, εάν προηγουμένως δεν είχε θεωρηθεί από ένα γιατρό του Κολεγίου. Επειδή δε οι ελώδεις πυρετοί μάστιζαν τον τόπο κατά τη θερινή περίοδο, λήφθηκαν επί πλέον μέτρα από την Επιτροπή για την περίοδο αυτή, όπως η κατάθεση εκ μέρους των φαρμακοποιών προς το Ιατρικό Κολέγιο κάθε εβδομάδα καταλόγου με την ποσότητα της china china που χορήγησαν και τα ονόματα των γιατρών που είχαν εκδώσει τη συνταγή.

Το ίδιο χρονικό διάστημα τέθηκε θέμα μετεγκατάστασης του Κολεγίου από το Μοναστήρι της Τενέδου, επειδή στον ίδιο χώρο από το Νοέμβριο του 1805 λειτουργούσε και η Δημόσια Σχολή της Τενέδου και έτσι δεν μπορούσε να λειτουργήσει στον ίδιο χώρο και η Γραμματεία του Κολεγίου. Δεν είναι γνωστό αν το Κολέγιο το διάστημα αυτό απέκτησε άλλη στέγη προσωρινά. Ομως κατά την περίοδο της δεύτερης Γαλλοκρατίας στο Μοναστήρι της Τενέδου στεγάζεται το Ιατρικό Κολέγιο, η Υγειονομική Επιτροπή και η Ιονική Ακαδημία. Στον ίδιο δε χώρο γίνονταν και εμβολιασμοί.[15] Η Ιονική Ακαδημία ιδρύθηκε την περίοδο που χρονικά συνέπιπτε με τη δεύτερη περίοδο του Ιατρικού Κολεγίου, δηλαδή ιδρύθηκε το 1807 και διαλύθηκε το 1814. [5]

Η δεύτερη περίοδος του Ιατρικού Κολεγίου (1807-1814)

Την περίοδο αυτή, περίοδο της δεύτερης γαλλικής κατοχής, η σύνθεση του Κολεγίου αλλάζει. Τον Οκτώβριο του 1810 έγιναν μέλη του οι χειρουργοί Βικέντιος Βονιφάτιος και Σπυρίδων Μπογδάνος και επέστρεψε πάλι ο Ιωάννης Θεοτόκης, που υπήρξε ένας από τους ιδρυτές του. Το 1810 πρόεδρός του ήταν ο Νικόλαος Μαυρομμάτης, αντιπρόεδρος ο Νικόλαος Καλοσγούρος και γραμματέας ο Ιωάννης Δονάς. Τον ίδιο χρόνο εκλέχτηκε ως μέλος

4. Τα φάρμακα αυτά ήταν : china china, canfora, spirito volatile, rabarbaro, oppio, serpentaria,liquore anodino,ipecaquana, chermes minerale, vinterana, muschio, assaferida, cassia.[15]
5. Το 1807 ιδρύθηκε η Ιονική Ακαδημία, ύστερα από ενέργειες του αυτοκρατορικού επιτρόπου Julien Bessières, της οποίας το δωδέκατο τμήμα αφορούσε την Ιατρική και το πρόγραμμά της περιελάμβανε τη δημόσια υγιεινή, παιδοκομία και άλλα θέματα κοινωνικής αντίληψης. Το 1814 διαλύθηκε με εντολή του Campbell [1]

του Κολεγίου ο βοτανολόγος Μιχαήλ Τρίβολης Πιέρρης. Το 1811 πρόεδρός του υπήρξε ο Ιωάννης Θεοτόκης και στη συνέχεια την ίδια χρονιά ο Μιχαήλ Τρίβολης Πιέρρης, ενώ το 1814 πρόεδρος ήταν ο Ιννοκέντιος Γιαλυνάς.[15]

Οι δραστηριότητες του Κολεγίου κατά τη δεύτερη περίοδο

Τα δύο πρώτα χρόνια της δεύτερης Γαλλικής κυριαρχίας το Κολέγιο δεν επέδειξε ιδιαίτερη δραστηριότητα, σύμφωνα με μαρτυρία του Αυτοκρατορικού Επιτρόπου Mathieu Lesseps. Τον Ιούνιο του 1810 στα πλαίσια της υγειονομικής πολιτικής της Γαλλικής διοίκησης λήφθηκαν σημαντικά μέτρα, όπως η καθιέρωση του θεσμού του 'γιατρού των φτωχών' και του 'γιατρού της υπαίθρου.' Παράλληλα συγκροτήθηκε η Επιτροπή Φιλανθρωπίας για την οικονομική στήριξή τους. Σε όλο το διάστημα από το 1810-1814 η δραστηριότητά του ήταν έντονη. Βασικός στόχος της λειτουργίας του ήταν η ίδρυση διαφόρων επιτροπών. Οι κυριότερες επιτροπές ήταν οι εξής: α)Υγειονομική Επιτροπή, β) Διαρκής Επιτροπή Νεκροψιών και γ) Επιτροπή Ιατρικής Αστυνομίας. [15] Τον Οκτώβριο του 1810 το Ιατρικό Κολέγιο αναβάθμισε την παρουσία του στα υγειονομικά ζητήματα της Κέρκυρας. Ο πρόεδρός του Νικόλαος Μαυρομμάτης βασιζόμενος στο άρθρο 20 του Κανονισμού του, που έδινε το δικαίωμα στο Κολέγιο να υποβάλλει προτάσεις στη Διοίκηση, πρότεινε την ενοποίηση της Υγειονομικής Επιτροπής σε αυτό. Η Διοίκηση όμως δεν το δέχτηκε και υπέδειξε στο Κολέγιο να περιοριστεί στα καθήκοντά του και στην περίθαλψη των φτωχών της Κέρκυρας. Επίσης ένας πάρεδρός του είχε αναλάβει τις επισκέψεις και τις θεραπείες των 'κοινών γυναικών,' σύμφωνα με το άρθρο 42. Για το νησί της Κέρκυρας συγκρότησε πέντε επιτροπές, τέσσερις για την πόλη και μία για τα προάστια. Οι Επιτροπές αυτές που είχαν πέντε γιατρούς και 6 χειρουργούς, θα ανταποκρίνονταν σε κάθε υγειονομικό αίτημα της Διοίκησης και θα προσέφεραν τις υπηρεσίες τους στον πληθυσμό. [15]

Σύμφωνα δε με το άρθρο 33 το Κολέγιο τοποθετούσε σε κάθε νησί μια επιτροπή (κομιτάτο). Αυτά τα Υγειοδημικά Κομιτάτα, [14] που ιδρύθηκαν με διάταγμα του Αυτοκρατορικού Κομισάριου των Ιονίων Νήσων Mathieu Lesseps στις 22 Ιουνίου του 1810, θεωρούνταν σαν παραρτήματα του Ιατρικού Κολεγίου. Τα Υγειοδημικά Κομιτάτα καθόριζαν ότι είχε σχέση με το δαμαλισμό και με το θεσμό του 'γιατρού των φτωχών'. Ο 'γιατρός των φτωχών' ήταν ένα μέλος του Υγειοδημικού Κομιτάτου, ο οποίος είχε αρμοδιότητα να επισκέπτεται καθημερινά όλους τους φτωχούς ασθενείς, που θα ζητούσαν τη βοήθειά του. Ο γιατρός αυτός εκλέγονταν από τους συναδέλφους του με 'ενιαύσιο υπηρεσία΄ και όφειλε να θεραπεύει δωρεάν τους φτωχούς ασθενείς σύμφωνα με το άρθρο 2 και να πηγαίνει δύο φορές την ημέρα στο φαρμακείο που διάλεξε η επιτροπή ως τόπο άσκησης του λειτουργήματός του. Για τα επείγοντα περιστατικά ο 'γιατρός των φτωχών' ήταν υποχρεωμένος να παρέχει τη συνδρομή του οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και της νύκτας. Στο τέλος του κάθε μήνα ο γιατρός αυτός είχε την υποχρέωση να αποστέλλει στον Αυτοκρατορικό Κομισάριο και στον πρόεδρο της Υγειοδημικής Επιτροπής μια σύντομη αναφορά με το όνομα και τον αριθμό των αρρώστων που επισκέφθηκε κατά το διάστημα αυτό. [14] Στην εξάσκηση των καθηκόντων του ο 'γιατρός των φτωχών' βοηθιέται από ένα εξασκημένο στη χειρουργική και πήγαινε οποιαδήποτε στιγμή τον καλούσαν στο φαρμακείο των φτωχών για να εκτελέσει την ιατρική συνταγή (φλεβοτομία, εφαρμογή βδελλών κ.ά). Επίσης ο ίδιος επισκέπτονταν τον άρρωστο μετά από μια εγχείρηση, όσες φορές την ημέρα διόριζε ο γιατρός.

Οταν ο 'γιατρός των φτωχών' έκρινε ότι έπρεπε να γίνει μια επέμβαση σε ένα ασθενή, προσκαλούσε ένα από τους ιατροχειρουργούς συναδέλφους του για να την εκτελέσουν. Σύμφωνα με το άρθρο 11 του κανονισμού της Υγειοδημικής Επιτροπής ήταν υποχρεωμένος να επισκέπτεται τον ασθενή αυτό μαζί με τον χειρουργό. Στις δύσκολες περιπτώσεις συγκαλούσε συμβούλιο τους συναδέλφους του για να συζητήσουν μαζί την πορεία της νόσου και την θεραπεία. Σε περιπτώσεις αιφνίδιων ή ύποπτων θανάτων ο ίδιος ο γιατρός φρόντιζε για την εκτέλεση της νεκροτομής και της καταγραφής του ιστορικού της αρρώστιας του. Επίσης ο 'γιατρός των φτωχών' έπρεπε να συνεννοείται με τους διευθυντές των νοσοκομείων για τη μεταφορά των ασθενών που στερούνταν τροφής, κατοικίας, κ.ά. Επίσης η Υγειοδημική Επιτροπή ανέθετε, σύμφωνα με τα άρθρα 2 και 3, μετά από μειοδοτικό διαγωνισμό σε κάποιο φαρμακείο τη χορήγηση φαρμάκων στους φτωχούς. [14]

Το ίδιο διάταγμα, που αναφέρονταν στο 'γιατρό των φτωχών' καθόριζε και τις προϋποθέσεις της άσκησης της μαιευτικής από τις μαίες. Σ' αυτές απαγορεύονταν η παροχή ιατρικής βοήθειας στις εγκύους, χωρίς να συμβουλευτούν προηγουμένως το γιατρό του νοσοκομείου ή το 'γιατρό των φτωχών'.

Με τον ίδιο κανονισμό ορίζονταν ένα από τα μέλη της Υγειοδημικής Επιτροπής ως καθηγητής της Μαιευτικής, ο οποίος εκλέγονταν για ένα χρόνο. Ο καθηγητής της Μαιευτικής δίδασκε τις μαίες θεωρητικά και πρακτικά μαθήματα. Με τον κανονισμό αυτό της Υγειοδημικής Επιτροπής ορίζονταν ως πρόεδρος της επιτροπής ο Δόκτωρ Ιννοκέντιος Γιαλυνάς, ως 'γιατρός των φτωχών' ο Δόκτωρ Στάμος Γαγγάδης και ως καθηγητής της Μαιευτικής ο Δόκτωρ Νικόλαος Ραζής. [14]

α)Υγειονομική Επιτροπή: Υπήρξε η σημαντικότερη Επιτροπή που λειτουργούσε στα πλαίσια του Κολεγίου. Η πρώτη σύσταση αυτής της Επιτροπής έγινε αρχικά την άνοιξη του 1810, ύστερα από πρωτοβουλία της Γαλλικής διοίκησης και επανδρώθηκε από τους γιατρούς Ιννοκέντιο Γιαλυνά, πρόεδρο, Στάμο Γαγγάδη και Νικόλαο Ραζή. Η αρχική της ονομασία ήταν Επιτροπή Δαμαλισμού. Υγειονομική Επιτροπή ονομάστηκε αργότερα και είχε

περισσότερες αρμοδιότητες. Οι κυριότερες αρμοδιότητές της ήταν ο δαμαλισμός, η δωρεάν παροχή ιατρικής περίθαλψης στους φτωχούς της πόλης της Κέρκυρας και η εκπαίδευση των μαιών. Σημαντικός ήταν ο ρόλος της Επιτροπής αυτής στην εφαρμογή του δαμαλισμού στην Κέρκυρα το καλοκαίρι του 1812. Θεωρείται δε ότι αυτή η Επιτροπή επιτέλεσε την πρώτη οργανωμένη και μαζική εφαρμογή του δαμαλισμού στην Κέρκυρα, παρά τις προκαταλήψεις και τις έντονες αντιδράσεις του πληθυσμού. [15]

β)Διαρκής Επιτροπή Νεκροψιών: Αυτή η Επιτροπή ιδρύθηκε το Σεπτέμβριο του 1812 και διενεργούσε νεκροψίες μετά από εντολή του Υγειονομείου. Την αποτελούσαν οι γιατροί Στάμος Γαγγάδης, Ιωάννης Δονάς, Νικόλαος Ραζής και οι χειρουργοί Ανδρέας Δραζίνος, Σπυρίδων Μπογδάνος και Βικέντιος Βονιφάτιος. [15]

γ) Επιτροπή Ιατρικής Αστυνομίας: Η Επιτροπή αυτή σκοπό είχε να εποπτεύει τη δημόσια υγεία, να ελέγχει την ποιότητα των τροφίμων και να προστατεύει τον πληθυσμό από επιδημικές, ενδημικές ή μεταδοτικές ασθένειες. Αποτελούνταν από τους γιατρούς Νικόλαο Μαυρομμάτη, Κάρολο Αρμένη και Αυγουστίνο Κογεβίνα.[15]

Ο δεύτερος Κανονισμός του Ιατρικού Κολεγίου: Λόγω της διαμάχης που προέκυψε μεταξύ της νεοϊδρυθείσας Υγειονομικής Επιτροπής και του Ιατρικού Κολεγίου, προέκυψε η ανάγκη να αναθεωρηθεί ο ιδρυτικός Κανονισμός του Κολεγίου.[16] Το Σεπτέμβριο του 1811 η Διοίκηση ζήτησε την αναθεώρηση του Κανονισμού του Ιατρικού Κολεγίου. Στις 10 Φεβρουαρίου του 1812 το Κολέγιο συνέρχεται σε συνεδρίαση και εγκρίνει το νέο Κανονισμό του και στις 22 Φεβρουαρίου του 1812 ζητήθηκε από το τμήμα των Εσωτερικών της Γερουσίας η εκτύπωση του νέου Κανονισμού. Η Γερουσία και ο Αυτοκρατορικός Επίτροπος επικύρωσαν τον Κανονισμό, ο οποίος και τυπώθηκε.

Οι κυριότερες τροποποιήσεις που έγιναν στον παλαιό Κανονισμό ήταν οι εξής:

α) Αλλαξε η ονομασία του Ιατρικού Κολεγίου της Κέρκυρας και αυτό μετονομάστηκε σε Ιόνιο Ιατρικό Κολέγιο, σύμφωνα με το άρθρο 1.

β) Σύμφωνα με το άρθρο 39-46 η Υγειονομική Επιτροπή υπάγονταν στην αρμοδιότητα του Κολεγίου. Οι αρμοδιότητές της παρέμειναν οι ίδιες ως αναφορά το θεσμό του 'γιατρού των φτωχών' και τον δαμαλισμό των κατοίκων, αφαιρέθηκαν όμως οι αρμοδιότητες που είχαν σχέση με τις μαίες και παραχωρήθηκαν στο Κολέγιο. Οι εργασίες της Υγειονομικής Επιτροπής όμως θα θεωρούνται προτάσεις που υπάγονται στην έγκριση του Κολεγίου.

γ) Σύμφωνα με τα άρθρα 47-52 ο νέος Κανονισμός αναφέρει τις προϋποθέσεις για την άσκηση της ιατρικής και της χειρουργικής στα Επτάνησα. Προστέθηκε και ειδική διάταξη για τους αλλοδαπούς, σύμφωνα με την οποία δεν επιτρέπονταν η άσκηση της ιατρικής, χειρουργικής και φαρμακευτικής από αλλοδαπούς, εκτός αν αυτοί είχαν ασκήσει την ειδικότητά τους στο εξωτερικό για έξη έτη.

δ)καθιερώθηκε ο θεσμός των αξιωματούχων υγειονομικών (officier de santé). Οι περισσότεροι υγειονομικοί αξιωματούχοι είχαν αποκτήσει εμπειρία πρακτική στα στρατιωτικά νοσοκομεία κατά τη διάρκεια των ναπολεόντειων πολέμων, ενώ οι θεωρητικές γνώσεις ήταν περιορισμένες. Στο νέο Κανονισμό καθορίζονταν οι προϋποθέσεις για τη χορήγηση διπλώματος σε αυτούς.

ε)καθορίζονταν οι προϋποθέσεις για την απόκτηση άδειας φαρμακοποιού.

στ) Σύμφωνα με το άρθρο 33 το Κολέγιο αποκτούσε σε όλα τα νησιά αντιπροσώπους και έτσι καλύπτονταν υγειονομικά όλα τα Επτάνησα.

ζ) Σύμφωνα με τα άρθρα 64-65 αναβαθμίζονταν ο ρόλος των χειρουργών, οι οποίοι θα μετείχαν στις επιτροπές σε ίση αναλογία με τους γιατρούς και

η)Σύμφωνα με τα άρθρα 39-46 δια μέσου της Υγειονομικής Επιτροπής δίνονταν έμφαση στην κοινωνική πολιτική με την καθιέρωση του δαμαλισμού και την δωρεάν περίθαλψη των φτωχών της πόλης και της υπαίθρου. [15]

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο Κανονισμών όσον αφορά τις δραστηριότητες του Κολεγίου, που έχουν σχέση με την προστασία της δημόσιας υγείας, τη συλλογή στατιστικών στοιχείων για τις επικρατούσες ασθένειες, τις γεννήσεις, τους θανάτους και την έρευνα των αιτίων νοσηρότητας. Επαναλαμβάνεται ο αυστηρά γνωμοδοτικός ρόλος του Κολεγίου με το άρθρο 21, ώστε να αποφευχθούν επικαλύψεις αρμοδιοτήτων με τη Διοίκηση, παρέμεινε σε ισχύ το άρθρο σχετικά με τη σύνταξη της Εθνικής Φαρμακοποιίας, ενώ δεν παραχωρούνται δικαιώματα στους φαρμακοποιούς, οι οποίοι τίθενται περισσότερο υπό τον έλεγχο της Διοίκησης, αναβαθμίζεται ο ρόλος των χειρουργών και διαμορφώνεται μια καινούργια κατηγορία, αυτή των υγειονομικών αξιωματούχων. Φαίνεται δηλαδή καθαρά η επίδραση του γαλλικού υγειονομικού συστήματος. [15]

Επιδράσεις από το γαλλικό υγειονομικό σύστημα: Ο νέος Κανονισμός του Ιόνιου Ιατρικού Κολεγίου ήταν ιδιαίτερα επηρεασμένος από το Γαλλικό υγειονομικό σύστημα και συγκεκριμένα από το Νόμο της 19ης ventôse του 11ου χρόνου της Γαλλικής Δημοκρατίας. Τα μαθήματα στα οποία εξετάζονταν οι υποψήφιοι γιατροί και χειρουργοί, δηλαδή Ανατομία, Φυσιολογία, Παθολογία, Νοσολογία, η Materia Medica, η Γενική Χημεία και η Φαρμακευτική, η Υγιεινή, η Ιατροδικαστική, η Πρακτική Ιατρική και η Χειρουργική και τα οποία αναφέρονταν στο άρθρο 64 του Κανονισμού, είναι τα ίδια με εκείνα τα οποία αναφέρει το άρθρο 6 του ανωτέρω νόμου. [15]

Στην περίπτωση των υγειονομικών αξιωματούχων, που γίνεται αναφορά στο άρθρο 50 του Κανονισμού, προβλέπονται οι ίδιοι χρονικοί περιορισμοί, που αναφέρονται στο άρθρο 15 του γαλλικού νόμου. Συγκεκριμένα η προϋπόθεση για τη συμμετοχή στις σχετικές εξετάσεις είναι να έχουν υπηρετήσει στο στρατό ή στα πολιτικά και στρατιωτικά νοσοκομεία, ως υγειονομικοί αξιωματικοί για πέντε χρόνια ή έχουν παρακολουθήσει καθηγητή

της ιατρικής ή της χειρουργικής για έξη χρόνια ή έχουν συμπληρώσει για τρία χρόνια τα εγκύκλια μαθήματα ιατρικής ή χειρουργικής σε δημόσια σχολή και έχουν παρακολουθήσει στη συνέχεια την πρακτική ενός καθηγητή για δύο χρόνια, είτε στα νοσοκομεία, είτε έξω. Εφόσον οι υποψήφιοι κατέχουν τα πιστοποιητικά αυτά μπορούν αν ζητήσουν να αναγορευθούν διδάκτορες (Laureati), αφού προηγουμένως δώσουν εξετάσεις στα ανωτέρω μαθήματα και με μόνη διαφορά σε ένα μάθημα, οι μεν γιατροί δηλαδή στο μάθημα της Πρακτικής Ιατρικής, οι δε χειρουργοί στο μάθημα της Χειρουργικής. [14,15] Ετσι η ενοποίηση των εξετάσεων για γιατρούς και χειρουργούς και η καθιέρωση ενός νέου υγειονομικού αξιώματος, δηλαδή του υγειονομικού αξιωματούχου, είναι επιδράσεις του γαλλικού υγειονομικού συστήματος. Οι εξετάσεις είναι δημόσιες σύμφωνα με το γαλλικό σύστημα. Ο Κανονισμός του Ιόνιου Ιατρικού Κολεγίου στο άρθρο 47 όριζε ότι κανείς δεν μπορούσε να ασκήσει το ιατρικό επάγγελμα χωρίς να έχει περάσει τις νόμιμες εξετάσεις, όπως άλλωστε αναφέρονταν και στο άρθρο 1 του γαλλικού νόμου. Ανάλογες ομοιότητες με το γαλλικό νόμο υπήρχαν και στην περίπτωση των φαρμακοποιών. [15]

Summary:

Medical College or Collegio Medico:
M. Mandyla-Koussouni

The function and activities of the Medical College in Corfu, from its establishment in 1802 till 1814, were closely connected with the political and social goals of the 'Eptanisos Politia' and the second French occupation of the Ionian Islands (1807-1814). Medical College was functioning not only as an Academic Medical Institution, but mainly as a consultative and executive Administration instrument that had to do with public health matters, because of the lack of adequate medical administration during the period of 'Eptanisos Politia' and the second French occupation. Efforts were made by surgeons and pharmacists, who asked for their equal incorporation in the Medical College with the physicians.

Βιβλιογραφία:

1. SAVANT JEAN, «Η Ιονική Ακαδημία των Γάλλων», Κερκυραϊκά Χρονικά, 24(1980), σ.9-11.
2. ANK, MS 206, Επιστολή των χειρουργών Liberal Tosi, Niccolo Moraiti, Niccolo Agorasto, Giorgio Longhi, Pietro Criconia, Tommaso Bardi, Andrea Drasino, Agostin Cogevina, Giorgio Casal Maggior, Spiridon Caruso, Vicenzo Bonifatio, Giovanni Lepegnotti, Giorgio Vrachiotti, Giorgio Callo προς τους Συνδίκους της Κέρκυρας, 17 Ιουνίου 1802.
3. ANK, MS 206, Επιστολή του Νικολάου Βραχιώτη προς τους Συνδίκους της Κέρκυρας, 17 Ιουνίου 1802.
4. ANK, MS 211, Αντίγραφο από το βιβλίο πρακτικών του Ιατρικού Κολεγίου, 25 Ιουνίου 1802.
5. ANK, MS 211, Απόφαση του Ιατρικού Κολεγίου, 10 Μαρτίου 1806.
6. ANK, MS 211, Επιστολές του Υγειονομείου προς το Ιατρικό Κολέγιο, 4 Μαρτίου 1806 και 6 Μαρτίου 1806.
7. ANK, MS 211, Επιστολή του Ιατρικού Κολεγίου προς το Υγειονομείο, 19 Μαρτίου 1806.
8. ANK, MS 211, Επιστολή του Νικολάου Μαρούλη προς το Ιατρικό Κολέγιο, 19 Νοεμβρίου 1802.
9. ANK, MS 211. Επιστολή της Επιτροπής Δημοτικής Ιατρικής προς το Ιατρικό Κολέγιο, 17 Ιουνίου 1802.
10. ANK, φύλλα 58r-59v.
11. (ANK), MAGISTRATO SANITARIO (MS), φάκ. 211, Επιστολή των γιατρών Ιωάννη Λάσκαρη, Μαρίνου Καλλέργη, Φραγκίσκου Τζουλάπη, Ιννοκέντιου Γιαλυνά και Ιωάννη Καποδίστρια προς τους Προβλεπτές της Υγείας της Κέρκυρας, 23 Απριλίου 1802.
12. ΒΛΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ ΣΤ., «Στατιστικαί και Ιστορικαί περί της Κερκύρας Ειδήσεις», Κερκυραϊκά Χρονικά, τόμ. XXI, Κέρκυρα, 1977, σ.122.
13. ΒΡΟΚΙΝΗΣ, Λ., Εργα, βιογραφικά σχεδάρια, Κερκυραϊκά Χρονικά, Επιμέλεια-Προλεγόμενα Κώστα Δαφνή, τόμ. XVI, τεύχ. Α! και Β!, Κέρκυρα, 1972, σ.11.
14. ΛΑΣΚΑΡΑΤΟΣ Ι. Γ., Πρόληψη της αρρώστιας και κοινωνική προστασία στα Επτάνησα επί Αγγλοκρατίας (1815-1864),Διατριβή επί υφηγεσία, Αθήνα, 1984, σ.20-23.
15. ΜΟΣΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ., ΛΑΣΚΑΡΑΤΟΣ Ι., «Το Ιατρικό Κολέγιο της Κέρκυρας και οι δραστηριότητές του», Επιστημονική Επετηρίδα του Τμήματος Αρχειονομίας-Βιβλιοθηκονομίας, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, (1998), σ.43, 45, 46, 47,49, 50, 51, 52, 53, 54 και υπος.35, 55-59.
16. ΜΟΣΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ., ΜΑΡΙΝΑΚΗΣ Θ., « Η υγειονομική πολιτική στα Επτάνησα κατά τη δεύτερη γαλλική κατοχή(1807-1814), Materia Medica Greca ,19(3)(1991), σ.276-280.

HLA-B*5701: ένας δείκτης με κλινική εφαρμογή αλλά και ένα παράδειγμα της ερευνητικής μεθοδολογίας της φαρμακογενετικής.
Πρόληψη της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη.

Μπάμπαλη Σοφία[1],
Γούλας Αντώνης[2]

[1] Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Ιατρικής: «Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία»,Α.Π.Θ.,Θεσσαλονίκη54124, babalicius@hotmail.com, τηλ. 6945434464
[2] Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη 54124

Περίληψη: Η αβακαβίρη είναι ένας αντιρετροϊκός παράγοντας με πολλαπλά πλεονεκτήματα και ένα σημαντικό περιορισμό: την αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία σε επαναχορήγηση αβακαβίρης μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε θάνατο. Το πρόβλημα, μέχρι πρόσφατα, ήταν μεγάλο, καθώς ήταν αδύνατο να προβλεφθεί σε ποιους ασθενείς θα εκδηλωθεί. Για το λόγο αυτό, και επειδή υπήρχαν υποψίες παρουσίας γενετικού υπόβαθρου, αναζητήθηκαν λύσεις μέσα από τη φαρμακογενετική. Αρχικά, ερευνήθηκε η παρουσία δεικτών σε γονίδια του MHC συστήματος, ενώ αργότερα αναζητήθηκαν γενετικοί δείκτες με στρατηγική σάρωσης του γονιδιώματος. Ο δείκτης που εντοπίστηκε, το HLA-B*5701, αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας πολλών μελετών, οι οποίες επιβεβαίωσαν τόσο την κλινική πιστότητα και την προγνωστική αξία του δείκτη, όσο και τη δυνατότητα γενίκευσης της χρήσης του σε διαφορετικές εθνικότητες. Σήμερα, ο έλεγχος για την παρουσία HLA-B*5701 έχει περάσει στην κλινική πράξη και οι οδηγίες για την χρήση αντιρετροϊικών φαρμάκων συστήνουν τον έλεγχό του πριν από την έναρξη χορήγησης αβακαβίρης.

Λέξεις κλειδιά:
αβακαβίρη, αντίδραση υπερευαισθησίας, φαρμακογενετική, HLA-B*5701.

Αβακαβίρη και αντίδραση υπερευαισθησίας από αβακαβίρη

Η αβακαβίρη είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης του ιού HIV, που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊικά φάρμακα για την αντιμετώπιση ασθενών με AIDS. Διατίθεται ως μονοσκεύασμα, σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη και σε τριπλό συνδυασμό με ζιδοβουδίνη και λαμιβουδίνη.

΄Εχει καλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 83%)[1] και λαμβάνεται ανεξαρτήτως γεύματος.[2] Φαρμακοκινητικά, εμφανίζει πολύ υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις (Τ½ πλάσματος= 1,5 ώρα και Τ½ ενδοκυττάριο= 12-26 ώρες), που επιτρέπουν την χορήγηση 300 mg δύο φορές την ημέρα ή 600 mg μία φορά την ημέρα,[2] με εξίσου καλά θεραπευτικά αποτελέσματα.[3] Μεταβολίζεται στο ήπαρ από την αλκαλική δεϋδρογονάση (ADH) και την γλυκορουνική τρανσφεράση (GT) και δεν επηρεάζει τα ένζυμα του συστήματος του κυτοχρώματος P-450, με αποτέλεσμα να μην αλληλεπιδρά με φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό.[1] Αποβάλλεται στα ούρα και δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια.[2] Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα της αβακαβίρης την καθιστούν εξαιρετικά χρήσιμη στα αντιρετροϊικά θεραπευτικά σχήματα. Ομως, η πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη (Abacavir Hypersensitivity Reaction – ABC-HSR) έθετε, μέχρι πρόσφατα, ένα σημαντικό περιορισμό στην χρήση της, καθώς ήταν αδύνατο να προβλεφθεί σε ποιους ασθενείς θα εκδηλωθεί.

Η αντίδραση υπερευαισθησίας αφορά το 5% (εύρος 0-14%) των ασθενών που θα λάβουν αβακαβίρη.[4-6] Χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική συμμετοχή με πυρετό, ήπιο εξάνθημα –που συνήθως δεν αποτελεί το κυρίαρχο πρόβλημα του ασθενή, αντίθετα από τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης στους οποίους παρατηρείται σύνδρομο Stevens Johnson, ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση– γαστρεντερικά και νευρολογικά συμπτώματα και συμπτώματα από το μυοσκελετικό και αναπνευστικό.[4,5] Η έναρξη των συμπτωμάτων παρατηρείται, στο 90% των περιπτώσεων, μέσα στις πρώτες έξι εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με διάμεσο την ενδέκατη ημέρα.[4] Οι εκδηλώσεις επιδεινώνονται με τη συνέχιση της αγωγής και υποχωρούν με τη διακοπή της, ενώ επαναχορήγηση της αβακαβίρης μετά από αντίδραση υπερευαισθησίας οδηγεί σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων και εκδήλωση σοβαρότερης κλινικής συνδρομής από την αρχική με υψηλό ενδεχόμενο θανάτου.[4,5,7] Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς, που εμφάνισαν ABC-HSR, αποκλείονται από τη λήψη αβακαβίρης ξανά εφόρου ζωής.[2]

Η διάγνωση της HSR γίνεται κλινικά και είναι τόσο εγκυρότερη όσο περισσότερες ομάδες συμπτωμάτων συμμετέχουν.[5] Η διαφορική διάγνωση γίνεται από αντιδράσεις υπερευαισθησίας άλλων φαρμάκων και από λοιμώδη και φλεγμονώδη νοσήματα και είναι εξαιρετικά δύσκολη, επειδή, αφενός υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων, αφετέρου η αβακαβίρη συγχορηγείται με άλλα σκευάσματα και αφορά ασθενείς ευπαθείς σε λοιμώξεις και, συχνά, με πολλαπλή συνοσηρότητα.[4,5] Επιπρόσθετα, η κλινική υποψία από μέρους των ιατρών είναι αυξημένη, λόγω της σημασίας που έχει η επαναχορήγηση αβακαβίρης σε ένα περιστατικό που διέφυγε τη διάγνωση. Ετσι, είναι πιθανό περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται ως υπερευαισθησία στην αβακαβίρη στην πραγματικότητα να οφείλονται σε άλλη αιτία (ψευδώς θετικές ABC-HSR) και η αναφερόμενη συχνότητα της ABC-HSR να είναι μία υπερεκτιμημένη προσέγγιση της αληθινής.[4] Επιπλέον, εσφαλμένη διάγνωση μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας ως ABC-HSR έχει ως αποτέλεσμα την οριστική αφαίρεση της αβακαβίρης από τη θεραπεία και αυτό έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, αν αναλογιστούμε την ικανότητα του HIV να μεταλλάσεται και να αποκτά φαρμακευτική ανθεκτικότητα και τον περιορισμένο αριθμό φαρμάκων που, για την ώρα, διαθέτουμε για τη θεραπεία του AIDS. [5]

Υποψία για γενετικό υπόβαθρο – Γενετικοί πολυμορφισμοί

Από πολύ νωρίς τέθηκε η υποψία ύπαρξης γενετικού υπόβαθρου στην ανάπτυξη της ABC-HSR. Την υποψία αυτή ενίσχυε η εμφάνιση ABC-HSR σε μικρό μόνο ποσοστό (5%) των ασθενών και, μάλιστα, μέσα σε έξι εβδομάδες από την έναρξη της αβακαβίρης. Αντίθετα, όσοι ασθενείς διατηρούσαν ανοχή στην αβακαβίρη μετά τις πρώτες έξι εβδομάδες παρέμεναν σε χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης ABC-HSR για όλη τη διάρκεια της υπόλοιπης θεραπείας.[8] Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης ABC-HSR έδειχνε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά στις διαφορετικές φυλές.[6] Τέλος, η αναφορά περιστατικού ABC-HSR μέσα σε δύο άτομα της ίδιας οικογένειας υποδήλωνε οικογενή προδιάθεση.[9]

Οι διαπιστώσεις αυτές αποτέλεσαν το σημείο εκκίνησης για την αναζήτηση γενετικών πολυμορφισμών που να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που, ενώ λαμβάνουν αβακαβίρη, παρουσιάζουν ανοχή σε αυτή (ομάδα ελέγχου) και στους ασθενείς που, ενώ λαμβάνουν αβακαβίρη, εκδηλώνουν το συγκεκριμένο φαινότυπο, δηλαδή αντίδραση υπερευαισθησίας (ομάδα μελέτης). Οι γενετικοί πολυμορφισμοί είναι αλλαγές της αλληλουχίας του DNA, που εμφανίζονται στο γενικό πληθυσμό σε συχνότητα μεγαλύτερη από 1% (πολλαπλά αλληλόμορφα), ενώ, αντίθετα, μιλάμε για μεταλλάξεις όταν η συχνότητα είναι <1%.[10] Ενας πολυμορφισμός μπορεί να οφείλεται στην απλή αντικατάσταση μιας βάσης στο DNA (μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) ή, λιγότερο συχνά, σε αστάθεια του αριθμού των διαδοχικών επαναλήψεων βάσεων (Variable Number of Tandem Repeat Sequences – VNTRs). Η ανταπόκριση ενός οργανισμού στη φαρμακοθεραπεία μπορεί να επηρεαστεί από την παρουσία ενός πολυμορφισμού, όταν αυτός μεταβάλλει την έκφραση ή τη δομή των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που επιδρούν στη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική ή το βιολογικό πλαίσιο μέσα στο οποίο ένα φάρμακο δρα (π.χ. ένζυμα, κυτταροκίνες, αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, παράγοντες μεταγραφής, δίαυλοι ιόντων κ.ά.).[11]

Η αναζήτηση των πολυμορφισμών γίνεται με τη στρατηγική σάρωσης του γονιδιώματος (whole genome approach), στην οποία γίνεται μελέτη μεγάλου αριθμού SNPs που αντιπροσωπεύουν ολόκληρο το γονιδίωμα (tagSNPs), ή με τη μέθοδο του υποψηφίου γονιδίου (candidate gene approach), κατά την οποία αναζητούνται πολυμορφισμοί σε γονίδια, τα προϊόντα των οποίων αναμένεται να επηρεάζουν τη δράση του συγκεκριμένου φαρμάκου.[11] Και στις δύο περιπτώσεις οι πολυμορφισμοί που ανιχνεύονται μπορούν να είναι χρήσιμοι ως γενετικοί δείκτες σε δύο περιπτώσεις:

α) πρόκειται για λειτουργικούς πολυμορφισμούς, δηλαδή πολυμορφισμούς που είτε επηρεάζουν την ακεραιότητα του πρωτεϊνικού προϊόντος του γονιδίου (μη συνώνυμες μεταλλάξεις στη κωδικοποιούσα περιοχή – εξόνια - του γονιδίου και μεταλλάξεις που οδηγούν σε εναλλακτικό splicing του RNA του γονιδίου), είτε προκαλούν ποσοτική μεταβολή της έκφρασης του γονιδίου (μεταλλάξεις στις ρυθμιστικές περιοχές),

β) πρόκειται για πολυμορφισμούς οι οποίοι, ενώ βρίσκονται σε μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδιώματος, είναι χρήσιμοι επειδή έχουν την τάση να συγκληρονομούνται με μεγαλύτερη πιθανότητα με συγκεκριμένα αλληλόμορφα, που ευθύνονται για τον φαινότυπο που μελετάμε, επειδή απέχουν πολύ λίγο μεταξύ τους (linkage disequilibrium).[12] Οταν οι γενετικοί δείκτες αντιστοιχούν σε πολυμορφισμούς που σχετίζονται με την απάντηση ενός οργανισμού σε ένα φάρμακο χαρακτηρίζονται ως φαρμακογενετικοί δείκτες και αποτελούν το αντικείμενο έρευνας της φαρμακογενετικής.

Ειδικότερα, για την παθογένεια της ABC-HSR, η περιοχή του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex – MHC) θεωρήθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο και οι πρώτες έρευνες στράφηκαν προς αυτή την κατεύθυνση.[8] Το σύστημα MHC στον ανθρώπινο οργανισμό αντιστοιχεί στα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigen – HLA) και περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και που εδράζονται στο χρωμόσωμα [6].

Τα πρώτα αποτελέσματα

Το 2002 παρουσιάστηκαν τα πρώτα θετικά αποτελέσματα από δύο ανεξάρτητες έρευνες. Τόσο ο δρ. Mallal και συνεργάτες στην έρευνα κοόρτης της Δυτικής Αυστράλιας για τον ιό HIV, όσο και ο δρ. Hetherington και συνεργάτες (μέσω της GlaxoSmithKline) σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών – μαρτύρων, διαπίστωσαν μια στενή συσχέτιση μεταξύ της ABC-HSR και του αλληλόμορφου HLA-B*5701.[8,13] Οι έρευνες αυτές ενίσχυσαν ακόμα περισσότερο την άποψη ότι κάποια ειδικά HLA αλληλόμορφα παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της ABC-HSR. Ομως, επειδή και οι δύο αναφέρονταν σε πληθυσμό που αποτελούνταν κατεξοχήν από λευκούς άντρες, τα ευρήματα δεν μπορούσαν να γενικευτούν στο γενικό πληθυσμό. Ηταν απαραίτητες και άλλες έρευνες που να δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης στο γυναικείο φύλλο, όπως επίσης και σε διαφορετικές εθνικές ομάδες, καθώς ένας παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν για τη κλινική σημασία των συσχετισμών γονότυπου με φαινότυπο είναι η διαφορετική συχνότητα εμφάνισης των πολυμορφισμών σε διαφορετικές εθνικές ομάδες.[11]

Προσπάθειες για πληρέστερη ανάλυση - Το πρόβλημα της μεταβλητότητας της ευαισθησίας

Στα επόμενα χρόνια η συσχέτιση μεταξύ HLA-B*5701 και ABC-HSR επιβεβαιώθηκε τόσο για τις λευκές γυναίκες όσο και, σε μικρότερο βαθμό, για τους ασθενείς που δήλωναν ισπανική καταγωγή, ενώ, για τη μαύρη φυλή δεν υπήρχαν ευρήματα που να στηρίζουν αυτή τη σχέση.[14] Ταυτόχρονα η GlaxoSmithKline είχε στραφεί σε στρατηγική σάρωσης του γονιδιώματος με σκοπό να ανιχνεύσει και άλλους γενετικούς δείκτες που να σχετίζονται με το φαινότυπο. Παρά τις ισχυρές ενδείξεις ότι το HLA-B*5701 θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο φαρμακογενετικό δείκτη για την πρόβλεψη των ασθενών που θα εμφανίσουν ABC-HSR, η αστάθεια στην ευαισθησία ανάμεσα στις έρευνες έθετε ένα σημαντικό εμπόδιο,[15] καθώς η κλινική πιστότητα αποτελεί βασικό κριτήριο για την εισαγωγή ενός φαρμακογενετικού τεστ στην κλινική πράξη. Ωστόσο, κανένας άλλος μοριακός δείκτης ή συνδυασμός δεικτών δε βρέθηκε να υπερέχει από το HLA-B*5701.[15]

Παράλληλα, στην έρευνα κοόρτης της Δυτικής Αυστραλίας για τον ιό HIV, διαπιστώθηκε αύξηση της ευαισθησίας του HLA-B*5701, ως δείκτη πρόβλεψης του ABC-HSR, από 78% σε 94%, όταν στα κριτήρια διαχωρισμού της ομάδας ελέγχου (εμφάνιση ABC-HSR) από την ομάδα μαρτύρων (ανοχή στην αβακαβίρη) συμπεριέλαβαν την εφαρμογή δερματικού τεστ.[16] Το τεστ γίνεται με την χορήγηση αβακαβίρης μέσω αδρανούς επιθέματος στο άνω άκρο ασθενών με κλινική υποψία για ABC-HSR και ανάγνωση του αποτελέσματος σε 24 και 48 ώρες.[16,17] Θετική δερματική αντίδραση (ερύθημα, οίδημα, σκλήρυνση του δέρματος, κνησμός) έχει συσχετισθεί με την ύπαρξη ABC-HSR και η χρησιμότητα του δερματικού τεστ ως βοηθητικό μέσο στον ορισμό της ABC-HSR έχει ερευνηθεί και εφαρμόζεται με επιτυχία σήμερα σαν ερευνητικό εργαλείο στις φαρμακογενετικές έρευνες για την αβακαβίρη.[17] Φυσικά, η διαγνωστική εγκυρότητα του τεστ δεν μπορεί να τεκμηριωθεί πλήρως, αφού κάθε θετικό και αρνητικό αποτέλεσμα θα πρέπει να επαληθευτεί με την επαναχορήγηση αβακαβίρης, γεγονός το οποίο αντενδείκνυται, λόγω των δυνητικά επικίνδυνων για τη ζωή συνεπειών.[17] Επιπλέον, το δερματικό τεστ για την αβακαβίρη

μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και δε θα πρέπει να αντικαταστήσει την κλινική διάγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη.[2]

Η εισαγωγή του δερματικού τεστ στην αξιολόγηση των ασθενών αποκάλυψε ότι η υπερεκτίμηση των περιστατικών της ABC-HSR και η εισαγωγή ψευδώς θετικών περιστατικών στην ομάδα ελέγχου οδηγεί σε χαμηλότερη εκτίμηση της ευαισθησίας ενός γενετικού δείκτη, συμπεριλαμβανομένου και του HLA-B*5701. Πραγματικά, σε διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες έρευνες, κατά τις οποίες άλλοι ασθενείς έλαβαν αβακαβίρη και άλλοι όχι, η εμφάνιση κλινικής υποψίας για ABC-HSR στις περιπτώσεις στις οποίες δεν είχε χορηγηθεί αβακαβίρη ανέρχονταν στο 2-7%, γεγονός που ενισχύει την άποψη της υπερεκτίμησης των περιστατικών από τους κλινικούς ιατρούς.[15,17]

Επιβεβαίωση της κλινικής χρησιμότητας και της δυνατότητας γενίκευσης

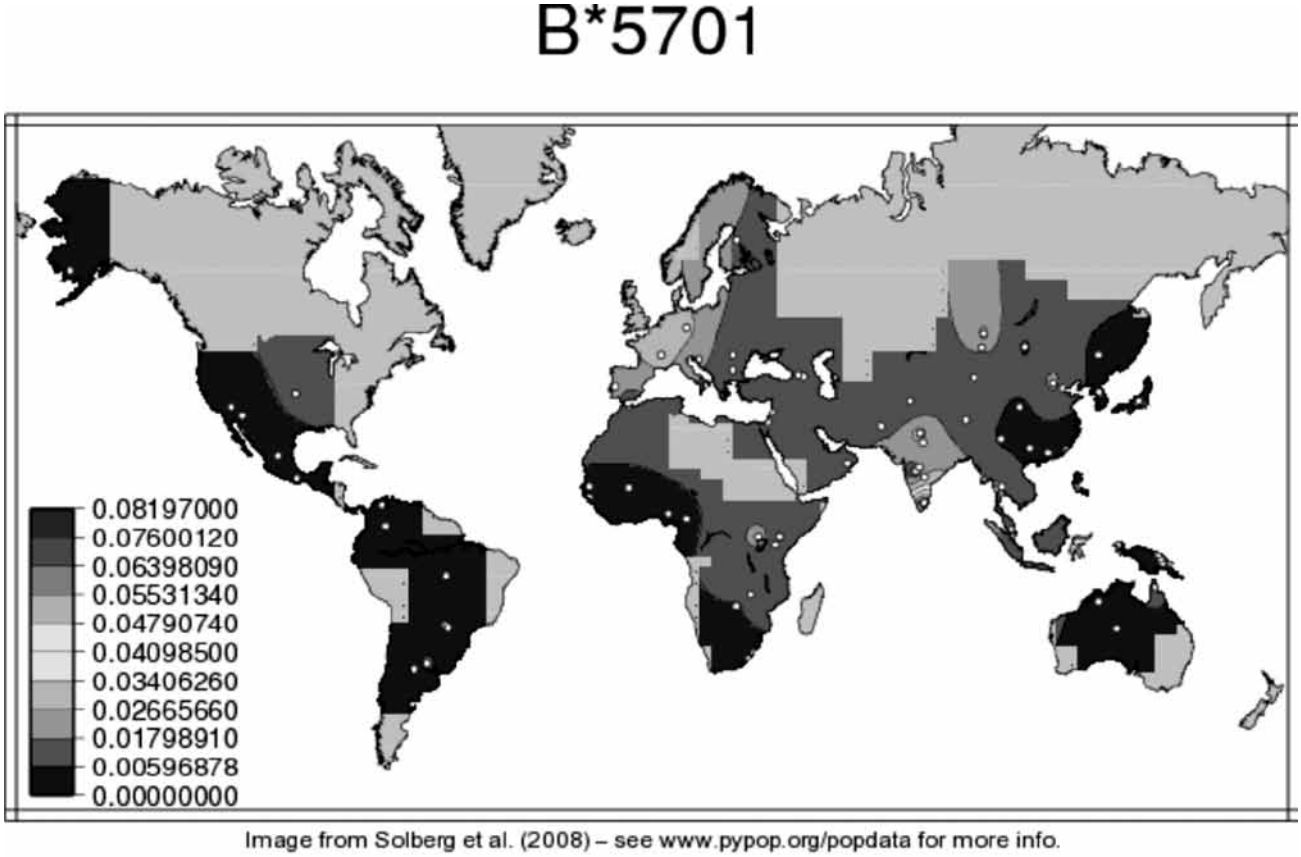
Η τελική επιβεβαίωση της κλινικής αξίας της ανίχνευσης του HLA-B*5701 έγινε το 2006 από δύο κλινικές έρευνες, την PREDICT-1 και τη SHAPE, που είχαν στόχο τη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας του προοπτικού ελέγχου του HLA-B*5701 σε λευκούς και σε άλλες φυλές. Και οι δύο χρησιμοποίησαν επιβοηθητικά το δερματικό τεστ προκειμένου να βελτιώσουν την ακρίβεια στον ορισμό της ABC-HSR. Η PREDICT-1 [18] ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα, που περιλάμβανε 1956 ασθενείς από 19 χώρες που έπασχαν από λοίμωξη από τον ιόν HIV-1 και οι οποίοι δεν είχαν λάβει αβακαβίρη στο παρελθόν. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στην μία ομάδα (ομάδα προοπτικού ελέγχου του HLA-B*5701) προηγήθηκε έλεγχος για το αλληλόμορφο HLA-B*-5701 πριν την έναρξη της αγωγής, και οι ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα αποκλείστηκαν από τη λήψη αβακαβίρης, ενώ οι υπόλοιποι (με αρνητικό HLA-B*5701) ακολούθησαν αγωγή με αβακαβίρη. Στην άλλη ομάδα (ομάδα ελέγχου) όλοι οι ασθενείς έλαβαν αβακαβίρη, χωρίς να γίνει έλεγχος για HLA-B*5701. Τα αποτελέσματα της PREDICT-1 έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης ABC-HSR στην ομάδα προοπτικού ελέγχου του HLA-B*5701 (3,4%) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (7,8%) με p <0,001. Δηλαδή, ο προοπτικός έλεγχος για HLA-B*5701 μείωνε τον κίνδυνο εμφάνισης ABC-HSR. Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη μόνο κλινικά κριτήρια για τον ορισμό του ABC-HSR, η παρουσία του HLA-B*5701 είχε 61,2% θετική προγνωστική αξία και 95,5% αρνητική προγνωστική αξία. ΄Οταν όμως λαμβάνονταν υπόψη μόνο τα περιστατικά που επιβεβαιώθηκαν και με το δερματικό τεστ, τότε η θετική προγνωστική αξία ήταν 47,9% και η αρνητική προγνωστική αξία 100%. Δηλαδή, όσοι ήταν αρνητικοί για το HLA δεν εμφάνισαν ABC-HSR.

Η SHAPEWW[19] ήταν μια αναδρομική έρευνα ασθενών – μαρτύρων που σκοπό είχε να εκτιμήσει την ευαισθησία και την ειδικότητα του HLA-B*5701 ως δείκτη πρόληψης της ABC-HSR σε λευκούς και μαύρους στις Η.Π.Α. (Εικόνα 1). Η ομάδα των μαύρων ασθενών περιλάμβανε τους ασθενείς που δήλωναν τον εαυτό τους ως «μαύρος» και δεν περιορίζονταν μόνο σε όσους ήταν Αφροαμερικάνικης ή Αφρικανικής καταγωγής. Η ευαισθησία του HLA-B*5701 για τις περιπτώσεις στις οποίες ο ορισμός της ABC-HSR βασίζονταν μόνο σε κλινικά κριτήρια ήταν 44% στους λευκούς και 14% στους μαύρους. Οταν στα κριτήρια αυτά περιλαμβάνονταν και το θετικό δερματικό τεστ τότε η ευαισθησία ήταν 100% και για τους δύο. Η ειδικότητα της εξέτασης για τους λευκούς και τους μαύρους ήταν 96% και 99% αντίστοιχα. Με την έρευνα SHAPE φάνηκε η δυνατότητα γενίκευσης της χρήσης του HLA-B*5701 ως δείκτη πρόληψης της ABC-HSR και σε μαύρους πληθυσμούς, οι οποίοι αποτελούν και τον κυρίαρχο πληθυσμό που θίγεται από AIDS.

Το HLA-B*5701 στην κλινική πράξη

Ετσι, η αρχική υποψία της γενετικής προδιάθεσης της αντίδραση υπερευαισθησίας από αβακαβίρη, που στη συνέχεια ενισχύθηκε από τη συσχέτισή της με την παρουσία του αλληλόμορφου HLA-B*5701 στον υποπληθυσμό λευκών ανδρών, τελικά επιβεβαιώθηκε και στα δύο φύλα και σε άλλες εθνικές ομάδες και αποδείχτηκε ότι έχει σημαντική προγνωστική αξία. Με τις παραπάνω έρευνες φάνηκε ξεκάθαρα ο ρόλος της εξέτασης του HLA-B*5701 στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της ABC-HSR και αναγνωρίστηκε η θέση του στην καθημερινή κλινική πράξη. Σήμερα οι οδηγίες για την χρήση αντιρετροϊικών φαρμάκων σε λοίμωξη από τον ιό HIV-1 συστήνουν τον έλεγχο του HLA-B*5701 πριν την έναρξη χορήγησης αβακαβίρης.[2] Οι ασθενείς που είναι θετικοί αποκλείονται από τη συνταγογράφηση αβακαβίρης και το αποτέλεσμα θα πρέπει να καταγράφεται στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς ως αλλεργία στην αβακαβίρη.[2] Ωστόσο, επειδή το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει απόλυτα την πιθανότητα ABC-HSR, η κλινική επαγρύπνηση παραμένει η πρώτη γραμμή προστασίας από τις δυσμενείς συνέπειες της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη.

Ο συσχετισμός μεταξύ του HLA-B*5701 και της ABC-HSR αποτελεί ένα από τα καλύτερα παραδείγματα συσχέτισης γονιδιώματος - φαινότυπου και αποδεικνύει τη σημαντική θέση που κατέχει η φαρμακογενετική επιστήμη στη σύγχρονη ιατρική. Χάρη στη μεγάλη ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών και την ολοένα αυξανόμενη γνώση πάνω στη δομή, τη σύνθεση και τη λειτουργία του ανθρώπινου γονιδιώματος υπάρχουν οι δυνατότητες για έρευνα και αναγνώριση όλο και περισσότερων φαρμακογενετικών δεικτών, που θα αναβαθμίσουν την κλινική πράξη.



Εικόνα 1.

*Το HLA-B*5701 αλληλόμορφο χαρακτηρίζεται από διαφορετική συχνότητα γεωγραφικής - εθνικής κατανομής, με πολύ χαμηλή εμφάνιση στη μαύρη φυλή (που αποτελεί και τον κύριο πληθυσμό στόχο της αντιρετροϊκής θεραπείας). Η ABC-HSR επίσης εμφανίζεται σε χαμηλότερη συχνότητα στη μαύρη φυλή και για το λόγο αυτό ήταν δύσκολη η μελέτη συσχετισμών μεταξύ ABC-HSR και HLA-B*5701, αφού αυτό θα απαιτούσε τεράστιο αριθμό δείγματος. Το πρόβλημα λύθηκε από το Saag και συνεργάτες, όταν χρησιμοποιήθηκαν αναδρομικά δεδομένα για να συλλεχθεί ικανός αριθμός περιπτώσεων ABC-HSR.*

Summary

HLA-B*5701: a genetic marker with clinical utility* and an example of pharmacogenetics research methodology.
*** Prevention of abacavir hypersensitivity reaction syndrome.**

Babali Sofia, Goulas Antonis

Abstract:

Abacavir is an antiretroviral agent that has multiple advantages and a significant weakness: the abacavir hypersensitivity reaction syndrome (ABC-HSR), which is characterized by an increased possibility of a fatal outcome in case abacavir is restarted. The problem, until recently, used to be major because there was no way to predict which patients were at risk of developing ABC-HSR. For this reason, and in addition to the fact that a genetic predisposition was assumed, solutions were searched through pharmacogenetics. The first investigations carried out sought for biomarkers throughout the MHC region and, subsequently, a whole genome strategy was approached. The genetic marker found, i.e. HLA-B*5701, was then confirmed by multiple studies about its sensitivity, predictive value and generalizability across different ethnicities. Currently HLA-B*5701 screening has clinical utility and most guidelines for antiretroviral treatment recommend that a screening for HLA-B*5701 should be held before starting abacavir.

Key Words:
abacavir (ABC), hypersensitivity reaction syndrome, pharmacogenetics, HLA-B*5701.

Βιβλιογραφία

1. Sivasubramanian G, Frempong-Manso E, Macarthur RD. Abacavir/lamivudine combination in the treatment of HIV: a review. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2010 Mar 3;6:83-94. PMID: 20234788

2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed Jan 22, 2011
3. Drusano GL, Bilello PA, Symonds WT, Stein DS, McDowell J, Bye A, Bilello JA. Pharmacodynamics of abacavir in an in vitro hollow-fiber model system. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Feb;46(2):464-70. PMID: 11796359
4. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. Clin Ther. 2001 Oct;23(10):1603-14. PMID: 11726000
5. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. Clinical therapeutics. 2002 Oct;24(10):1502-14. PMID: 12462283
6. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH, Scott TR. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. Ann Pharmacother. 2004 Dec;38(12):2171-2. Epub 2004 Nov 9. PMID: 15536137
7. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D.. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. AIDS. 1999 Jul 30;13(11):1419-20. PMID: 10449301
8. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet. 2002 Mar 2;359(9308):727-32. PMID: 11888582
9. Peyrieère H, Nicolas J, Siffert M, Demoly P, Hillaire-Buys D, Reynes J. Hypersensitivity related to abacavir in two members of a family. Ann Pharmacother. 2001 Oct;35(10):1291-2. PMID: 11675863
10. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. Antiviral Research. 2010 Jan;85(1):190-200. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19744523
11. Γούλας Α, Φιδάνη Λ. Φαρμακογενετική: Νεότερα δεδομένα και κλινικές εφαρμογές. Ελληνική Ιατρική 2002, 68, 1-6: 38-45
12. Kwon JM, Goate AM. The candidate gene approach. Alcohol Research & Health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2000;24(3):164-8. PMID: 11199286
13. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet. 2002 Mar 30;359(9312):1121-2. PMID: 11943262
14. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, Nangle K, Scott T, Spreen WR, Warren LL, Roses AD; CNA30027 Study Team; CNA30032 Study Team. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics. 2004 Mar;5(2):203-11. PMID: 15016610
15. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH, Cox C, Nelsen AJ, Hughes S, Thorborn DE, Stancil B, Hetherington SV, Burns DK, Roses AD. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. Pharmacogenomics J. 2008 Dec;8(6):365-74. Epub 2008 Mar 11. PMID: 18332899
16. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, Carvalho F, Phillips E, Christiansen FT, Purcell AW, McCluskey J, Mallal S. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 23;101(12):4180-5. Epub 2004 Mar 15. PMID: 15024131
17. Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. AIDS. 2008 May 31;22(9):999-1007. PMID: 18520343
18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S., Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):568-79. PMID: 18256392
19. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B, Mosteller M, Brothers C, Wannamaker P, Hughes A, Sutherland-Phillips D, Mallal S, Shaefer M. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. Clin Infect Dis. 2008 Apr 1;46(7):1111-8. PMID: 18444831.

Η επίδραση της εθνικότητας στην κινητική του ιού και την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπο 4 υπό αγωγή συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης α-2α και ριμπαβιρίνης.

Χρ. Παυλίδης[1],
Ι.Ελευσινιώτης[2],
Δ.Δημητρουλόπουλος[3],
Κ.Μίχας[2],
Ρ.Τοντόροβα[4],
Ε.Βεζαλή[2],
Σ.Κουτσουνάς[1],
Α.Μουλακάκης[4],
Ε.Παρασκευάς[3].

[1] Κέντρο Ελέγχου και Αναφοράς Ιογενούς Ηπατίτιδας ΙΚΑ Αθήνα,
[2] Παθολογική Κλινική Ηπατολογικό Τμήμα Νοσοκομείο 'Ελενα Βενιζέλου' Αθήνα
[3] Γαστρεντερολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.'Ο Αγ.Σάββας' Αθήνα,
[4] Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.'Ιπποκράτειο' Αθήνα

Περίληψη:
Εισαγωγή: Τα δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2α και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς στην Ευρώπη με χρόνια ηπατίτιδα C-γονότυπος 4 είναι μέχρι σήμερα περιορισμένα.
Σκοπός μελέτης: Για αυτό το λόγο η μελέτη σκοπεύει να διερευνήσει την κινητική του γονοτύπου 4 του ιού της ηπατίτιδας C, τα ποσοστά επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, καθώς και τους προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης στους ασθενείς αυτούς.
Μεθοδολογία: Μελετήθηκαν αναδρομικά και αναλύθηκαν δεδομένα από 123 ασθενείς. Η πρώϊμη και καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση ορίστηκαν ως μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο (<50 IU/mL) την 12η και 24η εβδομάδα θεραπείας αντίστοιχα. Η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο στο τέλος της θεραπείας, καθώς και 24 εβδομάδες αργότερα.
Αποτελέσματα: Συνολικά επιτεύχθηκε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 43,5% των ασθενών, 42,6% δεν ανταποκρίθηκαν και 13,9% υποτροπίασαν μετά το τέλος της θεραπείας. Πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 40,74% και καθυστερημένη στο 59,25% των ασθενών. Η θετική προγνωστική αξία της πρώϊμης και της καθυστερημένης ανταπόκρισης ήταν 72,97% και 86,27%, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία τους ήταν 64,29% και 92,85% αντίστοιχα. Η πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μόνιμης ανταπόκρισης στους Καυκάσιους ασθενείς ($p<0,001$), αλλά όχι στους Αιγύπτιους ($p=0,613$), στους οποίους ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μόνιμης ανταπόκρισης ήταν η απουσία κίρρωσης ($p=0,004$).
Συμπεράσματα: Η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση φαίνεται να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα μόνιμης ανταπόκρισης από την πρώϊμη στην πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 4, ανεξαρτήτως εθνικότητας καθώς και άλλων παραμέτρων των ασθενών πριν την έναρξη θεραπείας.

Μεθοδολογία - Υλικό

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από εκατόν είκοσι τρεις ασθενείς με επιβεβαιωμένη ορολογικά, ιολογικά και ιστολογικά χρόνια ηπατίτιδα C-γονότυπος,[4] με διαθέσιμα ιατρικά δεδομένα από το 2002 έως το 2006, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (180μg/εβδομάδα) και ριμπαβιρίνη σε δοσολογία προσαρμοσμένη με το σωματικό βάρος τους (1000-1200mg/ημέρα, για βάρος σώματος < ή > 85kg αντίστοιχα) για 48 εβδομάδες. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο καθώς και άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες. Ασθενείς με συλοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ή ιστορικό συνεχιζόμενης κατανάλωσης σημαντικής ποσότητας αλκοόλ, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Επίσης, ασθενείς με τιμή κρεατινίνης ορού >1,5mg/dl, απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων <1000/μl, αιμοπετάλια <50.000/μl ή αιμοσφαιρίνη <10g/dl, δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιούνταν κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση σε τακτά χρονικά διαστήματα. Το ύψος και το βάρος μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή του ασθενούς και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίσθηκε ως βάρος σε κιλά προς ύψος σε τετραγωνικό μέτρο, (kg/m^2). Οι εξετάσεις ρουτίνας (βιοχημικές, αιματολογικές) προσδιορίζονταν με τη χρήση αυτόματων αναλυτών. Ορολογικοί δείκτες (HBsAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total, anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV[1,2] , anti-HAV (IgM, IgG) προσδιορίστηκαν με τη χρήση των εμπορικώς διαθέσιμων ανοσοενζυμικών δοκιμασιών (Abbot Laboratories, USA). Τα επίπεδα του ιϊκού φορτίου ορού (HCV-RNA) μετρήθηκαν με ευαίσθητη μέθοδο PCR (Cobas Amplicor HCV version [2], Roche Diagnostics,USA), ποιοτικά με κατώτερο όριο ανίχνευσης της μεθόδου τις 50IU/ml και ποσοτικά με εύρος ανίχνευσης μεταξύ 600-106 IU/ml. Ο γονότυπος του ιού προσδιορίσθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας INNO-LIPA HCV assay (Innogenetics, Belgium). Τα επίπεδα του HCV-RNA ορού μετρήθηκαν ποσοτικά πριν την έναρξη της αγωγής και την εβδομάδα 12, 24 και 48 κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και ποιοτικά 24 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής στους ανταποκριθέντες, για να επιβεβαιωθεί η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (SVR). Η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) και η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (LVR) ορίστηκαν ως μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (<50IU/ml) τις εβδομάδες 12 και 24 της θεραπείας αντίστοιχα. Η ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο (<50IU/ml) την 48η εβδομάδα, ενώ η μόνιμη ανταπόκριση προσδιορίστηκε περαιτέρω ως μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο 24 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο φορτίο στο τέλος της θεραπείας, αλλά ανιχνεύσιμο μετά από 24 εβδομάδες, χαρακτηρίστηκαν ως υποτροπιάζοντες, ενώ ασθενείς με ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο στο τέλος της αγωγής χαρακτηρίστηκαν ως μη-ανταποκριθέντες. Οι ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 48 εβδομάδες θεραπείας ή σε αυτούς που δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την κινητική του ιού (τις εβδομάδες 12, 24, 48 και 72), εξαιρέθηκαν από την τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Πραγματοποιήθηκε βιοψία ήπατος σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας. Η εκτίμηση των ιστοτεμαχιδίων έγινε από έμπειρο παθολογοανατόμο σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης κατά Ishak (βαθμός νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας: 0-18, στάδιο ίνωσης:0-6).

Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των αριθμητικών χαρακτηριστικών ελέγχθηκαν για την αξιοπιστία τους με την αξιολόγηση κατά Shapiro-Wilk. ΄Ολες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσοι όροι + σταθερές αποκλίσεις ή ως διακυμάνσεις μεσαίων + διάμεσων τεταρτημορίων (75η -25η ποσοστιαία διακύμανση) σε περίπτωση που απόκλιναν από το φυσιολογικό. Οι μεταβλητές ανά κατηγορία παρουσιάστηκαν ως απόλυτες και σχετιζόμενες (ποσοστιαίες) συχνότητες. Οι πίνακες της μελέτης παρουσιάζουν συσχετίσεις δεδομένων μεταξύ μεταβλητών των διαφόρων κατηγοριών με τη χρήση του x-τετράγωνου τεστ κατά Pearsons ή κατά Fisher. Ανάλογα με την κατανομή χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση κατά Mann-Whitney U test ή κατά Student's t-test για την σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο υποομάδων. Για τον υπολογισμό των διαφορών στην κατανομή των μη φυσιολογικών μεταβλητών μεταξύ των υποομάδων χρησιμοποιήθηκε η στατιστική κατά Kruscal-Wallis. Η πολλαπλή λογιστική ανάδρομη ανάλυση ήταν απαραίτητη για την εκτίμηση της συσχέτισης της μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης με τα διάφορα χαρακτηριστικά. Οι υπολειμματικές αποκλίνουσες τιμές υπολογίστηκαν ώστε να εκτιμηθεί η αξιοπιστία των μοντέλων της ανάλυσης. ΄Ολες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p-values) βασίστηκαν σε διπλές αναλύσεις και συγκρίθηκαν με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της τάξης του 0.01 και μετά από προσαρμογή με τη μέθοδο Bonferoni για τις πολλαπλές συγκρίσεις. Τέλος, η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού ηλεκτρονικού προγράμματος Stata TM 9.0 (STATA Corp. College Station, Texas, USA).

Αποτελέσματα

Η τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων περιελάμβανε εκατόν είκοσι τρείς ασθενείς (87,8%). Δώδεκα ασθενείς (9,76%) δεν ολοκλήρωσαν τις 48 εβδομάδες θεραπείας και σε τρείς ασθενείς (2,44%) δεν υπήρχαν διαθέσιμα τα πλήρη δεδομένα της κινητικής του ιού. Ογδόντα επτά από τους ασθενείς της μελέτης ήταν άνδρες (80,55%) και είκοσι μία γυναίκες (19,44%), ενώ οι 55 από τους παρα-

πάνω ασθενείς (50,92%) ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και οι 53 (49,07%) ήταν Αιγύπτιοι. Η πλειοψηφία των Καυκάσιων ασθενών (48/55, 87,27%) ήταν πρώην χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, σε αντίθεση με τους Αιγύπτιους που δεν είχε κανένας ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών. Είκοσι δύο από τους 108 ασθενείς (20,37%) είχε επιβεβαιωμένη ιστολογικά κίρρωση ήπατος και 72/108 (66,66%) είχαν υψηλό ιϊκό φορτίο (>600.000IU/ml), κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Τα δεδομένα των Καυκάσιων και των Αιγυπτίων ασθενών κατά την εισαγωγή καθώς και κατά την διάρκεια της θεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στον παραπάνω πίνακα φαίνεται ότι οι Αιγύπτιοι παρουσίαζαν δυσμενή χαρακτηριστικά όσον αφορά την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (όπως υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με κίρρωση ήπατος, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υψηλό ιικό φορτίο πριν την έναρξη της θεραπείας και σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επίτευξης πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης) σε σύγκριση με τους Καυκάσιους.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	Καυκάσιοι (n=55)	Αιγύπτιοι (n=53)
Ηλικία	45,46±10,10	39,18±10,49 (*)
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	48/7	43/10
BMI	24,66±3,66	26,42±2,99 (*)
HCV-RNA (IU/ml)	1075258±902061	1275337±608100
% υψηλό ιικό φορτίο (>600000 IU/ml)	69,8	89,2 (*)
ALT	67,92±21,96	95,8±44,37 (*)
AST	43,64±16,90	60,61±29,25 (*)
Βαθμός νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας (0-18)	6,27±1,68	3,22±1,87
Βαθμός ίνωσης (0-6)	2,4±1,4	3,22±1,77 (*)
Κίρρωση (ναι/όχι)	6/48	16/38 (*)

Πίνακας 1.

Κλινικά, ιολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά δεδομένα εισαγωγής του πληθυσμού μελέτης (Καυκάσιοι vs Αιγύπτιους). Τα δεδομένα που αφορούν συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι + σταθερές αποκλίσεις.

BMI: δείκτης μάζας σώματος (*), p<0,01

Συνολικά, 47 ασθενείς πέτυχαν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (SVR 43,5%), 46 χαρακτηρίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες (NR 42,6%) και 15 ασθενείς ως υποτροπιάζοντες (RL 13,9%). Από τους 46 μη ανταποκριθέντες οι 35 παρουσίαζαν θετικό ιϊκό φορτίο σε όλες τις καθορισμένες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι 11 παρουσίασαν έξαρση με περαιτέρω αύξηση ιϊκού φορτίου και τρανσαμινασών κατά την διάρκεια της θεραπείας. Η μεγάλη πλειοψηφία την μη ανταποκριθεντων, που παρουσίασαν έξαρση (10/11, 90,9%), πέτυχαν πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση (EVR), ενώ οι 7 από αυτούς (63,63%) σημείωσαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση, παρόλο που όλοι οι παραπάνω είχαν θετικό ποιοτικό HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας και στην επίσκεψη παρακολούθησης 6 μήνες αργότερα. Σαράντα τέσσερις ασθενείς (40,75%) πέτυχαν πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση και 64/108 (59,25%) είχαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση. Από τους 47 ασθενείς με μόνιμη ιολογική ανταπόκριση οι 27 (57,44%) είχαν πετύχει τόσο πρώιμη όσο και καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση, ενώ οι 17 από αυτούς (36,17%) είχαν καθυστερημένη ανταπόκριση, χωρίς προηγούμενη πρώϊμη, και οι 3 (6,38%) δεν κατάφεραν να πετύχουν πρώϊμη ούτε καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι οι θετικές προγνωστικές αξίες (PPV) της πρώϊμης και καθυστερημένης ιολογικής ανταπόκρισης για την πιθανότητα επίτευξης μόνιμης ανταπόκρισης ήταν 72,97% και 86,27% αντίστοιχα, ενώ οι αρνητικές προγνωστικές αξίες (NPV) ήταν 64,29% και 92,85% αντίστοιχα.

Τα κλινικά, ιολογικά και ιστολογικά δεδομένα μεταξύ των ασθενών με διαφορετικού τύπου ανταπόκριση στην θεραπεία παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Συνολικά, η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση δεν σχετιζόταν με την ηλικία του ασθενή, το φύλο, την εθνικότητα ή το δείκτη μάζας σώματος, όπως και με το ιϊκό φορτίο εισαγωγής ή τις τιμές των τρανσαμινασών ορού, αλλά ήταν σημαντικά σχετιζόμενη με την παρουσία σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης (p<0,001) και με την επίτευξη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (EVR p=0,001) και καθυστερημένης ανταπόκρισης (LVR p<0,001). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η οποία ήταν προσαρμοσμένη για όλους τους καλά ως σήμερα μελετημένους προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης (ηλικία, BMI, ιικό φορτίο, βαθμό φλεγμονής, στάδιο ίνωσης ήπατος, κίρρωση), μόνο η παρουσία πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (OR=3,87, 95%CI: 1,36-11,05, p=0,011), η παρουσία σημαντικής νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας (OR=1,59, 95% CI:1,13-2,23, p=0,007) και η απουσία σημαντικής ίνωσης (OR=0,43, 95% CI:0,29-0,64, p<0,001) στην βιοψία ήπατος πριν την αγωγή ήταν σημαντικοί και ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την μόνιμη ιολογική ανταπόκριση. Συγκεκριμένα, συγκρίνοντας έναν ασθενή που παρουσίασε πρώϊμη ανταπόκριση, έχει 3,87 περισσότερες πιθανότητες επίτευξης μόνιμης ανταπόκρισης από κάποιον που δεν παρουσίασε. Επιπλέον, για κάθε χαμηλότερη μονάδα στο βαθμό ίνωσης ήπατος, η πιθανότητα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σχεδόν διπλασιάζεται. Σύμφωνα με την λογιστική ανάδρομη ανάλυση, καμία από τις εξεταζόμενες παραμέτρους, τόσο στην εισαγωγή όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν ήταν ικανή να προβλέψει υποτροπή της νόσου.

΄Οταν συγκρίθηκαν μόνο οι δύο κύριες υποομάδες του πληθυσμού της μελέτης (ανταποκριθέντες και μη-

ανταποκριθέντες οι υποτροπιάζοντες δεν συμπεριλήφθηκαν), στην πολλαπλή λογιστική ανάδρομη ανάλυση βρέθηκε ότι μόνο η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (LVR, OR=81,7, 95% CI:19,76-337,8, p<0,001) αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μόνιμης ανταπόκρισης. Ασθενείς με καθυστερημένη ανταπόκριση βρέθηκε ότι έχουν 81,7 περισσότερες πιθανότητες επίτευξης μόνιμης ανταπόκρισης σε σύγκριση με αυτούς χωρίς καθυστερημένη ανταπόκριση. Χρησιμοποιώντας το ίδιο μοντέλο ανάλυσης ξεχωριστά για την κάθε υποομάδα ασθενών (Αιγύπτιους και Καυκάσιους), βρέθηκε ότι η πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση ήταν ανεξάρτητος παράγοντας μόνιμης ανταπόκρισης για τους Καυκάσιους ασθενείς (OR=22,8, 95% CI:4,74-109,5, p<0,001), αλλά όχι για τους Αιγύπτιους (OR=1,37, 95% CI:0,4-4,66, p=0,613), στους οποίους ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μόνιμης ανταπόκρισης ήταν η απουσία κίρρωσης (OR=0,088, 95% CI:0,017-0,457, p=0,004). Μόνο 27 από τους 47 ασθενείς (57,45%), που τελικά πέτυχαν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση, είχαν και πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση, ενώ η πλειοψηφία αυτών (44/47, 93,61%) πέτυχαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση. Είναι φανερό ότι υπήρχε μία υποομάδα μεταξύ των ασθενών με γονότυπο-4 που παρουσίασαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (απουσία πρώϊμης ιολογικής ανταπόκρισης και παρουσία καθυστερημένης και τελικά μόνιμης ανταπόκρισης). Οταν συγκρίθηκαν ασθενείς με μόνιμη και συνοδό πρώϊμη/καθυστερημένη ανταπόκριση (n=27) με αυτούς με μόνιμη και καθυστερημένη, αλλά όχι πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (n=17), βρέθηκε ότι οι Αιγύπτιοι ασθενείς (p=0.003) καθώς και οι ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο κατά την εισαγωγή (p=0.002) αποτελούσαν κυρίως τον πληθυσμό της υποομάδας ασθενών (με αργή ανταπόκριση), που τελικά καταφέρνουν να επιτύχουν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση. ΄Οπως σημειώθηκε και προηγουμένως, τελικά οι Αιγύπτιοι ασθενείς παρουσιάζουν συγκρίσιμα με τους Καυκάσιους ασθενείς ποσοστά καθυστερημένης και μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, παρά τα δυσμενή χαρακτηριστικά (σοβαρότερη ίνωση, υψηλό ιϊκό φορτίο) που παρουσιάζουν πριν την έναρξη της αγωγής καθώς και τα σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά πρώϊμης ιολογικής ανταπόκρισης των ασθενών αυτών.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	Ανταποκριθέντα (n=47)	Μη-ανταποκριθέντα (n=46)	Υποτροπιάζοντα (n=15)
Ηλικία	40	41,5	38
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	38/9	38/8	11/4
Εθνικότητα Καυκάσιοι (n,%) Αιγύπτιοι (n,%)	 24(51,1) 23(48,9)	 21(45,7) 25(54,3)	 10(66,7) 5(33,3)
BMI	24,9	25,5	24,3
HCV-RNA (IU/ml)	990000	1100000	975000
ALT	73	82	65
AST	45	53	41
Βαθμός νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας (0-18)	6,0	6,0	5,5
Βαθμός ίνωσης (0-6)	2,0	3,0	2,0 **(*)**
Κίρρωση (ναι/όχι)	3/44	18/28	1/14 **(*)**
Πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση (ναι/όχι)	27/20	10/36	8/7 **(*)**
Καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (ναι/όχι)	44/3	7/39	13/2 **(*)**

Πίνακας 2.

Κλινικά ιολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά δεδομένα εισαγωγής και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σύμφωνα με το τύπο ανταπόκρισης. Τα δεδομένα που αφορούν συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι + σταθερές αποκλίσεις. BMI: δείκτης μάζας σώματος (*), p<0,01

Συζήτηση

Παραδοσιακά, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C με γονότυπο-4 παρουσιάζεται σε ενδημικές περιοχές, όπως η Αίγυπτος και οι χώρες της Κεντρικής και Δυτικής Αφρικής. Μία κατηγορία παραγόντων κινδύνου, οι περισσότεροι από τους οποίους σχετίζονται με κοινωνικο-ηθικές καταστάσεις, είναι υπεύθυνοι για τα παραμένοντα υψηλά ποσοστά μετάδοσης της χρόνιας ηπατίτιδας C, γονότυπος-4 σε αυτές τις χώρες, χωρίς όμως να σχετίζονται με χρήση ενδοφλέβιων ουσιών [8,13,14,15]. Πρόσφατα, έχει παρουσιαστεί σημαντική αύξηση περιπτώσεων γονότυπου 4 της ηπατίτιδας C σε κάποιες Νότιες Ευρωπαϊκές χώρες στην Μεσογειακή ζώνη, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, κυρίως σε πληθυσμούς χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών και ασθενών με συλοίμωξη HIV/HCV [8]. Οι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες για την εισαγωγή και μετάδοση του γονότυπου 4 του ιού είναι η μετακίνηση χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών εντός των Ευρωπαϊκών συνόρων και η μετανάστευση ατόμων από περιοχές με υψηλή ενδημικότητα του γονότυπο 4 στην Ευρώπη.

Στην μελέτη μας αναλύσαμε το προφίλ της κινητικής του ιού και τα ποσοστά επίτευξης μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε μία ομάδα Καυκάσιων και Αιγυπτίων ασθενών στην Ελλάδα με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 4, οι οποίοι έλαβαν την μέχρι σήμερα εγκεκριμένη αγωγή κάτω από πραγματικές συνθήκες. Βρέθηκε ότι εκτός από τις διαφορές στην κινητική του ιού, οι Αιγύπτιοι και οι Καυκάσιοι παρουσίασαν συγκρίσιμα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (48,9% vs 51,1% αντίστοιχα). Κλινικές μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί στην Αίγυπτο, τη Σαουδική Αραβία, το Κατάρ και το Κουβέιτ, δείχνουν αποτελέσματα από τη χρήση του εγκεκριμένου συνδυασμού θεραπείας της τάξης του 65-69% [8,16,17,18]. Παρόλα αυτά, μελέτες, που έχουν γίνει στην Ευρώπη, έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε Αφρικανούς και Ευρωπαίους ασθενείς με γονότυπο 4 σε σχέση με τις μελέτες προερχόμενες από την Μέση Ανατολή [11,19]. Μία συνολική καλύτερη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στους Αιγύπτιους σε σχέση με τους Ευρωπαίους (54,9% vs 40,3%, αντίστοιχα), αλλά παραμένει ασαφές αν αυτή η διαφορά σχετίζεται με την εθνικότητα ή άλλους παράγοντες, όπως ο γονότυπος 4, η οδός μετάδοσης του ιού ή η βαρύτητα της ηπατικής νόσου. Ο γονότυπος 4 κυριαρχεί στους Αιγύπτιους (93%), ενώ η κυρίαρχη οδός μετάδοσης του στους Ευρωπαίους είναι μέσω χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών [19].

Παρά τα δυσμενή χαρακτηριστικά που παρουσίαζαν οι Αιγύπτιοι ασθενείς κατά την εισαγωγή, τα οποία επηρεάζουν την επίτευξη της μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, όταν τέθηκαν σε συνδυασμένη αγωγή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2α και ριμπαβιρίνη σε δοσολογία και διάρκεια θεραπείας, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες και κάτω από πραγματικές συνθήκες παρακολούθησης, σημείωσαν συγκρίσιμα ποσοστά μόνιμης ανταπόκρισης με τους Καυκάσιους. Η πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση, η οποία ορίζεται είτε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα 12 ή ως πτώση τουλάχιστον 2 λογαρίθμων από τα αρχικά επίπεδα του HCV-RNA, αποτελεί έναν εξαίρετο προγνωστικό παράγοντα ανταπόκρισης στην αγωγή, ενώ η απουσία αυτής σχετίζεται πρακτικά με ελάχιστες πιθανότητες ανταπόκρισης, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών από την Αίγυπτο.[18,20] Στην δικιά μας μελέτη η πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο την 12η εβδομάδα αγωγής) προσδιορισμένη με τη χρήση ευαίσθητης PCR μεθόδου, αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης μόνο για την υποομάδα των Καυκασίων ασθενών και όχι για τους Αιγύπτιους, στους οποίους ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ήταν η απουσία κίρρωσης. Είναι καλά γνωστό ότι τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 4 με ελάχιστη ή ήπια ηπατική ίνωση σε σχέση με αυτούς που παρουσιάζουν σοβαρή ίνωση ή κίρρωση στην βιοψία ήπατος.[8] Οι Αιγύπτιοι ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά πρώϊμης ανταπόκρισης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, κάτι που παρατηρείται και σε ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο κατά την εισαγωγή σε σχέση με αυτούς με χαμηλό ιϊκό φορτίο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη μελέτη παρουσίασε η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση, που ορίζεται ως το μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο HCV-RNA, την 24η εβδομάδα με χρήση ευαίσθητης μεθόδου PCR, η οποία αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα μόνιμης ανταπόκρισης στη μεγάλη πλειοψηφία του πληθυσμού των ασθενών της μελέτης μας.

Χρησιμοποιώντας την πρώϊμη ιολογική ανταπόκριση σαν κριτήριο διακοπής της αγωγής θα χανόταν πιθανώς μία σημαντική αναλογία ασθενών, που τελικά θα ανταποκρίνονταν, ειδικά στην υποομάδα των Αιγύπτιων ασθενών. Αυτό θα μπορούσε πιθανώς να εξηγηθεί από τα δυσμενή χαρακτηριστικά εισαγωγής των Αιγύπτιων ασθενών (υψηλότερος μέσος όρος δείκτη μάζας σώματος, υψηλότερος βαθμός ίνωσης, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με κίρρωση ήπατος, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υψηλό ιϊκό φορτίο), σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, ή από την μέχρι τώρα πτωχή διερεύνηση των γονοτυπο-εξαρτώμενων διαφορών του συγκεκριμένου γονότυπου 4.

Περιορισμοί της μελέτης μας αποτελούσαν το γεγονός ότι είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, η απουσία βιβλιογραφικών δεδομένων, που αφορούν το γονότυπο 4, καθώς και η απουσία ιολογικών δεδομένων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη χρήση ποσοτικής PCR μεθόδου. Παρόλα αυτά, είναι πεποίθηση των συγγραφέων ότι η παρατηρητική φύση της μελέτης προσθέτει μία πραγματική διάσταση 'δεδομένων καθημερινών συνθηκών', κάτι το οποίο συνήθως λείπει από τις κλινικές μελέτες. Επίσης, η μελέτη παρέχει κάποιες παρατηρή-

σεις, οι οποίες χρειάζονται να επιβεβαιωθούν ή να διαψευσθούν με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Συμπερασματικά, τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης είναι συγκρίσιμα ανάμεσα στους Αιγύπτιους και τους Καυκάσιους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπο 4, παρά τις σημαντικές διαφορές των χαρακτηριστικών τους κατά την εισαγωγή καθώς και των ιολογικών δεδομένων τους κατά την πρώϊμη περίοδο της θεραπείας. Το μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο την 24η εβδομάδα θεραπείας αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης από ότι η πρώϊμη ανταπόκριση στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών, ανεξαρτήτως εθνικότητας και άλλων παραμέτρων κατά την εισαγωγή.

Βιβλιογραφία

1. Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998;339:1485-92.
2. Lai MY, Kao JH, Yang PM et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterology 1996;111: 1307-12.
3. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements. 2002 Jun 10-12;19(3):1-46.
4. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan T et al. Peginterferon a-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. Ann Intern Med 2004;140:346-55
5. Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alpha- 2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. Lancet 2001;358;958-65
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-82
7. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000;343:1673-80
8. Kamal SM, Nasser IA Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. Hepatology 2008;47:1371-83
9. Katsoulidou A, Sypsa V, Tassopoulos NC et al. Molecular epidemiology of HCV in Greece: temporal trends in HCV genotypespecific incidence and molecular characterization of genotype 4 isolates. J Viral Hepat 2006;13:19-27
10. Savvas S, Koskinas J, Sinani C et al. Changes in epidemiological patterns of HCV infection and their impact on liver disease over the last 20 years in Greece. J Viral Hepat 2005; 12(5):551-7
11. Diago M, Hassanein T, Rodes J et al. Optimized virologic response in HCV genotype 4 with PEG-IFNa2a and ribavirin. Ann Intern Med 2004; 140:72-3
12. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al: Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22: 696-99.
13. Frank C, Mohamed M, Strickland G et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C in Egypt. Lancet 2000;355:887-891
14. Kamal S, Madwar M, Bianchi L et al. Clinical, virological and histopathological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C coinfected with S. Mansoni. Liver 2000;20:281-289
15. Habib M, Mohamed M, Abdel-Aziz F. Hepatitis C virus infection in a community in the Nile Delta: risk factors for seropositivity. Hepatology 2001;33:248-253
16. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD et al. Pegylated interferon-a2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: the role of rapid and early virological response. Hepatology 2007;46:1732-1740
17. Hasan F, Asker H, Al-Khaldi J et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. Am J Gastroenterol 2004;99:1733-1737
18. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut 2005;54:858-866
19. Roulot D, Bourcier V, Grando V et al. Observational VHC4 Study Group. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection. J Viral Hepat 2007;14:460-467
20. El-Zayadi AR, Attia M, Barakat EMF et al. Response of HCV genotype 4 naïve patients to 24 weeks of PEG-IFNa2b/ribavirin or induction dose IFNa2b/ribavirin/ amantadine: a non-randomized controlled study. Am J Gastroenterol 2005;100:2447-2452

Μονήρης Πνευμονικός ΄Οζος : πότε είναι καρκίνος; Παρουσίαση περιστατικού – Ανασκόπηση της Διεθνούς Βιβλιογραφίας

Ελευθερία Χαΐνη

Πνευμονολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας

Περίληψη: Ο Μονήρης Πνευμονικός Οζος (solitary pulmonary nodule - SPN) είναι συχνό εύρημα, που μπορεί να αντιπροσωπεύει πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα ή άλλες κακοήθεις ή καλοήθεις βλάβες. Η καθυστέρηση στη χειρουργική αφαίρεση ενός κακοήθους όζου αποβαίνει μοιραία για τον ασθενή, ενώ η χειρουργική αφαίρεση καλοήθους όζου απλώς εκθέτει τον ασθενή σε κινδύνους.

Σκοπός-Μέθοδος: Γι αυτό σκοπός του άρθρου είναι η διερεύνηση, βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, των κριτηρίων, βάσει των οποίων ένας όζος θα μπορούσε να χαρακτηρισθεί ότι οφείλεται σε καλοήθεια ή κακοήθεια.

Αποτελέσματα: Οι διάφορες μελέτες δείχνουν μεγάλη διαφορά στη συχνότητα παρουσίας όζου (8 - 51%) και στη συχνότητα κακοήθειας σε ασθενείς με όζους (1.1 - 12%). Η συχνότητα της κακοήθειας ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος του όζου (0 - 1% για όζους < 5 mm, 6 - 28% για όζους 5 - 10 mm, και 64 - 82% για όζους > 20 mm). Ο κίνδυνος κακοήθειας για όζους με λεία παρυφή είναι περίπου 20 - 30%. Σε όζους με ακανόνιστα, λοβωτά, ή ακτινωτά άκρα, η συχνότητα κακοήθειας είναι υψηλότερη (33 - 100%). ΄Οζοι τύπου σκιάσεων αμιγώς θολής υάλου είναι πιθανότερο να είναι κακοήθεις (59 - 73%) συγκριτικά με συμπαγείς όζους (7 - 9%). Η ευαισθησία της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography - PET) για τον προσδιορισμό ενός κακοήθους SPN είναι σημαντικά υψηλή (80 - 100%), ενώ η ειδικότητα είναι χαμηλότερη (40 - 100%). Η Δυναμική Υπολογιστική Τομογραφία (Dynamic CT) με επίταση του όζου, μετά από χορήγηση σκιαγραφικού, δίνει την πλέον υποσχόμενη ευαισθησία (ευαισθησία 98 - 100%, ειδικότητα 54 - 93%) μεταξύ των διαφόρων απεικονιστικών εξετάσεων. Η υπό CT κατευθυνόμενη δια βελόνης βιοψία έχει εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα, όταν η βιοψία

δώσει αποτέλεσμα για καλοήθεια ή κακοήθεια. Εντούτοις, στο 20% των περιπτώσεων τα αποτελέσματα είναι μη διαγνωστικά.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα του SPN και η συχνότητα κακοήθειας σε ασθενείς με SPN ποικίλλουν ευρέως. Η ερμηνεία αυτών των διαφορών πρέπει να λαμβάνει υπ΄ όψιν όχι μόνο τα χαρακτηριστικά του όζου, αλλά και τον πληθυσμό που εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο. Σύγχρονες απεικονιστικές εξετάσεις και η υπό CT κατευθυνόμενη δια βελόνης βιοψία έχουν υψηλή ευαισθησία στο προσδιορισμό ενός κακοήθους SPN, αλλά η ειδικότητα των απεικονιστικών τεχνικών ποικίλλει και συχνά είναι χαμηλή.

Παρουσίαση Περιστατικού

Ανδρας,, 56 ΕΤΩΝ
Καπνιστής 40 τσιγάρων /24ωρο (>50 pack years)
Στεφανιαία Νόσος – Οξύ Εμφραγμα Μυοκαρδίου (1999) Σακχαρώδης Διαβήτης
7-01-2010
Προσήλθε στο Νοσοκομείο για άτυπο κοιλιακό άλγος
Α/α Θώρακα (Εικ. 1) και CT Θώρακα (Εικ. 2,3): Μονήρης όζος ΑΡ κάτω λοβού, με ακτινωτή παρυφή, διαμέτρου 2 εκ., χωρίς ατελεκτασία, υπεζωκοτική συλλογή, λεμφαδενικές διογκώσεις.

Βιοψία Οζου: Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα

CT Εγκεφάλου – ΄Ανω/Κάτω Κοιλίας : αρνητικές δευτεροπαθών εντοπίσεων
Διάγνωση: Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα – Στάδιο Ι
Φεβρουάριος 2010: Χειρουργική αφαίρεση όζου (Αριστερή Κάτω Λοβεκτομή)
4-10-2010: Σταδιοποίηση
Ασθενής ασυμπτωματικός, χωρίς υποτροπή νόσου.
CT Εγκεφάλου – ΄Ανω/Κάτω Κοιλίας : αρνητικές δευτεροπαθών εντοπίσεων
CT θώρακα (Εικ. 4,5,6): Μετεγχειρητικές αλλοιώσεις αριστερής κάτω λοβεκτομής

Ορισμός

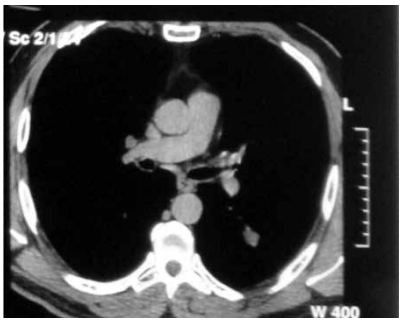
Μονήρης Πνευμονικός Οζος (Solitary Pulmonary Nodule, SPN) ορίζεται η μονήρης, καλώς αφοριζόμενη, σφαιρική ακτινογραφική σκίαση διαμέτρου ≤ 3 cm και η οποία περιβάλλεται πλήρως από πνευμονικό ιστό. Δεν πρέπει να συνυπάρχει ατελεκτασία, πυλαία διόγκωση ή υπεζωκοτική συλλογή. [1]

Ο όρος νομισματοειδής βλάβη (coin lesion) δεν χρησιμοποιείται πλέον, επειδή οι όζοι είναι σφαιρικοί και όχι νομισματοειδούς σχήματος. Εστιακές πνευμονικές βλάβες διαμέτρου >3 cm ονομάζονται πνευμονικές μάζες (lung masses) και προφανώς αντιπροσωπεύουν βρογχογενές καρκίνωμα μέχρις αποδείξεως του αντιθέτου.

΄Οζοι διαμέτρου < 8 - 10 mm ορίζονται ως οζίδια για να διαχωρίζονται από τον κλασσικό SPN, επειδή η πιθανότητα να οφείλονται σε κακοήθεια είναι πολύ χαμηλή.

Εικόνα 1.

Εικόνα 2.



Εικόνα 3.

Εικόνα 4.

Εικόνα 5.

Εικόνα 6.

Εισαγωγή

Λόγω της ευρείας χρήσης της CT στη διερεύνηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων ο SPN αποτελεί συχνό εύρημα. Η αιτία του SPN κυμαίνεται από καρκίνο πνεύμονα και μεταστάσεις από εξωθωρακικές πρωτοπαθείς κακοήθειες έως λοιμώξεις, ουλές και άλλες καλοήθεις βλάβες. Καθώς οι απεικονιστικές τεχνικές βελτιώνονται και περισσότεροι όζοι ανιχνεύονται, η βέλτιστη αντιμετώπιση του SPN αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον πνευμονολόγο. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος περιλαμβάνουν ακτινογραφική παρακολούθηση, λήψη δείγματος ιστού, ή χειρουργική αφαίρεση. Αν και η χειρουργική αφαίρεση για αρχικό στάδιο καρκίνου πνεύμονα προσφέρει δυνητικά ριζική θεραπεία και τη μέγιστη επιβίωση, δεν είναι ελεύθερη επιπλοκών και πιθανόν δεν είναι αναγκαία σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών με καλοήθη SPN. Η κλινική απόφαση, που βασίζεται σε στοιχεία (Evidence-based clinical decision making), πρέπει να ενσωματώνει στοιχεία για την συχνότητα του SPN και της κακοήθειας σε ένα αντιπροσωπευτικό πληθυσμό ασθενών, τα ακτινογραφικά χαρακτηριστικά του όζου, και τους δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες του ασθενούς. Στο άρθρο αυτό δίνονται απαντήσεις βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας στα ακόλουθα ερωτήματα: 1 ποιά είναι η συχνότητα του SPN; 2 ποιά η συχνότητα κακοήθειας σε όζους με διαφορετικά χαρακτηριστικά (μέγεθος, μορφολογία, και τύπο σκίασης); 3 ποιά η συσχέτιση μεταξύ ρυθμού ανάπτυξης, ιστολογίας και άλλων χαρακτηριστικών του όζου; και 4 ποια τα χαρακτηριστικά και ποιά η συχνότητα των επιπλοκών της εφαρμογής των διαφόρων εξετάσεων για τη διαγνωστική διερεύνηση του SPN;

Ποιά είναι η Συχνότητα των SPNs;

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό δίνεται από μελέτες ελέγχου πληθυσμού (screening) για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου πνεύμονα [2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14] (Πίνακας 1).

Συχνότητα Οζων	8 - 51%
Συχνότητα Κακοήθων Οζων	1.1 - 12%

Πίνακας 1.
Συχνότητα SPN – Συχνότητα Κακοήθων SPN

Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν πληθυσμούς, που πιστεύεται ότι ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο πνεύμονα, συνήθως ως αποτέλεσμα του καπνίσματος. Μεταξύ των μελετών υπήρξε ευρεία διαφορά τόσο στη συχνότητα των όζων (8 - 51%) όσο και στη συχνότητα κακοήθων όζων (1.1 - 12%). Οι διαφορές μεταξύ των μελετών οφείλονται στην απουσία προτυποποίησης στη μέθοδο (π.χ. χρήση διαφορετικών ακτινογραφικών τεχνικών, διαφορετικής ποιότητας αξονικές, διαφορετικοί ακτινοδιαγνώστες), στο πληθυσμό που περιέλαβαν (πρώην καπνιστές, ενεργοί καπνιστές, βαρείς καπνιστές) και στο τρόπο καταγραφής των αποτελεσμάτων.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι οι όζοι που ανιχνεύθηκαν στις επιδημιολογικές (screening) μελέτες διαφέρουν σημαντικά από τους όζους που ανιχνεύονται στη συνήθη κλινική πρακτική. Στις στοχευμένες μελέτες οι όζοι τείνουν να είναι μικρότεροι, η επίπτωση των κακοήθων όζων πολύ μικρότερη και ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου του καρκινωματώδους όζου (tumor volume doubling times - VDTs) γενικά μεγαλύτερος.

Ποιά η συχνότητα Κακοήθειας σε ΄Οζους με Διαφορετικά Χαρακτηριστικά;

Τρία είναι τα χαρακτηριστικά του μονήρους όζου που αξιολογούνται: το μέγεθος, η μορφολογία, και ο τύπος της σκίασης.

Μέγεθος ΄Οζου

Μελέτες [3,7,13,15,16,17,18] έχουν διαπιστώσει αναλογική αύξηση του κινδύνου κακοήθειας με το μέγεθος του όζου (Πίνακας 2).

Διάμετρος Οζου	Πιθανότητα Κακοήθειας
< 5 mm	0 - 1%
5 - 10 mm	6 - 28%
> 2 cm	64 - 82%

Πίνακας 2.
Συχνότητα κακοήθειας ανάλογα με το μέγεθος του SPN

Η επίπτωση της κακοήθειας σε όζους < 5 mm είναι εξαιρετικά χαμηλή (0 - 1%), σε όζους διαμέτρου 5 - 10 mm είναι μεγαλύτερη (6 - 28%) και πολύ υψηλή σε όζους διαμέτρου > 2 cm (64 - 82%).

Η διαπίστωση της εξαιρετικά χαμηλής πιθανότητας κακοήθειας σε όζους μεγέθους < 5 mm οδήγησε στην οδηγία της Fleischner Society [19] ότι δεν απαιτείται παρακολούθηση ασθενών με όζους μέχρι 4 mm, υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν έχουν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονα.

Μορφολογία ΄Οζου

Ο κίνδυνος κακοήθειας σε όζους με λεία όρια είναι 20 - 30%, ενώ σε όζους με ακανόνιστα, λοβωτά ή ακτινωτά όρια ο κίνδυνος κακοήθειας είναι πολύ υψηλότερος 33 έως 100% (Πίνακας 3) [7, 17,18,19,20,21]. Ακανόνιστα, λοβωτά.

Μορφή Ορίων SPN	Πιθανότητα Κακοήθειας
Λεία Ορια	20 - 30%
Ακανόνιστα, λοβωτά ή Αχτινωτά Ορια	33 - 100%

Πίνακας 3.
Πιθανότητα κακοήθειας ανάλογα με τη μορφή των ορίων του SPN

Τύπος Σκίασης

Ο τύπος του όζου ταξινομείται ως συμπαγής, εν μέρει συμπαγής ή τύπου θολής υάλου. Η επίπτωση κακοήθειας σε συμπαγείς όζους είναι η μικρότερη (7 - 9%), ενώ είναι πολύ υψηλότερη (59 - 73%) σε όζους τύπου θολής υάλου [5,7] και σε όζους εν μέρει συμπαγείς (63%) (Πίνακας 4) [14].

Τύπος SPN	Πιθανότητα κακοήθειας
Συμπαγής	7 - 9%
Εν μέρει Συμπαγής	63%
Τύπου θολής υάλου	59 - 73%

Πίνακας 4.
Πιθανότητα κακοήθειας ανάλογα με τον τύπο του SPN

Ποιός είναι ο Ιστολογικός Τύπος και η φυσική ιστορία (Ρυθμός αύξησης μεγέθους) Μικρών πνευμονικών όζων με διαφορετικά χαρακτηριστικά;

Το Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα (Bronchioloalveolar carcinoma BAC) ήταν ο συχνότερος ιστολογικός τύπος (70 - 100%) σε όζους με τύπο αμιγώς ή κατ΄ εξοχήν θολής υάλου. [7, 22, 23, 24,25,26,27,28,29]

Η αύξηση του μεγέθους του όζου συσχετίζεται σταθερά με την πιθανότητα κακοήθειας. Ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου του κακοήθους όζου διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του όζου: 813 ± 375 ημέρες για σκιάσεις αμιγώς τύπου θολής υάλου, 457 ± 260 ημέρες για μεικτού τύπου ή εν μέρει θολής υάλου σκιάσεις και 149 ± 125 ημέρες για συμπαγείς σκιάσεις (Πίνακας 5) [22].

Τύπος SPN	Πιθανότητα κακοήθειας
Συμπαγής	149 ± 125 ημέρες
Εν μέρει συμπαγής	457 ± 260 ημέρες
Τύπου θολής υάλου	813 ± 375 ημέρες

Πίνακας 5.
Χρόνος διπλασιασμού όγκου ανάλογα με τον τύπο του SPN

Εξαιρετικά σημαντική είναι η διαπίστωση ότι όζος τύπου θολής υάλου, που φαίνεται σταθερός σε μέγεθος για 2 χρόνια, μπορεί να οφείλεται σε καρκίνο. [22] Η διαπίστωση αυτή ανέτρεψε την επικρατούσα άποψη ότι όζος ακτινογραφικά σταθερός για δύο χρόνια οφείλεται σε καλοήθεια.

Ποιά είναι τα χαρακτηριστικά εφαρμογής των εξετάσεων για τη διαγνωστική διερεύνηση του SPN και ποια η συχνότητα των επιπλοκών;

Η χειρουργική αφαίρεση ενός όζου ύποπτου για κακοήθεια παραμένει το “gold standard,” αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο και υψηλό κόστος. Γι αυτό απαιτείται εναλλακτική διαγνωστική διερεύνηση, η οποία να είναι ελάχιστα επεμβατική και ακριβής (Πίνακας 6).

Τεχνική	Ευαισθησία	Ειδικότητα
PET scan	80 - 100%	40 - 100%
Δυναμική (dynamic) CT με σκιαγραφική επίταση όζου	98 - 100%;	54 - 93%;
CT Κατευθυνόμενη βιοψία διά βελόνης	82 - 100%	100%

Πίνακας 6.
Χαρακτηριστικά διαγνωστικών τεχνικών

Επί του παρόντος, η πλέον μελετημένη διαγνωστική εξέταση είναι το PET scan. Η ευαισθησία του PET για τον προσδιορισμό κακοήθειας είναι υψηλή (80 - 100%).[30,31,32,33] Αντίθετα, η ειδικότητα του PET είναι χαμηλότερη (40 - 100%).

Η δυναμική (dynamic) CT με σκιαγραφική επίταση του όζου, σε σύγκριση με την Υψηλής Ευκρίνειας CT (HRCT), έχει σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στον προσδιορισμό κακοήθων όζων (ευαισθησία 98 - 100%, ειδικότητα 54 - 93%). [34,35,36]

Η υπό CT κατευθυνόμενη βιοψία διά βελόνης [37,38,39,40] έχει εξαιρετική ευαισθησία (82 - 100%) και ειδικότητα (100%), όταν η βιοψία δίνει αποτελέσματα για ειδική καλοήθη νόσο ή κακοήθεια. Το μειονέκτημα είναι η δυσχέρεια στη καλή λήψη υλικού με συνέπεια στο 20% η βιοψία να μην είναι διαγνωστική και να απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με άλλες τεχνικές σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κακοήθεια. Επιπλέον, η τεχνική αυτή σχετίζεται με κίνδυνο για πνευμοθώρακα στο 15 έως 43% των περιπτώσεων (μέση τιμή 26.5%). Το 4 - 18% (μέση τιμή 5%) των ασθενών με πνευμοθώρακα χρειάζονται τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα. [37,38,39,40]

Συνδυασμένη στρατηγική λήψης ιστού (διαδερμικά και βρογχοσκοπικά) σε όζους μέχρι 4 cm σε διάμετρο έδειξε ευαισθησία και ειδικότητα 100%. [41]

Συμπεράσματα

Στο άρθρο αυτό αναλύθηκαν στοιχεία βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επίπτωση του SPN, τη συχνότητα κακοήθειας σε ασθενείς με SPN, τα χαρακτηριστικά του SPN, που σχετίζονται με κακοήθεια, και την ακρίβεια των διαφόρων διαγνωστικών τεχνικών διερεύνησης του SPN. Εντούτοις, παραμένουν σοβαρά ερωτήματα και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την απάντησή τους.

Conclusion

The Single Pulmonary Nodule (SPN) is a diagnostic and therapeutic challenge for chest physician. This review article tried to report the characteristics of the SPN, which can help the pulmonary physician in evidence based making decision. Although some criteria can distinguish malignant from benign SPN many questions need answers.

Βιβλιογραφία

1. Patz, EF, Jr, Lowe, VJ, Hoffman, JM, et al Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology 1993;188,487-490
2. Veronesi, G, Bellomi, M, Spaggiari, L, et al Low dose spiral computed tomography for early diagnosis of lung cancer: results of baseline screening in 5,000 high-risk volunteers; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol 2006;24(suppl),7029
3. Henschke, CI, Yankelevitz, DF, Naidich, DP, et al CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. Radiology 2004;231,164-168
4. Gohagan, J, Marcus, P, Fagerstrom, R, et al Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. Chest 2004;126,114-121
5. Li, F, Sone, S, Abe, H, et al Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. Radiology 2004;233,793-798
6. Li, F, Sone, S, Abe, H, et al Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. Radiology 2002;225,673-683
7. Takashima, S, Sone, S, Li, F, et al Small solitary pulmonary nodules (≤1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: reliable high-resolution CT features of benign lesions. AJR Am J Roentgenol 2003;180,955-964
8. Sone, S, Li, F, Yang, ZG, et al Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. Br J Cancer 2001;84,25-32
9. Swensen, SJ, Jett, JR, Hartman, TE, et al Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. Radiology 2003;226,756-761
10. Swensen, SJ, Jett, JR, Sloan, JA, et al Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 2002;165,508-513
11. Nawa, T, Nakagawa, T, Kusano, S, et al Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. Chest 2002;122,15-20
12. Henschke, CI, Yankelevitz, DF, Libby, DM, et al Early Lung Cancer Action Project: annual screening using single-slice helical CT. Ann NY Acad Sci 2001;952,124-134
13. Henschke, CI, McCauley, DI, Yankelevitz, DF, et al Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999;354,99-105
14. Diederich, S, Wormanns, D, Lenzen, H, et al Screening for asymptomatic early bronchogenic carcinoma with low dose CT of the chest. Cancer 2000;89(suppl),2483-2484
15. Henschke, CI, Yankelevitz, DF, Mirtcheva, R, et al CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. AJR Am J Roentgenol 2002;178,1053-1057
16. Suzuki, K, Nagai, K, Yoshida, J, et al Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking. Chest 1999;115,563-568
17. Zerhouni, EA, Stitik, FP, Siegelman, SS, et al CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. Radiology 1986;160,319-327
18. Siegelman, SS, Khouri, NF, Leo, FP, et al Solitary pulmonary nodules: CT assessment. Radiology 1986;160,307-312
19. MacMahon, H, Austin, JH, Gamsu, G, et al Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005;237,395-400
20. Swensen, SJ, Silverstein, MD, Ilstrup, DM, et al The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. Arch Intern Med 1997;157,849-855
21. Swensen, SJ, Brown, LR, Colby, TV, et al Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. Radiology 1995;194,393-398
22. Hasegawa, M, Sone, S, Takashima, S, et al Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. Br J Radiol 2000;73,1252-1259
23. Kishi, K, Homma, S, Kurosaki, A, et al Small lung tumors with the size of 1cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. Lung Cancer 2004;44,43-51
24. Nakamura, H, Saji, H, Ogata, A, et al Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. Lung Cancer 2004;44,61-68
25. Nakata, M, Sawada, S, Saeki, H, et al Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. Ann Thorac Surg 2003;75,1601-1605
26. Suzuki, K, Asamura, H, Kusumoto, M, et al "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of

ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. Ann Thorac Surg 2002;74,1635-1639

27. Watanabe, S, Watanabe, T, Arai, K, et al Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. Ann Thorac Surg 2002;73,1071-1075
28. Wang, JC, Sone, S, Feng, L, et al Rapidly growing small peripheral lung cancers detected by screening CT: correlation between radiological appearance and pathological features. Br J Radiol 2000;73,930-937
29. Aoki, T, Nakata, H, Watanabe, H, et al Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. AJR Am J Roentgenol 2000;174,763-768
30. Hung, GU, Shiau, YC, Tsai, SC, et al Differentiation of radiographically indeterminate solitary pulmonary nodules with. Jpn J Clin Oncol 2001;31,51-54
31. Croft, DR, Trapp, J, Kernstine, K, et al FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. Lung Cancer 2002;36,297-301
32. Matthies, A, Hickeson, M, Cuchiara, A, et al Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. J Nucl Med 2002;43,871-875
33. Herder, GJ, Golding, RP, Hoekstra, OS, et al The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31,1231-1236
34. Potente, G, Iacari, V, Caimi, M The challenge of solitary pulmonary nodules: HRCT evaluation. Comput Med Imaging Graph 1997;21,39-46
35. Swensen, SJ, Viggiano, RW, Midthun, DE, et al Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000;214,73-80
36. Yi, CA, Lee, KS, Kim, EA, et al Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. Radiology 2004;233,191-199
37. Hayashi, N, Sakai, T, Kitagawa, M, et al CT-guided biopsy of pulmonary nodules less than 3 cm: usefulness of the spring-operated core biopsy needle and frozen-section pathologic diagnosis. AJR Am J Roentgenol 1998;170,329-331
38. Laurent, F, Latrabe, V, Vergier, B, et al CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. Clin Radiol 2000;55,281-287
39. Wallace, MJ, Krishnamurthy, S, Broemeling, LD, et al CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (≤1-cm) pulmonary lesions. Radiology 2002;225,823-828
40. Yamagami, T, Iida, S, Kato, T, et al Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. Chest 2003;124,147-154
41. Welker, JA, Alattar, M, Gautam, S Repeat needle biopsies combined with clinical observation are safe and accurate in the management of a solitary pulmonary nodule. Cancer 2005;103,599-607