Ιατρικά Χρονικά

Βορειοδυτικής Ελλάδας

Περιοδικό της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

Σεπτέμβριος 2014 - Τόμος 10 - Τεύχος 1

IATRIKA CHRONIKA NORTH-WESTERN GREECE

Journal of the Medical and Surgical Society of Corfu

September 2014 - Volume 10 - Number 1

ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Έκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

Διοικητικό Συμβούλιο
Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας
Περίοδος 2014-2017

Πρόεδρος: Μ. Μάνδυλα-Κουσουνή
Αντιπρόεδρος: Β. Πανδής
Γραμματέας: Γ. Ζαβιτσιάνος
Ταμίας: Κ. Οβάλες
Έφορος: Σ. Κοντοστάνου

Επιτροπή σύνταξης

Πρόεδρος:
Μίλτος Βασιλείου, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας.

Μέλη:
Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή
Βασίλειος Πανδής
Γιάννης Ζαβιτσιάνος
Κωνσταντίνος Οβάλες
Σοφία Κοντοστάνου
Ευστάθιος Κουλουρίδης
Καλλίνικος Χριστοδούλου
Χριστίνα Κουρή-Μπάμπαλη
Διονύσιος Κάντας
Νίκος Δελλαπόρτας
Κάρμελος Τσίλιας
Ελένη Κούστα
Γιάννης Αλαμάνος
Παρασκευή Χρίστου
Μιχάλης Τζιλιάνος
Αγαθή Σπιτιέρη
Βασιλική Φατούρου-Πούλου
Γεώργιος Πανουσάκης
Χρίστος Παυλίδης
Σταμάτης Βαρθολομαίος

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

Έκδότης:
Μαρία Μάνδυλα - Κουσουνή

Επιμέλεια κειμένων:
Αλέξανδρος Κουσουνής

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ: ΦΕΚ1926/Β/18.09.2007

ISSN:1108-4910

Εκτύπωση: "ΤΥΠΟΕΚΔΟΤΙΚΗ ΚΕΡΚΥΡΑΣ "
Αλυκές Ποταμού – Κέρκυρα
Τηλ.26610 37755
www.typoekdotikikerkyras.gr

Σημείωμα Σύνταξης

Καθυστερήσαμε και αναλαμβάνουμε την ευθύνη έστω και αν δεν μας ανήκει ολοκληρωτικά. Υποσχόμαστε μεγαλύτερη χρονική συνέπεια στο μέλλον… Θα μας κρίνετε. Περιμένουμε την κριτική σας μαζί με την βοήθειά σας, που πρωταρχικά πρέπει να είναι συμμετοχή στην συγγραφή άρθρων.

Και μετά την αυτοκριτική ή έκφραση της ικανοποίησης. Κρατάτε στα χέρια σας ένα τεύχος, που έχει παραχθεί κυρίαρχα από «Κερκυραϊκές» δυνάμεις. Εντονη, όπως θα διαπιστώσετε η συμμετοχή συναδέλφων του Νοσοκομείου. Την ευχόμαστε από παλιά, την απολαμβάνουμε τώρα και την περιμένουμε ακόμη πυκνότερη στο μέλλον. Απολαμβάνουμε και την ποικιλία της θεματολογίας αλλά και την άρτια επεξεργασία των άρθρων. Ελπίζουμε, ότι θα την απολαύσετε και εσείς. Η συμμετοχή των Νοσοκομειακών συναδέλφων έχει ιδιαίτερο βάρος κάτω από τις σημερινές συνθήκες, που το καθημερινό τους έργο διεξάγεται υπό όρους άθλου…

Ελπίζουμε, πως τον Δεκέμβρη (μπορεί και λίγο αργότερα) θα κρατάτε το επόμενο τεύχος του 2014 στα χέρια σας. Θα προσπαθήσουμε… Βοηθείστε… Περιμένουμε άρθρα σας καθημερινά μέχρι τα μέσα Νοεμβρίου.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Για την συντακτική Επιτροπή
Μίλτος Π. Βασιλείου

ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Έκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

9 **Καθυστέρηση της αύξησης που σχετίζεται με τον άξονα GH/IGF1**
Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου, Αλεξάνδρα Χρυσουλίδου, Ελένη Κούστα

16 **Αμφοτερόπλευρος τραυματικός πνευμοθώρακας μετά από ρήξη τραχείας σε παιδιατρικό ασθενή – Παρουσίαση περιστατικού**
Στέφανος Νικολούζος, Σταμάτιος Γάλλιας, Αναστασία Κοσκινά, Επαμεινώνδας Φαρμάκης, Γεώργιος Παπαδημητρίου, Σπυρίδων Χαλικιόπουλος, Ακύλας Γραμμενιάτης, Χρύσα Μαραγκού, Άννα Ψυρροπούλου, Ιμμακολάτα Ντε Μάτζιο, Νικόλαος Γατσούλης

21 **Ο ρόλος του θωρακοχειρούργου στον καρκίνο του πνεύμονα**
Στέφανος Νικολούζος, Γεωργία Ζαχαρία, Άννα Μουζακίτη, Μαρία Κουρή, Κωνσταντίνος Καγκουρίδης, Ευάγγελος Ντουβέλης, Νικόλαος Καποδίστριας, Ηλίας Παπανικολάου

30 **Συχνότητα μεταλλάξεων του KRAS σε πληθυσμό ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο, κατοίκων του Νομού Κερκύρας**
Νίκος Καποδίστριας, Άννα Μουζακίτη

37 **Χορήγηση Ινσουλίνης και Ηπαρίνης για τη θεραπεία της Υπερτριγλυκεδαιμικής Παγκρεατίτιδας Ενδιαφέρουσα περίπτωση**
Τσιγαρίδας Νικόλαος, Κυραμά Σοφία, Πέλεχας Ελευθέριος, Παπαδημητρίου Ηλίας, Μανάτου Χαρίκλεια, Τσαπόγας Παναγιώτης

43 **Το πλύσιμο των Χεριών στην Πρόληψη των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων**
Αρετή Τσαλογλίδου, Κωνσταντίνος Κουκουρίκος, Χρήστος Ηλιάδης

49 **Πνεύμονας Μετσόβου**
Λευτέρης Μαρκάτης

56 **Ιατρικές και κοινωνικές αντιλήψεις περί φυματιώσεως την εποχή του Μεσοπολέμου**
Κων/νος Τσιάμης, Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή, Δημήτριος Ανωγιάτης-Pelé

61 **Δημογραφική και γεωγραφική αποτύπωση της Φυματίωσης στον ελλαδικό χώρο κατά το Μεσοπόλεμο**
Αδαμαντία Μαρσέλου, Δημήτριος Ανωγιάτης - Pelé

66 **Νοσηλευόμενοι Τρίτης Ηλικίας λόγω Λοίμωξης και Παράγοντες που σχετίζονται με τη Θνητότητα**
Ελευθέριος Πέλεχας, Νικόλαος Τσιγαρίδας, Ηλίας Παπαδημητρίου, Σοφία Κυραμά, Ευστράτιος Τρογκάνης, Αθανάσιος Καββαδίας, Παναγιώτα Καραγιάννη, Χαρίκλεια Μανάτου, Παναγιώτης Τσαπόγας

Καθυστέρηση της αύξησης που σχετίζεται με τον άξονα GH/IGF1

Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου[1]
Αλεξάνδρα Χρυσουλίδου[2]
Ελένη Κούστα[3]

[1] Παιδοενδοκρινολόγος , τ. Διευθύντρια Ενδοκρινολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Παίδων Π. & Α. Κυριακού, Αθήνα
[2] Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Α, Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Θεαγένειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη
[3] Ενδοκρινολόγος, Κέρκυρα

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Ελένη Κούστα
Σπ. Αρβανιτάκη 6,
Κέρκυρα 49100
Email: lkousta@gmail.com

Λέξεις κλειδιά :
καθυστέρηση ανάπτυξης, έλλειψη GH, ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα, αντίσταση στην GH, άξονας GH/IGF1.

Περίληψη: Η φυσιολογική αύξηση του ανθρώπου είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης διαδικασίας, η οποία προκύπτει από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων, σημαντικών για την εξέλιξη. Κύριος ρυθμιστής της διαδικασίας αυτής είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο ρυθμίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) και τη δράση των IGFs (ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων, insulin-like growth factors), καθώς και των πρωτεϊνών που δρουν στο τελικό όργανο. Ο ακέραιος άξονας GH-IGF1 αποτελεί προϋπόθεση για φυσιολογική ενδομήτρια και εξωμήτρια αύξηση. Η λειτουργία του άξονα GH-IGF1 μπορεί να διαταραχθεί σε οποιοδήποτε σημείο από βλάβη, που αφορά είτε παράγοντες σχετιζόμενους με την έκκριση της GH, είτε παράγοντες σχετιζόμενους με την φυσιολογική παραγωγή και δράση του IGF1. Το φάσμα των διαταραχών του άξονα είναι ευρύ και συνεχές, ενώ το κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών είναι η έλλειψη IGF1, η οποία κυμαίνεται ανάλογα με το βαθμό της διαταραχής. Στο παρακάτω κείμενο αναφέρονται συνοπτικά οι διαταραχές του άξονα GH-IGF1, οι οποίες προκαλούν καθυστέρηση της αύξησης και χαμηλό ανάστημα καθώς και οι βασικές αρχές που αφορούν τη διερεύνηση ασθενών με διαταραχές του άξονα GH-IGF1. Είναι πολύ σημαντικό να τεθεί η διάγνωση του ασθενούς σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία, ώστε να μπορεί να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία. Υπάρχει μεγάλη πρόοδος στην γενετική διερεύνηση των διαταραχών του άξονα GH-IGF1, η οποία επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενειών με βάση όχι μόνον τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, αλλά και την γενετική βλάβη που υποκρύπτεται.

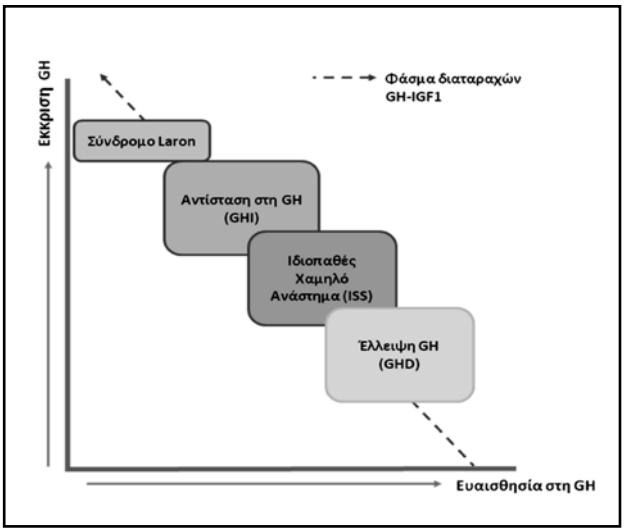
Ο άξονας GH-IGF1

Η φυσιολογική αύξηση του ανθρώπου είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης διαδικασίας, η οποία προκύπτει από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων σημαντικών για την εξέλιξη και επιβίωση του ανθρώπινου είδους[1]. Κύριος ρυθμιστής της διαδικασίας αυτής είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο ρυθμίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) και τη δράση των IGFs (ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων, insulin-like growth factors) και των πρωτεϊνών που δρουν στα τελικά όργανα. Ο ακέραιος άξονας GH-IGF1 αποτελεί προϋπόθεση για φυσιολογική ενδομήτρια και εξωμήτρια αύξηση.

Οι πολλαπλές δράσεις της GH στην αύξηση και το μεταβολισμό διαμεσολαβούνται από το σύστημα των IGFs και είναι είτε IGF –εξαρτώμενες, είτε IGF-ανεξάρτητες (άμεσες)[2]. Το σύστημα των IGF περιλαμβάνει τον IGF1, IGF2, τις συνδέουσες πρωτεΐνες (IGFBPs, insulin like binding proteins) και τον υποδοχέα των IGF (IGFR). Οι IGFs κυκλοφορούν στον ορό συνδεδεμένες με τις IGFBPs, οι οποίες βοηθούν στην επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής των IGFs, τη μεταφορά τους στα όργανα- στόχος και την αλληλεπίδρασή τους με τους υποδοχείς[3].

Η σύνδεση της GH με τον υποδοχέα της (GHR) ενεργοποιεί ένα σύνθετο ενδοκυττάριο σηματοδοτικό καταρράκτη, ο οποίος οδηγεί στην μεταγραφή πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου του IGF1. Ο IGF1 εκκρίνεται από το ήπαρ και κυκλοφορεί με τη μορφή τριμερούς ένωσης (ternary complex) 150 kDa μαζί με δύο πρωτεϊνες εξαρτώμενες από την GH, την IGFBP3 και την ALS (acid labile subunit). Ο IGF1 διαμεσολαβεί τις περισσότερες δράσεις της GH και προκαλεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (negative feed back) στο επίπεδο της υπόφυσης. Η ακεραιότητα του τριμερούς IGF1-IGFBP3-ALS στον ορό είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία του συστήματος των IGFs[4]. Εκτός από τον IGF1 ηπατικής προέλευσης, που κυκλοφορεί στον ορό, έχει ιδιαίτερη σημασία ο τοπικά παραγόμενος IGF1.

Η λειτουργία του συστήματος GH-IGF1 μπορεί να διαταραχθεί σε οποιοδήποτε σημείο του άξονα, από βλάβη που αφορά είτε παράγοντες σχετιζόμενους με την έκκριση της GH, είτε παράγοντες σχετιζόμενους με τη φυσιολογική παραγωγή και δράση του IGF1. Η προκληθείσα διαταραχή αντανακλά στο αμέσως κατώτερο επίπεδο, με αποτέλεσμα διαταραχή των γονιδίων και πρωτεϊνών και ορμονική δυσλειτουργία, που εκδηλώνεται με καθυστέρηση της αύξησης και πιθανόν δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Το φάσμα των διαταραχών του άξονα είναι ευρύ και συνεχές (σχήμα 1) και περιλαμβάνει στο ένα άκρο την σοβαρή έλλειψη GH (διαταραχή έκκρισης) και στο άλλο άκρο την σοβαρή αντίσταση στη δράση της GH (διαταραχή ευαισθησίας)[4,5]. Στα ενδιάμεσα σημεία βρίσκονται ασθενείς με ηπιότερη καθυστέρηση της αύξησης. Η παρουσίαση του φάσματος των διαταραχών κατ' αυτόν τον τρόπο είναι σχετικά αυθαίρετη και πιθανόν να τροποποιηθεί μελλοντικά με την πρόοδο στη γενετική διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών, βοηθά όμως στην κατανόηση αυτών των καταστάσεων. Οι ασθενείς με έλλειψη GH (growth hormone deficiency, GHD) έχουν παρόμοια κλινική εικόνα ασχέτως αιτιολογίας. Το κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών είναι η έλλειψη IGF1, η οποία κυμαίνεται ανάλογα με τον βαθμό της διαταραχής.



Σχήμα 1.
Το φάσμα των διαταραχών του άξονα GH-IGF1 από την έλλειψη GH έως την αντίσταση στη GH (τροποποιημένο από Cohen 2006).

Στο παρακάτω κείμενο θα αναφερθούν οι συνοπτικά διαταραχές του άξονα GH-IGF1, οι οποίες προκαλούν καθυστέρηση της αύξησης και χαμηλό ανάστημα. Περιγράφεται ο ορισμός, η διάγνωση και η αντιμετώπιση των σημαντικότερων διαταραχών.

Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν νοσήματα που οφείλονται: 1. Σε έλλειψη GH, 2. Το ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα (ISS) 3. Αντίσταση στην GH (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής έλλειψη IGF1 -πίνακας 1) και 4. Έλλειψη GH που οφείλεται σε διαταραχές στην ανάπτυξη της υπόφυσης η/και του υποθαλάμου και σε νοσήματα που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH.

Διευκρινίζεται ότι η ελάττωση των επιπέδων του IGF1, που οφείλεται σε ελαττωμένη έκκριση GH, μπορεί να ονομαστεί " δευτεροπαθής έλλειψη IGF1". Η ελάττωση της παραγωγής του IGF1, που δεν οφείλεται σε μειωμένη έκκριση GH, μπορεί να ονομαστεί "πρωτοπαθής έλλειψη IGF1". Η ονοματολογία αυτή είναι κατατοπιστική, παρότι στην πραγματικότητα δεν ισχύει πλήρης αντιστοιχία μεταξύ έλλειψης IGF1 και έλλειψης GH, όπως στα άλλα ενδοκρινικά συστήματα. Η ταύτιση ισχύει μόνο στο φαινότυπο της σοβαρής διαταραχής έλλειψης GH και σοβαρής έλλειψης IGF1[6].

Πρωτοπαθής έλλειψη IGF1
Α. Μεταλλάξεις του υποδοχέα της GH (GHR) (σ.Laron)
• Εξωκυττάριες μεταλλάξεις
• Διαμεμβρανικές μεταλλάξεις
• Ενδοκυττάριες μεταλλάξεις
Β. Διαταραχές της μεταγωγής του σήματος της GH (μεταλλάξεις μετά τον υποδοχέα (post-GH receptor)
• STAT 3
• STAT 5b
• Μεταλλάξεις των SH-P2, K-RAS, H-RAS
Γ. Διαταραχές του IGF, του υποδοχέα του (IGF1R) και των πρωτεϊνών-μεταφορέων
• Μεταλλάξεις και απαλείψεις του γονιδίου του IGF1
• Βιοανενεργός IGF1
• Μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα του IGF1 (IGF1R)
• Διαταραχές του ALS
Δευτεροπαθής έλλειψη IGF1
• Νοσήματα που προκαλούν έλλειψη GH και οφείλονται σε διαταραχές στην ανάπτυξη της υπόφυσης η/και του υποθαλάμου.
• Νοσήματα που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH

Πίνακας 1.
Αιτιολογική ταξινόμηση των διαταραχών της έλλειψης IGF1.

1. Έλλειψη GH: Χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη σύνδεση GH-GHR, με συνέπεια την ελλειπή μετάδοση του σήματος για μεταγραφή του γονιδίου του IGF1 και επομένως ανεπαρκή παραγωγή IGF1, IGFBP3 και ALS. Τα επίπεδα του IGF1 είναι χαμηλά και συσχετίζονται θετικά με την μέγιστη τιμή στις δοκιμασίες διέγερσης GH, ενώ σε ήπιες μορφές GHD και ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος (ISS) τα επίπεδα IGF1 αλληλοεπικαλύπτονται.

2. Το ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα (ISS) περιλαμβάνει ασθενείς με καθυστέρηση αύξησης και φυσιολογική GH, όπου το ύψος είναι < -2 SD, η ταχύτητα αύξησης είναι φυσιολογική ή χαμηλή, το βάρος γεννήσεως φυσιολογικό και δεν υπάρχουν ενδοκρινοπάθειες ή άλλα χρόνια νοσήματα. Η καθυστέρηση της αύξησης οφείλεται σε πληθώρα αιτίων, μερικά από τα οποία αφορούν διαταραχές του άξονα GH-IGF1[7]. Περίπου 25-50% των παιδιών με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα έχουν επίπεδα IGF1 < -2 σταθερές αποκλίσεις (SDS). Τα χαμηλά επίπεδα IGF1 σε συνδυασμό με τη φυσιολογική έκκριση GH υποδηλώνουν ότι πιθανόν να υπάρχει μερική αντίσταση στην GH, η οποία συμβάλλει στην καθυστέρηση της αύξησης. Οι χαμηλές τιμές IGF1 μπορεί να οφείλονται και σε άλλα αίτια, όπως ελλειπή θρέψη, συστηματικά νοσήματα ή απλή καθυστέρηση ύψους και εφηβείας. Εάν τα αίτια αυτά αποκλεισθούν, είναι πιθανόν οι ασθενείς, που έχουν χαρακτηρισθεί ως ασθενείς με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα, να παρουσιάζουν πρωτοπαθή έλλειψη IGF1.

3. Αντίσταση στην GH

Α. Πρωτοπαθής έλλειψη IGF1

Μεταλλάξεις του υποδοχέα της GH (GHR) -Laron syndrome

Περιλαμβάνει ασθενείς με φυσιολογική ή αυξημένη GH στον ορό και χαμηλά επίπεδα IGF1. Υπάρχει ποικιλομορφία στο φαινότυπο, που κυμαίνεται από ήπια διαταραχή της αύξησης χωρίς δυσμορφικά χαρακτηριστικά έως το κλασσικό σύνδρομο Laron. Οι συνηθέστερες διαταραχές αφορούν μεταλλάξεις στο εξωκυττάριο τμήμα του GHR και συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα GHBP, ενώ, εάν η βλάβη αφορά το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα, πιθανόν τα επίπεδα GHBP να είναι φυσιολογικά. Τα επίπεδα IGFBP3 και ALS, ως εξαρτώμενα από την GH, είναι επίσης χαμηλά. Η δοκιμασία IGF1 generation test μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης και ο γενετικός έλεγχος οδηγεί στην ανεύρεση της υπεύθυνης μετάλλαξης του υποδοχέα της GH.

Το κλασικό σύνδρομο Laron (σύνδρομο αντίστασης στην GH -GH insensitivity syndrome- GHIS) περιλαμβάνει παιδιά με φυσιολογικό μήκος γέννησης, τα οποία όμως εμφανίζουν σοβαρή καθυστέρηση της αύξησης μετά τη γέννηση και τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως υποπλασία του μέσου τριτημορίου του προσώπου, προέχον μέτωπο και μπλέ σκληρούς χιτώνες των ματιών, μικρό πηγούνι, αραιά μαλλιά και μικρά άκρα[8]. Στη νεογνική ηλικία παρατηρούνται συχνά υπογλυκαιμίες και εφίδρωση. Επίσης τα παιδιά εμφανίζουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία, καθυστερημένη και ελαττωματική οδοντοφυία και καθυστερημένη σκελετική ωρίμανση. Τα γεννητικά όργανα είναι μικρά και η ήβη καθυστερεί. Το μέσο τελικό ύψος κυμαίνεται μεταξύ 116-143 εκ. στους άνδρες και 108-136 εκ. στις γυναίκες, η δε πνευματική ανάπτυξη είναι φυσιολογική. Το σύνδρομο μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις μεταβίβασης με τον επικρατούντα χαρακτήρα.

Η θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο αντίστασης στην GH περιλαμβάνει θεραπεία με ανασυνδυασμένο IGF-1. Χορηγείται υποδορίως δύο φορές την ημέρα πριν ή εντός 20 λεπτών από το γεύμα σε δόση 60-120 μgr/kg. Η ταχύτυτα αύξησης του ύψους των παιδιών κατά τη θεραπεία με IGF-1 είναι γενικά πιο μεγάλη κατά τον πρώτο

χρόνο και μειώνεται κατά τα επόμενα χρόνια, αλλά παραμένει υψηλότερη από την ταχύτητα πριν την έναρξη της θεραπείας. Κύρια παρενέργεια της θεραπείας είναι η υπογλυκαιμία, σπανιότερες η υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και η ενδοκράνια υπέρταση. Οι παρενέργειες αυτές μειώνονται με την πάροδο του χρόνου ή την παροδική διακοπή και επανέναρξη της αγωγής.

Β. Διαταραχές της μεταγωγής του σήματος της GH (μεταλλάξεις μετά τον υποδοχέα (post-GH receptor)

Όταν η GH συνδέεται με τον υποδοχέα της, ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια του κυττάρου και τον διεγείρει, αρχίζει η λειτουργία του ενδοκυττάριου σηματοδοτικού καταρράκτη. Αρχικά ο υποδοχέας διμερίζεται και τα επόμενα στάδια περιλαμβάνουν αντιδράσεις φωσφορυλίωσης του JAK2 (Janus family tyrosine kinase 2) και εν συνεχεία ενεργοποίηση διαφόρων μονοπατιών, μεταξύ των οποίων και του STAT5b (signal transducer and activator of transcription). Υπάρχουν 4 STAT πρωτεΐνες (STAT 1,3,5a και 5b), οι οποίες ενεργοποιούνται από το σύστημα GH-GHR. Το σηματοδοτικό μονοπάτι του STAT5 έχει αποδειχθεί, τόσο σε πειραματικά μοντέλλα τρωκτικών, όσο και στον άνθρωπο, ότι είναι το σημαντικότερο για τη ρύθμιση της παραγωγής του IGF1. Η πρωτεΐνη STAT5 μετακινείται και εισέρχεται στον πυρήνα για να συνδεθεί με την περιοχή εκκίνησης των IGF1, IGFBP3 και ALS και να αρχίσει η μεταγραφή των γονιδίων.

Διαταραχές του STAT 5 έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με σοβαρή καθυστέρηση της αύξησης μετά την γέννηση, προέχον μέτωπο, ελαφρά υποπλασία του μέσου τριτημορίου του προσώπου και φυσιολογική περίμετρο κεφαλής[5, 9,10]. Οι τιμές IGF1, IGFBP3 και ALS είναι χαμηλές, με φυσιολογική GHBP, λόγω της φυσιολογικής λειτουργίας του GHR. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές της ανοσίας των Τ λεμφοκυττάρων. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν λοιμώξεις του αναπνευστικού, διάμεσο πνευμονία ή σπανιότερα έρπητα ζωστήρα, χρόνιο έκζεμα και αιμορραγική μορφή ανεμευλογιάς. Επομένως θα πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα διαταραχής του STAT5 σε παιδιά που παρουσιάζουν χρόνιες ή ανεξήγητες πνευμονοπάθειες σε συνδυασμό με σημαντική καθυστέρηση της αύξησης.

Διαταραχές του STAT 3 αναφέρθηκαν σε λίγες μόνο περιπτώσεις ασθενών με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα[11]. Άλλες διαταραχές, όπως μεταλλάξεις της φωσφατάσης της τυροσίνης Shp 2, ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο Noonan, το οποίο χαρακτηρίζεται από χαμηλό ανάστημα, δυσμορφικά χαρακτηριστικά, καρδιοπάθεια και αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας.

Γ. Διαταραχές του IGF1 και του υποδοχέα του IGFR

Οι διαταραχές της αύξησης μπορεί επίσης να οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που εδράζονται σε κατώτερα επίπεδα στον άξονα GH-IGF1: στο γονίδιο του IGF1 (5) και στο γονίδιο του IGF1R[12]. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου του IGF1 παρουσιάζουν χαμηλό βάρος γέννησης (ενδομήτρια καθυστέρηση), πνευματική καθυστέρηση, νευροαισθητηριακή κώφωση και ιδιόμορφο προσωπείο λόγω της έντονης μικροκεφαλίας[13]. Στους ασθενείς με μεταλλάξεις του IGFR, η GH είναι φυσιολογική ή αυξημένη λόγω αντίστασης, αλλά τα επίπεδα IGFBP3, ALS και GHBP είναι φυσιολογικά, λόγω της φυσιολογικής λειτουργίας του υποδοχέα της GH[14].

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου του ALS παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση των IGF1 και IGFBP3, συνήθως αυξημένη GH και φυσιολογική GHBP, η οποία οφείλεται σε φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα της GH. Παρά την σοβαρή έλλειψη του IGF1, οι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου του ALS παρουσιάζουν μικρότερη καθυστέρηση αύξησης σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν αντίστοιχα χαμηλές τιμές IGF1 οφειλόμενες σε άλλα γενετικά αίτια πρωτοπαθούς έλλειψης IGF[15].

Διερεύνηση ασθενών με διαταραχές του άξονα GH-IGF1

Η λεπτομερής κλινική εξέταση και η εκτίμηση των αυξολογικών παραμέτρων (ύψους, βάρους, ταχύτητας αύξησης) είναι σημαντικές για να αποφασισθεί αν το παιδί χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Εαν η ταχύτητα αύξησης δεν είναι φυσιολογική και ο IGF1 είναι χαμηλός, υπάρχει υποψία έλλειψης GH. Εφόσον αποκλεισθεί υποθυρεοειδισμός και άλλα αίτια καθυστέρησης ανάπτυξης, απαιτούνται 2 δοκιμασίες διεγέρσεως με επίπεδα GH<10ng/ml για την επιβεβαίωση της διάγνωσης GHD καθώς και MRI υποθαλάμου-υποφύσεως. Σε παιδιά μικρότερα των 3 ετών τα χαμηλά επίπεδα IGFBP3 συμβάλλουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Εάν η ταχύτητα αύξησης είναι χαμηλή, ο IGF1 επίσης χαμηλός, αλλά η GH φυσιολογική, πρόκειται για αντίσταση στην GH. Η περαιτέρω διερεύνηση απαιτεί τον προσδιορισμό IGFBP3, ALS και GHBP. Ο λόγος IGF1 προς IGFBP3 καθορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα του IGF1.

Οι διαταραχές λόγω μεταλλάξεων των STAT5b και ALS συνοδεύονται από σοβαρού βαθμού έλλειψη IGF1, IGFBP3 και ALS, ενώ η GHBP είναι φυσιολογική[16]. Ασθενείς με μεταλλάξεις του IGF1R έχουν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IGF1[17].

Η σπουδαιότερη λειτουργική δοκιμασία για τη διάγνωση της αντίστασης στην GH (GH insensitivity syndrome, GHIS) είναι το IGF generation test. Η δοκιμασία αυτή βασίζεται στην ικανότητα του οργανισμού να αυξάνει την παραγωγή IGF1 και των GH-εξαρτώμενων πεπτιδίων μετά από εξωγενή χορήγηση GH. Συνίσταται στην υποδόρια ένεση 33 μg/kg GH ημερησίως επί 4 ημέρες και τον προσδιορισμό των επιπέδων IGF1 και IGFBP3

πριν και μετά το τέλος της δοκιμασίας. Εχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 25 χρόνια, ως διαγνωστική δοκιμασία για την διερεύνηση παιδιών με χαμηλό ανάστημα, αλλά έχει και προγνωστική σημασία για την ανταπόκριση στη θεραπεία με GH. Το test είναι αξιόπιστο για τη διάγνωση της σοβαρής GHIS, αλλά δεν είναι πολύ ισχυρό στη διάγνωση πιο ήπιων μορφών αντίστασης στην GH6. Όμως, αφενός το test δεν έχει στανταριστεί επαρκώς όσον αφορά τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης της GH σε διεθνή πρωτόκολλα, και αφετέρου δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να καθορισθούν τα φυσιολογικά όρια (normative data) στην ανταπόκριση στην GH. Συνεπώς, είναι τουλάχιστον προς το παρόν, σε ορισμένες περιπτώσεις δύσκολη η ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

4. Έλλειψη GH που οφείλεται σε διαταραχές στην ανάπτυξη της υπόφυσης η/και του υποθαλάμου. Νοσήματα που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH

Η υπόφυση αναπτύσσεται από δύο διαφορετικές πηγές στο έμβρυο: ο πρόσθιος και ο διάμεσος λοβός προέρχονται από το στοματικό εξώδερμα, ενώ ο οπίσθιος λοβός και ο μίσχος από ένα κοιλιακό εκκόλπωμα στο έδαφος του διεγκεφάλου (προερχομένου από το νευρικό εξώδερμα), το οποίο προεκβάλλει προς τα κάτω[18]. Κατά την 3η εβδομάδα της εμβρυικής ανάπτυξης σχηματίζεται ένα εκκόλπωμα στην οροφή της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας, το οποίο θα δώσει γένεση στον θύλακα του Rathke. Το εκκόλπωμα αυτό χάνει σταδιακά τη σύνδεσή του με την στοματική κοιλότητα μέχρι το τέλος του 2ου μήνα της ανάπτυξης και επιμηκύνεται ραχιαία προς την αναπτυσσόμενη χοανοειδή εξοχή του διεγκεφάλου, με την οποία έρχεται σε επαφή. Τα κύτταρα της πρόσθιας επιφάνειας του θύλακα του Rathke πολλαπλασιάζονται γρήγορα και δίνουν γένεση στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, εξαλείφεται σταδιακά ο αυλός και μένει μια μικρή υπολειμματική σχισμή, ενώ μια μικρή χοανοειδής επέκταση του λοβού προεκτείνεται προς το μίσχο και τον περιβάλλει[18]. Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης αποτελείται κυρίως από νευρογλοιακά κύτταρα και νευρικές ίνες από την περιοχή του υποθαλάμου. Η οργανογένεση της υπόφυσης είναι το αποτέλεσμα μιας συντονισμένης χρονικά διαδικασίας, κατά την οποία η διαδοχική καταστολή και η ενεργοποίηση των γονιδίων- στόχων επιτρέπει να συνεχιστεί η κανονική ανάπτυξη.

Η έλλειψη GH, είτε μεμονωμένη (isolated growth hormone deficiency, IGHD), είτε σε συνδυασμό με έλλειψη άλλων υποφυσιακών ορμονών (combined pituitary hormone deficiency, CPHD) είναι ένα σπάνιο νόσημα. Η επίπτωση αναφέρεται από 1:4000 έως 1:10000 γεννήσεις, όπου η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι ιδιοπαθείς και μόνο 5-30% είναι οικογενείς (Dattani 2005). Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος της μοριακής βιολογίας οδήγησε στην καλύτερη κατανόηση του νοσήματος. Γενετική αιτία ανευρίσκεται σε 10% περίπου των περιπτώσεων ανεπάρκειας GH. Μεταλλάξεις στα γονίδια, που συμβάλλουν στην οντογένεση της υπόφυσης και στη διαφοροποίηση των κυττάρων που την αποτελούν, συσχετίζονται με έλλειψη της GH, που μπορεί να συνυπάρχει με έλλειψη άλλων υποφυσιακών ορμονών, ανατομικές ανωμαλίες της υπόφυσης, ανωμαλίες στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες. Οι ορμονικές διαταραχές μπορεί να εμφανίζονται σταδιακά και η τακτική παρακολούθηση είναι απαραίτητη. Συνήθως δεν υπάρχει σαφής αντιστοιχία γονότυπου και φαινότυπου και σε αρκετές περιπτώσεις η ίδια μετάλλαξη οδηγεί σε διαφορετικούς φαινότυπους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έκφραση των γονίδιων αυτών ίσως να τροποποιείται από άλλους γενετικούς, επιγενετικούς ή και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Τα σηματοδοτικά μόρια και οι μεταγραφικοί παράγοντες, που έχει αποδειχθεί ότι οι μεταλλάξεις τους στον άνθρωπο οδηγούν σε έλλειψη GH, είτε μεμονωμένη, είτε σε συνδυασμό με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια με επακόλουθο καθυστέρηση της αύξησης, ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες19,20:

1. Σε παράγοντες που έχουν σχέση με την ανάπτυξη της αρχέγονης υπόφυσης και άλλων περιοχών του εγκεφάλου (HESX1, LHX3 και LHX4, OTX2, PITX2, SOX3),
2. Σε παράγοντες που έχουν σχέση κυρίως με την ανάπτυξη του διεγκεφάλου (GLI2) 3. Σε παράγοντες που έχουν αποκλειστικά σχέση με τη διαφοροποίηση της υπόφυσης (PROP1 και POU1F1) και 4. Σε παράγοντες που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH (IGHD τύπος IA, τύπος IB, τύπος II, τύπος III).

Η οικογενής μεμονωμένη έλλειψη GH είναι πολύ σπάνια. Τέσσερις τύποι έχουν περιγραφεί, που χαρακτηρίζονται και ταξινομούνται ανάλογα με τον τρόπο που κληρονομούνται:οι τύποι IA και IB κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ο τύπος II με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ο τύπος III με το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα (X-linked) (Alatzoglou 2012). Παρότι η προαναφερθείσα ταξινόμηση δεν βασίζεται σε κλινικά χαρακτηριστικά, έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις συσχετίσεις γονότυπου-φαινότυπου που έχουν κλινική σημασία.

Συμπεράσματα

Η σημασία του άξονα GH-IGF1 είναι θεμελιώδης και βοηθά στην κατανόηση των διαταραχών που προκύπτουν, όταν υπάρχει βλάβη σε οποιοδήποτε σημείο του άξονα. Το αποτέλεσμα θα είναι διαταραχή της αύξησης, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί από την αρχή της εξωμήτριας ζωής και κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και να οδηγήσει σε χαμηλό ανάστημα στην ενήλικο ζωή.

Επομένως είναι πολύ σημαντικό να τεθεί η διάγνω-

ση του ασθενούς σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία, ώστε να μπορεί να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία. Υπάρχει μεγάλη πρόοδος στην γενετική διερεύνηση των διαταραχών του άξονα GH-IGF1, η οποία επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενειών με βάση όχι μόνον τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, αλλά και τη μοριακή βλάβη που υποκρύπτεται. Συγκεκριμένα, υπάρχει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της οντογένεσης της υπόφυσης και στην ταυτοποίηση των γονιδίων που συμβάλλουν στην ομαλή ανάπτυξή της. Επίσης έχουν ταυτοποιηθεί πολλά γονίδια, τα οποία σχετίζονται με διαταραχές σε κατώτερα σημεία του άξονα GH-IGF1 και οδηγούν σε πρωτοπαθή ανεπάρκεια IGF1, με αποτέλεσμα αντίσταση στη δράση της GH (GHIS). Ο προσδιορισμός της γενετικής διαταραχής μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην κλινική διάγνωση, την παρακολούθηση της πορείας του νοσήματος και την κατάλληλη θεραπεία. Επίσης, η γνώση του υπεύθυνου γονιδίου για εκδήλωση υποφυσιακής ανεπάρκειας καθορίζει την αναγκαιότητα τακτικής παρακολούθησης για πιθανές ορμονικές διαταραχές, που θα εκδηλωθούν σταδιακά. Η ακριβής αιτιολογία της διαταραχής παραμένει εντούτοις ασαφής σε αρκετούς ασθενείς και αποτελεί πρόκληση για το μέλλον. Παράλληλα ερευνώνται νέες θεραπευτικές μέθοδοι, όπως η χορήγηση ανασυνδυασμένου IGF1 ή συνδυασμού GH-IGF1, ώστε να μεγιστοποιηθούν τα οφέλη από την θεραπεία των ασθενών αυτών.

Summary

GROWTH RETARDATION ASSOCIATED TO THE GH/IGF1 AXIS

A. Kaimara-Papathanasiou, A. Chrisoulidou, E.Kousta

Normal growth and development is the result of a complex process, involving the coordinated interaction of multiple genes important for development. The principal regulator of growth and development is the central nervous system (CNS), which regulates the secretion of growth hormone (GH) and the activity of insulin-like growth factors (IGFs) and the proteins expressed. The integrity of the GH-IGF1 axis is required for normal endometrial development and growth in later life. The normal function of the GH-IGF1 axis may be disrupted at any point, by abnormalities of factors related either to the secretion and activity of GH or IGF1. The spectrum of growth disorders is broad and continuous, while the common feature in all patients is the decrease of IGF1, which is varying depending on the degree of the disorder. In the following text the disorders of the GH-IGF1 axis causing delayed growth and short stature are briefly summarized, as well as the basic investigation principles. The early diagnosis of growth disorders and the introduction of the appropriate treatment are mandatory. Also, there is a great progress in the genetic investigation of the disorders of the axis GH-IGF1, which allows the better classification, based not only on clinical and biochemical findings, but also on genetic testing.

Key words: growth retardation, GH deficiency, Idiopathic short stature, GH resistance, GH/IGF1 axis.

Βιβλιογραφία

1. Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. N Engl J Med 2003, 349: 2184-2186
2. Savage,M.O, Burren C,Rosenfeld R.(2010) The continuum of growth hormone-IGF 1 axis defects causing short stature diagnostic and therapeutic challenges. Clin Endocrinol 2010 72: 721-728
3. Cohen P. Overview of the IGF system. Horm Res 2006, 65(suppl 1):3-8
4. Domene HM, Bengolea SV, Martinez AS et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. N Engl J Med 2004, 349: 2184-2186
5. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin –like growth factor-I gene. N Engl J Med 1996, 355: 1363-1367
6. Ranke M (2006) .Defining insulin-like growth factor –I deficiency. Horm Res 2006, 65 (suppl 1): 9-14
7. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth hormone & IGF Res 2008, 18: 89-110
8. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89 (3): 1031-1044
9. Bernasconi A, Marino R, Ribas A et al. Characterization of immunodeficiency in a patient with growth hormone insensitivity secondary to a novel STAT5b gene mutation. Pediatrics 2006, 118(5): 218-224
10. Hwa V, Camacho-Hubner C, Little BM et al. Growth hormone insensitivity and severe short stature in siblings: a novel mutation at the exon 13- intron 13 junction of the STAT5b gene. Horm Res 2007, 68 (5): 218-224
11. Rojas-Gil AP, Ziros PG, Diaz L,et al (2006) Growth hormone/JAK-STAT axis signal-transduction defect. A novel treatable cause of growth failure. FEBS J 2006, 273:3454-3466
12. Abbuzzahab MJ, Schneider A, Goddart A et al. IGF1 receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med 2003, 349:

2211-2222.

13. Netchine I, Azzi S, Houang M et al. Partial primary deficiency of insulin-like growth factor (IGF1) activity associated with IGF1 mutation demonstrates its critical role in growth and brain development. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94 (10): 3913-3921
14. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management. Endocr Dev.2013, 24:128-37
15. Fofanova-Gambetti OV, Hwa V, Kirsch S et al. Three novel IGFALS gene mutations resulting in total ALS and severe circulating IGF1/IGFBP3 deficiency in children of different ethnic origins. Horm Res 2009, 71 (2):100-110
16. Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C et al. Defects in growth hormone receptor signaling. Trends Endocrinol Metab 2007, 18: 134-141
17. Walenkamp MJ & Wit JM. Single gene mutations causing SGA. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008, 22: 433-446
18. Sadler TW, 2006 Central Nervous system: In: Lippincott Williams Wilkins, (eds) Langman's Medical Embryology 10th edition, Baltimore, Maryland, USA; pp, 285-316
19. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? Clin Endocrinol (Oxf) 2005, 63(2): 121-30.
20. Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012, 19(1):33-39

Αμφοτερόπλευρος τραυματικός πνευμοθώρακας μετά από ρήξη τραχείας σε παιδιατρικό ασθενή – Παρουσίαση περιστατικού

Στέφανος Νικολούζος [1]
Σταμάτιος Γάλλιας [2]
Αναστασία Κοσκινά [3]
Επαμεινώνδας Φαρμάκης [4]
Γεώργιος Παπαδημητρίου [2]
Σπυρίδων Χαλικιόπουλος [2]
Ακύλας Γραμμενιάτης [2]
Χρύσα Μαραγκού [5]
Άννα Ψυρροπούλου [5]
Ιμμακολάτα Ντε Μάτζιο [5]
Νικόλαος Γατσούλης [2]

[1] Χειρουργός θώρακος - καρδιάς, Χειρουργικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας
[2] Χειρουργικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας
[3] Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας
[4] Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας
[3] Παιδιατρικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας

Αναρτημένη ανακοίνωση στο 18ο Τακτικό Συνέδριο της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας 2-4 Μαΐου 2014, Δημόσια Βιβλιοθήκη Κερκύρας

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Στέφανος Νικολούζος
Σπύρου Βουτσινά 12Α, 491 00, Κέρκυρα
Τηλ: 2661093369 - 6972699333
E-mail: stefanos.nikolouzos@gmail.com

Λέξεις κλειδιά :
τραυματικός πνευμοθώρακας , παιδιατρικόςπνευμοθώρακας , υποδόριο εμφύσημα , ρήξη τραχείας

Περίληψη:
Εισαγωγή: Τα ατυχήματα στην παιδική ηλικία αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και σε μεγάλο βαθμό μπορούν να προληφθούν. Τα ατυχήματα στο σπίτι και τον περιβάλλοντα χώρο υπερβαίνουν το 60 % του συνόλου. Ο όρος ατύχημα αφορά σε κάθε γεγονός που ανεξάρτητα από την ανθρώπινη θέληση, προκαλείται από εξωτερική αιτία που ταχύτατα οδηγεί σε σωματική ή διανοητική βλάβη. Το ατύχημα, δηλ. η έλλειψη τύχης σε ένα απρόβλεπτο συμβάν δεν ισχύει στην πραγματικότητα: μελέτες αποδεικνύουν ότι μόνο το 5% των ατυχημάτων δεν μπορεί να προβλεφθεί. Συνήθως οφείλεται σε ανθρώπινο λάθος, αμέλεια, περιφρόνηση του κινδύνου, αφέλεια , άγνοια, απερισκεψία. Τα παιδιά είναι ευπαθή στα ατυχήματα λόγω της σωματικής ανωριμότητάς τους, της έμφυτης περιέργειας και τάσης για εξερεύνηση που έχουν, της άγνοιας του κινδύνου και της έλλειψης πείρας, του μειονεκτικού συντονισμού των κινήσεών τους, της έλξης που ασκεί πάνω τους η περιπέτεια.

Σκοπός: Παρουσιάζουμε μία εξαιρετικά βαριά περίπτωση αμφοτερόπλευρου , μεγάλης έκτασης πνευμοθώρακα μετά από ρήξη τραχείας σε παιδιατρικό ασθενή .

Υλικό-Μέθοδος: Πρόκειται για θήλυ ηλικίας 7 ετών η οποία προσήλθε συνοδεία των γονέων στο ΤΕΠ του νοσοκομείου μας παρουσιάζοντας εκτεταμένο υποδόριο εμφύσημα σε εξέλιξη και ταχέως επιδεινούμενη δύσπνοια μετά από κλειστό τραύμα στην πρόσθια τραχηλική χώρα εξαιτίας πρόσφατης (προ ολίγων λεπτών) πλήξης σε έπιπλο .
Αποτελέσματα: Κρίθηκε αναγκαία η άμεση ενδοτραχειακή διασωλήνωση αυτής και στην συνέχεια, έχοντας διασφαλίσει την βατότητα του αεραγωγού πραγματοποιήθηκε διαδοχικά θωρακική διασωλήνωση και παροχέτευση του δεξιού και αριστερού ημιθωρακίου . Αφού σταθεροποιήθηκε η ασθενής διακομίσθηκε σε παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας . Εκεί επιβεβαιώθηκε ενδοσκοπικά η παρουσία ρήξης τραχείας στην μεμβρανώδη μοίρα η οποία αντιμετωπίστηκε συντηρητικά .

Συμπεράσματα: Μερικές κακώσεις των αεροφόρων οδών μπορούν να αντιμετωπιστούν και συντηρητικά. Οι κακώσεις αυτές είναι μικρές σε έκταση ρήξεις που εντοπίζονται άνωθεν της κύριας τρόπιδας και σε τουλάχιστον 2 εκατοστά απόσταση από αυτή. Η προώθηση του τραχειοσωλήνα πέραν της ρήξης και ο επιπωματισμός αυτής με το cuff του τραχειοσωήνα ή ο αποκλεισμός της διαρροής αέρα από τη ρήξη από το φουσκωμένο cuff του τραχειοσωλήνα

Εισαγωγή

Τα ατυχήματα στην παιδική ηλικία αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και σε μεγάλο βαθμό μπορούν να προληφθούν. Τα ατυχήματα στο σπίτι και τον περιβάλλοντα χώρο υπερβαίνουν το 60 % του συνόλου [1,3]. Ο όρος ατύχημα αφορά σε κάθε γεγονός, που ανεξάρτητα από την ανθρώπινη θέληση, προκαλείται από εξωτερική αιτία, που ταχύτατα οδηγεί σε σωματική ή διανοητική βλάβη. Το ατύχημα, δηλ. η έλλειψη τύχης σε ένα απρόβλεπτο συμβάν, δεν ισχύει στην πραγματικότητα: μελέτες αποδεικνύουν ότι μόνο το 5% των ατυχημάτων δε μπορεί να προβλεφθεί. Συνήθως οφείλεται σε ανθρώπινο λάθος, αμέλεια, περιφρόνηση του κινδύνου, αφέλεια, άγνοια, απερισκεψία. Τα παιδιά είναι ευπαθή στα ατυχήματα λόγω της σωματικής ανωριμότητάς τους, της έμφυτης περιέργειας και τάσης για εξερεύνηση που έχουν, της άγνοιας του κινδύνου και της έλλειψης πείρας, του μειονεκτικού συντονισμού των κινήσεών τους, της έλξης που ασκεί πάνω τους η περιπέτεια [4,8].

Σκοπός

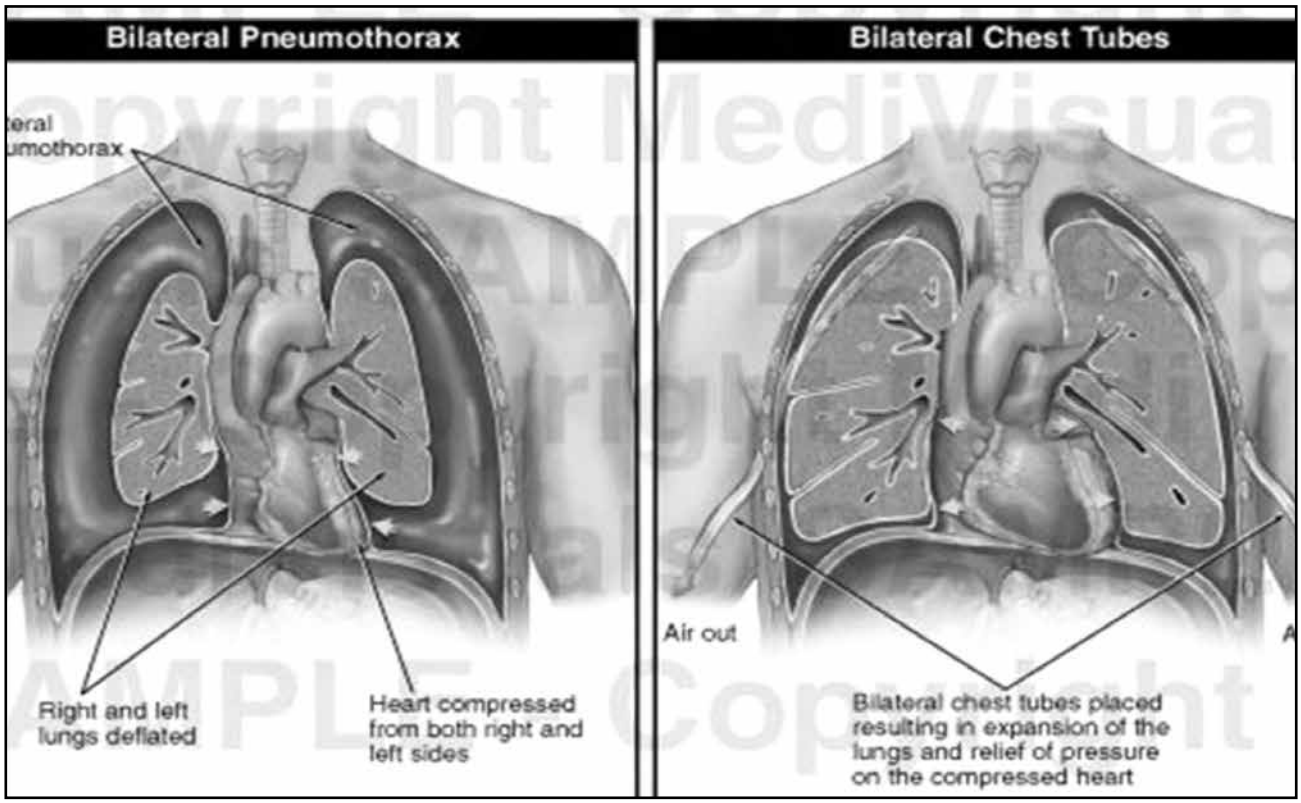
Παρουσιάζουμε μία εξαιρετικά βαριά περίπτωση αμφοτερόπλευρου , μεγάλης έκτασης, πνευμοθώρακα μετά από ρήξη τραχείας σε παιδιατρικό ασθενή (Εικόνα 1).

Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για θήλυ ηλικίας 7 ετών, η οποία προσήλθε συνοδεία των γονέων στο ΤΕΠ του νοσοκομείου μας παρουσιάζοντας εκτεταμένο υποδόριο εμφύσημα σε εξέλιξη και ταχέως επιδεινούμενη δύσπνοια (Εικόνα 2) μετά από κλειστό τραύμα στην πρόσθια τραχηλική χώρα εξαιτίας πρόσφατης (προ ολίγων λεπτών) πλήξης σε έπιπλο.

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός

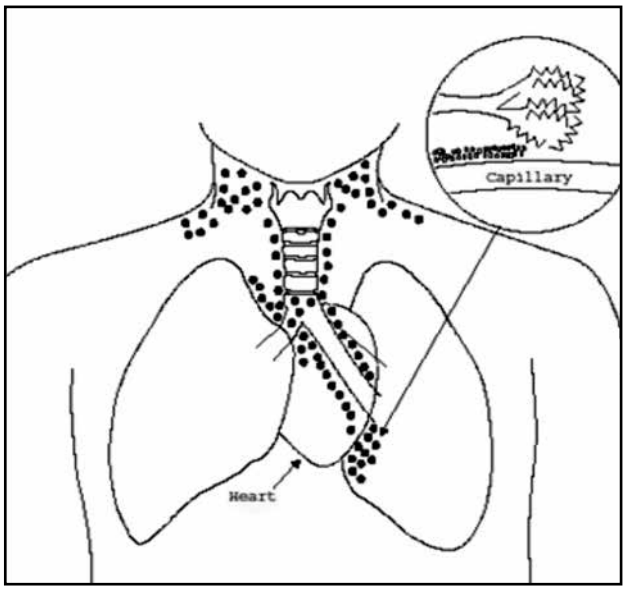
Κατά τη στιγμή της βίαιης και απρόσμενης πλήξης της πρόσθιας τραχηλικής χώρα στην αμβλεία επιφά-



Εικόνα1.
Αμφοτερόπλευρος πνευμοθώρακας. Πριν και μετά την θωρακική διασωλήνωση.

Εικόνα 2.
Αμφοτερόπλευρος τραυματικός πνευμοθώρακας σε επτάχρονη ασθενή με παρουσία εκτεταμένου υποδόριου εμφυσήματος.

νεια (ακμή επίπλου) μεταφέρθηκε στην προσπίπτουσα ζώνη μια μεγάλη ποσότητα κινητικής ενέργειας (ατύχημα υψηλής δυναμικής) . Παράλληλα ο θωρακικός κλωβός του κοριτσιού και ειδικότερα οι πνεύμονες λειτούργησαν ως σύστημα απόσβεσης της πρόσκρουσης με μηχανισμό παρόμοιο με αυτό ενός αερόσακου . Αντανακλαστικά πραγματοποιήθηκε βίαιη εκπνοή με κλειστή γλωττίδα (χειρισμός Müller) για να αποδεσμευτεί η μεγάλη ποσότητα κινητικής ενέργειας.9-12 Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μαζική ρήξη υποϋπεζωκοτικών κυψελίδων (πνευμοθώρακας) με άμεσο πέρασμα προς το χαλαρό συνδετικό ιστό του μεσοθωρακίου (πνευμομεσοθωράκιο) και στη συνέχεια προς τον τράχηλο και τον κορμό (υποδόριο εμφύσημα), καθώς και τη ρήξη της υμενώδους μοίρας της τραχείας στο σημείο της πρόσκρουσης με επιδείνωση της κλινικής εικόνας



Εικόνα 3.
Σχηματική αναπαράσταση οδών εμφάνισης υποδορίου εμφυσήματος.

του υποδορίου εμφυσήματος και την άμεση εμφάνιση ασφυκτικών φαινομένων εξαιτίας της πίεσης εκ των έξω στον αεραγωγό (Εικόνα 3).

Αποτελέσματα

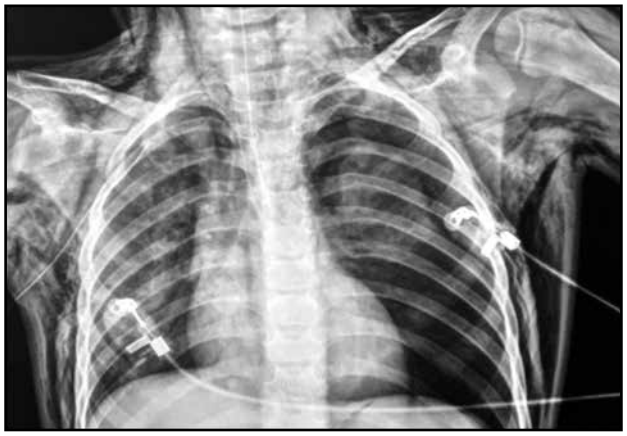
Κρίθηκε αναγκαία η άμεση ενδοτραχειακή διασωλήνωση αυτής και στην συνέχεια, έχοντας διασφαλίσει τη βατότητα του αεραγωγού πραγματοποιήθηκε διαδοχικά θωρακική διασωλήνωση και παροχέτευση του δεξιού και στη συνέχεια του αριστερού ημιθωρακίου. Αφού σταθεροποιήθηκε, η ασθενής διακομίσθηκε σε παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας. Εκεί επιβεβαιώθηκε ενδοσκοπικά η παρουσία ρήξης τραχείας στην υμενώδη μοίρα, η οποία αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. (Εικόνες 4 &5).

Συζήτηση

Τα θωρακικά και τραχηλικά τραύματα στα παιδιά προκαλούνται από υψηλής ενέργειας πλήξεις κυρίως στην περίπτωση τροχαίων ατυχημάτων ,σπανιότερα στον οικιακό χώρο. Απαντώνται κυρίως στην πρώτη δεκαετία της ζωής και μπορεί να οφείλονται σε διατιτραίνοντα, αλλά πιο συχνά σε μη διατιτραίνοντα τραύματα.1 Κατάγματα πλευρών και θλάσεις πνευμόνων, μερικές φορές σχετίζονται με πνευμοθώρακα ή αιμοθώρακα αποτελούν τους πιο συνήθεις τραυματισμούς. Ακολουθούν η ρήξη του τραχειοβρογχικού δένδρου, καρδιακό τραύμα, ρήξη οισοφάγου και ρήξη διαφράγματος.8 Αυτοί οι τραυματισμοί αντιμετωπίζονται με αναπνευστική υποστήριξη, αιμοδυναμική σταθεροποίηση και θωρακική παροχέτευση . Σπανιότερα είναι αναγκαία κάποια περαιτέρω χειρουργική. Οι ρήξεις του αεραγωγού είναι ιδιαίτερα σοβαρές και κάποιες φορές η χειρουργική αποκατάσταση είναι επιτακτική. Η συνολική θνητότητα κυμαίνεται σε 6-20 % .9 Η θνητότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή, αλλά αυτό οφείλεται κυρίως στην παρουσία συνοδών τραυμάτων, ιδιαίτερα κρανιακών κακώσεων.

Συμπεράσματα

Μερικές κακώσεις των αεροφόρων οδών μπορούν να αντιμετωπιστούν και συντηρητικά. Οι κακώσεις αυτές είναι μικρές σε έκταση ρήξεις, που εντοπίζονται άνωθεν της κύριας τρόπιδας και σε τουλάχιστον 2 εκατοστά απόσταση από αυτή.1,3 Η προώθηση του τραχειοσωλήνα πέραν της ρήξης και ο επιπωματισμός αυτής με το cuff του τραχειοσωλήνα ή ο αποκλεισμός της διαρροής αέρα από τη ρήξη από το φουσκωμένο cuff του τραχειοσωλήνα περιφερικότερα της ρήξης, μπορεί να βοηθήσουν στην επούλωση μικρών ρήξεων (Εικόνα 6).



Εικόνα 4.
Επιτυχής διασωλήνωση δεξιού ημιθωρακίου με άμεση επανέκπτυξη του πνευμονικού παρεγχύματος .

Εικόνα 5.
Στη συνέχεια θωρακική διασωλήνωση αριστερού ημιθωρακίου.

Summary

BILATERAL TRAUMATIC PNEUMOTHORAX AFTER TRACHEAL RUPTURE IN A PAEDIATRIC PATIENT. A CASE REPORT

S. Nikolouzos [1], S. Gallias [2], A. Koskina[3], E. Farmakis[4] , G.Papadimitiou [2], S. Chalikiopoulos [2], A. Grammeniatis[2], C. Maragou[5] , A. Psyropoulou[5] , I. De Maggio[5] , N.Gatsoulis[2]

1 Cardiothoracic surgeon, Division of surgery , Corfu General Hospital
2 Department of Surgery , Corfu General Hospital
3 Department of Anesthesiology , Corfu General Hospital
4 Intensive Care Unit , Corfu General Hospital
5 Department of Pediatrics , Corfu General Hospital

Introduction: Accidents in childhood are the leading cause of death and largely preventable. Accidents in the domestic ambient exceeds 60% . The term accident refers to any event regardless of the human will, caused by external cause which rapidly leads to physical or mental harm. The accident , ie. lack of fortune in an unpredictable event is not really the case Studies show that only 5% of accidents can not be predicted. Usually due to human error, negligence, disregard of risk, naivety, ignorance, thoughtlessness. Children are susceptible to accidents due to their physical immaturity, their innate curiosity and propensity for exploration are, ignorance of risk and lack of experience, their minor coordination of movements, the attraction exerted on their adventure.

Aim: We present a very severe case of bilateral, extensive pneumothorax after tracheal rupture in a pediatric patient.

Material and Method: Female , aged seven, which came accompanied by the parents in the ER of our institution showing a progressive extensive subcutaneous emphysema and rapidly worsening dyspnoea after a blunt neck injury .

Results: It was necessary that immediate endotracheal intubation so as to ensure patency of the airway . Then , chest tube drainage of the right and left hemithorax was performed sequentially . Once stabilized , the patient was transferred in specialized pediatric intensive care unit. There endoscopy confirmed the presence of the membranous tracheal rupture which was treated conservatively.

Εικόνα 6.
Φωτογραφία της ασθενούς σήμερα .
Υγιής , χωρίς κανένα πρόβλημα δίχως να έχει υποβληθεί σε καμία απολύτως χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης.

Conclusions: Some lesions of the airways and can be treated conservatively. These lesions are usually small ruptures located above the carina and at least 2 cm distal . The promotion of the endotracheal tube beyond the point of rupture or the exclusion of air leakage from the rupture due to the inflated cuff of the endotracheal tube seems to be extremely helpful in healing small tears.

Key words: traumatic pneumothorax, pediatric pneumothorax, subcutaneous emphysema, tracheal rupture

Βιβλιογραφία

1. Sunam G, Gök M, Ceran S, Solak H . Bilateral pneumothorax: a retrospective analysis of 40 patients. Surgery today,2004; 34(10): 817-821.
2. Grant WJ, Meyers RL, Jaffe RL, Johnson DG. Tracheobronchial injuries after blunt chest trauma in children—hidden pathology. Journal of pediatric surgery,1998; 33(11):1707-1711.
3. Cay A, Imamoglu M, Sarihan H, Kosucu P, Bektas D. Tracheobronchial rupture due to blunt trauma in children: report of two cases. European journal of pediatric surgery,2002; 12(6):419-422.
4. Corsten G, Berkowitz RG, Elving G J, Van Der Mei HC, Busscher H J, Van Weissenbruch R , Albers FW. Membranous tracheal rupture in children following minor blunt cervical trauma. Annals of Otology, rhinology and laryngology, 2002; 111(3):197-199.
5. Schwarz, C, Usemann J, Stephan V, Kaiser D, Rothe K, Rückert, J C, Neudecker J. Bilateral pneumothorax following a blunt trachea trauma. Respiratory Medicine Case Reports,2013; 10(4): 56-59.
6. Moore M A, Wallace E C, Westra SJ. Chest trauma in children: current imaging guidelines and techniques. Radiologic Clinics of North America,2011;49(5):, 949-968.
7. Ye D, Shen Z, Zhang Y, Qiu S, Kang C. Clinical features and management of closed injury of the cervical trachea due to blunt trauma. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine,2013; 21(1): 60-62.
8. Ballouhey Q, Fesseau R, Benouaich V, Lagarde S, Breinig S, Léobon B, Galinier P. Management of blunt tracheobronchial trauma in the pediatric age group. European Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2013;39(2):167-171.
9. Tovar J A, Vazquez JJ.. Management of Chest Trauma in Children. Paediatric respiratory reviews, 2013;14(2):86-91.
10. Ramos-Fernandez M, Santiago J D, Baez J, Mercado J. Early Diagnosis of Pediatric Laryngotracheal Rupture Following Minor Blunt Trauma. Trop Med Surg,2013;14(6): 2-9.
11. Giuliani S, Franklin A, Pierce J, Ford H, Grikscheit TC. Massive subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, and pneumopericardium in children. Journal of pediatric surgery,2010; 45(3): 647-649.
12. Sogut O, Cevik M, Boleken M E, Kaya H, Dokuzoglu MA. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema due to blunt neck injury: A case report and review of the literature. JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association,2011; 61(7):702-705.

Ο ρόλος του θωρακοχειρούργου στον καρκίνο του πνεύμονα

Στέφανος Νικολούζος [1]
Γεωργία Ζαχαρία [2]
Άννα Μουζακίτη [3]
Μαρία Κουρή [4]
Κωνσταντίνος Καγκουρίδης [5]
Ευάγγελος Ντουβέλης [3]
Νικόλαος Καποδίστριας [3]
Ηλίας Παπανικολάου [6]

[1] Χειρουργός θώρακος – καρδιάς, Χειρουργικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας
[2] Αναισθησιολόγος, Εξειδίκευση στη θεραπεία πόνου & παρηγορητική ιατρική , Γενική Κλινική Κερκύρας « Αλέξανδρος Μάστορας »
[3] Παθολόγος - Ογκολόγος
[4] Αλλεργιολόγος MSc Βιοστατιστική
[5] Πνευμονολόγος
[6] Πνευμονολογικό Τμήμα Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας

Εισήγηση στο 18ο Τακτικό Συνέδριο της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας , 2-4 Μαΐου 2014 , Δημόσια Βιβλιοθήκη Κερκύρας

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Στέφανος Νικολούζος
Σπύρου Βουτσινά 12Α
491 00, Κέρκυρα
Τηλ: 2661093369 - 6972699333
E mail: stefanos.nikolouzos@gmail.com

Λέξεις κλειδιά :
βιντεοθωρακοσκοπική χειρουργική, μεσοθωρακοσκόπηση, μεσοθωρακοτομή, ΜΜΚΠ, ΜΚΠ, λοβεκτομή, πνευμονεκτομή.

Περίληψη:
Εισαγωγή: Ο πόλεμος ενάντια στον καρκίνο του πνεύμονα δεν είναι έργο ενός μόνο ιατρού αλλά απαιτεί συνεργασία πολλών ειδικοτήτων και ομαδική δουλειά. Γιατροί πολλών ειδικοτήτων θα πρέπει να συνεργαστούν αρμονικά για να έχουμε άριστα αποτελέσματα. Ειδικά σε ότι αφορά τον ρόλο του θωρακοχειρουργού, αυτός είναι τριπλός. Συμβάλλει στην διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, προσφέρει τη δυνατότητα θεραπείας και αντιμετωπίζει τις επιπλοκές τόσο της νόσο , όσο και των θεραπειών.

Σκοπός: Αυτό το άρθρο παρουσιάζει τις ενδείξεις και όλα τα σύγχρονα δεδομένα σχετικά με την θέση του θωρακοχειρουργού στην διάγνωση, σταδιοποίηση, θεραπεία και αντιμετώπιση των επιπλοκών του καρκίνου του πνεύμονα.
Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική έρευνα σχετικών αναφορών. Χρησιμοποιήθηκε διαδικτυακή αναζήτηση των αρχείων της εθνικής ιατρικής βιβλιοθήκης των ΗΠΑ μέσω της διαδυκτιακής πύλης Pubmed. Περιορίσαμε την έρευνα μας σε εργασίες από το 2006 και μετά.

Αποτελέσματα: Η τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση, η πρόσθια μεσοθωρακοτομή και η θωρακοσκόπηση αποτελούν τα μέσα βάση των οποίων καλείται ο θωρακοχειρουργός να δώσει διάγνωση και να συμβάλλει στην σταδιοποίηση όταν όλες οι άλλες ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι δεν δύνανται. Οι ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση είναι σαφείς και βασίζονται σε κατευθυντήριες οδηγίες. Οι επιπλοκές της νόσου και των θεραπειών τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζονται απλά με θωρακική διασωλήνωση. Σπάνια απαιτούν μια πιο επεμβατική προσέγγιση.

Συμπεράσματα: Η ακριβής σταδιοποίηση παραμένει άκρως απαραίτητη για τη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Ίσως το σημαντικότερο ζήτημα είναι πώς να καθορίσεις ποιοι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπευτική

χειρουργική προσέγγιση. Η χειρουργική αντιμετώπιση και μόνο αυτή μέχρι σήμερα προσφέρει το μόνο πραγματικό ενδεχόμενο θεραπείας από τη νόσο. Πρέπει να στηρίζεται σε σωστά κριτήρια σταδιοποίησης και σε λεπτομερή αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή. Οι ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση είναι σαφείς. Σε ότι αφορά τις επιπλοκές, είτε αυτές είναι αποτέλεσμα της νόσου, είτε οφείλονται στις θεραπείες, παρεμβαίνουμε χειρουργικά όταν έχει εξαντληθεί κάθε πιθανότητα αντιμετώπισης με συντηρητικά ή ελάχιστα επεμβατικά μέσα.

Εισαγωγή

Μελίνα Μερκούρη, Τζων Γουέιν, Γιούλ Μπρίνερ, Στέλιος Καζαντζίδης, Χάμφρεϋ Μπόγκαρτ, Λούση Μπολ, Στηβ Μακουίν, Πωλ Νιούμαν, Νατ Κινγκ Κόουλ, Βασίλης Τσιτσάνης. Τι κοινό έχουν όλοι οι παραπάνω; Όλοι πέθαναν από καρκίνο του πνεύμονα. Κάθε χρόνο στην Ελλάδα πεθαίνουν περίπου 7000 άτομα από καρκίνο πνεύμονα. Παγκοσμίως αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο αντιπροσωπεύοντας 17,8% όλων των θανάτων από καρκίνο. Είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου μετά από τον καρκίνο του προστάτη και τον καρκίνο του μαστού σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Κάθε χρόνο στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι εμφανίζονται 223.000 νέα περιστατικά, ενώ καταλήγουν περίπου 157.000 ασθενείς. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες, ανεξαρτήτως ηλικίας. Σε ότι αφορά τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία βρίσκεται στη δεύτερη θέση μετά τον καρκίνο του μαστού, ενώ καταλαμβάνει τα πρωτεία κατά τη μεταεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Δείχνει ιδιαίτερη προτίμηση σε χαμηλές κοινωνικοοικονομικές τάξεις. Οι δύο σημαντικότεροι τύποι είναι ο μικροκυτταρικός (SCLC) και ο μη μικροκυτταρικός (NSCLC). Περίπου 80% των περιπτώσεων πρόκειται για NSCLC. Ο NSCLC διακρίνεται σε αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες και αδιαφοροποίητο από μεγάλα κύτταρα, που αντιπροσωπεύουν το 40%, 30% και 12% αντίστοιχα των περιπτώσεων. Αν και το κάπνισμα αποτελεί μακράν το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου ευθυνόμενο για το 90% των περιπτώσεων καρκίνου πνεύμονα, δεν είναι ο μοναδικός και η νόσος εμφανίζεται και σε μη καπνιστές. Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο, που εμφανίζεται σε μη καπνιστές. Ως γιατροί πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένοι, γνωρίζοντας ότι το 15% των καπνιστών αναπτύσσει καρκίνο του πνεύμονα. Αυτό είναι κάτι που μπορεί να προληφθεί και να αποφευχθεί με τη σωστή πολιτική ενημέρωσης του πληθυσμού και με τη λήψη δραστικών μέτρων υποστήριξης της διακοπής καπνίσματος. Ιδίως ως Έλληνες δεν θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα περήφανοι, αφού διαθέτουμε μια θλιβερή πρωτιά: 1η θέση στην Ευρώπη στους ενήλικες σε ότι αφορά την κατανάλωση προϊόντων καπνού και 3η θέση παγκοσμίως[1].

Ο πόλεμος ενάντια στον καρκίνο του πνεύμονα δεν είναι έργο ενός μόνο ιατρού αλλά απαιτεί συνεργασία πολλών ειδικοτήτων και ομαδική δουλειά. Πνευμονολόγοι, ογκολόγοι, ακτινολόγοι, ακτινοθεραπευτές, πυρηνικοί ιατροί, παθολογοανατόμοι, κυτταρολόγοι, αναισθησιολόγοι και χειρουργοί θώρακος θα πρέπει να συνεργαστούν αρμονικά, για να έχουμε τα καλύτερα αποτελέσματα, πάντα προς όφελος του ασθενούς. Ειδικά σε ότι αφορά τον ρόλο του θωρακοχειρουργού, αυτός είναι τριπλός. Συμβάλλει στη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, προσφέρει τη δυνατότητα θεραπείας και αντιμετωπίζει τις επιπλοκές τόσο της νόσου, όσο και των θεραπειών.

Διάγνωση - Σταδιοποίηση

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας διερεύνησης του καρκίνου πνεύμονα, η ακριβής σταδιοποίηση είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες, που επηρεάζουν την έκβαση της νόσου. Η ακριβής σταδιοποίηση είναι σημαντική όχι μόνο στο να καθοριστεί η πρόγνωση, αλλά και στην επιλογή του καταλληλότερου θεραπευτικού σχήματος. Η σημαντικότερη απόφαση που πρέπει να παρθεί, είναι ποιοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από τη χειρουργική προσέγγιση και ποιοι πρέπει να λάβουν χημειοθεραπεία, ακτινοβολία ή συνδυασμένη θεραπεία.

Διάφορες απεικονιστικές μεθόδους έχουμε στη διάθεση μας για τη διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα. Η κλασική ακτινογραφία θώρακος, η υπολογιστική τομογραφία, ο μαγνητικός συντονισμός, η τομογραφία ποζιτρονίων και το PET-CT χρησιμοποιούνται για τη μη επεμβατική απεικόνιση. Παρά την πρόοδο στις πιο πρόσφατες τεχνικές απεικόνισης, οι μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να προσδιορίσουν εστίες ύποπτες για κακοήθεια μα σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να παρέχουν ιστολογική διάγνωση. Η κυτταρολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση (επεμβατική σταδιοποίηση) απαιτείται πάντα.

Σήμερα διαθέτουμε ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους για τη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου και των πνευμόνων:βρογχοσκόπηση, διαθωρακική βιοψία δια βελόνης (TTNA), διαβρογχική βιοψία δια βελόνης (TBNA), βιοψία δια βελόνης κατευθυνόμενη με διοισοφάγειο υπέρηχο (EUS-FNA), διαβρογχική βιοψία δια βελόνης κατευθυνόμενη με ενδοβρογχικό υπέρηχο (EBUS-TBNA).

Κάθε μία από αυτές τις επεμβατικές τεχνικές έχει περιορισμούς για συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις, εγκυμονεί ιδιαίτερους κινδύνους και απαιτεί τις συγκεκριμένες δεξιότητες από μέρος του ιατρού (πνευμονολόγου ή ακτινολόγου). Επίσης κάποιες από τις παραπάνω μεθόδους είναι ιδιαίτερα δαπανηρές και διατίθενται μόνο σε λίγα εξειδικευμένα κέντρα.

Ο χειρουργός θώρακος παρεμβαίνει, όταν δεν είναι δυνατή η διάγνωση –σταδιοποίηση της νόσου με τις παραπάνω μεθόδους, είτε λόγω αποτυχίας κάποιων από αυτές ή λόγω αδυναμίας πρόσβασης του ασθενούς σε δομές που διαθέτουν αυτές τις νέες και σχετικά ακριβές ενδοσκοπικές μεθόδους.

Χειρουργικές βιοψίες μπορούν να πραγματοποιηθούν με κλασική τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση, εκτεταμένη τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση, πρόσθια μεσοθωρακοτομή ή βιντεοθωρακοσκοπικά (VATS). Η καλύτερη προσέγγιση εξετάζεται κατά περίπτωση και εξαρτάται από την αξιολόγηση του ασθενή από το χειρουργό.

Τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση

Η μεσοθωρακοσκόπηση παραμένει το "gold standard « στις επεμβατικές τεχνικές σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου[2]. Πραγματοποιείται υπό γενική αναισθησία σε χειρουργική αίθουσα. Συνήθως οι ασθενείς παίρνουν εξιτήριο την επόμενη μέρα.

Οι παρατραχειακοί λεμφαδενικοί σταθμοί (σταθμοί 2R, 2L, 4R, 4L) και οι πρόσθιοι υποτροπιδικοί λεμφαδένες (σταθμός 7a) μπορούν να ελεγχθούν (Εικόνα 1). Οι προτραχειακοί λεμφαδένες (σταθμοί 1, 3) είναι μερικές φορές προσπελάσιμοι, αλλά οι οπίσθιοι υποτροπιδικοί (σταθμός 7p), του αορτοπνευμονικού παραθύρου (σταθμός 5), οι παραορτικοί (σταθμός 6) και οι κατώτεροι μεσοθωρακικοί (σταθμοί 8, 9) δεν μπορούν να ελεγχθούν.Η διαθεσιμότητα ενός βιντεομεσοθωρακοσκόπιου επιτρέπει την καλύτερη απεικόνιση, πιο εκτενή δειγματοληψία (συμπεριλαμβανομένου του οπισθίου σταθμού 7) και ακόμη και την πραγματοποίηση ενός σχεδόν πλήρους λεμφαδενικού καθαρισμού[3].

Οι επιπλοκές της μεσοθωρακοσκόπησης είναι εξαιρετικά χαμηλές (νοσηρότητα 1,5% και θνητότητα 0.4%), εάν εκτελείται από πεπειραμένους χειρουργούς. Οι ελάσσονες επιπλοκές περιλαμβάνουν το τραυματισμό του αριστερού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (0,7–0.9%), πνευμοθώρακα (0,5–0.7%) και διαπύηση χειρουργικού τραύματος. Μείζονες επιπλοκές περιλαμβάνουν την αιμορραγία, λόγω του τραυματισμού μεγάλων αγγείων (0,1–0.2%), τρώση τραχειοβρογχικού δέντρου και ρήξη οισοφάγου[3].

Η ειδικότητα της μεσοθωρακοσκόπησης είναι 100%. Έχει ευαισθησία 80–85% με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα 10%. Οι ψευδώς αρνητικές περιπτώσεις μεσοθωρακοσκόπησης μπορούν να εξηγηθούν εν μέρει από την παρουσία λεμφαδένων, που δεν είναι προσεγγίσιμοι από το μεσοθωρακοσκόπιο[4]. Εντούτοις, επηρεάζεται επίσης από τεχνικό λάθος του χειρούργου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Η βιντεομεσοθωρακοσκόπηση φαίνεται να παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία (90%) και χαμηλότερα ψευδώς αρνητικά ποσοστά (7%).12,13 Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εάν η μεσοθωρακοσκόπηση πρέπει να εκτελείται σε όλες τις περιπτώσεις χειρουργήσιμου NSCLC με ή χωρίς στοιχεία διευρυμένων λεμφαδένων στη CT. Εκείνοι υπέρ της standard προεγχειρητικής μεσοθωρακοσκόπησης στηρίζονται στο χαμηλό ποσοστό επιπλοκών και το υψηλό ψευδώς αρνητικό ποσοστό της CT στην ανίχνευση λεμφαδενικών μεταστάσεων[5]. Αφ' ετέρου, μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από την Καναδική Ομάδα Ογκολογίας Πνεύμονα διαπίστωσε ότι η διεξαγωγή μεσοθωρακοσκόπησης σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς απέτυχε να αποκλείσει ένα στατιστικά σημαντικό αριθμό ασθενών από περιττές θωρακοτομές.[4].

Με την εισαγωγή του PET για την απεικόνιση του μεσοθωρακίου, η μεσοθωρακοσκόπηση ως standard έλεγχος δεν μπορεί να προταθεί για όλες τις περιπτώσεις NSCLC, ειδικά για το κλινικό στάδιο I μετά από σταδιοποίηση με PET και CT [6,7].

Οι ενδείξεις για μεσοθωρακοσκόπηση περιλαμβάνουν όλους τους ασθενείς με NSCLC υποψήφιους για χειρουργική επέμβαση, που έχουν έναν ύποπτο μεσοθωρακικό λεμφαδένα στη CT ή στο PET και ασθενείς με κανονικό CT ή PET, που εν τούτοις απαιτείται αξιολόγηση πιθανών μεσοθωρακικών λεμφαδενικών μεταστάσεων (κεντρικός όγκος, μεγάλος περιφερικός όγκος, διαπιστωμένο αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα ή ασθενείς με οριακά αποτελέσματα στο λειτουργικό έλεγχο αναπνοής για μείζονες χειρουργικές εκτομές)[8]. Αντενδείξεις αποτελούν η παρουσία σοβαρής αυχενικής αρθρίτιδας, που περιορίζει την υπερέκπτυξη του τραχήλου και η παρουσία τραχειοστομίας.

Η επαναλαμβανόμενη μεσοθωρακοσκόπηση είναι μία διαγνωστική πράξη για την προεγχειριτική λεμφαδενική σταδιοποίηση σε ασθενείς μετά από ανεπιτυχή πρώτη μεσοθωρακοσκόπηση, με υποτροπιάζοντα ή δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα, και μετά από υποσταδιοποίηση ύστερα από χημειοθεραπεία επαγωγής ή χημειο-ακτινοβολία. Λόγω της παρουσίας ισχυρών συμφύσεων, η επαναλαμβανόμενη μεσοθωρακοσκόπηση δεν είναι πάντα εφικτή. Εντούτοις, μπορεί να ολοκληρωθεί στις περισσότερες περιπτώσεις με προσοχή και υπομονή. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι στους ασθενείς, μετά από χημειοθεραπεία επαγωγής η επαναλαμβανόμενη μεσοθωρακοσκόπηση είναι λιγότερο ευαίσθητη από την αρχική, λόγω της παρουσίας συμφύσεων και ινωτικού ιστού[9]. Οι ασθενείς με νόσο N2 ή N3 στην επαναλαμβανόμενη μεσοθωρακοσκόπηση έχουν φτωχή επιβίωση[10].

Ο σημαντικότερος περιορισμός της κλασικής τραχηλικής μεσοθωρακοσκόπησης είναι η μη δυνατότητα πρόσβασης στο αορτοπνευμονικό παράθυρο και τους παραορτικούς λεμφαδένες (σταθμοί 5,6). Μία συμπληρωματική τεχνική είναι η εκτεταμένη μεσοθωρακοσκόπηση η οποία προτάθηκε αρχικά από τον Kirschner και εξελίχθηκε από τον Ginsberg [3]. Επιτρέπει τον έλεγχο του μεσοθωρακίου σε ασθενείς με όγκους στον αριστερό άνω λοβό. Μετά από την κλασική μεσοθωρακοσκόπηση

το μεσοθωρακοσκόπιο της μηνοειδούς εντομής κατευθύνεται πλάγια προς το αορτικό τόξο . Βιοψίες λεμφαδένων μπορούν να ληφθούν από τους σταθμούς 5 και 6. Οι μόνες επιπλοκές που έχουν αναφερθεί είναι μια περίπτωση ρήξης αορτής και μια περίπτωση ΑΕΕ. Έχει ευαισθησία 69–81% και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα 9–11%.3 Το μειονέκτημα είναι ότι γίνεται μόνο σε μερικά κέντρα και δεν είναι μία στάνταρ διαδικασία για όλους τους θωρακοχειρουργούς.

Πρόσθια μεσοθωρακοτομή

Η αριστερή πρόσθια μεσοθωρακοτομή (επίσης γνωστή ως επέμβαση Chamberlain) αρχικά πραγματοποιήθηκε από τους McNeill και Chamberlain το 1966[3]. Χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση όγκων αριστερού άνω λοβού ή όγκων μεσοθωρακίου. Οι καρκίνοι του αριστερού άνω λοβού παρουσιάζουν προτίμηση για τους λεμφαδένες του αορτοπνευμονικού παραθύρου (σταθμός 5).Αυτοί οι λεμφαδένες αντιπροσωπεύουν τη σημαντικότερη ομάδα λεμφαδένων N2 που δεν είναι προσεγγίσιμοι με την κλασσική τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση.

Πραγματοποιείται υπό γενική αναισθησία σε χειρουργική αίθουσα. Μετά από διερεύνηση βιοψίες λαμβάνονται από τους σταθμούς 5 και 6. Ο ασθενής συνήθως παραμένει μία μέρα στο νοσοκομείο για νοσηλεία. Υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές σχετικά με την αξία της τεχνικής σε συνδυασμό με την τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση. Έχει ευαισθησία 63–86%, αλλά, όταν συνδυάζεται με μεσοθωρακοσκόπηση, η ευαισθησία αυξάνει σημαντικά σε 87%, και τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι περίπου 10% [3]. Οι αναφερόμενες επιπλοκές είναι πολύ χαμηλές και περιλαμβάνουν διαπύηση τραύματος, αιμορραγία και πνευμοθώρακα.

Βιντεοθωρακοσκοπική χειρουργική (VATS)

Η βιντεοθωρακοσκοπική χειρουργική είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για τη διάγνωση NSCLC στους ασθενείς με περιφερικούς όζους ύποπτους για κακοήθεια.Η VATS απαιτεί γενική αναισθησία με ενδοτραχειακή διασωλήνωση με σωλήνα διπλού αυλού. Η παρουσία ισχυρών συμφύσεων αποτελεί αντένδειξη .

Οι ασθενείς με υποψία ενδεχομένως εξαιρέσιμου καρκίνου πνευμόνων είναι υποψήφιοι για βιοψία με VATS ως πρώτη διαγνωστική προσέγγιση, καθιστώντας αυτό το είδος χειρισμού ως το " gold standard « στη διάγνωση και σε ορισμένες περιπτώσεις στην αντιμετώπιση πνευμονικών όζων [14]. Σε περίπτωση κακοήθειας στην ταχεία βιοψία ο ασθενής υποβάλλεται σε θωρακοτομή και μείζονα θωρακική επέμβαση. Αφ' ετέρου, εάν ανευρεθεί μια καλοήθης ή μεταστατική βλάβη, αποφεύγεται η νοσηρότητα μιας ερευνητικής θωρακοτομής. Πρόσφατες ανασκοπήσεις σε αυτό το θέμα αποκαλύπτουν διαγνωστική ισχύ 100% με χαμηλή θνητότητα (0.6%) και μετατροπή σε θωρακοτομή ή συνολική νοσηρότητα < 5% [15]. Είναι αλήθεια ότι ακόμη και έμπειροι χειρουργοί αντιμετωπίζουν δυσκολίες σε περίπτωση πολύ μικρών όζων (δηλ. βλάβες < 10 mm σε διάμετρο) ή μη περιφερικών βλαβών (> 5mm σε βάθος κάτω από την υπεζωκοτική επιφάνεια) και η θωρακοσκοπική εντόπιση αυτών των μικρών και κεντρικών όζων είναι εξαιρετικά δύσκολος.

Η παρουσία υπεζωκοτικής συλλογής σε συνδυασμό με αποδεδειγμένο ή πιθανό καρκίνο πνεύμονα είναι ένα συχνό εύρημα και απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση, θεωρώντας ότι περίπου 40% τέτοιων συλλογών είναι κακοήθεις[3].

Η VATS παραμένει το αποτελεσματικότερο μέσο ελέγχου για ασθενείς με συλλογή στην υπεζωκοτική κοιλότητα και προσφέρει την ευκαιρία συγχρόνως για διερεύνηση του υπεζωκότα και για αποτελεσματική αντιμετώπιση με χημική πλευροδεσία.

Συγκριτικά με τη βιντεοθωρακοσκοπική προσέγγιση, λιγότερο επεμβατικές μη χειρουργικές τεχνικές (θωρακοκέντηση, βιοψία υπεζωκότα δια βελόνης) παρουσιάζουν για τις κακοήθεις πλευριτικές χαμηλότερη ευαισθησία της τάξης του 62% με την κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού, 44% με τη βιοψία δια βελόνης και 95% με θωρακοσκόπηση. Όταν αυτές οι τεχνικές συνδυάζονται, μετά από βιοψία δια βελόνης, τα κυτταρολογικά αποτελέσματα από τις πλευριτικές συλλογές είναι διαγνωστικά στο 74% των περιπτώσεων, ενώ όλες οι μέθοδοι συνολικά είναι διαγνωστικές σε 97% των περιπτώσεων η διαγνωστική ισχύς της θωρακοσκόπησης 95%.16

Η διαγνωστική δύναμη της βιντεοθωρακοσκοπικής προσέγγισης εμφανίζεται να υπερνικά το πρόβλημα του 40% των ασθενών με τις αδιάγνωστες πλευρικές συλλογές, που βρίσκονται τελικά για να είναι κακοήθεις μετά από προηγηθείσα κυτταρολογική εξέταση, αποδεικνύοντας να είναι αποτελεσματική στον προσδιορισμό της κακοήθους αιτιολογίας σε σχεδόν 90% των περιπτώσεων. Η ανωτερότητα της VATS σχετίζεται με την έκταση της διερεύνησης, τη δυνατότητα εντόπισης ύποπτων περιοχών κατά μήκος ολόκληρης της υπεζωκοτικής επιφάνειας, και της δυνατότητας να ληφθούν οι μεγαλύτερα και αντιπροσωπευτικότερα ιστοτεμάχια , συμπεριλαμβανομένων βιοψιών του σπλαγχνικού και διαφραγματικού υπεζωκότα, οι οποίες είναι δυνατές μόνο κάτω από την άμεση όραση δίνοντας τη δυνατότητα για μια πιο λεπτομερή διεγχειρητική και παθολογοανατομική σταδιοποίηση. Στην περίπτωση των μεγάλων κακοήθων εξεργασιών, η VATS μπορεί να διευκρινίσει, εάν ο όγκος διηθεί τον υπεζωκότα ή εάν η πλευριτική συλλογή είναι αποτέλεσμα φλεβικής ή λεμφικής στάσης ή ατελεκτασίας ή συνυπάρχουσας πνευμονίας[3]. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αριθμού ερευνητικών θωρακοτομών και στον καθορισμό της εξαιρεσιμότητας του όγκου. Το άλλο πλεονέκτημα, εάν η υπεζωκοτική συμμετοχή είναι

εξακριβωμένη, είναι ότι επιτρέπει στην ίδια συνεδρία τη χημική πλευροδεσία με τάλκη η οποία οδηγεί σε ομοιογενή πλευροδεσία υπό οπτικό έλεγχο, η οποία θεωρείται σήμερα η καλύτερη επιλογή [8].

Ο ρόλος της VATS στην σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων είναι ακόμα αμφισβητούμενος[16]. Οι λεμφαδένες προσεγγίσιμοι με τη VATS περιλαμβάνουν τους σύστοιχους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Οι υψηλότεροι ανώτεροι λεμφαδένες δεν είναι προσιτοί. Οι αριστεροί παρατραχειακοί λεμφαδένες (σταθμοί 2L, 4L) είναι συνήθως τεχνικά δύσκολο να εξαιρεθούν. Σε σχέση με την τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση έχει το πλεονέκτημα ότι δίνει τη δυνατότητα για βιοψία αορτοπνευμονικών (σταθμός 5) και παραορτικών (σταθμός 6) λεμφαδένων με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια[17].

Εντούτοις, βιοψίες από τους παραπάνω σταθμούς μπορούν να ληφθούν εκτελώντας εκτεταμένη μεσοθωρακοσκόπηση ή πρόσθια μεσοθωρακοτομή. Μόνο οι παραοισοφαγικοί (σταθμός 8) και οι λεμφαδένες του πνευμονικού συνδέσμου (σταθμός 9) είναι ευκολότερα προσπελάσιμοί χρησιμοποιώντας VATS. Το μειονέκτημα έναντι της μεσοθωρακοσκόπησης είναι ότι η VATS επιτρέπει μόνο την εξερεύνηση της σύστοιχης πλευράς.

Η αποτελεσματικότητα της VATS για την βιοψία λεμφαδένων από τους σταθμούς 5 και 6 έχει τεκμηριωθεί με διαγνωστικά ποσοστά ακρίβειας 92%–100%.18 Υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συστηματική χρήση της VATS στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου[14].

Εντούτοις, η VATS είναι χρήσιμη στη διάγνωση μετάστασης στους λεμφαδενικούς σταθμούς 8 και 9 σε ασθενείς με όγκους κάτω λοβών και αρνητική τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση[12].

Θεραπεία

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας η καλύτερη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα είναι η χειρουργική και προσφέρει το μόνο πραγματικό ενδεχόμενο θεραπείας. Δυστυχώς κατά τη διάγνωση μόνο το 35% των ασθενών έχει εντοπισμένη νόσο και από αυτούς μόνο το 1/3 πιθανόν να οδηγηθεί στο χειρουργείο. Συγκεκριμένα 24% των ασθενών βρίσκεται στο στάδιο I, 7% στο στάδιο II, 31% στο στάδιο III και 38% στο στάδιο IV. Τα στάδια I και II του NSCLC έχουν ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Είναι η μόνη περίπτωση που μπορεί να μιλήσουμε για πραγματική θεραπεία της νόσου, παρουσιάζοντας 5ετή επιβίωση 80% και 45% αντίστοιχα.

Για το στάδιο IIIA της νόσου συνιστάται χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή συνδυασμός των δύο. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση μόνη ή σε συνδυασμό με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με ή χωρίς συνεδρίες ακτινοθεραπείας.

Επιβάλλεται χειρουργική αντιμετώπιση ανεξαρτήτως σταδίου στις παρακάτω περιπτώσεις: Μαζική αιμόπτυση, ενδοπνευμονικό απόστημα, εμπύημα θώρακος[19].

Το είδος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από τις καρδιοαναπνευστικές εφεδρείες, τη γενική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Οι επεμβάσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν είναι: τμηματεκτομή, λοβεκτομή, λοβεκτομή δίκην περιχειρίδος (sleeve lobectomy), διλοβεκτομή, πνευμονεκτομή. Όλες οι παραπάνω επεμβάσεις συνοδεύονται από λεμφαδενικό καθαρισμό. Ειδικά σε ότι αφορά τις λοβεκτομές θα πρέπει να εξαιρούνται οι παρακάτω ομάδες λεμφαδένων : 2,4 και 7 σε περίπτωση δεξιάς άνω ή μέσης λοβεκτομής, 4,7,8 και 9 μετά από δεξιά κάτω λοβεκτομή, 5,6 και 7 σε περίπτωση αριστερής άνω λοβεκτομής . 7,8 και 9 μετά από αριστερή κάτω λοβεκτομή[20].

Η θνητότητα υπολογίζεται σε μόλις 1% μετά από τμηματεκτομή, 2-3% μετά από λοβεκτομή και 4-6% μετά από πνευμονεκτομή .

Ένα αντικείμενο τριβής μεταξύ των ειδικοτήτων που συμμετέχουν στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα είναι η N2 νόσος, δηλαδή η παρουσία θετικών λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο. Αν η ιστολογική επιβεβαίωση της N2 νόσου έχει τεθεί προεγχειρητικά, είναι γεγονός ότι δεν επεμβαίνουμε χειρουργικά, χωρίς να προηγηθεί χημειοθεραπεία για υποσταδιοποίηση. Βέβαια 15% των περιπτώσεων ανευρίσκονται διεγχειρητικά παρά τη βελτίωση μεθόδων σταδιοποίησης . Η μετά-ανάλυση Ferguson αποτρέπει από τη συνέχιση της επέμβασης, αλλά νεώτερες μελέτες καταρρίπτουν τη συλλογιστική του [21].

Προχωρούμε σε εκτομή αν παρά την εξαντλητική σταδιοποίηση ανευρίσκεται N2 νόσος διεγχειρητικά και συντρέχουν οι παρακάτω συνθήκες [22] :

1. T1-T2 όγκος.
2. Μονήρης N2 εντόπιση (όχι στη θέση 7).
3. Προεγχειρητικά N0-N1 νόσος.
4. Εξεργασία άνω λοβών.
5. Απουσία bulky νόσου και μικρομεταστάσεων.
6. Πλακώδης τύπος.
7. Skip μεταστάσεις.

Σε ότι αφορά τη θέση της χειρουργικής στην αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (SCLC), ένα θέμα ταμπού μέχρι πριν από λίγα χρόνια, σήμερα έχει συγκεκριμένες ενδείξεις :

1. Αντιμετώπιση μικρών περιφερικών όζων χωρίς παρουσία λεμφαδενοπάθειας (Δ.Δ. με καρκινοειδές).
2. Αντιμετώπιση περιορισμένης νόσου LD-SCLC (T1N0,T2N0).
3. Αντιμετώπιση όγκων μικτής ιστολογίας (SCLC με NSCLC στοιχείο).
4. Αντιμετώπιση χημειοανθεκτικού και εντοπισμένου SCLC (μη ανταπόκριση στη θεραπεία).
5. Αντιμετώπιση τοπικής υποτροπής μετά από αρχική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία.

θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να συνδυάζεται με εισαγωγική θεραπεία ή και με επικουρική χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία[23].

Αντιμετώπιση επιπλοκών

Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος του θωρακοχειρουργού στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου αυτής καθαυτής ή των θεραπειών. Οι συνηθέστερες επιπλοκές, που καλείται να αντιμετωπίσει ένας θωρακοχειρουργός είναι: πνευμοθώρακας, αιμοθώρακας, χυλοθώρακας, εμπύημα θώρακος, βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο, περικαρδίτιδα, μαζική αιμόπτυση, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας .

Οι τρεις πρώτες επιπλοκές συνήθως αντιμετωπίζονται με θωρακική διασωλήνωση και παροχέτευση.

Σπάνια χρήζουν μιας πιο επιθετικής προσέγγισης (θωρακοτομή, VATS). Σε ό,τι αφορά το εμπύημα και το βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο πολύ συχνά χρειάζεται να εφαρμόσουμε πιο επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης (αποφλοίωση σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα και θωρακοστομία ή σπανιότερα θωρακοπλαστική αντίστοιχα). Η περικαρδίτιδα με συνοδό ή όχι περικαρδιακή συλλογή αντιμετωπίζεται με τμηματική περικαρδιεκτομή, μέσω της θωρακοτομικής ή θωρακοσκοπικής οδού. Η μαζική αιμόπτυση αντιμετωπίζεται χειρουργικά, όταν όλες οι άλλες συντηρητικές και ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι (βρογχοσκόπηση, εμβολισμός) δεν έχουν δώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα[24]. Το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, πάντα κλινικά εντυπωσιακό σπάνια απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση και ειδικά χειρουργική.

Σε περίπτωση μη επιθυμητών αποτελεσμάτων μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή ακόμα υποτροπής μετά από ενδοαγγειακή τοποθέτηση stent, προχωράμε σε αποκατάσταση της άνω κοίλης με χρήση εμβαλλόματος ή μοσχεύματος, ή εναλλακτικά σε κυκλοφορικό βραχυκύκλωμα με υποδόρια μετάθεση μοσχεύματος μεταξύ σφαγήτιδας και μηριαίας φλέβας.

Συμπεράσματα

Η ακριβής σταδιοποίηση παραμένει άκρως απαραίτητη για τη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα . Ίσως το σημαντικότερο ζήτημα είναι πώς να καθορίσεις ποιοι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπευτική χειρουργική προσέγγιση. Οι πρόσφατες εξελίξεις στις επεμβατικές και μη επεμβατικές τεχνικές σταδιοποίησης έχουν αλλάξει την αντιμετώπιση[18]. Στους ασθενείς με την εκτεταμένη μεσοθωρακική διήθηση δεν απαιτείται επεμβατική σταδιοποίηση. Στους ασθενείς με σημαντική διεύρυνση μεσοθωρακίου η σταδιοποίηση με CT ή PET δεν είναι αρκετά ακριβής. Η ευαισθησία των διάφορων τεχνικών είναι παρόμοια, αν και το ποσοστό ψευδώς αρνητικών στις τεχνικές δια βελόνης είναι υψηλότερο από αυτό της μεσοθωρακοσκόπησης. Στους ασθενείς σταδίου II ή με κεντρικό όγκο η επεμβατική σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων είναι απαραίτητη. Η μεσοθωρακοσκόπηση προτιμάται λόγω των υψηλότερων ποσοστών ψευδώς αρνητικών, που παρουσιάζουν οι δια βελόνης τεχνικές επί παρουσίας οριακού μεγέθους λεμφαδένων. Οι ασθενείς με ένα περιφερικό σταδίου I NSCLC δεν χρειάζονται συνήθως επεμβατική διερεύνηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, εκτός αν έχουμε θετικό PET scan. Η σταδιοποίηση ασθενών με όγκο αριστερού άνω λοβού πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο του αορτοπνευμονικού παραθύρου. Ο κλασικός τρόπος επεμβατικής διερεύνησης του αορτοπνευμονικού παραθύρου είναι η επέμβαση Chamberlain.Η μεσοθωρακοσκόπηση παραμένει το "gold standard «στις επεμβατικές μεθόδους σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου. Η VATS έχει έναν καλά καθορισμένο ρόλο στην αξιολόγηση περιφερικών πνευμονικών όζων, στη διάγνωση και τη παρηγορητική αντιμετώπιση κακοήθους πλευριτικής συλλογής και σε επιλεγμένες περιπτώσεις για την πρόσθετη αξιολόγηση και την σταδιοποίηση μεσοθωρακικών λεμφαδένων.

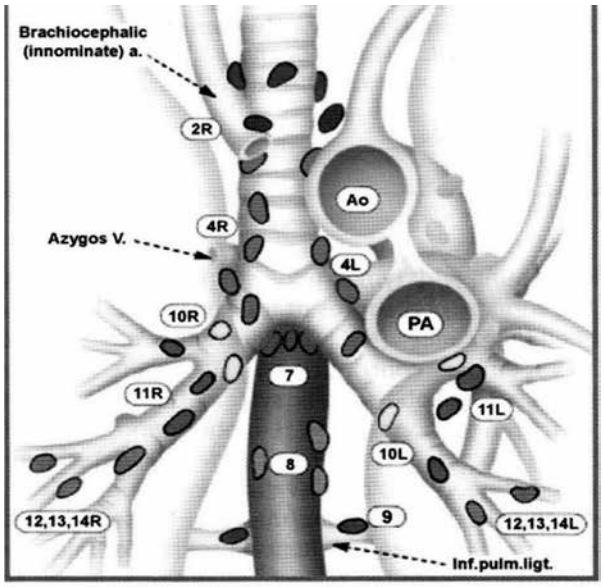
Η χειρουργική αντιμετώπιση και μόνο αυτή μέχρι σήμερα προσφέρει το μόνο πραγματικό ενδεχόμενο θεραπείας από τη νόσο. Πρέπει να στηρίζεται σε σωστά κριτήρια σταδιοποίησης και σε λεπτομερή αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή. Οι ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση είναι σαφείς. Ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες, μόνο τότε μπορεί να πετύχουμε αύξηση της επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενώ . Σε ότι αφορά τις επιπλοκές , είτε αυτές είναι αποτέλεσμα της νόσου, είτε οφείλονται στις θεραπείες, η θέση της χειρουργικής είναι σαφώς αφοριζόμενη. Παρεμβαίνουμε χειρουργικά όταν έχει εξαντληθεί κάθε πιθανότητα αντιμετώπισης με συντηρητικά ή ελάχιστα επεμβατικά μέσα .

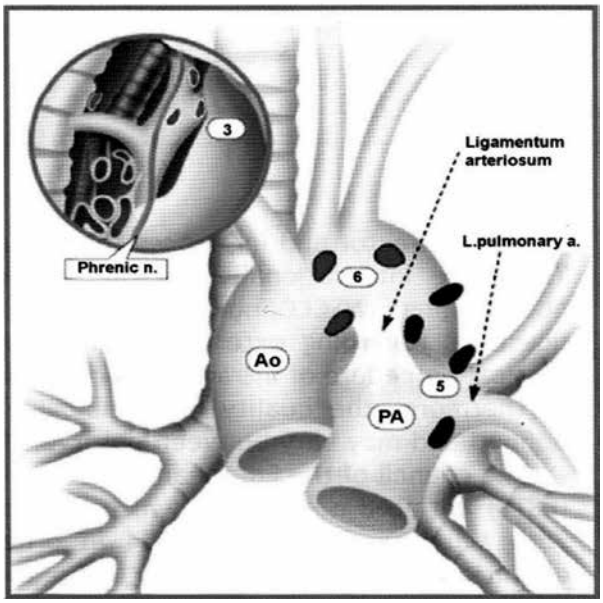
Summary

THE ROLE OF THE THORACIC SURGEON IN THE LUNG CANCER

St. Nikolouzos [1], G. Zacharia [2], A. Mouzakiti [3], M. Kouri[4], K.Kagouridis [5], Ev. Ntouvelis [3], N. Kapodistrias 3, I.Papanikolaou 6

1 Cardiothoracic surgeon, Division of surgery , Corfu General Hospital
2 Anesthesiologist, Specialized in Pain management & Palliative care, Corfu General Clinic
3 Oncologist
4 Allergologist , Msc Biostatistics
5 Pulmonologist
6 Department of Pulmonology , Corfu General Hospital





Λεμφαδένες ανωτέρου μεσοθωρακίου

1 Ανώτατοι μεσοθωρακικοί

2 Ανώτεροι παρατραχειακοί

3 Προαγγειακοί και οπισθοτραχειακοί

4 Κατώτεροι παρατραχειακοί (λεμφαδένες αζύγου)

Αορτικοί λεμφαδένες

5 Αορτοπνευμονικού παραθύρου

6 Παραορτικοί

Λεμφαδένες κατωτέρου μεσοθωρακίου

7 Υποτροπιδικοί

8 Παραοισοφαγικοί

9 Πνευμονικού συνδέσμου

Πνευμονικοί λεμφαδένες

10 Πυλαίοι

11 Μεσολόβιοι

12 Λοβαίοι

13 Τμηματικοί

14 Υποτμηματικοί

Εικόνα.
Ομάδες λεμφαδένων στην σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα .

Introduction: The war against lung cancer is a multidisciplinary work and demands team effort. Many specialists must collaborate in order to have fine results. Especially, regarding the thoracic surgeons, their role is basically triple: they take part in diagnosis-staging of the disease, in surgical therapy and in the management of the complications.

Aim: This paper reviews indications and current data regarding the role of the thoracic surgeon in diagnosis, staging, treatment and management of the complications of lung cancer.

Method: A systematic literature search was performed to identify relevant reports. Studies and articles were identified using online searches of The U.S. National Library of Medicine via www.pubmed.com. We limited our bibliographic search to include only articles from 2006 and forth.

Results: Cervical mediastinoscopy, mediastinotomy and VATS are all part of the thoracic surgeon's armament and considered very useful weapons in diagnosis and staging of the lung cancer when all the other less invasive procedures lack to do it. The indications for surgical approach are well defined and respect specific guide lines.

The complications of the disease are usually managed easily with simple chest tube drainage. Less frequently, a more invasive procedure is required.

Conclusions: The accurate staging remains a fundamental point in the lung cancer management. May be the most important thing is to identify who will have benefit from a surgical approach in curative intent. Still nowadays surgery remains the only real curative therapy. The surgery must always be preceded by a meticulous staging procedure and an attending clinical evaluation of the patient. The surgical guide lines are well defined. Regarding the complications, considered as part of the natural course of the disease or as result of the therapies, the surgical treatment is the ultimate solution when all the other alternatives fail.

Key words: VATS, Mediastinoscopy, Mediastinotomy, NSCLC, SCLC, Lobectomy, Pneumonectomy

Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277-300.
2. Shrager JB. Mediastinoscopy: Still the Gold Standard. 2nd International Bi-Annual Minimally Invasive Thoracic Surgery Summit Ann Thorac Surg 2010; 89:S2084-S2089.
3. Yasufucu K, Fujisawa T. Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: Invasive modalities. Respirology 2007: 12, 173–183.
4. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) CHEST 2007; 132: suppl 202S-220S.
5. Ghosh S, Nanjiah P, Dunning J. Should all patients with non-small cell lung cancer who are surgical candidates have cervical mediastinoscopy preoperatively? ICVTS 2006; 5:20.
6. Carnochan M, Walker WS. Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients Eur J Cardiothorac Surg, 2009; 35: 781 - 785.
7. Schimmer C, Neukam K, Elert O. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. ICVTS 2006; 5:418.
8. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). CHEST 2007; 132 suppl 202S-220S.
9. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective Comparative Study of Integrated Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan Compared With Remediastinoscopy in the Assessment of Residual Mediastinal Lymph Node Disease After Induction Chemotherapy for Mediastinoscopy-Proven Stage IIIA-N2 Non–Small-Cell Lung Cancer: A Leuven Lung Cancer Group Study Journal of Clinical Oncology,2006; 24 : 3333-3339 .
10. Van Schil PE, Hendriks JMH , De Waele M et al . Editorial comment: Mediastinal restaging: has the Holy Grail been found? Eur J Cardiothorac. Surg., 2010; 37:780 - 781.
11. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, et al. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:88-94.
12. Mouroux J, Venissac N, Alifano M, et al. Combined Video-Assisted Mediastinoscopy and Thoracoscopy in the Management of Lung Cancer: A Five-Year Experience. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2005, 15: 460-469.
13. Kimura H, Toshihiko L, Aki I, et al. Video-assisted mediastinoscopy and EBUS-TBNA in candidates for lung cancer surgery. Journal of Thoracic Oncology. 2007, 2: S555-S556.
14. Howington JA. The Role of VATS for Staging and Diagnosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Seminars of thoracic and cardiovascular surgery 2007; 19:212-216.
15. Karasaki T, Nakajima J, Murakawa T, et al. VATS lobectomy preserves more latissimus dorsi muscle than conventional surgery. ICVTS 2009; 8:316-320.
16. Watanabe A, Koyanagi T, Obama T, et al. Assessment of node dissection for clinical stage I primary lung cancer by VATS Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27:745-752.
17. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, et al. Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer JAMA. 2008; 299:540-546.
18. Nikolouzos S, Lioulias A, Baltayiannis N et al. Minimally invasive surgical techniques in diagnosis and treatment of lung cancer. HJS 2012; 84:113-119.
19. Lim E, Baldwin D, Beckles M et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer .Thorax 2010; 65 suppl 3: 1-33.
20. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P E, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg, 2007; 32: 1 - 8.
21. Russell HM, Ferguson MK. Management of unexpected N2 disease discovered at thoracotomy. In Difficult decisions in thoracic surgery. An evidence-based approach. Springer eds. London. 2007: pp. 75-81.
22. Detterbeck F. What to do with «Surprise» N2?: intraoperative management of patients with nonsmall cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008; 3(3):289-302.
23. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has

come. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:64-72.
24. Nikolouzos S, Stamatelopoulos A. Diagnosis and therapeutic approach to massive hemoptysis. Pneumon 2006, 19(3):192-201.
25. Baltayiannis N, Anagnostopoulos D, Bolanos N et al. Superior Vena Cava Syndrome. CD –ROM .Athens , Greece ,2006; ISBN:960-92123-5-2

Συχνότητα μεταλλάξεων του KRAS σε πληθυσμό ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο, κατοίκων του Νομού Κερκύρας

Νίκος Καποδίστριας
'Αννα Μουζακίτη

Παθολόγοι - Ογκολόγοι

Περίληψη:
Εισαγωγή: Οι μεταλλάξεις του KRAS στην παθογέννεση του κολοορθικού καρκίνου έχουν πρόσφατα ερευνηθεί παγκοσμίως και αποτελούν φαινόμενο διαφόρων περιβαλοντικών παραγόντων(διατροφικοί, χημικοί,φυσικοί κ.τ.λ).

Σκοπός: Σύγκριση της συχνότητας των μεταλλάξεων του KRAS σε αριθμό ασθενών μόνιμων κατοίκων σε σχέση με τα αναφερόμενα στη διεθνή βιβλιογραφία .

Μέθοδος: Έγινε έλεγχος των μεταλλάξεων του KRAS σε 41 δείγματα ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο, καθώς επίσης και συσχέτιση των μεταλλάξεων με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας του εντέρου.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα των KRAS μεταλλάξεων ανευρέθει σε ποσοστό 49% (20 από τους 41 ασθενείς εμφανίζουν μετάλλαξη στο εξώνιο 2 η 3 του KRAS). Σε σύγκριση με τα αναφερόμενα στη διεθνή βιβλιογραφία , αλλά και με ποσοστά επιδημιολογικών δεδομένων άλλων περιοχών της Μεσογείου το ποσοστό είναι πολύ υψηλότερο.
Το δείγμα των ασθενών αναμένεται να εμπλουτίζεται συνεχώς με την καταγραφή όλων των εμφανιζόμενων νέων περιστατικών. Σκοπός η χαρτογράφηση των μεταλλάξεων και της συχνοτητά τους, σε όλα τα διαμερίσματα του νομού .

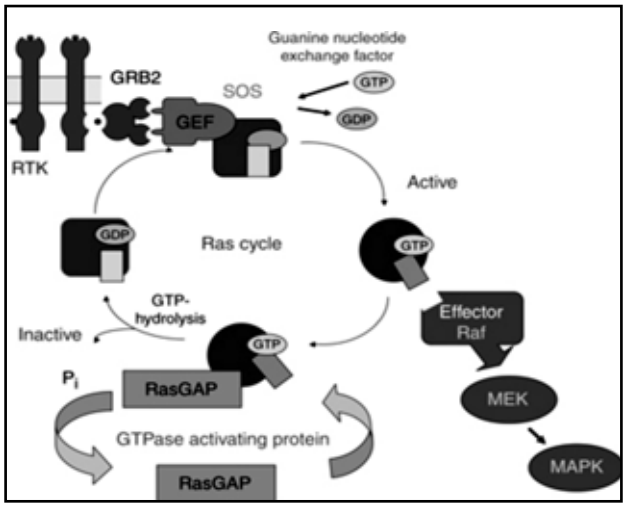
Συμπέρασμα: Το υψηλό ποσοστό των KRAS μεταλλάξεων στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών κατοίκων του νομού Κερκύρας αναμένεται να επιβεβαιωθεί με νεότερα δεδομένα.

Λέξεις Κλειδιά:
Συχνότητα KRAS, Επιδερμικός υποδοχέας αυξητικού παράγοντα, Μεταστατικός καρκίνος του παχέος εντέρου, έλεγχος κατάστασης KRAS, Βιοδείκτες, Μόνιμοι κάτοικοι .

Εισαγωγή

Το KRAS

Η GTPάση KRAS επίσης γνωστό ως V- Ki- RAS2 Kirsten ομόλογο ογκογονίδιο του ιού του σαρκώματος αρουραίου ή KRAS, είναι μία πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο KRAS[1,2]. Η πρωτεΐνης του φυσιολογικού γονιδίου KRAS εκτελεί μία ουσιώδη λειτουργία στην κανονική σηματοδότηση των ιστών και η μετάλλαξη του γονιδίου KRAS αποτελεί ουσιαστικό βήμα για την ανάπτυξη πολλών καρκίνων[3]. Όπως και, άλλα μέλη της οικογένειας Ras (H-Ras , N- Ras), η πρωτεΐνη KRAS είναι μια GTPάση και είναι ένας πρώιμος παράγοντας σε πολλά μονοπάτια μεταγωγής σήματος. Το KRAS είναι συνήθως δεμένο με κυτταρικές μεμβράνες, λόγω της παρουσίας μίας ομάδας ισοπροπενυλ επί C - άκρο του.



Εικόνα 1.

Το KRAS δεσμεύεται με GTP και διασπά το τερματικόφωσφορικό του νουκλεοτιδίου μετατρέποντάςGDP.

Λειτουργία

Το KRAS ενεργεί ως μοριακός διακόπτης on / off. Μόλις ενεργοποιηθεί , στρατολογεί και ενεργοποιεί πρωτεΐνες, που είναι απαραίτητες για τη διάδοση του αυξητικού παράγοντα και του σήματος πολλών « υποδοχέων », όπως c- Raf και PI 3 - κινάση .Το KRAS δεσμεύεται με GTP στην ενεργή κατάσταση και διαθέτει μία ενδογενή ενζυμική δραστικότητα που διασπά το τερματικό φωσφορικό του νουκλεοτιδίου, μετατρέποντάς το σε GDP [είκονα 1]. Με την μετατροπή του GTP σε GDP το KRAS είναι απενεργοποιημένο . Ο ρυθμός μετατροπής είναι συνήθως αργός, αλλά μπορεί να επιταχυνθεί δραματικά με μία βοηθητική πρωτεΐνη της τάξης της GTPάσης, πρωτεΐνη ενεργοποίησης

(GAP), για παράδειγμα RasGAP[4]. Με τη σειρά του το KRAS μπορεί να συνδεθεί με τις πρωτεΐνες της τάξης του νουκλεοτιδίου της γουανίνης Exchange Factor (GEF), για παράδειγμα SOS1, η οποία αναγκάζει την απελευθέρωση του δεσμευμένου νουκλεοτιδίου. Στη συνέχεια, το k-ras δεσμεύει GTP από το κυτταρόπλασμα και το GEF απελευθερώνεται από ras-GTP.

Άλλα μέλη της οικογένειας Ras περιλαμβάνουν: HRAS και NRAS. Αυτές οι πρωτεΐνες ρυθμίζονται κατά τον ίδιο τρόπο και φαίνεται να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τη θέση δράσης τους εντός του κυττάρου.

Κλινική σημασία

Στο KRAS μία απλή αντικατάσταση αμινοξέος, και συγκεκριμένα μία απλή υποκατάσταση νουκλεοτιδίου, είναι υπεύθυνη για μια μετάλλαξη ενεργοποίησης. Η πρωτεΐνη μετασχηματισμού, που ακολουθεί, εμπλέκεται σε διάφορες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος πνεύμονα, βλεννώδες αδένωμα, πορογενές καρκίνωμα του παγκρέατος και ορθοκολικό καρκίνωμα[5].

Οι σωματικές μεταλλάξεις KRAS έχουν βρεθεί σε υψηλά ποσοστά σε λευχαιμίες , καρκίνο του παχέος εντέρου[6], παγκρεατικό καρκίνο[7] και τον καρκίνο του πνεύμονα [8].

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου

KRAS μεταλλάξεις ανιχνεύονται περίπου στο 35-40 % του συνόλου των ορθοκολικού καρκινώματος πρώιμου σταδίου (CRC)[9], αλλά και μεταστατικού,[10] γεγονός που υποδηλώνει ότι η KRAS πρωτεΐνες είναι σημαντικοί παράγοντες στην ανάπτυξη των όγκων. Περισσότερες από 54 μεταλλάξεις του KRAS επηρεάζουν τα κωδικόνια 12 και 13 (80 % και 20 % , αντιστοίχως)[11], και η G12D είναι η πιο κοινή αλλαγή αμινοξέος που προκύπτει από τέτοιες μεταλλάξεις10. Σε αντίθεση, πολύ χαμηλότερα ποσοστά μετάλλαξης έχουν βρεθεί σε N -ras (1-3 % των δειγμάτων που αναλύθηκαν CRC)[12], ενώ μη ενεργοποιητικές μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής για H-ras σε CRC[13].

Η ανίχνευση των μεταλλαγμένων KRAS σε αμφότερα πρώιμα και όψιμα στάδια CRC υποδηλώνει ότι, όπως στον καρκίνο του παγκρέατος , KRAS μεταλλάξεις μπορεί να είναι πρώιμα γεγονότα στην ανάπτυξη του όγκου[14,15]. Αν και ακόμα αμφιλεγόμενη, έχει προταθεί από την άποψη αυτή ότι, σε μερικά CRCs, οι KRAS μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν ως πρώιμα γεγονότα στο σχηματισμό ανώμαλων κρυπτικών εστιών που θα μπορούσε αργότερα να εξελιχθούν σε υπερπλαστικούς πολύποδες και τελικά σε CRC[16]. Ωστόσο ,σε αντίθεση με παγκρεατικά καρκινώματα, όπου KRAS μεταλλάξεις είναι διαδεδομένες, πολλές άλλες γενετικές αλλοιώσεις, εκτός από KRAS μεταλλάξεις, μπορεί να συμβούν στον CRC, το οποίο θα μπορούσε να είναι υπεύθυνο για την έναρξη και την εξέλιξη του όγκου σε αυτή την περίπτωση[17.]

Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν καταγράψει συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων του KRAS και κακή πρόγνωση των επιθετικών καρκινωμάτων του παχέος εντέρου[18]. Άλλες μελέτες επίσης αναφέρουν ότι το ποσοστό για μετάλλαξη του KRAS ενισχύεται σε ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις [19] και ότι η παρουσία των μεταλλάξεων

του KRAS σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο με μετάσταση στο ήπαρ είναι προβλεπτική κακής πρόγνωσης [20].

Ανάλυση της κατάστασης μεταλλάξεων των γονιδίων ras έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ σημαντική για την επιλογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων σε CRC. Έτσι, για τους όγκους με υψηλά επίπεδα έκφρασης του EGFR και WT KRAS, σημαντικό κλινικό όφελος προέρχεται (35% συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης) από τη θεραπεία με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR (cetuximab, panitumumab), ενώ μηδενικό όφελος παρατηρείται σε ασθενείς που φέρουν μεταλλαγμένο KRAS [21]. Επιπλέον, στο ελεύθερο νόσου διάστημα ή στη συνολική επιβίωση δείχνει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς WT KRAS σε σχέση με εκείνους που φέρουν ογκογόνες μεταλλάξεις. Παρά το γεγονός ότι τα στοιχεία αυτά είναι ελπιδοφόρα για τους ασθενείς με WT KRAS, τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι φτωχά[22,23].

Μεταλλαξιογόνα του KRAS

Οι μεταλλάξεις του KRAS απαντώνται συχνά και πιθανά ανάλογα με την έκθεση σε τοπικά ή επαγγελματικά καρκινογόνα.

Η αλκυλγουανίνη, Ν1-αλκυλαδενίνη, και παράγωγα αθενοκυκλικών ενώσεων (εποξείδια και εποξειδικά χημικά), με ταυτόχρονες μεταλλάξεις του KRAS και p53, έχουν ανιχνευθεί σε ζώα ή / και εργαζόμενους, που εκτίθενται σε αρκετές από αυτές τις χημικές ουσίες. Η ταξινόμηση αυτών στις χημικές καρκινογόνες ουσίες από το IARC και NTP έγιναν με βάση ζωϊκά και ανθρώπινα στοιχεία και τα αποτελέσματα των μηχανιστικών μελετών. Μείωση της επαγγελματικής και περιβαλλοντικής έκθεσης σε αυτές τις χημικές ουσίες σίγουρα μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στον άνθρωπο[32].

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλαπλές κατηγορίες καρκινογόνων ουσιών,στις οποίες συμπεριλαμβάνονται τα βενζο(α)πυρένια, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και οι νιτροζαμίνες. Οι περισσότερες από αυτές τις ενώσεις ασκούν γονιδιοτοξικές επιδράσεις με σχηματισμό προϊόντων προσθήκης DNA και την παραγωγή δραστικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου, προκαλώντας μεταλλάξεις σε ζωτικής σημασίας γονίδια, όπως KRAS και p53 [25].

Η νιτροζαμίνη 4 - (μεθυλονιτροσαμίνη) -1- (3-πυριδυλ)-1-βουτανόνη (NNK), ένα σημαντικό καρκινογόνο, βρέθηκε στα προϊόντα καπνού, και προκαλεί μεταλλάξεις γονιδίου στο KRAS, σε καρκίνο του πνεύμονα[27]. Η έκθεση σε μονού τοιχώματος νανοσωλήνες άνθρακα (SWCNT) και νανοΐνες άνθρακα (CNF), και όχι έκθεση σε αμίαντο, αύξησε την συχνότητα εμφάνισης της K-ras ογκογονίδιο μετάλλαξης στον πνεύμονα[26]. Καπνός του τσιγάρου στις γυναίκες διεγείρει το μεταβολισμό του Ε (2) προς τους γονιδιοτοξικούς μεταβολίτες, 4-OHE (1) και 4-OHE (2,) τα οποία αλληλεπιδρούν με το DNA σε γονίδια σχετιζόμενα με καρκίνο, συμπεριλαμβανομένου του ογκοκατασταλτικού γονιδίου, p53, και του πρωτο-ογκογονιδίου KRAS, δύο γονίδια, που μεταλλάσσονται συχνά σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα[28].

Η συχνότητα μετάλλαξης του γονιδίου KRAS είναι στο 25% στον καρκίνο πνεύμονα μη-επαγγελματικής έκθεσης (HLC), ενώ στο 44,4% που σχετίζονται με έκθεση στον αμίαντο HLC[33].Το οξείδιο του αιθυλενίου είναι ένα πολυεστιακό καρκινογόνο σε πειραματόζωα με τρωκτικά και ταξινομείται ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο στην Τοξικολογία. Υπάρχει ισχυρή υποψία για την ανάπτυξη μεταλλάξεων του KRAS που προκαλείται από οξείδιο του αιθυλενίου στους πνεύμονες και νεοπλάσματα της μήτρας. Αυτό υποδηλώνει ότι το οξείδιο του αιθυλενίου στοχεύει συγκεκριμένα το γονίδιο KRAS σε πολλαπλούς ιστούς και ότι το γεγονός αυτό είναι σημαντικό στην πρόκληση ογκογένεσης[29].

Σε πειραματικά μοντέλα καρκινογένεσης ο ρόλος της ενεργοποίησης ras έχει πλέον μελετηθεί λεπτομερώς: στο δέρμα, θύμο, μαστικό αδένα και ήπαρ. Η ενεργοποίηση των τριών διαφορετικών μελών της οικογένειας ras συνδέεται με συγκεκριμένους τύπους όγκων, καρκινογόνους παράγοντες και καρκινογόνα στάδια, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι πρωτεΐνες ras μπορεί να εμπλέκονται σε διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες[31]. Το 1-amino -2,4-dibromoanthraquinone (ADBAQ) είναι μία βαφή ανθρακινόνης, και ένα ισχυρό καρκινογόνο σε πειραματόζωα. Σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών με τη διατροφική έκθεση σε 10.000 ή 20.000 ppm ADBAQ, αυξημένη συχνότητα προστομάχου και όγκων του πνεύμονα παρατηρήθηκε στα ποντίκια B6C3F1. Ανευρέθησαν επίσης γενετικές αλλοιώσεις στα πρωτο-ογκογονίδια H-ras και KRAS[30].

Επαγγελματική έκθεση σε διαλύτες υδρογονάνθρακα (αλειφατικές, αρωματικές, βενζόλιο, άλλοι οργανικοί διαλύτες) έχει βρεθεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξωκρινούς καρκίνου του παγκρέατος (EPC), την κακοήθεια με την υψηλότερη επικράτηση των μεταλλάξεων του KRAS[34].

Μεταλλάξεις KRAS σε εξωκρινή καρκίνο του παγκρέατος (EPC) είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες από ό, τι περιπτώσεις άγριου τύπου να έχουν εκτεθεί σε βαφές και οργανικές χρωστικές ουσίες. Υπήρξε κάποια ένδειξη με ασθενέστερες συσχετίσεις μεταξύ των μεταλλάξεων του KRAS και της επαγγελματικής έκθεσης σε μόλυβδο, PAHs, βενζο [α] πυρένιο, βενζίνης, νικέλιο, εισπνευστική έκθεση στο χρώμιο και καθιστική εργασία. Η επίδραση με τις ενώσεις του χρωμίου ήταν ισχυρότερη για τις G σε T μεταστροφές, ένα εύρημα συμβατό με πειραματικές μελέτες σχετικά με το φάσμα μετάλλαξης για το χρώμιο[35].

Οργανοχλωριούχες ενώσεις όπως, ρ, ρ'-DDT, ρ, ρ'-DDE και μερικά από τα PCB (πολυχλωριωμένα διφαινύλια) θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ένα ρόλο στην παθογένεση του εξωκρινούς παγκρεατικού καρκίνου, μέσω της ενεργοποίησης του KRAS. Τα αποτελέσματα απαιτούν

επαλήθευση, αλλά δείχνουν νέους ρόλους στις οργανοχλωριούχες ενώσεις στην ανάπτυξη διαφόρων καρκίνων στον άνθρωπο[36].

Στον ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο ρ53, κωδικόνιο 249, σχετίζεται με έκθεση σε AFB (1) και μεταλλάξεις στο KRAS ογκογονίδιο σχετίζονται με την έκθεση σε βινυλοχλωρίδιο[37]. Παρατηρήθηκαν επίσης KRAS -2 πρότυπο μετάλλαξης στο οξείδιο του χλωροαιθυλενίου, ένας από τις καρκινογόνους μεταβολίτες του βύνιλοχλωριδίου (VC), όπου αναλύονται σε ζωικά μοντέλα. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το VC είχε άμεσες τοξικές επιδράσεις, όχι μόνο σε ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και σε ηπατοκύτταρα, όπως περιγράφηκε προηγουμένως μόνο σε ζωϊκά μοντέλα[38].

Γονική έκθεση σε υδρογονάνθρακες στην εργασία ή τη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων σχετίζονται με ras μεταλλάξεις γονιδίων στα κύτταρα λευχαιμίας των παιδιών με ΟΛΛ. Η μητρική έκθεση σε διαλύτες και πλαστικά υλικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και πλαστικών υλών μετά την εγκυμοσύνη είχαν σχέση με KRAS μεταλλάξεις[39].

MGMT είναι μια πρωτεΐνη επιδιόρθωσης του DNA, που αφαιρεί προσαγωγές από τη θέση Ο6 της γουανίνης στο DNA. Υπερμεθυλίωση του γονιδίου MGMT, ένα φαινόμενο που συχνά εμφανίζεται σε κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου, οδηγεί σε αποσιώπηση του γονιδίου, και σε μετάλλαξη του k-ras με μετατροπές του ζεύγους γουανίνης-κυτοσίνης σε ζεύγος αδενίνης-θυμίνης[42].

Οι γενετικές αλλοιώσεις επίσης σε σποραδικά ορθοκολικά καρκινώματα δε σχετίζονται με το οικογενειακό ιστορικό και επομένως, η διατροφή, το περιβάλλον και ή παράγοντες του τρόπου ζωής μπορούν να συμβάλλουν στην απόκτηση της KRAS μεταλλάξης γονιδίου, που εμπλέκεται στα πρώτα στάδια της καρκινογένεσης[41]. Σε μέλετη Ιρακινών ασθενών με κολοορθικό καρκίνο(CRC) το 48% εμφανίζουν σποραδικές μεταλλάξεις, με σχετικά υψηλότερες συχνότητες στις G> T μεταστροφές και Gly> Val κωδικόνιο 12 αντικαταστάσεις, σε σχέση με αυτές που συναντώνται σε ομολόγους τους στις ανεπτυγμένες χώρες[24].

Μέθοδος

Εξετάσαμε τα αποτελέσματα σε 43 δείγματα, από 41ασθενείς με μετασταστικό κολοορθικό καρκίνο στους οποίους είχε γίνει έλεγχος μεταλλάξεων του KRAS, προκειμένου να λάβουν στοχευμένη θεραπεία με αντί EGRF μονοκλωνικό αντίσωμα για προχωρημένη νόσο στο παρελθόν. Όλοι οι ασθενείς είναι κάτοικοι του νομού Κέρκυρας και κατά προσέγγιση εκτίθενται σε παρόμοιους φυσικούς, χημικούς, διατροφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και κατ' επέκταση σε πιθανά κοινά τοπικά καρκινογόνα. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών τη στιγμή της λήψης του δείγματος της βιοψίας ήταν 61,5 έτη.Το 49 % (20 ασθενείς) ήταν γυναίκες και το 51 % (21 ασθενείς) ήταν άνδρες. Για όλους τους ασθενείς τα δείγματα ιστού ήταν σε κύβο παραφίνης. Το 95,35% (41/43) των δειγμάτων αφορούσαν τον πρωτοπαθή όγκο ενώ το 4,65%(2/43) ήταν από μεταστατικές εστίες (υποτροπή πυέλου, εγκεφαλική μετάσταση) στις οποίες είχε γίνει επανάληψη ελέγχου KRAS status [πίνακας 1].

41 ασθενείς	
φύλο	**Γυναίκες 20** **Άνδρες 21**
Ηλικία	**61.5 μέση ηλικία**
εντόπιση	**ορθού, 12 (30%)** **σιγμοειδούς 19 (46%)** **τυφλού 7 (17%)** **εγκαρσίο 2 (5%)** **ανιον 1 (2%)**
μεταλλάξεις	**20 μεταλλαγμένα(49%)** **21 Αγριου τύπου (51%)**

Πίνακας 1.
Εντοπίσεις της πρωτοπαθούς εστίας στους ασθενείς που ελέγχθηκαν για kras μετάλλαξη.

Αποτελέσματα

Από όλα τα δείγματα, που εξετάσθηκαν το 49 % (σε 19 ασθενείς) έδειξαν μετάλλαξη στο εξώνιο 2 κωδικόνιο 12 η/και13 του KRAS πρωτοογκογονιδίου και αντιστρόφως το 51 %(σε 21 ασθενείς) έδειξε άγριου τύπου (μη μεταλλαγμένο).Τα αποτελέσματα του ποσοστού αυτού σε μικρό δείγμα τοπικού πληθυσμού είναι από τα υψηλότερα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

Συμπεράσματα

Μελέτες από διάφορες χώρες έχουν αναλύσει τη συχνότητα του τύπου K-ras μετάλλαξη σε καρκίνο του παχέος εντέρου. Αυτές οι μελέτες διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, την πρώην Γιουγκοσλαβία, Τσεχική Δημοκρατία, η Νορβηγία ,Ελβετία, το Μεξικό, ΗΠΑ και Ολλανδία[40].

Σε μια μελέτη από τη Σαρδηνία, συνολικά, το ποσοστό μεταλλάξεων KRAS του όγκου ήταν 30% (145/478 θετικές περιπτώσεις). Η γεωγραφική κατανομή των μεταλλάξεων ήταν διαφορετική στο εσωτερικό του νησιού: 87/204 (43%) στη Βόρεια Σαρδηνία, έναντι 58/274 (21%) στη Μέση-Νότια Σαρδηνία.

Η συχνότητα των μεταλλάξεων του KRAS σε ασθενείς με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο κατοίκων του νησιού της Κέρκυρας είναι αρκετά υψηλή παρά το σχετι-

κά μικρό δείγμα. Το υψηλό ποσοστό KRAS μεταλλάξεων στο συγκεκριμμένο δείγμα, αναμένεται να επιβεβαιωθεί με τη συνεχή καταγραφή όλων των νέων περιστατικών μεταστατικού κολορθικού καρκίνου στα οποία επιβάλλεται και γίνεται έλεγχος μεταλλάξεων προκειμένου να λάβουν θεραπεία για μετασταστική νόσο. Σκοπός της καταγραφής και της πιθανά αυξημένης συχνότητας των μεταλλάξεων του k-ras είναι η συσχέτιση τους, ως δείκτη έκθεσης του τοπικού πληθυσμού σε ακαθόριστα κοινά καρκινογόνα (διατροφικά, χημικά, φυσικά). Τα καρκινογόνα αυτά πιθανά σχετίζονται και με το είδος και τη συχνότητα των μεταλλάξεων. Με το συνεχή εμπλουτισμό του αριθμού του δείγματος ασθενών αναμένεται να γίνει χαρτογράφηση των μεταλλάξεων και της συχνοτητάς τους στα διάφορα διαμερίσματα του νομού.

Summary

The frequency of KRAS mutations in a population of patients with metastatic colorectal cancer, inhabitants of the Prefecture of island Corfu

Kapodistrias N., Mouzakiti A.
medical oncologists

ABSTRACT

Introduction: KRAS mutations, in pathogenesis of colorectal cancer have been recently investigated worldwide, and considered a phenomenon associated with various environmental factors (dietary, chemical, physical, etc.).

Purpose: The aim of this study was to evaluate the frequency of KRAS mutations in a population of patients residents in the island and to compare with those given in the published literature.

Method: A total of 41 specimens of patients with metastatic colorectal cancer were analysed for KRAS mutations and these mutations were correlated with the anatomical site of the primary tumor .

Results: KRAS mutations were found in 49% (20 out of 41 patients have a mutation in exon 2 or 3 of KRAS) .Based on reports in published literature, and epidemiological data in mediterranean region , this frequency is significantly high.

The number of patients is expected to increase with time by recording and analysing all new cases. The purpose is mapping of the mutations and their frequencies in all departments of the county.

Conclusion: The high frequency KRAS mutations, in this population of patients residents in Corfu, should be confirmed with new data in the future.

Keywords: KRAS frequency ,Epidermal growth factor receptor, Metastatic colorectal cancer, Testing status, Biomarker, Inhabitans patients

Βιβλιογραφία

1. McGrath JP, Capon DJ, Smith DH, Chen EY, Seeburg PH, Goeddel DV, Levinson AD..Structure and organization of the human Ki-ras proto-oncogene and a related processed pseudogene. Nature. 1983 Aug 11-17;304(5926):501-6
2. Popescu NC, Amsbaugh SC, DiPaolo JA, Tronick SR, Aaronson SA, Swan DC..Chromosomal localization of three human ras genes by in situ molecular hybridization. Somat Cell Mol Genet. 1985 Mar;11(2):149-55
3. Kranenburg O.Biochim Biophys Acta. 2005 Nov 25;1756(2):81-2..The KRAS oncogene: past, present, and future.Epub 2005 Oct 25
4. Mittal R1, Ahmadian MR, Goody RS, Wittinghofer A.Formation of a transition-state analog of the Ras GTPase reaction by Ras-GDP, tetrafluoroaluminate, and GTPase-activating proteins.. Science. 1996 Jul 5;273(5271):115-7
5. Kiaris H1, Spandidos D.Mutations of ras genes in human tumors (review). Int J Oncol. 1995 Sep;7(3):413-21
6. Burmer GC1, Loeb LA..Mutations in the KRAS2 oncogene during progressive stages of human colon carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Apr;86(7):2403-7
7. Almoguera C1, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M..Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. Cell. 1988 May 20;53(4):549-54.
8. Tam IY1, Chung LP, Suen WS, Wang E, Wong MC, Ho KK, Lam WK, Chiu SW, Girard L, Minna JD, Gazdar AF, Wong MP.Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features. Clin Cancer Res. 2006 Mar 1;12(5):1647-53.
9. Brink M1, de Goeij AF, Weijenberg MP, Roemen GM, Lentjes MH, Pachen MM, Smits KM, de Bruïne AP, Goldbohm RA, van den Brandt PA.K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. Carcinogenesis. 2003 Apr;24(4):703-10
10. Neumann J1, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A..Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. Pathol Res Pract. 2009;205(12):858-62. doi: 10.1016/j.prp.2009.07.010. Epub 2009 Aug 12.
11. Herreros-Villanueva M1, Rodrigo M, Claver M, Muñiz

P, Lastra E, García-Girón C, Coma del Corral MJ Mol Biol Rep..KRAS, BRAF, EGFR and HER2 gene status in a Spanish population of colorectal cancer. 2011 Feb;38(2):1315-20. doi: 10.1007/s11033-010-0232-x. Epub 2010 Jun 20.

12. Vaughn CP1, Zobell SD, Furtado LV, Baker CL, Samowitz WS.. Epub 2011 Feb 8.Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. Genes Chromosomes Cancer. 2011 May;50(5):307-12. doi: 10.1002/gcc.20854.
13. Chang YS1, Yeh KT, Hsu NC, Lin SH, Chang TJ, Chang JG. .Detection of N-, H-, and KRAS codons 12, 13, and 61 mutations with universal RAS primer multiplex PCR and N-, H-, and KRAS-specific primer extension. Clin Biochem. 2010 Feb;43(3):296-301. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.10.007. Epub 2009 Oct
14. Zhu D1, Keohavong P, Finkelstein SD, Swalsky P, Bakker A, Weissfeld J, Srivastava S, Whiteside TL.K-ras gene mutations in normal colorectal tissues from K-ras mutation-positive colorectal cancer patients. Cancer Res. 1997 Jun 15;57(12):2485-92.
15. Kinzler KW1, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell. 1996 Oct 18;87(2):159-70.
16. Vogelstein B1, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL.Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. 1988 Sep 1;319(9):525-32.
17. Al-Kuraya K1, Novotny H, Bavi P, Siraj AK, Uddin S, Ezzat A, Sanea NA, Al-Dayel F, Al-Mana H, Sheikh SS, Mirlacher M, Tapia C, Simon R, Sauter G, Terracciano L, Tornillo L.HER2, TOP2A, CCND1, EGFR and C-MYC oncogene amplification in colorectal cancer. J Clin Pathol. 2007 Jul;60(7):768-72. Epub 2006 Aug 1
18. Arrington AK1, Heinrich EL, Lee W, Duldulao M, Patel S, Sanchez J, Garcia-Aguilar J, Kim J. Prognostic and Predictive Roles of KRAS Mutation in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2012 Sep 25;13(10):12153-68. doi: 10.3390/ijms131012153.
19. Allan Andresson Lima Pereira, Juliana Florinda De Mendonga Rego, Van Karlyle Morris, Michael J. Overman, Cathy Eng, Chris R. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 494).2014 Gastrointestinal Cancers Symposium.General Poster Session C: Cancers of the Colon and Rectum.Abstract Number: 494
20. Pérez-Ruiz E, Rueda A, Pereda T, Alcaide J, Bautista D, Rivas-Ruiz F, Villatoro R, Pérez D, Redondo M. Involvement of K-RAS mutations and amino acid substitutions in the survival of metastatic colorectal cancer patients. Tumour Biol 2012 Dec;33(6):1829-35. doi: 10.1007/s13277-012-0442-z. Epub 2012 Jul 13.
21. Therkildsen C1, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M.The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2014 Mar 25. [Epub ahead of print] .
22. Peeters M1, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, Wiezor.Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab.J Clin Oncol. 2013 Feb 20;31(6):759-65. doi: 10.1200/JCO.2012.45.1492. Epub 2012 Nov 26.
23. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3) (abstract). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA 3506). http://meetinglibrary.asco.org/content/110092-132 (Accessed on June 17, 2013).
24. Al-Allawi NA1, Ismaeel AT, Ahmed NY, Merza NS.Indian J Cancer. 2012 Jan-Mar;49(1):163-8. doi: 10.4103/0019-509X.98943.The frequency and spectrum of K-ras mutations among Iraqi patients with sporadic colorectal carcinoma.
25. Schaal C1, Chellappan SP.Mol Cancer Res. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. 2014 Jan;12(1):14-23. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0541. Epub 2014 Jan 7.
26. Shvedova AA1, Yanamala N, Kisin ER, Tkach AV, Murray AR, Hubbs A, Chirila MM, Keohavong P, Sycheva LP, Kagan VE, Castranova V.Long-term effects of carbon containing engineered nanomaterials and asbestos in the lung: one year postexposure comparisons. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014 Jan;306(2):L170-82. doi: 10.1152/ajplung.00167.2013. Epub 2013 Nov 8.
27. Gordon W1, Galitovskiy V, Edwards R, Andersen B, Grando SA.The tobacco carcinogen nitrosamine induces a differential gene expression response in tumour susceptible A/J and resistant C3H mouse lungs. Eur J Cancer. 2013 Feb;49(3):725-33. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.027. Epub 2012 Sep 23.
28. Gasperino J.Gender is a risk factor for lung cancer. Med Hypotheses. 2011 Mar;76(3):328-31. doi: 10.1016/j.mehy.2010.10.030. Epub 2010 Nov 23.
29. Hong HH1, Houle CD, Ton TV, Sills RC. K-ras mutations in lung tumors and tumors from other organs are consistent with a common mechanism of ethylene oxide tumorigenesis in the B6C3F1 mouse. Toxicol Pathol. 2007 Jan;35(1):81-5.
30. Hayashi S1, Hong HH, Toyoda K, Ton TV, Devereux TR, Maronpot RR, Huff J, Sills RC..High frequency of ras mutations in forestomach and lung tumors of B6C3F1 mice exposed to 1-amino-2,4-dibromoanthraquinone for 2 years. Toxicol Pathol 2001 Jul-Aug;29(4):422-9.
31. Mangues R1, Pellicer A.Ras activation in experimental carcinogenesis.. Semin Cancer Biol. 1992

Aug;3(4):229-39

32.Melnick RL. Carcinogenicity and mechanistic insights on the behavior of epoxides and epoxide-forming chemicals. Ann N Y Acad Sci. 2002 Dec;982:177-89.

33.Huang B1, Liu B, Xu M, You B. K-ras gene mutations of asbestos and welding-fumes related human lung cancer. Wei Sheng Yan Jiu. 2000 Jan 30;29(1):7-9.

34.Alguacil J1, Porta M, Malats N, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides FG, Partanen T, Carrato A; PANKRAS II Study Group.Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Carcinogenesis. 2002 Jan;23(1):101-6.

35. Alguacil J1, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A; PANKRAS II Study Group. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. Int J Cancer. 2003 Nov 20;107(4):635-41.

36.Porta M1, Malats N, Jariod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX.Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. Lancet. 1999 Dec 18-25;354(9196):2125-9.

37.Zhang YJ.Interactions of chemical carcinogens and genetic variation in hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2010 Mar 27;2(3):94-102. doi: 10.4254/wjh.v2.i3.94.

38.Weihrauch M1, Benick M, Lehner G, Wittekind M, Bader M, Wrbitzk R, Tannapfel A. High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. Int Arch Occup Environ Health. 2001 Aug;74(6):405-10.

39.Shu XO1, Perentesis JP, Wen W, Buckley JD, Boyle E, Ross JA, Robison LL; Children's Oncology Group. Parental exposure to medications and hydrocarbons and ras mutations in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Jul;13(7):1230-5.

40.Brink M1, de Goeij AF, Weijenberg MP, Roemen GM, Lentjes MH, Pachen MM, Smits KM, de Bruïne AP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. Carcinogenesis. 2003 Apr;24(4):703-10.

41.Slattery ML1, Curtin K, Schaffer D, Anderson K, Samowitz W. Associations between family history of colorectal cancer and genetic alterations in tumors. Int J Cancer. 2002 Feb 20;97(6):823-7.

42.Esteller M1, Toyota M, Sanchez-Cespedes M, Capella G, Peinado MA, Watkins DN, Issa JP, Sidransky D, Baylin SB, Herman JG.Inactivation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is associated with G to A mutations in K-ras in colorectal tumorigenesis. Cancer Res. 2000 May 1;60(9):2368-71

43.Slattery ML1, Curtin K, Anderson K, Ma KN, Edwards S, Leppert M, Potter J, Schaffer D, Samowitz WS.Author information . Associations between dietary intake and Ki-ras mutations in colon tumors: a population-based study. Cancer Res. 2000 Dec 15;60(24):6935-41.

Χορήγηση Ινσουλίνης και Ηπαρίνης για τη θεραπεία της Υπερτριγλυκεδαιμικής Παγκρεατίτιδας. Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Νικόλαος Τσιγαρίδας[1]
Σοφία Κυραμά[1]
Ελευθέριος Πέλεχας[1]
Ηλίας Παπαδημητρίου[2]
Χαρίκλεια Μανάτου[1]
Παναγιώτης Τσαπόγας[1]

[1] Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Κέρκυρας
[2] Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς

Περίληψη:
Η υπερτριγλυκεριδαιμία (ΥΤΓ) είναι η τρίτη συνηθέστερη αιτία οξείας παγκρεατίτιδας (ΟΠ) μετά το αλκοόλ και τη χολολιθίαση, σε ποσοστό 1-5%[1]. Επιπλέον είναι υπεύθυνη για το 56% των περιπτώσεων παγκρεατίτιδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης[2]. Η υπερτριγλυκεριδαιμική παγκρεατίτιδα (ΥΤΓΠ) προκαλείται, όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ξεπερνούν τα 1000 mg/dl[3]. Χυλομικρά σχηματίζονται, λόγω των αυξημένων τριγλυκεριδίων, προσδίδοντας στον ορό γαλακτώδη χροιά. Η ΥΤΓ οφείλεται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών[4].
Με αφορμή δύο περιστατικά της Β' Παθολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Κέρκυρας έγινε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα της ΥΤΓΠ. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η διάκριση της υπερτριγλυκεριδαιμίας από τα υπόλοιπα αίτια παγκρεατίτιδας και η κατανόηση των νέων προτεινόμενων θεραπευτικών μέσων.

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Ελευθέριος Πέλεχας, e-mail: pelehas@yahoo.com, τηλ: 6979868855.

Λέξεις κλειδιά :
υπερτριγλυκεριδαιμική παγκρεατίτιδα, πλασμαφαίρεση, ινσουλίνη, ηπαρίνη.

Παρουσίαση περιστατικου

Γυναίκα 49 ετών, αγγλικής καταγωγής, προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω επιγαστραλγίας με συνοδά επεισόδια εμέτου, αίσθημα ζάλης, εφίδρωση και αιμωδίες άνω άκρων.

Η αντικειμενική εξέταση ανέδειξε τα εξής: Α.Π.: 95/64 mmHg, σφ: 73/min, SaO2: 99%. Κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης η ασθενής παρουσίασε χαρακτηριστικό σημείο Trousseau με καρπικό σπασμό, ενώ στη συνέχεια έγινε αναπαραγωγή και του σημείου Chvostek με πλήξη στις παρειές.5 Η κοιλιά επισκοπικά παρουσίαζε επίφλεβο και μετεωρισμό, ενώ ψηλαφητικά ήταν μαλακή, ευπίεστη, με ευαισθησία στο επιγάστριο και επικρουστικά διαπιστώθηκε διάχυτη τυμπανικότητα.

Ακροαστικά οι εντερικοί ήχοι ήταν παρόντες, φυσιολογικής έντασης και συχνότητας. Κατά τη ψηλάφηση παρατηρήθηκε ψηλαφητό ήπαρ στη βαθιά εισπνοή και μετακινούμενη αμβλύτητα. Οι καρδιακοί τόνοι ήταν βύθιοι και ρυθμικοί, η ακρόαση των πνευμόνων ανέδειξε μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιάς βάσης, ο θυρεοειδής ήταν αψηλάφητος, όπως αψηλάφητοι ήταν και οι μασχαλιαίοι, οι τραχηλικοί και οι υπερκλείδιοι λεμφαδένες. Η ασθενής είχε ήπια οιδήματα κάτω άκρων. Η δακτυλική εξέταση δεν ανέδειξε αιμορραγία ή ψηλαφητό μόρφωμα.

Από το ατομικό ιστορικό, αναφέρεται υπέρταση (για την οποία ελάμβανε νεβιδολόλη-υδροχλωροθειαζίδη), οικογενή υπερλιπιδαιμία (χωρίς να υπάρχει σαφής διάγνωση και ταξινόμηση του τύπου υπερλιπιδαιμίας - και για την οποία δεν ελάμβανε αγωγή) και δεν είχε σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, αναφέρεται σημαντική χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, ενώ δεν ήταν καπνίστρια. Από το κληρονομικό ιστορικό, ανέφερε δυσλιπιδαιμία των 2 γονέων και μίας αδερφής (χωρίς να διευκρινίζεται τύπος δυσλιπιδαιμίας). Ο εργαστηριακός έλεγχος απεικονίζεται στον πίνακα 1.

WBC 12400 mcL	**Creat 1.3 mg/dL**
HCT 36.8%	LDH 634 U/L
MCV 99.7 fL	SGOT 117 U/L
PLT 164000 mcL	SGPT 39 U/L
TKE 105 mm	Ser Amyl 151 IU/L (ψευδώς φυσιολογικά)
INR 1.2	Urine Amyl 1054 IU/L
GLU 113 mg/dL	ALP 136 U/L
Urea 34 mg/dL	vGT 583 U/L
Na^{+} 122 mmol/L (ψευδοϋπονατριαιμία)	CRP 31.7 mg/dL
K^{+} 2.5 mmol/L	Ser Alb 2.8 g/dL
Ca^{++} 4.3 mg/dL	P 1.1 mg/dL
Mg^{++} 1.3 mg/dL	TRG 1735 mg/dL (high)

Πίνακας 1.
Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου.

Ο ορός ήταν έντονα λιπαιμικός, ώστε ήταν αδύνατη η μέτρηση των λιπιδίων του ορού. Λόγω αυτής της σύστασης του ορού, τα επίπεδα αμυλάσης μετρώνται ψευδώς φυσιολογικά, ενώ το Na+ ορού ψευδώς χαμηλό (ψευδοϋπονατριαιμία)6. Μετά από ενυδάτωση κατέστη δυνατή η μέτρηση των λιπιδίων του ορού: TRG 1735 mg/dL, TCHOL 511 mg/dL, HDL 32mg/dL. Η μικροσκόπηση του περιφερικού αίματος έδειξε τοξική κοκκίωση και κενοτοπιώδη εκφύλιση πολυμορφοπυρήνων και οι καλλιέργειες αίματος ήταν στείρες. Το pH αρτηριακού αίματος ήταν 7.38, η PaCO2 26 mmHg και τα HCO3 21 mmol/L.

Το υπερηχογράφημα κοιλίας ανέδειξε παρουσία ασκιτικού υγρού σε όλα τα διαμερίσματα της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η παρακέντηση ασκιτικού υγρού απέδωσε κυτταροβριθές υγρό (12.000 κύτταρα με πολυμορφοπυρηνικό τύπο 90%), ενώ η κυτταρολογική εξέταση ανέδειξε εικόνα φλεγμονής. Η κλίση αλβουμίνης ήταν 0.8 g/dL (εξίδρωμα) και η αμυλάση ασκιτικού υγρού ήταν 215 IU/L.

Η αξονική άνω/κάτω κοιλίας έδειξε εικόνα εξοίδησης παγκρέατος με εκτεταμένες συλλογές (με πιθανά αιμορραγικά στοιχεία) περιπαγκρεατικά, στο δεξιό παρανεφρικό χώρο, στο μεσεντέριο, πέριξ του στομάχου, περιηπατικά και στον προϊερό χώρο. Η αξονική θώρακος έδειξε μικρή πλευριτική συλλογή δεξιά.

Η ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού ανέδειξε ολισθαίνουσα διαφραγματοκήλη και εικόνα γαστρίτιδας.

Θεραπευτικά έλαβε την αγωγή παγκρεατίτιδας: επιθετική ενυδάτωση (με συμπληρώματα των απαραίτητων ηλεκτρολυτών), αναλγησία, αντιβιοτική αγωγή (μεροπενέμη) και σωματοστατίνη. Η διάγνωση της υπερτριγλυκεριδαιμικής παγκρεατίτιδας επί εδάφους χρόνιου αλκοολισμού, μας κατεύθυνε στην αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία της ενδεδειγμένης θεραπείας. Η πλασμαφαίρεση, ως μέθοδος εκλογής, ήταν αδύνατη, αφ' ενός λόγω της αιμοδυναμικής αστάθειας της ασθενούς, αφ' ετέρου λόγω της μη δυνατότητας πραγματοποίησής της στο νοσοκομείο. Ως εκ τούτου για την αιτιολογική αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμικής παγκρεατίτιδας, χορηγήσαμε ινσουλίνη ταχείας δράσης, στάγδην, 144 IU/24ωρο (0.1 IU/kg/h) και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους 6000 IU/24ωρο υποδορίως. Ταυτόχρονα χορηγήσαμε αντιλιπιδαιμική αγωγή από του στόματος: ατορβαστατίνη 40 mg, εζετιμίμπη των 10 mg και ω-3 λιπαρά οξέα. Με την παραπάνω αγωγή παρατηρήθηκε εντυπωσιακή πτώση στην τιμή των τριγλυκεριδίων από 1735 σε 565 mg/dL εντός του πρώτου 24ώρου.

Η ασθενής κατά τη νοσηλεία της παρέμεινε αιμοδυναμικά ασταθής, εμφάνισε εμπύρετο υπό αντιβιοτική αγωγή και σταδιακή επιδείνωση της πλευριτικής συλλογής. Διεκομίσθη σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Συζήτηση

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ΥΤΓ μπορεί να είναι αιτία μιας παγκρεατίτιδας ή ακόμα και επακόλουθο αυτής. Η ΥΤΓ ή χυλομικροναιμία είναι υπεύθυνη για το 1-5% όλων των περιπτώσεων παγκρεατίτιδας και για το 20% των περιπτώσεων που δεν οφείλονται σε αλκοόλ ή χολολιθίαση[7]. Η κύηση, ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) και η κατάχρηση αλκοόλ αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΥΤΓΠ. Οι Chang et. al.[2] αναφέρουν την ΥΤΓ σαν αίτιο στο 56% των περιπτώσεων ΟΠ κατά την κύηση. Οι Forston et. al.[3] επεσήμαναν ότι ο αρρύθμιστος ΣΔ ήταν η συνηθέστερη υποκείμενη αιτία ΥΤΓΠ σε μία ανασκόπηση 70 περιστατικών ΥΤΓΠ.

Κλινική εκδήλωση

Η κλινική εικόνα της ΥΤΓΠ είναι παρόμοια με την ΟΠ

(κυρίως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι), ωστόσο υπάρχουν κάποιοι παράγοντες κινδύνου, που θα πρέπει να εγείρουν την υποψία της ΥΤΓΠ. Ο μη ρυθμισμένος ΣΔ, ο αλκοολισμός, η παχυσαρκία, η κύηση, προηγούμενο επεισόδιο παγκρεατίτιδας και ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, θα πρέπει να κατευθύνουν τον κλινικό γιατρό στη σκέψη της ΥΤΓΠ. Άλλα υποκείμενα αίτια της ΥΤΓΠ είναι φάρμακα και υπερλιπιδαιμική δίαιτα. Η βαρύτητα όπως και η πιθανότητα για επιπλοκές, της ΟΠ που οφείλεται σε ΥΤΓ, είναι μεγαλύτερες συγκριτικά με τις ΟΠ άλλης αιτιολογίας. Εν τούτοις, η θνητότητα δε διαφέρει. Μία μελέτη 19 ασθενών με ΥΤΓΠ και ισάριθμων με χολολιθιασική παγκρεατίτιδα, συνέκρινε τις πορείες νόσου αυτών των ομάδων. Οι ασθενείς με ΥΤΓΠ είχαν παρουσιάσει περισσότερες φορές ΟΠ στο παρελθόν (p=0,022) (πιθανόν λόγω ΥΤΓ) καθώς και περισσότερες επιπλοκές (p<0,001), όπως η νεκρωτική παγκρεατίτιδα, αποστήματα, σήψη και νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο δεν υπήρξε κανένας θάνατος[7].

Σημεία από την κλινική εξέταση, που μας κατευθύνουν προς τη διάγνωση της ΥΤΓΠ, είναι τα ξανθώματα στις εκτατικές επιφάνειες άνω/κάτω άκρων, γλουτών και ράχης, υπερλιπιδαιμική αμφιβληστροειδοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία, λόγω λιπώδους διήθησης του ήπατος.

Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΟΠ αυξάνει σταδιακά όταν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού ξεπεράσουν τα 500 mg/dL, με πολλαπλασιασμό του όταν αυτά ανέλθουν σε τιμές >1000 mg/dL. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας της ΥΤΓΠ και οι πιθανές επιπλοκές ωστόσο, δε σχετίζονται άμεσα με τη τιμή των τριγλυκεριδίων.

Εργαστηριακά Ευρήματα

Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων μπορούν να αλλοιώσουν τις μετρήσεις του νατρίου ορού (ψευδοϋπονατριαιμία)[6], της αμυλάσης ορού (ψευδώς φυσιολογική αμυλάση ορού)[8] και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Πολλαπλές αραιώσεις του δείγματος του ορού μπορούν να μειώσουν την παρεμβολή της υπερτριγλυκεριδαιμίας στα αποτελέσματα.

Αιτιολογία

Η ΥΤΓ οφείλεται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.

Πρωτοπαθή αίτια:

Οι ασθενείς με ΥΤΓ θα πρέπει να διερευνώνται για πιθανή πρωτοπαθή διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων. Οι δυσλιπιδαιμίες I, IV, V κατά Frederickson σχετίζονται με σοβαρή ΥΤΓ και προδιαθέτουν για ΟΠ. Οι τύποι I και V μπορεί να προκαλέσουν ΟΠ χωρίς να υπάρχει κάποιος εκλυτικός παράγοντας, ενώ ο τύπος IV απαιτεί κάποιον επιπρόσθετο παράγοντα που αυξάνει τη τιμή των τριγλυκεριδίων[9]. Ο τύπος I (οικογενής χυλομικροναιμία) συχνά εμφανίζεται στη νεογνική ηλικία και οφείλεται σε αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο. Ο τύπος IV (οικογενής μικτή υπερλιπιδαιμία) οφείλεται σε αυτοσωματικό επικρατές γονίδιο και εκδηλώνεται στην ενήλικο ζωή.

Δευτεροπαθή-επίκτητα αίτια:

- Η ΥΤΓΠ συχνά εμφανίζεται σε μη ρυθμιζόμενο ΣΔ. Στο ΣΔ τύπου 1 η έλλειψη ινσουλίνης μειώνει την ικανότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (ΛΠΛ) να υδρολύει τριγλυκερίδια σε λιπαρά οξέα, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων10. Στο Σ.Δ. τύπου 2 η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί αυξημένη παραγωγή και μειωμένη απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων.
- Το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει ΥΤΓΠ είτε άμεσα είτε ως εκλυτικός παράγοντας υποκείμενης πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας. Φαίνεται ότι το αλκοόλ ανταγωνίζεται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στην οξείδωση, με αποτέλεσμα περισσότερα ελεύθερα λιπαρά οξέα να διατίθενται για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων με τρόπο «δοσο-εξαρτώμενο». Στους περισσότερους αλκοολικούς οι αυξήσεις των τριγλυκεριδίων είναι παροδικές και πιθανόν να είναι επακόλουθο και όχι αίτιο της ΟΠ.
- Ο υποθυρεοειδισμός είναι ακόμα μία αιτία ΥΤΓ και ΟΠ. Σε ένα ποσοστό 35% των υποθυρεοειδικών ασθενών παρατηρείται ΥΤΓ11. Η χαμηλή θυροξίνη καταστέλλει τη δράση της ΛΠΛ στο λιπώδη ιστό.
- Φάρμακα, όπως οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, κλομιφαίνη, ανταγωνιστές πρωτεασών, προποφόλη, ολανζαπίνη, μιρταζαπίνη και ισοτρετινοΐνη, αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.
- Η υπερτριγλυκεριδαιμία κατά την κύηση κορυφώνεται στο τρίτο τρίμηνο και συνήθως δεν ξεπερνά τα 300 mg/dL. Μπορεί όμως να προκαλέσει ΟΠ, όταν συνυπάρχει οικογενής υπερλιπιδαιμία.

Παθογένεση

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η σοβαρή ΥΤΓ προκαλεί ΟΠ παραμένει άγνωστος. Από πειραματικά μοντέλα προκύπτει σαν πιθανότερη θεωρία ότι η παγκρεατική λιπάση υδρολύει την περίσσεια TRG σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία συσσωρεύονται στο πάγκρεας. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στη συνέχεια προκαλούν βλάβη στα παγκρεατικά λοβωτά κύτταρα και στα παγκρεατικά τριχοειδή. Η επακολουθείσα ισχαιμία δημιουργεί ένα οξειδωτικό περιβάλλον το οποίο αυξάνει την τοξικότητα των λιπαρών οξέων. Μία άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι τα αυξημένα επίπεδα χυλομικρών στα παγκρεατικά τριχοειδή αυξάνουν το ιξώδες του αίματος με αποτέλεσμα την ισχαιμία[12]. Τέλος, οι Chang et. al.13 υποστήριξαν την ύπαρξη ταυτοποιημένων γονιδίων, που σχετίζονται με την ΥΤΓΠ.

Θεραπεία

Η θεραπεία της ΥΤΓΠ περιλαμβάνει όλες τις θεραπευτικά αρχές της ΟΠ οποιασδήποτε αιτιολογίας, με επιπρόσθετο όμως στόχο τη μείωση των τριγλυκεριδίων <500 mg/dL. Η διατήρηση των τριγλυκεριδίων σε χαμηλά επίπεδα συνάδει με κλινική βελτίωση του ασθενούς. Οι προτεινόμενες μέθοδοι μείωσης των τριγλυκεριδίων περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση, τη χορήγηση ινσουλίνης και/ή ηπαρίνης. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμασίες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης με εκείνη της θεραπείας με ινσουλίνη και/ή ηπαρίνη. Συνεπώς, συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες δεν υπάρχουν.

Πλασμαφαίρεση:

Η πλασμαφαίρεση, ως μηχανισμός μείωσης των τριγλυκεριδίων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, όταν ο ασθενής δεν έχει υπεργλυκαιμία και όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, όπως: αιμοδυναμική αστάθεια και αδυναμία τοποθέτησης κεντρικής φλεβικής γραμμής. Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (πλασμαφαίρεση) αναφέρεται σε μια εξωσωματική διαδικασία διαχωρισμού του αίματος με σκοπό την απομάκρυνση παθολογικών παραγόντων από το πλάσμα (εν προκειμένω τα τριγλυκερίδια). Σε ορισμένες σειρές ασθενών έχει περιγραφεί θεαματική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων[14]. Σε μία πρόσφατη μελέτη με επτά ασθενείς παρατηρήθηκε μέση μείωση από 1406 mg/dL σε 682 mg/dL (41% μείωση) σε μία συνεδρία και σε άλλη μελέτη από 2410 mg/dL σε 138 mg/dL μετά από τρείς ημέρες πλασμαφαίρεσης[15]. Καμία μελέτη όμως δεν περιέγραψε συμπληρωματική θεραπεία με ενδοφλέβια ινσουλίνη, ηπαρίνη ή στατίνες από του στόματος. Το κόστος και η διαθεσιμότητα της πλασμαφαίρεσης είναι παράγοντες που υπολογίζονται στην επιλογή αυτού του θεραπευτικού μέσου. Μετά από κάθε συνεδρία ελέγχεται το επίπεδο των τριγλυκεριδίων και, αν είναι <500 mg/dL η πλασμαφαίρεση διακόπτεται. Αν τα τριγλυκερίδια ξεπεράσουν εκ νέου τα 500 mg/dL η πλασμαφαίρεση επαναλαμβάνεται. Πρώϊμη έναρξη της πλασμαφαίρεσης εντός 48 ώρου από τη διάγνωση φαίνεται να είναι ωφέλιμη[14].

Ινσουλίνη:

Όταν η πλασμαφαίρεση δεν είναι διαθέσιμη, αν ο άρρωστος δεν μπορεί να υποβληθεί σε πλασμαφαίρεση ή αν η γλυκόζη είναι >500 mg/dL, χρησιμοποιούμε την ενδοφλέβια ινσουλίνη. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία επιταχύνει την αποσύνθεση των χυλομικρών σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπάρα οξέα. Επειδή η ΥΠΤΓ παρουσιάζεται συχνά σε ασθενείς με αρρύθμιστο ΣΔ, η χρήση της ινσουλίνης επιφέρει μείωση των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης ορού. Ωστόσο η χρήση της ινσουλίνης σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΥΤΓΠ είναι επίσης δόκιμη[16,17]. Η ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από την υποδόρια έγχυσή της, πιθανόν λόγω της περιορισμένης απορρόφησης από τον υποδόριο ιστό. Η προτεινόμενη δόση για τη στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης ταχείας δράσης είναι 0.1 – 0.3 U/kg/h σε κρυσταλλοειδές διάλυμα γλυκόζης 5% ή 10%, ώστε τα επίπεδα γλυκόζης να κυμαίνονται μεταξύ 150-200 mg/dL. Τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να ελέγχονται κάθε 4 ώρες με stick, ενώ τα επίπεδα τριγλυκεριδίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 12-24 ώρες, με ανάλογη προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Η χορήγηση ινσουλίνης διακόπτεται, όταν τα επίπεδα τριγλυκλεριδίων είναι <500 mg/dL.

Ηπαρίνη:

Η ηπαρίνη προκαλεί την απελευθέρωση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (ΛΠΛ) του ενδοθηλίου στην κυκλοφορία και έχει χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία (χωρίς ινσουλίνη) στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Σε δημοσιεύσεις αντίστοιχων περιστατικών αναφέρεται υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης σε δόση 5000 U δις ημερησίως ή ενδοφλέβια στάγδην έγχυση ηπαρίνης σε ίδια δόση18. Δεν έχει γίνει σύγκριση της αποτελεσματικότερης οδού χορήγησης.

Η χρήση της ηπαρίνης στην ΥΤΓΠ ωστόσο τίθεται υπό αμφισβήτηση. Η ενδοφλέβια χορήγηση προκαλεί αρχικά αύξηση της κυκλοφορούσας ΛΠΛ. Η ηπαρίνη ευοδώνει τη μεταφορά της ΛΠΛ στο ήπαρ, όπου και αποδομείται, γεγονός που επιφέρει την εξάντληση των αποθεμάτων της ΛΠΛ στην κυκλοφορία . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και χυλομικρών στο αίμα. Μελέτες καταγράφουν αυτήν την αύξηση την τέταρτη ημέρα συνεχούς χορήγησης ηπαρίνης19.

Ενδιαφέρον δε είναι ότι η χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς πιθανά ερμηνεύει τα χαμηλά επίπεδα ΛΠΛ και ως εκ τούτου την αύξηση των τριγλυκεριδίων20.

Αντιλιπιδαιμική θεραπεία:

Η γεμφιβροζίλη σε δόση 600 mg δις ημερησίως συνιστάται ως συμπληρωματική αγωγή στην ΥΤΓΠ, σε ασθενείς που μπορουν να την ανεχτούν.

Συμπέρασμα

Η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι η τρίτη συνηθέστερη αιτία ΟΠ μετά τη χολολιθίαση και το αλκοόλ. Η ΥΤΓΠ πυροδοτείται όταν τα τριγλυκερίδια ξεπεράσουν τα 1000 mg/dL. Η κλινική εικόνα της ΥΤΓΠ είναι ίδια με την ΟΠ άλλης αιτιολογίας, όμως ισχυρή κλινική υποψία τίθεται από το ιστορικό (ΣΔ, παχυσαρκία, κύηση, αλκοολισμός, οικογενής δυσλιπιδαιμία) και τα εργαστηριακά ευρήματα (υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, ψευδώς φυσιολογική αμυλάση, αυξημένη λιπάση). Σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας δεν υπάρχουν. Ωστόσο, προτείνεται

η πλασμαφαίρεση ή η χορήγηση ινσουλίνης και/ή ηπαρίνης. Η δράση της λιποπρωτεινικής λιπάσης αυξάνεται με τη χρήση ινσουλίνης και ηπαρίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση των χυλομικρών. Εν τούτοις, η συνεχής χορήγηση ηπαρίνης εξαντλεί τα αποθέματα της ΛΠΛ (rebound effect). Η πλασμαφαίρεση μειώνει άμεσα τα τριγλυκερίδια, αλλά τεχνικοί παράγοντες την καθιστούν δύσχρηστη.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για τον καθορισμό της αντιμετώπισης της ΥΤΓΠ.

Ο προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης της ΥΤΓΠ, βασισμένος στη διεθνή βιβλιογραφία, παρατίθεται στην εικόνα 1.

Summary

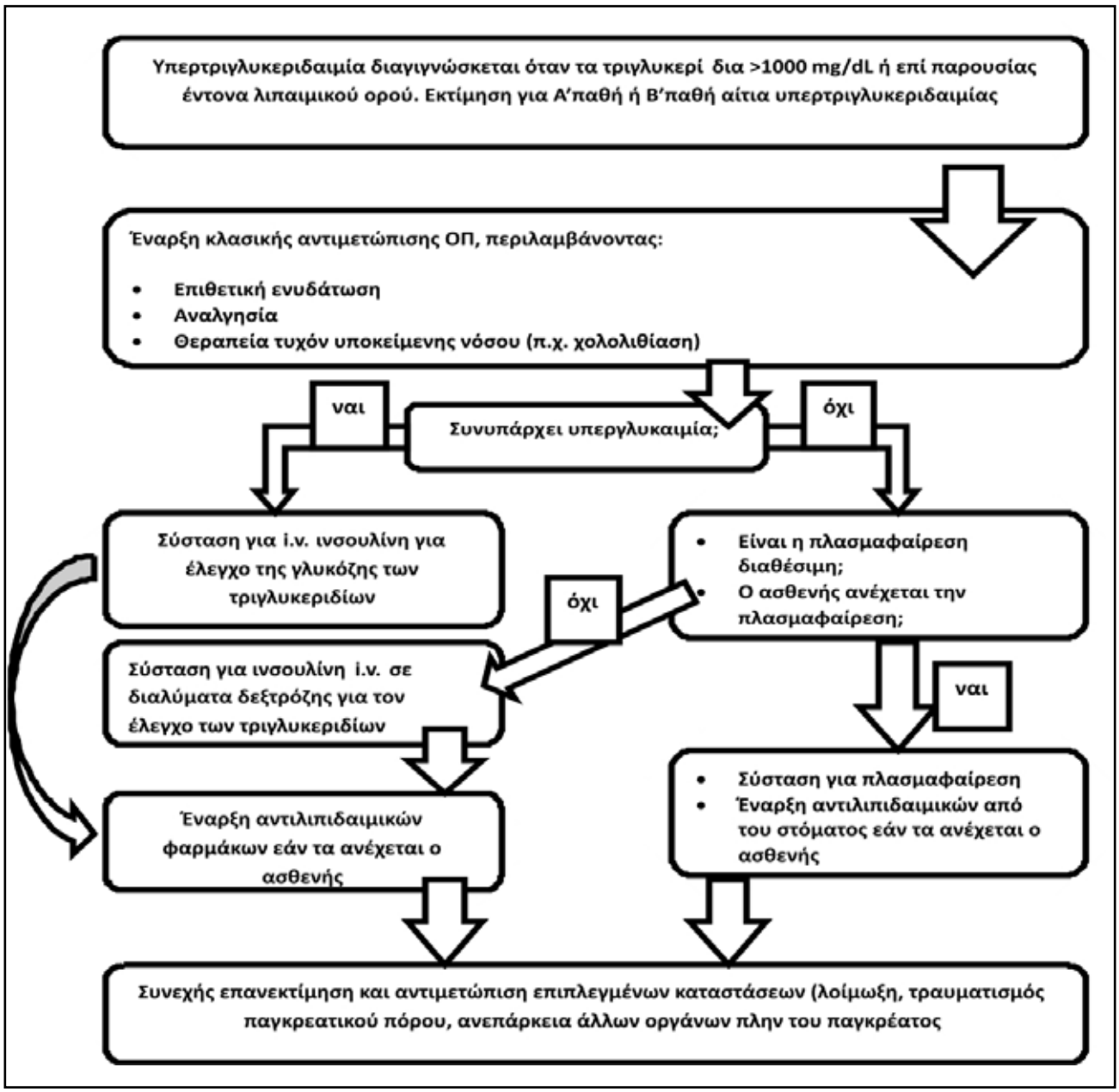
CASE REPORT-HYPERTRIGLYCERIDEMIA-INDUCED ACUTE PANCREATITIS TREATED WITH INSULIN AND HEPARIN

Tsigaridas N.[1], Kyrama S.[1], Pelechas El.[1], Papadimitriou I.[2], Manatou Ch.[1], Tsapogas P.[1]

[1] 2nd Department of Internal Medicine, Corfu General Hospital

[2] Department of Internal Medicine, Kilkis General Hospital

Hypertriglyceridemia is a cause of acute pancreatitis. We present a clinical case of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis which has been treated with



Εικόνα 1.
Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπερτριγλυκαιριδαιμίας.

insulin and heparin preparations. Although plasmapheresis is the method of choice in these cases, due to the lack of this option in the General Hospital of Corfu, the above mentioned method has been chosen. Finally, there is a review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis at the end of the case.

Key words: hypertriglyceridemia-induced pancreatitis, plasmapheresis, insulin, heparin.

Βιβλιογραφία

1. Imano H, Iso H. Epidemiology of hypertriglyceridemia. Japanese Journal of Clinical Medicine 2013;71:1528-1535.
2. Chang CC, HHsieh YY, Tsai HD et. al. Acute pancreatitis in pregnancy. Zhonghua Yixue Zazhi (Taipei) 1998;61:85-92.
3. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterology 1995;90:2134-9.
4. Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL et. al. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. Molecular and Cell Biology of Lipids 2012;1821:826-832.
5. Jesus JE, Landry A. Chvostek's and Trousseau's signs. N Engl J Med 2012;367:e15.
6. Howard JM, Reed J. Pseudohyponatremia in acute Hyperlipemic pancreatitis. A potential pitfall in therapy. Arch Surg 1985; 120:1053.
7. Navarro S, Cubiella J, Feu F, Zambon D et. al. Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis? Med Clin (Barc) 2004;123:567-70.
8. Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ. Suppression of amylase activity by hypertriglyceridemia. JAMA 1973;225:1331.
9. Yadav D, Pitchumoni CS. Isuues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2003;36:54-62.
10. Havel RJ. Approach to the patient with hyperlipidemia. Med Clin North Am 1982;66:319-33.
11. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC et. al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. Mayo Clin Proc 1993;68:860-866.
12. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. Int J Pancreatol 1996;20:177-84.
13. Chang YT, Chang MC, Su TC et. al. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation / variant / haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatits. Clin Chem 2008;54:131-8.
14. Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, Vasilakis N, Lambropoulos S Management of Acute Severe Hyperlipidemic Pancreatitis. Digestion 2006;73:259–264.
15. Kohli RS, Bleibel W, Shetty A et. al. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemic pancreatitis with ARDS. Dig Dis 2006;51:2287-91.
16. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. J Am Coll Nutr 1998;17:458.
17. Mikhail N, Trivedi K, Page C et. al. Treatment of severe hypertriglyceridemia in non-diabetic patients with insulin. Am J Emerg Med 2005;23:415.
18. Jain P, Rai RR, Udawat H et. al. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. World J Gastroenterol 2007:13:2642.
19. Weintraub M, Rassin T, Eisinberg S et. al. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulations. J Lipid Res 1994:35:229.
20. Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G et. al. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. J Lab Clin Med 2003;142:90-9.

Το πλύσιμο των Χεριών στην Πρόληψη των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων

Αρετή Τσαλογλίδου [1]
Κωνσταντίνος Κουκουρίκος [2]
Χρήστος Ηλιάδης [3]

[1] Καθηγήτρια Εφαρμογών Τμήματος Νοσηλευτικής ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης, Ελλάδα
[2] Καθηγητής Εφαρμογών Τμήματος Νοσηλευτικής ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης, Ελλάδα
[3] Νοσηλευτής ΤΕ, Τμήμα Νοσηλευτικής ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Αρετή Τσαλογλίδου
Αγαθουπόλεως 25, 40 Εκκλησιές
Θεσσαλονίκη, 54626
Τηλέφωνο: 6948377619
Email: aretitsa2010@hotmail.com

Λέξεις κλειδιά :
νοσοκομειακές λοιμώξεις, πλύσιμο χεριών, πρόληψη λοιμώξεων

Περίληψη:
Εισαγωγή: Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις (ΝΛ) αποτελούν ένα επείγον πρόβλημα κατά την παροχή νοσηλευτικής φροντίδας, με παγκόσμια διάσταση στη σύγχρονη εποχή.
ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η συμβολή του πλυσίματος των χεριών στην πρόληψη των νοσοκομειακών λοιμώξεων μέσα από την ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία.

Υλικό και Μέθοδος: Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν πρόσφατα άρθρα της τελευταίας τουλάχιστον πενταετίας, σχετικά με το θέμα που ανευρέθηκαν κυρίως στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Medline και στο Σύνδεσμο Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (HEAL-Link).

Αποτελέσματα: Η λήψη απαραίτητων μέτρων έχει αποδειχτεί ότι βοηθάει πολύ στην αποφυγή μετάδοσης μιας νοσοκομειακής λοίμωξης. Το πλύσιμο των χεριών του προσωπικού των νοσοκομείων αποτελεί ίσως το σημαντικότερο μέσο πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Έχει αποδειχθεί από πολλές έρευνες ότι αυτή και μόνο η πρακτική είναι σε θέση να περιορίσει σημαντικά τις λοιμώξεις στα νοσοκομεία. Η χρήση παράλληλα αλκοολούχων παραγόντων καθαρισμού των χεριών είναι βασικό μέτρο για την πρόληψη και τον περιορισμό γενικά των μολύνσεων, ιδιαίτερα των νοσοκομειακών.

Συμπεράσματα: Η πρόληψη και ο έλεγχος των λοιμώξεων στο νοσοκομείο απαιτεί να γίνουν πολλές και συστηματικές έρευνες για την ελαχιστοποίηση ή την εξάλειψη νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Εισαγωγή

Δεν υπάρχει αμφισβήτηση ότι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις (ΝΛ) αποτελούν σήμερα ένα επείγον πρόβλημα με παγκόσμια διάσταση, αλλά συγχρόνως και ένα πρόβλημα, που έχει λάβει τις τελευταίες δεκαετίες τεράστιες διαστάσεις[1]. Ήδη από την αρχαιότητα το πρόβλημα της αντιμετώπισης των λοιμώξεων κυρίως των τραυμάτων, απασχόλησε τους ανθρώπους[2,3]. Οι γιατροί των Ομηρικών χρόνων (Μαχάων, Ποδαλείριος) γνώριζαν τρόπους για την επίσχεση αιμορραγιών, τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων, την αφαίρεση ξένων σωμάτων, την επίδεση διαφόρων τραυμάτων και την εφαρμογή πλήθους επιδέσμων, τους οποίους χρησιμοποιούσαν σε μεγάλη έκταση[4,5]. Αναφορές στην κατάσταση των νοσοκομείων και την ύπαρξη ΝΛ στα νοσοκομεία της αρχαίας Ελλάδας και Ρώμης έγιναν από τον Ηρόδοτο, Έλληνα ιστορικό, και τον Ιπποκράτη, Έλληνα ιατρό, ο οποίος δίδασκε την περιποίηση των πληγών με κρασί, μέλι και νερό[6,7].

Παρά την αναγνώριση της ύπαρξης των ΝΛ και των λοιμώξεων γενικότερα, ήταν άγνωστη η αιτία τους και ο τρόπος μετάδοσης τους και για αιώνες υπήρχε η πεποίθηση ότι η μετάδοση τους γινόταν με τον αέρα. Η άγνοια των αιτιών πρόκλησης των λοιμώξεων οδήγησε στην ανάγκη ανάπτυξης μέτρων προφύλαξης στο νοσοκομειακό χώρο και τη χρήση φυσικών προϊόντων για πρόληψή τους. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να επισημάνει τη συμβολή του πλυσίματος των χεριών στην πρόληψη των νοσοκομειακών λοιμώξεων και στη διασφάλιση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας προς τους ασθενείς.

Μέθοδος ανασκόπησης

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων “Medline” και μέσω της μηχανής αναζήτησης “Google scholar” με τις λέξεις κλειδιά: “πλύσιμο χεριών”, “ νοσοκομειακές λοιμώξεις”, “πρόληψη” για το χρονικό διάστημα 2005-2012. Κριτήρια αποκλεισμού των άρθρων αποτέλεσαν η γλώσσα, εκτός της αγγλικής και της ελληνικής.

Νοσοκομειακές λοιμώξεις

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις προκαλούνται από μικρόβια του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Η πρόληψη και ο έλεγχος είναι συνεχής διαδικασία εξαρτώμενη από τη συνεχή ενημέρωση και το έντονο ενδιαφέρον ολόκληρου του προσωπικού του νοσοκομείου. Βασικές προϋποθέσεις για την πρόληψη των νοσοκομειακών λοι¬μώξεων είναι η αναγνώριση του προβλήματος, η οργάνωση των ανάλογων υπη¬ρεσιών με αυτό και η εφαρμογή των διαφόρων προγραμμάτων ελέγχου [1,11]. Άλλος σημαντικός παράγοντας πρόληψης είναι η διαρκής εκπαίδευση και ενημέρωση του νοσηλευτικού, ιατρικού και βοηθητικού προσωπικού σε θέματα λοιμώξεων. Παράλληλα, τα αποτελέσματα της καταγραφής των λοιμώξεων και της φαρμακευτικής αντοχής των μικροβίων θα πρέπει να κοινοποιούνται στα διάφορα τμήματα και τις κλινικές και να συζητούνται, ώστε οι γιατροί και το νοσηλευτικό προσωπικό να γνωρίζουν το “μικροβιολογικό χάρτη” του χώρου τους[11,12]. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια για τη διάδοση και εφαρμογή των σχετικών υπουργικών αποφάσεων και οδηγιών, οι οποίες αντανακλούν ευρύτερη εμπειρία και καθορίζουν τα πλαίσια, μέσα στα οποία θα βρίσκονται όλες οι ιατρικές και νοσηλευτικές ενέργειες [13].

Για τον λόγο αυτό η πρόληψη στηρίζεται σε τρεις άξονες:

1. Στον περιορισμό των μικροοργανισμών, που βρίσκονται στο περιβάλλον με τη θεραπεία των μολυσμένων ασθενών.
2. Στην ενίσχυση της άμυνας των ασθενών κατά της λοίμωξης με την ανοσοποίηση και την χημειοπροφύλαξη, με τη χορήγηση αντιβιοτικών, εάν και όταν χρειάζεται.
3. Στην παρεμπόδιση της μετάδοσης των μικροοργανισμών του περιβάλλοντος στους ασθενείς και στο προσωπικό, που επιτυγχάνεται με το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών [9].

Μέτρα ελέγχου λοιμώξεων

Το άτομο παρουσιάζει διάφορα προβλήματα κατά τη διάρκεια της παραμονής του στο νοσοκομείο, ο τρόπος αντιμετώπισης των οποίων είναι συνήθως καθοριστικός για την ανάπτυξη λοιμώξεων. Ο κίνδυνος για το άτομο συνήθως αυξάνεται με τα τυχόν ακατάλληλα μέτρα, που θα χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση του προβλήματος (άχρηστα αντιμικροβιακά φάρμακα, κακή εγχειρητική τεχνική, ατελής ασηψία, ακατάλληλες συνθήκες υγιεινής κ.λπ.), ενώ παράλληλα ο ίδιος ο ασθενής αποτελεί κίνδυνο λοίμωξης για τους άλλους ασθενείς [8].

Τα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων πρέπει να εξαρτώνται από τις ανάγκες κάθε ασθενούς. Τα κατάλληλα μέτρα δεν είναι τα ίδια για κάθε ασθενή και ακόμα, όταν εφαρμόζεται το ίδιο μέτρο σε αρ¬κετούς ασθενείς, η προτεραιότητα που δίνεται σε κάθε περίπτωση είναι διαφορετική[1]. Ένα άλλο σημαντικό σημείο είναι η ανάγκη αποφυγής κάθε δογματισμού. Πολλές φορές υπάρχει ανάγκη αξιολόγησης και ιεράρχησης διαφόρων καταστάσεων. Για παράδειγμα, ένα ουροδοχείο πάνω στο κομοδίνο είναι πιο επικίνδυνο από ένα βάζο με λουλούδια. Μία νοσηλεύτρια με μολυσμένο δάκτυλο μπορεί να προκαλέσει πιο εύκο¬λα λοιμώξεις από μία άλλη, που κινείται πολύ

γρήγορα μέσα στο θάλαμο και σηκώνει σκόνη [8]. Η πρόληψη των λοιμώξεων στο νοσοκομείο βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, όπως την καθαριότητα, τη σωστή χρησιμοποίηση των αντισηπτικών, των απολυμαντικών και των μεθόδων αποστείρωσης, την αποτελεσματική διαχείριση των μολυσματικών απορριμμάτων, την περιστολή της υπερκατανάλωσης των αντιβιοτικών, την τήρηση των μέτρων, που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην καταπολέμηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων, τη χρήση προστατευτικών μέσων, αλλά και το βασικότερο και πιο απλό όλων, το πλύσιμο των χεριών [9,10].

Πλύσιμο Χεριών

Το σωστό και τακτικό πλύσιμο των χεριών του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού αποτελεί ίσως το σημαντικότερο μέσο πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Έχει αποδειχθεί από πολλές έρευνες ότι αυτή και μόνο η πρακτική είναι σε θέση να περιορίσει σημαντικά τις λοιμώξεις στα νοσοκομεία[9]. Σε διεθνές συνέδριο για τις λοιμώξεις το τελικό συμπέρασμα ήταν ότι, "αν θέλαμε να συνοψίσουμε σε δύο λέξεις το θέμα των νοσοκομειακών λοιμώξεων, θα λέγαμε "πλένετε τα χέρια σας" [11]. Το πλύσιμο των χεριών ή η χρήση αλκοολούχων παραγόντων καθαρισμού των χεριών είναι βασικό μέτρο για την πρόληψη και τον περιορισμό γενικά των μολύνσεων, ιδιαίτερα των νοσοκομειακών[14,15]. Η σημαντικότερη δεξαμενή των ανθεκτικών μικροοργανισμών στη Μ.Ε.Θ. είναι κύρια οι αποικισμένοι ασθενείς. Επομένως, η σημαντικότερη μετάδοση από ασθενή σε ασθενή ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροβίων (διασταυρούμενη μόλυνση) γίνεται με τα χέρια του προ-σωπικού των Μ.Ε.Θ. Βακτηρίδια έχουν βρεθεί στα χέρια νοσηλευτών, που δεν έχουν πλυθεί για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 ώρες μετά από τις αλλαγές επιθεμάτων[11]. Σκοπός του πλυσίματος των χεριών είναι η απομάκρυνση των παροδικών μικροοργανισμών, ώστε ο αριθμός τους να μη φτάνει σε λοιμογόνο δόση. Οι παροδικοί μικροοργανισμοί είναι εκείνοι που επικάθονται μετά την επαφή με τον ασθενή και διάφορα μολυσμένα αντικείμενα και είναι αυτοί που συνήθως ευθύνονται για τις ετερολοιμώξεις. Νιπτήρες για το πλύσιμο των χεριών θα πρέπει να βρίσκονται σε όλους τους θαλάμους και στα εξωτερικά ιατρεία. Το νερό στους νιπτήρες, που βρίσκονται στους θαλάμους, χρη¬σιμοποιείται αποκλειστικά για το πλύσιμο των χεριών και όχι για οποιαδήποτε άλλη χρήση. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να υπάρχει ειδική ένδειξη, που να το διευκρινίζει. Η κατασκευή στους νιπτήρες θα πρέπει να είναι τέτοια, ώστε ο χειρισμός για το άνοιγμα και το κλείσιμο της βρύσης να γίνεται με τους αγκώνες και όχι με τα χέρια. Στις περιπτώσεις που οι βρύσες δεν έχουν ειδική κατασκευή, μπορούν να χρησιμοποιούνται χαρτοπετσέτες για το άνοιγμα και το κλείσιμο της βρύσης. Το βάθος της λεκάνης απαιτείται να είναι αρκετά μεγάλο για την αποφυγή κάθε μόλυνσης από το πιτσίλισμα του νερού.5 Μια βρύση ανάμειξης ζεστού κρύου νερού, βοηθά στην παροχή νερού σε κατάλληλη θερμοκρασία. Κατάλληλα δοχεία για σαπούνι, απολυμαντικό χεριών, λοσιόν και πετσέτες είναι απαιτήσεις που θα πρέπει να πραγματοποιούνται στους χώρους αυτούς [9].

Δύο μέθοδοι συνιστούνται για το πλύσιμο των χεριών, το κοινό πλύσιμο και το άσηπτο πλύσιμο.

α)Το κοινό πλύσιμο των χεριών εφαρμόζεται σε πολλές διαδικασίες ρουτίνας, όπως στο ξεκίνημα της εργασίας, πριν έλθουμε σε επαφή και μετά από επαφή με ασθενείς, όταν αποχωρούμε από το χώρο εργασίας, όταν τα χέρια φαίνονται λερωμένα, όταν μολύνονται τα χέρια με βιολογικά υγρά ή άλλες οργανικές ουσίες, μετά από επίσκεψη στις τουαλέτες, μετά το βγάλσιμο των γαντιών και μετά από μία μη στείρα διαδικασία. Επαφή με τους ασθενείς κατά την επίσκεψη στους θαλάμους ή διαδι¬κασίες ρουτίνας, όπως το στρώσιμο των κρεβατιών, πρέπει να συνοδεύ¬ονται με απολύμανση των χεριών με αλκοόλη και χλωρεξιδίνη ή απλό πλύσιμο με νερό και σαπούνι[14]. Το κοινό πλύσιμο των χεριών (με σαπούνι, όχι απαραίτητα αντισηπτικό) πρέπει να γίνεται σωστά με τα χέρια προς τα κάτω, διαφορετικά τα μικρόβια μπορεί να παλινδρομήσουν στο αντιβράχιο. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στο επαρκές πλύσιμο των δακτύλων και μάλιστα των ονυχοφόρων φαλαγγών, του θέναρος, του ωλένιου χείλους της παλάμης και των καρπών. Η διάρκεια του πλυσίματος πρέπει να είναι τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα για την από ασθενή σε ασθενή επίσκεψη και πε¬ρισσότερο από 1 λεπτό μετά την επαφή με ιδιαίτερα μολυσμένο ασθενή. Για την εκτέλεση ορισμένων ιατρικών πράξεων (π.χ. τοποθέτηση ουροκαθετήρων) απαιτούνται τουλάχιστον 2 λεπτά πλύσιμο[16, 17]. (Πίνακας 1)

1.	Βρέξετε τα χέρια σας στο τρεχούμενο νερό σε στάση που τα χέρια σας να είναι προς τα κάτω, χαμηλότερα από τους αγκώνες σας.
2.	Πάρετε σαπούνι ή αντισηπτικό σε σωστή ποσότητα.
3.	Κάνετε σαπουνάδα σε όλες τις επιφάνειες των χεριών σας και τρίψετε καλά, με ιδιαίτερη προσοχή τους καρπούς, τα δάκτυλα, τα νύχια και τα ενδιάμεσα των δακτύλων επί 10 δευτερόλεπτα.
4.	Ξεπλύνετε πολύ καλά. Μη κλείνετε τη βρύση!
5.	Στεγνώσετε τα χέρια καλά σε καθαρή χαρτοπετσέτα.
6.	Χρησιμοποιήσετε στο τέλος τη χαρτοπετσέτα να κλείσετε τη βρύση.

Πίνακας 1.
Βήματα πλυσίματος των χεριών.

β)Το άσηπτο πλύσιμο των χεριών επιβάλλεται, όταν μία άσηπτη διαδικασία πρόκειται να εφαρμοσθεί σε κά¬ποιον ασθενή, όπως είναι η εισαγωγή κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή ουροκαθετήρα. Απαιτεί πολύ προσεκτικό καθαρισμό των χεριών και τη χρήση απολυμαντικού με υπολειμματική δράση. Συχνά απαιτείται και η χρήση γαντιών. (Περισσότερη αναφορά θα γίνει στο κεφάλαιο της αντισηψίας)[18]. Το υγρό σαπούνι είναι προτιμότερο στο πλύσιμο των χεριών. Όταν γίνεται χρήση σαπουνιού σε πλάκες, αυτές μετά το πλύσιμο θα πρέπει να τοποθετούνται σε υποδοχές που να ευνοούν το γρήγορο στέγνωμα τους, αλλιώς αποικίζονται εύκολα από μικρόβια. Για το λόγο αυτό δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται σαπουνοθήκες με κλειστό πυθμένα[8-9]. Αν τα δοχεία με το σαπούνι ή το αντισηπτικό δεν είναι μιας χρήσης, θα πρέπει να πλένονται και να αποστειρώνονται και όχι απλά να συμπληρώνεται η ποσότητα σαπουνιού, που καταναλώθηκε, γιατί ευνοείται ο μικροβιακός αποικισμός του διαλύματος [12, 17]. Το σαπούνι με το νερό απομακρύνει τις περισσότερες επιμολύνσεις με οργανικές ουσίες και θεωρείται ικανοποιητικός τρόπος για το κοινό πλύσιμο των χεριών στο νοσοκομείο. Το απλό πλύσιμο με νερό και σαπούνι απομακρύνει σχεδόν όλα τα gram αρνητικά βακτήρια σε 10 δευτερόλεπτα [19].

Στέγνωμα Χεριών

Το σχεδόν όλα τα gram αρνητικά βακτήρια σε 10 δευτερόλεπτα[19]. Το στέγνωμα των χεριών αποτελεί επίσης μία πολύ βασική διαδικασία. Οι χάρτινες πετσέτες αποτελούν τον πιο συνήθη τρόπο για το στέγνωμα των χεριών. Οι συσκευές στεγνώματος με αέρα χρησιμοποιούνται επίσης όλο και πιο συχνά. Τοποθετούνται στον τοίχο κοντά στο νιπτήρα, αλλά μακριά από ασθενείς, που είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις, γιατί πάντα υπάρχει ο κίνδυνος μεταφοράς μικροβίων από το αεροζόλ που δημιουργείται[8,17]. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει κάποια δυσκολία στην εφαρμογή μιας τόσο αυστηρής πολιτικής στο πλύσιμο των χεριών. Για παράδειγμα, πολλοί θάλαμοι δεν έχουν νιπτήρες και η διαδοχική επίσκεψη και εξέταση πολλών ασθενών κάνει χρονοβόρα και καθόλου πρακτική, την όλη διαδικασία. Ορισμένοι συνιστούν σε τέτοιες περιπτώσεις, μεταξύ δυο εξετασμένων ασθενών, το τρίψιμο των χεριών με αλκοολούχα διαλύματα, για την αντισηψία των χεριών με τρίψιμο. Τα πλεονεκτήματα των αλκοολούχων διαλυμάτων είναι: ταχεία και ευρέως φάσματος δράση, είναι εξαι¬ρετικά μικροβιοκτόνα και δεν παρουσιάζουν προβλήματα ανάπτυξης αντοχής [9].

Χρήση γαντιών

Τα γάντια προστατεύουν τόσο αυτόν, που τα φοράει, όσο και τον άρρωστο, που υφίσταται κάποια νοσηλευτική/ιατρική πράξη, και εμποδίζουν ταυτόχρονα τη μεταφορά μικροοργανισμών από τον ένα ασθενή στον άλλο (ετερολοιμώξεις) [8]. Πρέπει οπωσδήποτε να γίνεται χρήση τους από το προσωπικό στις φλεβοκεντήσεις και τις αιμοληψίες, στην περι¬ποίηση κάθε αρρώστου με ανοικτές πληγές, δερματοπάθειες, κολοστομίες κ.λ.π.. και γενικά, σε κάθε περίπτωση πιθανής επαφής με βιολογικά υγρά και υλικά (αίμα, πύον, κόπρανα, ούρα, σίελο, εμέσματα, γαστρικό υγρό κ.λ.π.)[17]. Γάντια επιβάλλεται να χρησιμοποιούνται κατά την περιποίηση όλων των ασθενών, που χαρακτηρίζονται μολυσματικοί ή ανοσοκατασταλμένοι. Τα γάντια πρέπει επίσης να φοριούνται και για κάθε επαφή με μολυσμένα ή δυνητικά μολυσμένα αντικείμενα: ουροδοχεία, σκωραμίδες, νεφροειδή, ακάθαρτα ρούχα και σεντόνια, χρησιμοποιημένες γάζες, σωληνάρια, σκουπίδια κ.λ.π.3 Αν τα γάντια λερωθούν με βιολογικά υγρά ή εκκρίσεις πρέπει να αλλαχθούν αμέσως, ακόμη κι αν δεν έχει τελειώσει η φροντίδα του αρρώστου[12].

Τα γάντια πρέπει να είναι καλής ποιότητας, να εφαρμόζουν καλά και να φυλάσσονται σε πακέτα, των οποίων το περιεχόμενο δε μολύνεται κατά την απομάκρυνση ενός γαντιού. Η αλλεργία στο λάτεξ αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως πρόβλημα τόσο του προσωπικού, όσο και των ασθενών. Γάντια από άλλο υλικό καλής ποιότητας πρέπει να διατίθενται σ' αυτές τις περιπτώσεις[1]. Τα χέρια μπορεί να μολυνθούν κατά την αφαίρεση των γαντιών ή μέσω αφανών ελαττωμάτων ή σχισμάτων[8]. Τα χέρια θα πρέπει να πλένονται και μετά την αφαίρεση των γαντιών και εάν ακόμη τα γάντια είναι άθικτα. Το ίδιο ζευγάρι γάντια δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη νοσηλεία άλλου αρρώστου. Γι αυτό τα γάντια θα πρέπει να αλλάζονται από ασθενή σε ασθενή. Η αλλαγή θα πρέπει να γίνεται αμέσως μετά από την απομάκρυνση από τον ασθενή. Προσωπικό με εκζέματα χεριών ή άλλες δερματοπάθειες, που εύκολα επιμολύνονται, πρέπει να εργάζεται με γάντια ή καλύτερα να απασχολείται σε άλλη ασφαλή εργασία μέχρι της αποθεραπείας[9].

Είναι μεγάλη ανευθυνότητα να πιάνει κανείς με τα γαντοφορεμένα χέρια διαδοχικά βρόμικα και καθαρά αντικείμενα (π.χ. χωρίς να βγάλει τα γάντια μετά την όποια νοσηλευτική/ιατρική πράξη, να ανοίγει συρτά¬ρια ή ντουλάπια, τα οποία μετά άλλοι πιάνουν με γυμνά χέρια)[8].

Τα γάντια δεν απαλλάσσουν από το πλύσιμο των χεριών. Έστω και αν δεν υπάρχουν εμφανείς τρύπες, πολύ συχνά υπάρ¬χουν μικρορωγμές, που επιτρέπουν την είσοδο μικροβίων. Όταν πρέπει να φορεθούν επί πλέον μάσκα και μπλούζα, αυτό γίνεται με τη σειρά: πρώτα η μάσκα, μετά η μπλούζα και τελευταία τα γάντια. Αντίθετα, η αφαίρεση γίνεται αντίστροφα: πρώτα τα γάντια, μετά η μάσκα και τελευταία η μπλούζα[12]. (Πίνακας 2)

Χρήση μη αποστειρωμένων γαντιών	Χρήση αποστειρωμένων γαντιών
1. Στις φλεβοκεντήσεις, αρτηριοκεντήσεις και αιμοληψίες.	1. Όπου εφαρμόζονται άσηπτες τεχνικές
1. Κατά την επαφή με υγρά του σώματος.	2. Κατά την περιποίηση ανοσοκατεσταλμένων αρρώστων
3. Κατά την περιποίηση ασθενών με κατακλίσεις, δερματικές βλάβες, ανοικτά τραύματα, πληγές, κολοστομία.	
4. Κατά την επαφή με μολυσμένα υλικά ή αντικείμενα	
5. Για οποιαδήποτε περιποίηση ιδιαίτερα μολυσματικών ασθενών	

Πίνακας 2.

Επίλογος

Η πρόληψη επομένως και ο έλεγχος των λοιμώξεων στο νοσοκομείο δεν είναι απλώς νοσηλευτικό και ιατρικό πρόβλημα. Είναι πρόβλημα το οποίο χρειάζεται την προσοχή και το ενδιαφέρον όλων, όσων έχουν άμεση επαφή με τον ασθενή.

Εξάλλου, ανεξάρτητα από την πολιτική του κάθε ιδρύματος, που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων, η συνεχής εκπαίδευση του προσωπικού και δη του νοσηλευτικού κρίνεται απαραίτητη, ιδιαίτερα στη χρήση γαντιών κατά την παροχή νοσηλείας στους ασθενείς[20]. Η εκπαίδευση μπορεί να γίνει με ποικίλες δραστηριότητες, όπως επιδείξεις από κατάλληλα εκπαιδευμένους εκπαιδευτές, διαλέξεις, εκπαίδευση μέσω υπολογιστών. Η παρα¬κολούθηση της συμμόρφωσης των εκπαιδευόμενων, παράλληλα με την εκπαίδευση, κρίνεται περισσότερο αποτελεσματική.

Summary

HANDS WASHING ON THE PREVENTION OF THE NOSOCOMIAL INFECTIONS

Tsaloglidou Areti 1, Koukourikos Konstantinos2, Iliadis Christos3

1 Clinical Nurse Lecturer, Nursing Department ATEI of Thessaloniki, Greece
2 Clinical Nurse Lecturer, Nursing Department ATEI of Thessaloniki, Greece
3 Student of Nursing, Department of Nursing ATEI of Thessaloniki, Greece

Introduction: Nosocomial infections (NI) are an urgent problem in the provision of nursing care, with global dimensions in modern times.

The aim of the present study is to investigate the contribution of hand washing in the prevention of nosocomial infections by using the Greek and the International literature.

Material and Methods: The material of the study was recent articles related to the subject from the last five years. The articles were mainly found in the electronic database Medline and the Greek Academic Libraries Link (HEAL-Link).

Results: Taking the necessary measures has been proved to be very helpful in preventing the transmission of nosocomial infections. Hospital personnel's hand washing is perhaps the most important means of preventing nosocomial infections. It has been proved by many studies that this practice alone is able to reduce significantly the infections in the hospitals. The parallel use of alcoholic hand cleansing agents is a key measure to prevent and reduce general infections, particularly the nosocomial ones.

Conclusions: A lot of systematic research is necessary to reduce or eliminate the nosocomial infections.

Keywords: nosocomial infections , handwashing , prevention of infections

Βιβλιογραφία

1. Ayliff GAJ, Babb JR, Taylor L J. Νοσοκομειακές λοιμώξεις: Αρχές και πρόληψη. Τρίτη έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2000.
2. Φατούρου Β. Λοιμώξεις: από το χθες στο σήμερα. Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος 2010; 6: 66-70.

3. Κουρκούτα Λ. Ιστορία της Νοσηλευτικής. Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2010.
4. Γκουγκούλης Ι. Η νοσηλεία των τραυματιών στην ομηρική εποχή. Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας , 2011; 3 (4) :127-132.
5. Ομήρου Ιλιάς. Μετάφραση Ο. Κομνηνού Ι. Κακριδή. Εκδόσεις Ζαχαρόπουλος, Αθήνα, 1954.
6. Φραδέλος Ε, Φραδέλου Γ, Πλατή Π, Ζάννη Φ, Βαρσαμίδης Κ, Κουρκούτα Λ. Τεχνικές επούλωσης τραυμάτων στην Αρχαιότητα. 9ο Επιστημονικό Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής. Αθήνα 26 – 29 Σεπτεμβρίου 2013.
7. Κουρκούτα Λ. Η Νοσηλευτική στο Βυζάντιο. Διδακτορική Διατριβή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Τμήμα Νοσηλευτικής. Αθήνα, 1993. 8. Αποστολοπούλου Ε. Νοσοκομειακές Λοιμώξεις. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2000.
9. Κοκκίνου Ι. Βασικές αρχές πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων. Πρακτικά Ημερίδας: «Ασηψία – Αντισηψία - Αποστείρωση». Θεσσαλονίκη, 2002.
10. Κατσουγιαννόπουλος, Β. Λοιμώξεις. Εκδόσεις Αφοί Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη 2001.
11. Μπιτσιώρη Ζ. Acinetobacter Baumannii στη ΜΕΘ πρόληψη-νοσηλευτική Επαγρύπνηση. Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας 2013 ; 5(2): 66-73.
12. Αθανάτου ΕΚ. Κλινική νοσηλευτική: Βασικές και ειδικές νοσηλείες. Δέκατη Τρίτη έκδοση. Εκδόσεις Ελευθερία Κ. Αθανάτου, Αθήνα, 2003.
13. Ξηρουχάκη Ε. Υγιεινή και επιδημιολογία στο χώρο του νοσοκομείου. Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα,2001.
14. Βατόπουλος Α. Νεώτερα δεδομένα μικροβιακής αντοχής. Εκδόσεις Βήτα Ιατρικές, Αθήνα, 2004. 15. Καρρά Β. Η απομόνωση και η εφαρμογή μέτρων προφύλαξης για τον έλεγχο μετάδοσης των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Πρακτικά 26ου Ετήσιου Πανελληνίου Νοσηλευτικού Συνεδρίου, Κέρκυρα, 1999.
16. Λεγάκης ΝΙ, Χαλεβάκης ΓΕ, Περόγαμβρος ΤΗ. Αντοχή των μμικροβίων στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Αντιβιοτικά φάρμακα και κλινική προσέγγιση των λοιμώξεων. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2008.
17. Αθανάτου Ε Κ. Παθολογική και χειρουργική κλινική νοσηλευτική. Εκδόσεις Ε. Κ. Αθανάτου, Έκτη έκδοση, Αθήνα, 2000.
18. Βώρος Δ Κ. Χειρουργικές λοιμώξεις. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2002.
19. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter Baumannii in health care facilities. Clin Infect Dis, 2006; 42:692-699. 20. Muhammad J, Sai K. Frequency, pattern and etiology of Nosocomial infection in intensive care unit: an experience at a tertiary care hospital», Med Coll Abbo, 2008; 20(4): 123-128.

Πνεύμονας Μετσόβου

Λευτέρης Μαρκάτης

Ειδικευόμενος ,
Πνευμονολογική Κλινική ΓΝ Κέκρυρας

Περίληψη:
Ο αμίαντος είναι ένα αναγνωρισμένο καρκινογόνο για τον άνθρωπο, που σχετίζεται αιτιολογικά με το μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και του περιτοναίου, καθώς και με τον καρκίνο του πνεύμονα. Το μεσοθηλίωμα είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, αφού έχει ειδική αιτιολογική συσχέτιση με την έκθεση στον αμίαντο.
Έχουμε εξετάσει τα επιδημιολογικά δεδομένα, που επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων και κακοήθους μεσοθηλιώματος σχετιζόμενα με μη επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο στην περιοχή του Μετσόβου. Και οι δύο παθολογίες αποδόθηκαν στην οικιακή χρήση του αμιάντου κατά τη διάρκεια 1940 - 1950, πιο συγκεκριμένα σε ένα ορυκτό χώμα οικιακής χρήσης, που βρέθηκε να περιέχει ίνες τρεμολίτη. Οι περιπτώσεις αυτές πήραν την ονομασία «Πνεύμονας Μετσόβου''.
Έχει επίσης αποδειχθεί με βεβαιότητα ότι υπάρχουν πολλές περιοχές του «Πνεύμονα Μετσόβου» στην Ελλάδα. Όλα αυτά προστίθενται σε πολλές προηγούμενες μελέτες, κυρίως από την Τουρκία και αρκετές χώρες της Ανατολικής Ευρώπης που καταδεικνύουν ένα παρόμοιο πρόβλημα. Στόχος μας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον ''Πνεύμονα Μετσόβου'' και συναφείς περιπτώσεις σε άλλες περιοχές (κυρίως της Ανατολικής Ευρώπης), που αποδεικνύουν την ισχυρή σχέση μεταξύ περιβαλλοντικής έκθεσης στον αμίαντο και παθήσεων των πνευμόνων.
Σχετικά με το Μέτσοβο το τέλος της επιδημίας του μεσοθηλιώματος αναμένεται σε λίγες δεκαετίες. Από εκεί και πέρα η μελέτη των συνεπειών της μη επαγγελματικής έκθεσης στον αμίαντο σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης μεσοθηλιώματος θα μπορούσε να παρέχει πληροφορίες για τη φύση της σχέσης έκθεσης-αντίδρασης και θα ήταν υψίστης σημασίας, επιστημονικά και από άποψη δημόσιας υγείας. Να γνωρίζουμε δηλαδή το κατά πόσο η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα αμιάντου μπορεί να προκαλέσει μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα.

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
τηλ : 6949023458
email : lefte_mark83@yahoo.gr

Λέξεις κλειδιά :
Μεσοθήλωμα, Ελλάδα, τρεμολίτης

Ιστορία και χαρακτηριστικά του αμίαντου

Ο άνθρωπος έχει χρησιμοποιήσει τον αμίαντο για πολλούς αιώνες. Οι πρώτες αναφορές στον αμίαντο ανιχνεύονται σε διάφορους αρχαίους φιλοσόφους. Στον Θεόφραστο, έναν από τους μαθητές του Αριστοτέλη, χρεώνεται ίσως η αρχική αναφορά, στο κλασικό κείμενό του 'On Stones', στα 300 π.χ., όπου αναφέρεται σε μία ανώνυμη ουσία, που μοιάζει με σάπιο ξύλο, που όταν τη λούσεις με πετρέλαιο, θα καεί χωρίς να υποστεί ζημία. Ο έλληνας γιατρός Διοσκουρίδης, στο κείμενο του De Materia Medica έδωσε την πρώτη αναφορά στο όνομα του ορυκτού: Amiantus, που σημαίνει «αμόλυντο», ώστε να αντικατοπτρίζει την αντοχή του στη φωτιά[1]. Μέχρι το τέλος του 17ου αιώνα ο αμίαντος ήταν αντικείμενο δεισιδαιμονίας και περιέργειας και μόλις στα μέσα του 19ου αιώνα, με την ανακάλυψη του χρυσότιλου στον Καναδά, δόθηκε έμφαση στη διατήρηση της θερμότητας μέσω της μόνωσης παρά στην αντίσταση στη φωτιά[2].

Ο αμίαντος δεν είναι εύφλεκτος, έχει μεγάλη μηχανική αντοχή και έχει καλές ιδιότητες τριβής. Είναι καλό θερμικό και ηλεκτρικό μονωτικό και είναι ανθεκτικός, ισχυρός και ευέλικτος. Αυτές οι ιδιότητες έχουν οδηγήσει σε πολλές εμπορικές και οικιακές χρήσεις, συμπεριλαμβανομένων των υλικών μόνωσης και επενδύσης, προϊόντα οικιακής χρήσης, πλακάκια δαπέδου, σύρματα, χρώματα, και τσιμέντα.

Υπάρχουν δύο μεγάλες ομάδες - σερπεντίνη και αμφίβολο. Η ομάδα των σερπαντίνων περιλαμβάνει τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ορυκτά όπως ο αμίαντος, ο χρυσότιλος (λευκός αμίαντος), ενώ η αμφιβολική ομάδα περιλαμβάνει διάφορα είδη ινών, όπως κροκιδόλιθος (κυανούς αμίαντος), αμοσίτης (φαιός αμίαντος), τρεμολίτης / ακτινόλιθος, και ανθοφυλλίτης. Αυτοί έχουν διαφορετικές χημικές, φυσικές και βιολογικές ιδιότητες και κατά συνέπεια και διαφορετικές επιπτώσεις στην υγεία [3,4].

Ο τρεμολίτης υπάρχει στη φύση σε διάφορες φυσικές μορφές και αυτό φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας για το είδος της νόσου που προκαλεί. Ένας σημαντικός αριθμός στοιχείων συνδέει την ανάπτυξη του κακοήθους μεσοθηλιώματος με την επαγγελματική και περιβαλλοντική έκθεση σε ίνες τρεμολίτη / ακτινολίτη. Υπάρχουν πλέον αρκετές αναφορές σε μη επαγγελματικό κακόηθες μεσοθηλίωμα σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, όπου η εισπνοή ινών τρεμολίτη έχει ενοχοποιηθεί. Οι Baris και συνεργάτες ανέφεραν τέσσερις ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα από ένα μικρό χωριό της Ανατολίας, το Caparkayi, στην κεντρική Τουρκία [5]. Τρεμολίτης βρέθηκε στο πνευμονικό ιστό ενός ασθενούς. Διατυπώθηκε η άποψη ότι ο τρεμολίτης εισπνέοταν από τους τοίχους των σπιτιών, που βαφόταν με λευκό γυψομάρμαρο. Κακοήθη μεσοθηλιώματα έχουν επίσης αναφερθεί και σε άλλες περιοχές της Τουρκίας, όπου ο τρεμολίτης εξορύσσεται για χρήση σε ασβέστη. Οι Boutin και συνεργάτες έχουν καταγράψει πέντε κακοήθη μεσοθηλιώματα σε άτομα που ζουν στο βόρειο-ανατολική Κορσική, όπου υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές σε αμίαντο. Δείγματα έδειξαν υψηλές συγκεντρώσεις τρεμολίτη[6]. Ο τρεμολίτης έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως η αιτία του κακοήθους μεσοθηλιώματος στην Κύπρο[7] και στο Μέτσοβο, Ελλάδα.[8]

Μεσοθηλίωμα

Το μεσοθηλίωμα είναι μία σπάνια μορφή καρκίνου, επηρεάζει τις λεπτές μεμβράνες που επενδύουν τα όργανα στο θώρακα (υπεζωκότας) και την κοιλιά (περιτόναιο), ενώ χρειάζεται πολύ χρόνο για να αναπτυχθεί. Ο χρόνος που μεσολαβεί από την πρώτη έκθεση στον αμίαντο και τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος είναι συνήθως 30 χρόνια ή και περισσότερο. Δυστυχώς, ο κίνδυνος δε μειώνεται με το χρόνο μετά την έκθεση στον αμίαντο και φαίνεται να είναι δια βίου. Σε αντίθεση με τον καρκίνο των πνευμόνων, ο κίνδυνος για μεσοθηλίωμα δεν είναι αυξημένος στους καπνιστές. Το μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα μπορεί να προκαλέσει θωρακαλγία, πλευριτική συλλογή, δύσπνοια, κόπωση, αναιμία, συριγμό, βράγχος φωνής, βήχα και αιμόπτυση. Σε σοβαρές περιπτώσεις, το άτομο μπορεί να παρουσιάσει πολλαπλές μάζες, να αναπτύξει πνευμοθώρακα ή και κατάρρευση του πνεύμονα. Η νόσος μπορεί να κάνει μεταστάσεις ή να εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος. Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία, το μεσοθηλίωμα παραμένει μια θανατηφόρα ασθένεια. Η πρόσφατη ανάπτυξη βιολογικών δεικτών που μπορούν να ανιχνεύουν νωρίς τη νόσο και την εξέλιξή της είναι ενθαρρυντική. Για μία επιλεγμένη μειοψηφία ασθενών που έχουν ένδειξη για χειρουργική εκτομή , οι εξελίξεις στη χειρουργική και η ενσωμάτωση της πολυτροπικότητας στη θεραπεία έχουν βελτιώσει την επιβίωση. Η χημειοθεραπεία βελτίωνει την ποιότητα ζωής για ανεγχείρητους ασθενείς και μπορεί να παρατείνει την επιβίωση, αν και μόνο για λίγους μήνες στην καλύτερη περίπτωση[9].

Τα κακοήθη μεσοθηλιώματα δεν ήταν γνωστό ότι συνδέονται με τον αμίαντο μέχρι το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Οι πρώτες αναφορές έγιναν στη Γερμανία κατά τη διάρκεια του Β 'Παγκοσμίου Πολέμου, αλλά ήρθαν στην προσοχή της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας χρόνια μετά την κατάπαυση των εχθροπραξιών[10].

Η πρώτη συσχέτιση του κακοήθους μεσοθηλιώ-

ματος με την έκθεση στον αμίαντο τεκμηριώθηκε το 1960 από τον Wagner, κατά τη διάρκεια έρευνας στην περιοχή Blue Hills στο Βορειοδυτικό Ακρωτήρι της Νότιας Αφρικής. Αυτή η μελέτη ήταν εξαιρετική για την εποχή της, στο βαθμό που αποδεικνύεται όχι μόνο η εμφάνιση των μεσοθηλιωμάτων σε ανθρακωρύχους, αλλά και περιπτώσεις μη εκτθεμένων επαγγελματικά ανθρώπων, που όμως διέμεναν κοντά στα ορυχεία. Η μελέτη αυτή επρόκειτο να γίνει η πιο αναγνωρισμένη μελέτη στην ιατρική της εργασίας. Προκάλεσε μία έκρηξη της έρευνας σχετικά με τις ασθένειες που σχετίζονται με τον αμίαντο [11].

Πνεύμονας Μετσόβου: η ιστορία μέχρι σήμερα

Το 1969 και μετά, παρατηρήθηκε ένας υψηλός επιπολασμός ενδημικών αποτιτανώσεων του υπεζωκότα σε κατοίκους τριών χωριών (Μέτσοβο, Μηλέα, Ανήλιο), χτισμένα πάνω σε βράχους ψαμμίτη σε μια ορεινή περιοχή της βορειοδυτικής Ελλάδας, όπου δεν είχε αναφερθεί βιομηχανική χρήση αμιάντου.

Το 1985, οι Bazas και συνεργάτες ανέφεραν ότι οι υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις των κατοίκων των χωριών αυτών είχαν αυξηθεί κατά σχεδόν 5% ετησίως κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών [12].

Το 1987 η ακτινολογική εξέταση των 688 κατοίκων της περιοχής του Μετσόβου στη Βορειοδυτική Ελλάδα αποκάλυψε ότι 323 (46,9 %) είχαν υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις. Το ποσοστό των θετικών εξετάσεων αυξανόταν με την ηλικία. Οι αποτιτανώσεις παρατηρήθηκαν και στα τέσσερα χωριά της περιοχής όπου ένα παραδοσιακό ορυκτό χώμα είχε χρησιμοποιηθεί εκτενώς για το άσπρισμα των σπιτιών μέχρι το 1940-1950. Οι αποτιτανώσεις παρατηρήθηκαν και στα δύο φύλα, εξίσου και η συχνότητά τους αυξάνεται με την ηλικία από 28,6% μεταξύ 30 και 39 ετών σε 81,0% σε άτομα άνω των 70 ετών. Όταν η ανάπτυξη της πλάκας ήταν εκτεταμένη, σημειώθηκε και ένα μικρό έλλειμα περιοριστικού τύπου στην πνευμονική λειτουργία. Λόγω της επικράτησής του στην περιοχή του Μετσόβου η κλινική αυτή οντότητα ονομάστηκε ''Πνεύμονα Μετσόβου''. Ο προσδιορισμός τρεμολίτη, παρόμοιων αμβιφολικών ινών, και ίχνη ινών χρυσοτίλη σε σκόνες, σε δείγματα εδάφους, αλλά και σε δείγματα ιστών που ελήφθησαν με βιοψία πνεύμονα από 8 άτομα με αποτιτανωμένες πλάκες, υποστήριξαν την υπόθεση ότι τα ορυκτά ήταν υπεύθυνα για την εξέλιξη της νόσου[13].

Το χώμα εξορυσσόταν από κοντινούς λόφους, διαμορφωνόταν σε μία μπάλα και πουλιόταν. Οι γυναίκες του Μετσόβου συνέτριβαν αυτές τις μπάλες, μεγέθους μιας μπάλας του κανονιού, σε λεπτή σκόνη, την έβραζαν και έπειτα άσπριζαν με αυτό το υλικό τους τοίχους. Κατά τη διάρκεια της σύνθλιψης, μεγάλη ποσότητα ινών απελευθερωνόταν στο περιβάλλον. Δεν υπήρχε σημαντική έκθεση κατά τα άλλα στάδια της προετοιμασίας ή του βαψίματος. Το υλικό εφαρμοζόταν στους εσωτερικούς τοίχους και ειδικά γύρω από το τζάκι, επειδή «ο τοίχος δεν θα γίνει μαύρος από τη φωτιά (“Αμίαντος” στα ελληνικά = αυτός που δε βρωμίζεται).

Αυτή ήταν μια μάλλον μοναδική έκθεση, που διαφέρει σε αρκετά σημεία από τη “συνηθισμένη” επαγγελματική έκθεση. Οι κύριες διαφορές ήταν ότι: 1) η έκθεση ξεκινούσε σε πολύ νεαρή ηλικία, 2) δεν ήταν συνεχής και 3) η έκθεση έφτανε σε ακραίες τιμές, όταν το υλικό συντριβόταν στα πλαίσιο της προετοιμασίας για το άσπρισμα [14].

Σε τέσσερα άλλα χωριά στη γύρω περιοχή, όπου αυτό το χώμα δεν είχε χρησιμοποιηθεί, δεν παρατηρήθηκαν υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο τρεμολίτης του Μετσόβου ενδέχεται να έχει προκαλέσει υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις σε όλα τα άτομα που γεννήθηκαν στο Μέτσοβο πριν το 1940.

Η έρευνα αυτή διευκολύνθηκε από το γεγονός ότι επρόκειτο για δύο γειτονικούς πληθυσμούς με παρόμοιο τρόπο ζωής, παρόμοια επαγγέλματα και παρόμοιες κατοικίες, αλλά με μία διαφορά: ο ένας πληθυσμός χρησιμοποιούσε αυτό το παραδοσιακό χώμα για το άσπρισμα, ενώ στα τέσσερα άλλα χωριά δε χρησιμοποιήθηκε ποτέ. Ένα άλλο σημείο που βοήθησε τη μελέτη ήταν ότι σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, από το 1960 έως το 1975, η χρήση του χώματος αυτού είχε μειωθεί δραματικά. Επιπλέον, ήταν σε θέση να προσδιορίσουν ομάδες της ίδιας ηλικίας, αλλά διαφορετικής περιόδου έκθεσης στο υλικό, και να δείξουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της δόσης του χώματος και της εμφάνισης των αποτιτανώσεων [15].

Μία άλλη έκθεση το 1987 από τους Κωνσταντόπουλο και συνεργάτες, έδειξε ότι μεταξύ 1981 και 1985, επτά ασθενείς από αυτά τα τρία χωριά της περιοχής Μετσόβου (πληθυσμός 5000) ανέπτυξαν κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα (ΚΜΥ). Η διάγνωση έγινε με βιοψία υπεζωκότα και κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού. Έξι από αυτούς τους ασθενείς έχασαν τη ζωή τους μέσα σε 18-24 μήνες μετά τα πρώτα συμπτώματα (συνήθως δύσπνοια στην κόπωση) και ένας ήταν ακόμα ζωντανός μετά από 24 μήνες. Επτά περιστατικά μεσοθηλιώματος στους 5.000 κατοίκους μέσα σε πέντε χρόνια είναι περίπου 280 φορές πάνω από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης (1 / 1, 000,000 / έτος) . Ωστόσο κανένας από τους ασθενείς δεν είχε υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις. Ο συνδυασμός μεσοθηλιώματος και αποτιτανώσεων υπεζωκότα σε τόσο υψηλή συχνότητα στην ίδια πε-

ριοχή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι ίνες αμιάντου ήταν ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας. Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι ο συνδυασμός τους δεν εκδηλώνεται στο ίδιο άτομο, δείχνει μια διαφορετική απάντηση σε αυτό το κοινό παράγοντα [16].

Δείγματα από διαβρογχική βιοψία στους ασθενείς με νόσο περιείχαν ίνες τρεμολίτη, που ήταν όμοιες με αυτές που βρέθηκαν στους ιστούς των πνευμόνων των ατόμων με ‘’Πνεύμονα Μετσόβου’’ . Η μεμβρανική δραστηριότητα αυτού του τρεμολίτη ήταν μεγαλύτερη από εκείνη των εμπορικής χρήσης αμοσίτη και κροκιδόλιθο. Η κυτταροτοξικότητα αυτή ενίσχυσε την υπόθεση ότι αυτή η ίνα είναι η αιτία τόσο του ‘’Πνεύμονα Μετσόβου’’ όσο και του εσοθηλίωματος [17].

Η στρογγυλή ατελεκτασία προστέθηκε σαν εύρημα στο κακόηθες μεσοθηλίωμα και τις υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ επαγγελματικής και μη επαγγελματικής έκθεσης, εάν οι ίνες είναι το ίδιο [18]. Παρόμοια ευρήματα (ενδημικές υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και υψηλή συχνότητα μεσοθηλιώματος) αναφέρθηκαν σε έξι ακόμη περιοχές της Ελλάδας: Δίστρατο, Μεγάρχη / Τρίκαλα, Μουσάκη / Καρδίτσα, Εύβοια, Πέλλα, Σέρρες. Όπως και το Μέτσοβο, όλες αυτές οι περιοχές βρίσκονται μέσα σε οφιολιθικές ζώνες, ενώ παρόμοια υλικά με το χώμα του Μέτσοβου είχαν χρησιμοποιηθεί για διάφορες οικιακές χρήσεις. Ίνες αμιάντου (χρυσοτίλης, αντιγορίτης και τρεμολίτης) βρέθηκαν σε τρεις από τις έξι περιοχές. Επίσης, σε δύο, έχει διαγνωσθεί κακοήθες μεσοθηλίωμα. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ότι ο “Πνεύμονας Μετσόβου“ εμφανίζεται σε αρκετές περιοχές της Ελλάδα και έχει παρόμοια αιτιολογία και επιδημιολογία [19,20,21].

Δείγματα από τον τρεμολίτη του Μετσόβου εξετάσθηκαν σε in vitro συστήματα μέτρησης τοξικότητας. Τα αποτελέσματα υποστήριξαν την υπόθεση που υπάρχει από μελέτες σε άλλους τύπους αμιάντου, ότι οι εν λόγω ίνες επάγουν τη δημιουργία όγκων, προκαλώντας χρωμοσωμικές μεταλλάξεις [22].

Προστασία από νεοπλασία

Μία άλλη σημαντική διαπίστωση ήταν ότι οι Μετσοβίτες με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα ήταν σχετικά ελεύθεροι υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων. Ακολουθώντας αυτή την παρατήρηση, έγινε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) σε 25 Μετσοβίτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λεμφοκυτταρική κυψελίτιδα σχετίζεται με τις υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, ενώ και οι δύο ήταν σπάνια παρούσες σε ασθενείς με νεοπλασία. Προτάθηκε ότι η BAL λεμφοκυττάρωση μπορεί να σχετίζεται με κάποιου είδους “προστασία” έναντι της νεοπλασίας [23].

Χρόνια μετά αναφέρθηκε μία μελέτη της υγρής φάσης του BAL και στις δύο ομάδες. Το πιο ενδιαφέρον εύρημα ήταν η παρουσία δύο επιπλέον πρωτεϊνών στην ηλεκτροφόρηση, της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης και του C4 συστατικού του συμπληρώματος. Οι δύο πρωτεΐνες ήταν παρούσες σε όλους τους Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, αλλά σε κανένα χωρίς αυτές, καθώς επίσης και σε κανέναν από τις ομάδες ελέγχου. Αυτή η μελέτη ‘’χώρισε’’ τους Μετσοβίτες σε δύο κατηγορίες με διαφορετική αντίδραση σε αμίαντο, πιθανώς ως αποτέλεσμα διαφορετικής ενεργοποίησης των κυψελιδικών μακροφάγων. Η διαφορά αυτή οδηγεί την πρώτη ομάδα στο σχηματισμό υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων, λεμφοκυττάρωσης στο υγρό του BAL και σχετική “προστασία” έναντι της κακοήθειας, ενώ την δεύτερη ομάδα να μην έχει αποτιτανώσεις, λεμφοκυττάρωση, αλλά και καμία προστασία έναντι της νεοπλασίας [24].

‘Ενα αργό τέλος

Μεταξύ 1985-1994, υπήρξαν έξι τέτοιες περιπτώσεις κακοήθους μεσοθηλιώματος (ποσοστό επίπτωσης = 1,4 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα/έτη), ενώ μεταξύ 1980-1984 οκτώ περιπτώσεις (ποσοστό επίπτωσης = 3,7 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα-έτη). Η παρατήρηση αυτή συνοδεύτηκε με τη μείωση της χρήσης του ορυκτού χώματος (κατά 92% του πληθυσμού το 1950 και μόνο το 18% το 1980). Λαμβάνοντας υπόψη ότι το μεσοθηλίωμα έχει περίοδο λανθάνουσας κατάστασης 30-40 χρόνια, αναμένεται ότι η “επιδημία μεσοθηλιώματος Μετσόβου” θα τελειώσει γύρω στο 2020-2030, δεδομένου ότι το υλικό δεν έχει χρησιμοποιηθεί από το 1985 [14].

Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι οι υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις έχουν παρόμοια πτωτική τάση εμφάνισης με αυτή του μεσοθηλιώματος. Ωστόσο, αυτό μπορεί να ειπωθεί με βεβαιότητα μόνο όταν οι Μετσοβίτες γεννημένοι μεταξύ 1975 - 1980, θα είναι τουλάχιστον 30 ετών, δεδομένου ότι τόσο είναι η λανθάνουσα περίοδο εμφάνισης των υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων. Η απουσία τους στην αξονική τομογραφία, αλλά και των ινών αμιάντου στο υγρό βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL), θα βάλουν τους τίτλους τέλους στον ‘’Πνεύμονα Μετσόβου’’ [25].

Εκτός Μετσόβου

Τα ευρήματα αυτά προστίθενται σε πολλές προηγούμενες μελέτες, κυρίως από την Τουρκία και αρ-

κετές χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, που καταδεικνύουν ένα πολύ παρόμοιο πρόβλημα. Όλες αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει μία μεγάλη περιοχή στην Ανατολική Ευρώπη και την Τουρκία με ενδημικές συνέπειες της περιβαλλοντικής έκθεσης στον αμίαντο. Προϋποθέσεις είναι η θέση του χωριού μέσα σε μία ζώνη οφείτη και η οικιακή χρήση των τοπικών χωμάτων που περιέχουν, αμίαντο.

Συγκεκριμένα, μία έρευνα στην Κύπρο πρότεινε ότι η έκθεση σε τρεμολίτη μπορεί να έχει ένα ρόλο στην εμφάνιση περιπτώσεων μεσοθηλιώματος του υπεζωκότα που αναφέρθηκαν στο νησί, δείχνοντας τη σημασία της ανάλυσης των ινών που διατηρούνται εντός των πνευμόνων.

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα είναι επίσης ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας, που αντιμετωπίζει η Τουρκία σήμερα. Αυτό οφείλεται κυρίως στην περιβαλλοντική έκθεση σε αμίαντο και εριονίτη. Σε μια μελέτη το 1992, αναφέρθηκαν 135 ασθενείς με ΚΜΥ, που οφείλονται σε περιβαλλοντική έκθεση σε αμίαντο ή εριονίτη. Στο πρόσφατο παρελθόν, Τούρκοι χωρικοί (πολύ παρόμοια με την περίπτωση του Μετσόβου), χρησιμοποιούσαν ορυκτό χώμα μολυσμένο με αμίαντο, λόγω της εξαιρετικής λευκότητάς του και επειδή δεν λερώνει εύκολα. Δεν υπήρχε καμία έκθεση στον αμίαντο, είτε επαγγελματική ή από τη χρήση προϊόντων με αμίαντο [26].

Περιοχές της Μεσογείου, όπως Ελλάδα, Τουρκία, Κύπρος, Κορσική και Νέα Καληδονία έχουν βιώσει επιδημίες κακόηθους μεσοθηλιώματος, ως αποτέλεσμα μη επαγγελματικής, «οικιακής» έκθεσης σε τρεμολίτη και εριονίτη . Αυτή η έκθεση έχει χαρακτηριστεί ''οικιακή'', λόγω της επικράτησής της σε περιοχές με φυσικά κοιτάσματα αμίαντου, όπου το υλικό χρησιμοποιείται για εσωτερικές εφαρμογές, όπως το άσπρισμα. Ωστόσο, αυτές οι εκθέσεις θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για τη μελέτη των πιθανών συνεπειών, ακόμα και από μικρές ποσότητες ινών αμιάντου στον αέρα του περιβάλλοντος. Μπορούν επίσης να μελετηθούν οι επιπτώσεις των ινών που συμπεριφέρονται σαν τον αμίαντο. Ωστόσο, αυτός ο τύπος της έκθεσης δεν είναι χρήσιμος για τη μελέτη των επιπτώσεων μικρών ποσοτήτων αμιάντου στον αέρα του περιβάλλοντος των μεγάλων πόλεων, λόγω της διαφορετικής φύσης των ινών και του διαφορετικού τρόπου έκθεσης μεταξύ περιοχών [27].

Αμίαντος και ασθένεια : Ένα παγκόσμιο θέμα

Ο αμίαντος απαγορεύεται ή περιορίζεται σήμερα σε 52 χώρες, συμπεριλαμβανομένων όλων των μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ενώ η χρήση του έχει μειωθεί δραματικά στις βιομηχανικές χώρες, έχει αυξηθεί στον αναπτυσσόμενο κόσμο (Ρωσία, Κίνα, Καζακστάν, Βραζιλία, Ινδία).

Η Κίνα άρχισε να χρησιμοποιεί αμίαντο μάλλον αργά, στη δεκαετία του '70. Είναι πλέον ο μεγαλύτερος καταναλωτής αμιάντου στον κόσμο και οι ειδικοί υγείας υποστηρίζουν ότι θα υπάρξουν θανατηφόρες συνέπειες στα μέσα του 21ου αιώνα.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), 125 εκατομμύρια άνθρωποι εκτίθενται σε αμίαντο στο χώρο εργασίας τους και ο Διεθνής Οργανισμός Εργασίας (ILO) εκτιμά ότι 100.000 εργαζόμενοι πεθαίνουν κάθε χρόνο από ασθένειες που σχετίζονται με αμίαντο, όπως το μεσοθηλίωμα και ο καρκίνος του πνεύμονα. Ορισμένοι ειδικοί πιστεύουν ότι μέχρι το 2030, ο αμίαντος θα έχει ''αφαιρέσει'' περί τα 10 εκατομμύρια ζωές σε όλο τον κόσμο. Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις εργασίες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία 25 χρόνια, ο ΠΟΥ σε σχετικό έγγραφο, με τίτλο " Εξάλειψη των ασθενειών, που σχετίζονται με τον αμίαντο " (Σεπτέμβρης 2006), αναφέρει ότι: ''Η συχνότητα εμφάνισης των ασθενειών σχετίζονται με τον τύπο των ινών, το μέγεθος τους, τη δόση και τη βιομηχανική επεξεργασία του αμιάντου. Δεν έχει προσδιοριστεί η οριακή τιμή για τον κίνδυνο καρκινογένεσης του χρυσοτίλη''. Δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί ένα κατώτατο όριο για την έκθεση στον αμίαντο, σύμφωνα με το οποίο δε θα υπάρχει κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία. Με άλλα λόγια, δεν υπάρχει ασφαλής χρήση του αμιάντου. Ο ΠΟΥ έχει δεσμευτεί να συνεργαστεί με τα κράτη προς την κατεύθυνση της εξάλειψης των ασθενειών που σχετίζονται με τον αμίαντο [28].

SUMMARY

ASBESTOS IS A RECOGNIZED HUMAN CARCINOGEN, CAUSALLY RELATED TOPLEURAL AND PERITONEAL MESOTHELIOMA AND TO LUNG CANCER

Mesothelioma is of particular interest, as it is a specific outcomeof asbestos exposure and no other causal factor except for exposure to asbestos.

We examine the epidemiologic data that confirm the risks of Pleural Calcifications and Malignant pleural mesothelioma associated with non-occupational exposure to asbestos , especially in the area of Metsovo.

Both pathologies were attributed to household use of asbestos during 1940 to 1950, more specifically a whitewash that was found to contain tremolite. The condition was named "Metsovo lung"

It's been also shown with certainty that there are many areas of "Metsovo lung" in Greece. It is added

to several previous studies mainly from Turkey and several countries of easten Europe demonstrating a very similar problem.

Our aim is to review all the literature concerning Metsovo Lung and simiral cases in other areas (especially Eastern europe) that demonstrate the strong relationship between enviromental exposure to asbestos and lung diseases.

About Metsovo the end of the mesothilioma epidemic is expected in a few decades. Beyond that studying the effects of nonoccupational asbestos exposure on mesothelioma risk could provide information about the nature of the exposure–response relationship and it would be of utmost importance, from a scientific and public health point of view, to know whether exposure to low levels of asbestos is able to induce pleural mesothelioma.

key words: mesothilioma , greece and tremolite

Βιβλιογραφία

1. Asbestos Revisited . Alleman E. James , Mossman T. Brooke. Scientific American 1997;70
2. Asbestos-the lethal dust. Collins TFB . South African M J 1967; 41:639-646
3. Asbestos: When the Dust Settles-An Imaging Review of Asbestos related Disease. Roach HD, Davies J, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Radioigraphics 2002;22:167-184
4. Role of asbestos and other fibres in the development of diffuse malignant mesotheliomas. Gibbs AR . Thorax 1990;45:649-654
5. An epidemiological study in an Anatolian village environmentally exposed to tremolite asbestos. Baris YI, Artvinli M, Bilir N, et al. Br J Ind Med 1988; 45:838–840
6. Les mésothéliomes environnementaux en Corse du Nord-Est. Rey F, Viallat JR, Boutin C, et al. Rev Mal Respir 1993;10:339–345
7. Mesothelioma in Cyprus: the role of tremolite. McConnochie K, Simonato L, Mavrides WP, Christofides P,Pooley FD, Wagner JC. Thorax 1987;42:342-347
8. High incidence of malignant pleural mesothelioma in neighbouring villages of Northwestern Greece. Constantopoulos SH, Vasilikin D, Malamou-Mitsi VD. Respiration 1987; 51:266-271.
9. Malignant Pleural Mesothelioma: An Update on Biomarkers and Treatmnent. Ray M, Kindler HL. Chest 2009;136;888-896
10. The Epidemiology and Pathogenesis of Malignant Mesothelioma. Craighead JE . Chest 1989;96;92S-93S
11. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Br J Ind Med 1960; 17:260
12. Pleural calcification in Northwest Greece. Bazas T, Oakes D, Gilson JC, Bazas B, McDonald JC. Environ Res 1985;38:239-247.
13. Metsovo lung: Pleural calcification and restrictive lung function in Northwertern Greece. Environmental exposure to mineral fiber as etiology. Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, Langer AM, Selikoff IJ, Moutsopoulos HM. Environ Res 1985;38:319-331.
14. Malignant pleural mesothelioma from nonoccupational asbestos exposure in Mestovo (north-west Greece): slow end of an epidemic? Sakellariou K, Malamou-Mitsi V, Haritou A, Koumpaniou C, Stachouli C, Dimoliatis ID, et al. Eur Respir J 1996; 9:1206-1210.
15. Tremolite white washing and pleural calcifications. Constantopoulos SH, Saratzis NA, Kontogiannis D, Karantanas A, Goudevenos JA, Katsiotis P. Chest 1987b;92:709-712.
16. High incidence of malignant pleural mesothelioma in neighbouring villages of Northwestern Greece. Constantopoulos SH, Vasilikin D, Malamou-Mitsi VD. Respiration 1987; 51:266-271.
17. Association of Metsovo lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite containing whitewash. Langer AM, Nolan RP, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. The Lancet 1987; 1:965-967.
18. Round atelectasis and Metsovo lung Constantopoulos SH, Papiris A, Maniati MA, Sakellariou K, Gosios C, Kontogiannis D . Chest 1993;103;1759-1762
19. Mestovo lung outside Mestovo. Endemic pleural calcifications in the ophiolite belts of Greece. Constantopoulos SH, Theodoracopoulos P, Dascalopoulos G, Saratzis N, Sideris K. Chest 1991; 99:1158-1161.
20. Five cases of pleural mesothelioma with endemic pleural calcifications in a rural area in Greece. Sichletidis L, Daskalopoulou E, Tsarou V, Pnevmatikos I, Chloros D, Vamvalis C. Med Lav 1992;83:326-329.
21. Pleural plaques in a rural population in Central Macedonia, Greece. Sichletidis L, Daskalopoulou E, Chloros D, Vlachogiannis E, Vamvalis C. Med Lav 1992; 83:259-265.
22. Metsovo-tremolite asbestos fibres: in vitro effects on mutation, chromosome aberration, cell transformation and intercellular communication Athanasiou K, Constantopoulos SH, Rivedal E, Fitzgerarld DJ,Yamasaki H. Mutagenesis . 1992 Sep;7(5):343-7.
23. Lymphocytic alveolitis and pleural calcifications in nonoccupational asbestos exposure: protection against neoplasia? Constantopoulos SH, Dalavanga YA, Sakellariou K, et al. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1565–1570

24. Additional proteins in bronchoalveolar lavage fluid of Metsovites environmentally exposed to asbestos: more evidence of "protection" against neoplasia. Galani V, Constantopoulos SH, Manda-Stachouli C, et al. Chest 2002; 121:273–278
25. Decreasing Prevalence of Pleural alcifications Among Metsovites With Nonoccupational Asbestos Exposure. Manda-Stachouli C, Dalavanga Y, Daskalopoulos G, Leontaridi C, Vassiliou M, Constantopoulos SH. Chest 2004;126:617- 621.
26. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. Selçuk ZT, Cöplü L, Emri S, Kalyoncu AF, Sahin AA, Bariş YI. Chest. 1992 Sep;102(3):790-6.
27. Environmental mesothelioma associated with tremolite asbestos: lessons from the experiences of Turkey, Greece, Corsica, New Caledonia and Cyprus. Constantopoulos SH.Regul Toxicol Pharmacol 008 Oct;52(1 Suppl):S110-5
28. Elimination of Asbestos-Related Diseases. World Health Organization (WHO).Geneva; 2006.

Ιατρικές και κοινωνικές αντιλήψεις περί φυματιώσεως την εποχή του Μεσοπολέμου

Κων/νος Τσιάμης
Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή
Δημήτριος Ανωγιάτης-Pelé

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Ιστορική Δημογραφία»,
Τμήμα Ιστορίας, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Περίληψη:
Η φυματίωση αποτελεί μία νόσο με διαχρονικό επιπολασμό στην Ελλάδα, ο οποίος κυμάνθηκε σε διάφορα επίπεδα σε συνάρτηση με τις εκάστοτε κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες. Η μελέτη της φυματίωσης στις μέρες μας καθίσταται επιτακτική όσο ποτέ άλλοτε. Η φυματίωση είναι μία αναδυόμενη νόσος και θεωρείται πλέον ως το δεύτερο σημαντικότερο λοιμώδες νόσημα μετά το AIDS. Η μελέτη θα παρουσιάσει τις ιατρικές και τις κοινωνικές αντιλήψεις περί φυματίωσης την εποχή του Μεσοπολέμου. Φαίνεται, ότι η άγνοια της φύσης της νόσου και οι άστοχες ιατρικές θεωρίες, επηρέασαν αρνητικά την κοινή γνώμη εναντίον των φυματικών ασθενών.

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Δημήτριος Ανωγιάτης-Pelé
ΜΠΣ Ιστορική Δημογραφία
Τμήμα Ιστορίας
Ιόνιο Πανεπιστήμιο,Κέρκυρα
E-mail: pele@ionio.gr

Λέξεις κλειδιά:
Σανατόρια, Φυματίωση, Μεσοπόλεμος

Εισαγωγή

Η φυματίωση, νόσος με κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις, αποδείχθηκε μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τις υγειονομικές υπηρεσίες. Μία από τις πρώτες ελληνικές επιδημιολογικές μελέτες καθώς και η επίσημη στατιστική του 1922 κατέγραψαν πανελλαδικά ποσοστό θνησιμότητας της τάξης του 15,46% επί 10.000 κατοίκων. Η φυματίωση είναι μια αναδυόμενη νόσος, θεωρείται πλέον ως το δεύτερο σημαντικότερο λοιμώδες νόσημα μετά το AIDS, και σύμφωνα με τις τελευταίες εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας πλήττει το 33% του παγκόσμιου πληθυσμού. Στην Ελλάδα, τις τελευταίες δεκαετίες η νόσος επανεμφανίσθηκε και παρουσίασε αύξηση των εργαστηριακά διαγνωσμένων, κρουσμάτων. Η παρούσα μελέτη θα παρουσιάσει συνοπτικά τις ιατρικές και κοινωνικές αντιλήψεις, που κυριάρχησαν από τα τέλη του 19ου αιώνα έως το μέσο του 20ου. Οι αντιλήψεις αυτές είτε αποπροσανατόλισαν την ιατρική έρευνα, είτε στιγμάτισαν κοινωνικά τους ασθενείς. Η μελέτη της ιστορίας της φυματίωσης είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την γενικότερη πολιτική, οικονομική και κοινωνική εξέλιξη των κοινωνιών κατά τον 19ο και 20ο αιώνα [1-3].

Ιατρικές αντιλήψεις περί φυματιώσεως

Οι ιατρικές αντιλήψεις της εποχής αφορούσαν τρεις άξονες: α) το ιάσιμο της φυματίωσης, β) την «προτίμηση» της νόσου σε συγκεκριμμένες κοινωνικές ομάδες και γ) την ευεργετική ωφέλεια διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων (χειρουργικών επεμβάσεων, σχέση περιβάλλοντος-ασθένειας). Βέβαια, έχοντας πλέον την πολυτέλεια της γνώσης και της απόστασης σχεδόν ενός αιώνα από εκείνες τις εποχές, θα ήταν άδικο να κατηγορήσουμε συλλήβδην τις θεραπευτικές πρακτικές του παρελθόντος. Η ιατρική αντίληψη του 19ου αιώνα εξακολουθούσε να είναι εγκλωβισμένη στις μιασματικές θεωρίες του παρελθόντος [4].

Η μεγαλύτερη πλάνη, από την οποία εκπορεύθηκαν όλες οι άστοχες ιατρικές προσεγγίσεις, ήταν ότι η νόσος είναι ιάσιμη. Η πλάνη έγκειται στο γεγονός ότι σε μια προαντιβιοτική εποχή οι ιατροί πίστεψαν ότι μπορούσαν να θεραπεύσουν τη φυματίωση με διάφορες μεθόδους. Η παροδική βελτίωση των ασθενών έδινε την πεποίθηση στους ιατρούς ότι η νόσος μπορεί να καταπολεμηθεί. Ενδεικτικό της τότε πεποίθησης είναι το σχόλιο στα πεπραγμένα των πρώτων ετών λειτουργείας της Σωτηρίας (1906-1918). Τα τραγικά ποσοστά θανάτων δε θορυβούσαν τους ιατρούς και όπως χαρακτηριστικά αναφερόταν: «Αι κακαί αύται εκβάσεις ουδόλως δέον να μας αποθαρρύνωσιν…». Η αντίληψη αυτή οφειλόταν στην πεποίθηση ότι στα πρώιμα στάδια της νόσου η έγκαιρη ιατρική αντιμετώπιση καταπολεμούσε τη φυματίωση. Τα τραγικά ποσοστά των εκβάσεων της Σωτηρίας, σύμφωνα με τους ιατρούς, οφείλονταν στο γεγονός ότι οι ασθενείς ήταν τελικού σταδίου, άρα η όποια ιατρική παρέμβαση ήταν καθυστερημένη. Αν οι ασθενείς προσέρχονταν εγκαίρως θα μπορούσαν να είχαν σωθεί και για το λόγο αυτό οι ιατροί δεν «αποθαρρύνονταν». Σταδιακά όμως και κατά τη διάρκεια του Μεσοπολέμου, τα ιατρικά πονήματα θα αρχίσουν να δίνουν βαρύτητα κυρίως στην προληπτική υγιεινή και την προφύλαξη από τη νόσο, αφού, συχνά, νέες μελέτες αμφισβητούν τις εφαρμοσμένες θεραπείες. Το μεγάλο πρόβλημα των εκβάσεων αναδύεται μέσα από τα πεπραγμένα μεγάλων νοσοκομείων και σανατορίων, στα οποία καταγράφονται, εκτός της μη βελτίωσης ή του θανάτου, άλλες δύο τύπου εκβάσεις: οι φαινομενικώς ιαθέντες και οι ουσιωδώς βελτιωθέντες. Πρόκειται ουσιαστικά για δύο κατηγορίες που σχετίζονται τόσο με την κλινική εικόνα όσο και με την εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών.5-6 Κατά τους φυματιολόγους της εποχής, ως φαινομενικώς ιαθέντες ορίζονταν οι εξελθόντες και μη παρουσιάζοντες πλέον εις επανειλημμένας εξετάσεις μικρόβια Koch εις τα πτύελά των, ακροαστικώς δε, εκτός ανωμαλιών τινών της αναπνοής, ουδέν παθολογικόν ευρίσκετο. Αντίστοιχα, ως ουσιωδώς βελτιωθέντες ορίζονταν οι ασθενείς, στους οποίους παρουσιάζοντο ενίοτε εις τα πτύελα αυτών ελάχιστοι βάκιλοι, αλλά η γενική κατάστασις αυτών και η τοπική ακρόασις δεν παρείχον ανησυχίας περί φυματιώσεως διατελούσης εν ενεργεία [5].

Μία άλλη λαθεμένη ιατρική αντίληψη, η οποία δυστυχώς επηρέασε την κοινή γνώμη, ήταν η άποψη ότι έχει συγκεκριμμένα κοινωνικά «target groups». Οι μελέτες κατέληγαν βέβαια στο συμπέρασμα ότι η νόσος ήταν λιγότερο συχνή στις εύπορες τάξεις, αλλά η αναλογία της θνησιμότητας επί των περιπτώσεων φυματίωσης παρέμενε η ίδια για όλα τα κοινωνικά στρώματα. Η νόσος τελικά θα αποκτήσει ταξικό χαρακτήρα με τους φυματιολόγους της εποχής να θεωρούν τα άτομα των χαμηλών κοινωνικών στρωμάτων και τους βιομηχανικούς εργάτες ως υποψήφια θύματα.

Οι επιδημιολογικές μελέτες της περιόδου κατέγραφαν ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της φυματίωσης την κληρονομικότητα, την αλλαγή περιβάλλοντος, την κακή διατροφή και την αλλαγή του εργασιακού χώρου [7].

Σταδιακά, στις αντιλήψεις της εποχής αναφορικά με τις προτιμήσεις της νόσου, θα προστεθούν δυο νέες κατηγορίες εργαζομένων, οι δημόσιοι υπάλληλοι και οι οικιακές βοηθοί. Έτσι, επικρατούσε η επιστημονική άποψη ότι η φυματίωση έπληττε περισσότερο τις γυναίκες, που δήλωναν ως επαγγελματική απασχόληση τα οικιακά ή ήταν υπηρετικό προσωπικό, και οι οποίες είχαν αναγκαστεί να αφήσουν την ύπαιθρο και να μεταβούν στις πόλεις. Αντίστοιχα, οι φυματιολόγοι θεωρούσαν ότι η φυματίωση έπληττε τους άνδρες δημόσιους υπαλλήλους, οι οποίοι λόγω υπηρεσιακών αναγκών έπαιρναν μετάθεση σε άλλες πόλεις από τη γενέτειρά τους. Οι μελέτες κατεδείκνυαν επίσης το φαινόμενο της υψηλής νοσηρότητας των νεαρών γυναικών έναντι των ανδρών έως την ηλικία των 20 ετών και την αντιστροφή αυτής της σχέσης υπέρ των ανδρών μετά από αυτή την ηλικία. Η τότε ιατρική θεωρία υποστήριζε ότι η σχέση της νόσου με τις γυναίκες επηρεάζεται από τις λειτουργίες της γυναικείας φυσιολογίας (εφηβεία, κύηση, τοκετός, εμμηνόπαυση) [8].

Αναφορικά με τις αμφιβόλου αξίας και επιστημονικής εγκυρότητας ιατρικές πράξεις που εφαρμόσθηκαν εκείνες τις εποχές στους φυματικούς ασθενείς, αυτές θα μπορούσαν να διακριθούν αδρά στις επεμβατικές (ή ελάχιστα επεμβατικές) και στην υγειονοδιαιτητική[8-11]. Από τις επεμβατικές και μη ιατρικές πράξεις ξεχωρίζουν οι κάτωθι:

Η άλλη ομάδα θεραπευτικών προσεγγίσεων αφορούσε το συνδυασμό Σανατοριακής και Υγειονοδιαιτητικής θεραπείας, που επί της ουσίας συμπεριλάμβανε καλή διατροφή, ανάπαυση, αεροθεραπεία και ηλιοθεραπεία. Η περίοδος του αντιφυματικού αγώνα χαρακτηρίζεται από την εξάπλωση της «μόδας» των Σανατορίων. Σύμφωνα με την γενικότερη αντίληψη της εποχής ο αήρ της πόλης είναι κονιορτοβριθής, δεν είναι κεκαθαρμένος, αλλά πλήρης μικροβίων και επιβλαβών εν γένει ουσιών....9 Στο πλαίσιο αυτό, η παραμονή ενός φυματικού στην εξοχή

Μέθοδος	Περιγραφή
Εκτέλεση τεχνητού πνευμοθώρακα	*Κέρδισε έδαφος ύστερα από κάποιες παρατηρήσεις ότι η ύπαρξη αέρα εντός των κοιλοτήτων του υπεζωκότα επιδρά ευνοϊκά στην εξέλιξη των φυματιωδών αλλοιώσεων του πνεύμονα*
Αζωτοθεραπεία	*Χορήγηση αζώτου εντός του υπεζωκότα. Η όλη διαδικασία της χορήγησης του αέρα επαναλαμβανόταν κάθε 3η ή 4η εβδομάδα και ο έλεγχος των αποτελεσμάτων γινόταν ακτινογραφικά.*
Χρυσοθεραπεία	*Χορήγηση ενέσεων αλάτων χρυσού. Δεν παρουσίαζε στις μελέτες τα προσδοκώμενα αποτελέσματα.*
Φρενικοεξαίρεσις ή φρενεκτομή	*Για τη μερική ακινητοποίηση του διαφράγματος, τεχνική που τότε θεωρούνταν ότι είναι ευεργετική στους φυματικούς.*

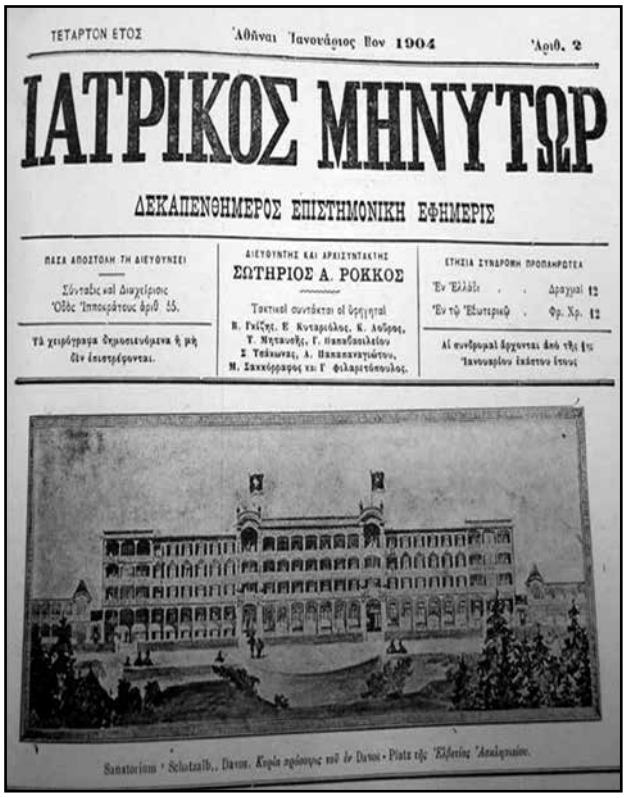
Πίνακας 2.
συνηθέστερες θεραπευτικές μέθοδοι κατά της φυματιώσεως .

μακρυά από τους επιβαρυντικούς και επιβλαβείς παράγοντες θα μπορούσε να αποτελέσει μέρος της γενικότερης αντιφυματικής θεραπείας.

Η σιγουριά της ωφέλειας των σανατορίων ξεπερνά κάθε προηγούμενο. Σύντομα όμως θα ξεσπάσει μία διχογνωμία ανάμεσα στα δύο αντίπαλα επιστημονικά στρατόπεδα, αυτό της Γαλλικής και της Γερμανο-Ελβετικής αντιφυμαστικής σχολής. Γενικότερα, η διαμάχη της εποχής ύστερα από τη σιγουριά της ωφέλειας των σανατορίων, αφορούσε το ιδανικό υψόμετρο κατασκευής αυτών των ιδρυμάτων. Όπως χαρακτηριστικά συναντούμε στα ιατρικά πονήματα της εποχής: Οι μεν θεωρούν ότι τα ορεινά μέρη είναι τα καταλληλότερα δια την φυματίασιν, ενώ άλλοι διετείνοντο ότι αι πεδιάδες είναι προσφορώτεραι και άλλοι τέλος εκηρύσσοντο υπέρ των παραθαλασσίων μερών [9].

Τα σανατόρια χωρίζονταν σε ορεινά, πεδινά και παραθαλλάσια. Πολλοί θεωρούσαν ότι το υψόμετρο των 400-500 μέτρων ως το ιδανικό, αφού μεγαλύτερο υψόμετρο θα δυσχέραινε την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών, σε αντίθεση με εκείνους που υποστήριζαν ότι το ιδανικό υψόμετρο κυμαινόταν από 1.000-1.400 μέτρα, με ιδανικότερο αυτό των 1.000 μέτρων. Επίσης, υπήρξε και μία κίνηση φυματιολόγων, υποστηρικτών των ορεινών σανατορίων, οι οποίοι θεωρούσαν ευεργετικό το υψόμετρο άνω των 1.800 μέτρων με πιο χαρακτηριστικά τα φημισμένα σανατόρια των ελβετικών Άλπεων Arosa (1.892 μ.), Davos-Schatzalp (1.865 μ.), St Moritz (1.856 μ.). (Εικόνες 1 & 2) .

Η προτίμηση της κατασκευής των σανατορίων σε μεγάλο υψόμετρο σχετιζόταν άμεσα με την επίδραση του ηλιακού φωτός, το οποίο θεωρείτο ισχυρό μικροβιοκτόνο μέσο. Κατά τους φυματιολόγους της εποχής, η ξηρότητα του αέρα θεωρείτο ευεργετική, επειδή αύξανε την επίδραση του ηλιακού φωτός στους εξασθενημένους οργα-


ΤΕΤΑΡΤΟΝ ΕΤΟΣ Ἀθῆναι Ἰανουάριος Ἔον 1904 Ἀριθ. 2

ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΜΗΝΥΤΩΡ

ΔΕΚΑΠΕΝΘΗΜΕΡΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΦΗΜΕΡΙΣ

ΠΑΣΑ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΤΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΙ

Σύνταξις καὶ Διαχείρισις Ὁδὸς Ἱπποκράτους ἀριθ. 55.

Τὰ χειρόγραφα δημοσιευόμενα ἢ μὴ ὄν ἐπιστρέφονται.

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΙ ΑΡΧΙΣΥΝΤΑΚΤΗΣ

ΣΩΤΗΡΙΟΣ Α. ΡΟΚΚΟΣ

Τακτικοὶ συνάκται οἱ ὑφηγηταί Β. Γκίζης, Ε. Κυπαρισσίδης, Κ. Ἀνδρος, Τ. Μητανούδης, Γ. Παπαβασιλείου Σ. Τσάκωνας, Α. Παπαναγιώτου, Μ. Σακκόφορος καὶ Γ. Φιλαρετόπουλος.

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ ΠΡΟΠΛΗΡΩΤΕΑ

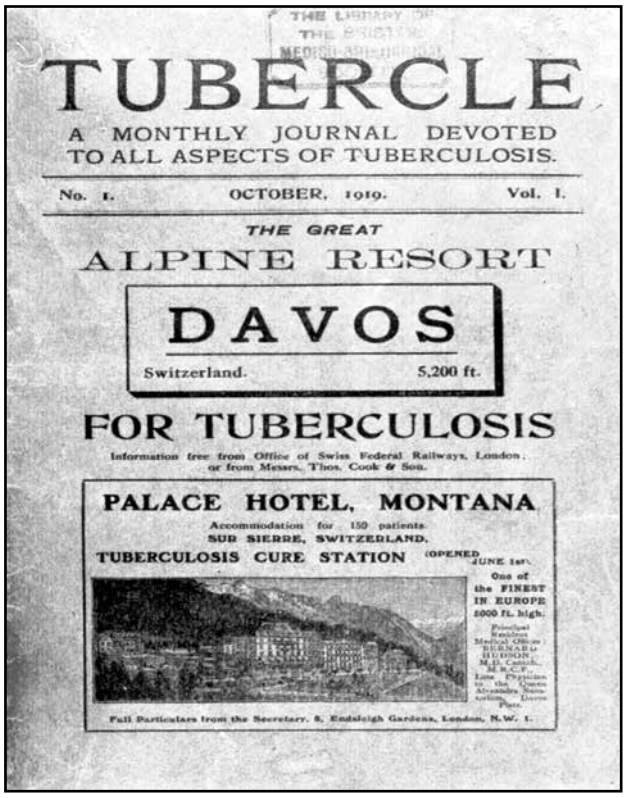
Ἐν Ἑλλάδι . . Δραχμαὶ 12

Ἐν τῷ Ἐξωτερικῷ . Φρ. Χρ. 12

Αἱ συνδρομαὶ ἄρχονται ἀπὸ τῆς 1ης Ἰανουαρίου ἑκάστου ἔτους

Sanatorium « Schatzalp », Davos. Κυρία πρόσοψις τοῦ ἐν Davos « Platz τῆς Ἑλβετίας Ἀπαλπισμοῦ.

Εικόνα 1.
Διαφήμιση του Σανατορίου του Davos-Schatzalp στον Ελληνικό περιοδικό «Ιατρικός Μηνύτωρ» (1905).


TUBERCLE

A MONTHLY JOURNAL DEVOTED TO ALL ASPECTS OF TUBERCULOSIS.

No. 1. OCTOBER, 1919. Vol. 1.

THE GREAT

ALPINE RESORT

DAVOS

Switzerland. 5,200 ft.

FOR TUBERCULOSIS

Information free from Office of Swiss Federal Railways, London; or from Messrs. Thos. Cook & Son.

PALACE HOTEL, MONTANA

Accommodation for 150 patients.

SUR SIERRE, SWITZERLAND.

TUBERCULOSIS CURE STATION (OPENED JUNE 1st).

One of the FINEST IN EUROPE 5000 ft. high.

Full Particulars from the Secretary, 8, Endsleigh Gardens, London, N.W. 1.

Εικόνα 2.
Διαφήμιση του Σανατορίου του Davos-Schatzalp στο Αμερικανικό περιοδικό «Tubercle» (1919).

νισμούς των ασθενών. Στα μεγάλα υψόμετρα το ηλιακό φως αύξανε τη θερμοκρασία στους 300-350 C, ενώ υπό σκιά η θερμοκρασία άγγιζε τους 00 C.8 Η κατασκευή των πολυδάπανων σανατορίων δεν ήταν μία απλή υπόθεση. Οι καλύτεροι αρχιτέκτονες όλου του κόσμου ενεπλάκησαν στο σχεδιασμό και την κατασκευή σανατορίων, τα οποία αποτελούν μνημεία της ιστορίας της αρχιτεκτονικής. Ένα σανατόριο έπρεπε να έχει ανατολικομεσημβρινό προσανατολισμό και με επικλινείς κατασκευές για την απορρόφηση της υγρασίας. Στο ευρύτερο πλαίσιο της σχέσης περιβάλλοντος-κλίματος-υγείας, στα σανατόρια συστάθηκαν μετεωρολογικοί σταθμοί, των οποίων οι μετρήσεις συνυπολογίζονταν στη θεραπεία των ασθενών.

Κοινωνικές αντιλήψεις περί φυματιώσεως

Οι κοινωνικές αντιλήψεις επηρεάστηκαν εν πολλοίς από τις ιατρικές θεωρίες. Ιατρικές απόψεις περί κληρονομικότητας ή απόψεις που συνδύαζαν την ασθένεια με το εισόδημα, την εργασία και τις κοινωνικές τάξεις, οδήγησαν τελικά στο στιγματισμό και την περιθωριοποίηση των ασθενών. Μπορεί τα Σανατόρια του Μεσοπολέμου να ήταν πολυτελή και μέρος της αντιφυματικής εκστρατείας, εντούτοις δεν έπαυαν να εντάσσονται στη λογική της απομόνωσης και εγκλεισμού των λοιμογόνων εστιών, δηλαδή των ασθενών. Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι το πρώτο «Σανατόριο» του κόσμου ήταν ένα σπήλαιο στο Mammoth Cave των Η.Π.Α. το 1838, όπου στοιβάζονταν οι «μιασμένοι» ετοιμοθάνατοι ασθενείς μακρυά από την κοινωνία. (Εικόνα 3)

Ο στιγματισμός και η κοινωνική κατακραυγή θα αναγκάζει τους ασθενείς να κρύβουν την ασθένειά τους. Ήταν οι εποχές όπου, όταν κάποιος έβηχε σε δημόσιο χώρο, αυτομάτως ένοιωθε εκατοντάδες μάτια να τον κοιτούν απειλητικά ή με τρόμο. Η φυματίωση θα καταστεί σύντομα ως μία εκ των νόσων, που αποτελούσαν εμπόδιο για την τέλεση γάμου. Έτσι, η φυματίωση θα φιγουράρει μαζί με τη λέπρα, τη σύφιλη, τον αλκοολισμό, την τοξικομανία και την ψυχοπάθεια στην κατηγορία Νοσήματα Ασυμβίβαστα με το γάμον.13 Από τις αρχές του 20ου αιώνα έως τον Μεσοπόλεμο, οι περίφημες Διεθνείς Εκθέσεις Υγιεινής, που λάμβαναν χώρα με σκοπό τη διαφώτιση των κοινωνιών σε θέματα προφύλαξης της δημόσιας υγείας, περισσότερο τρομοκρατούσαν παρά ενημέρωναν ουσιαστικά τους πολίτες [12].

Δυστυχώς, στη συλλογική συνείδηση των πολιτών η φυματίωση και οι φορείς της θα εντυπωθεί ως ένα εκ των μιασμάτων μιας κοινωνίας. Κατά καιρούς, το φως της δημοσιότητας θα δει ιατρικές μελέτες που συσχέτιζαν με «επιστημονικό» τρόπο την αύξησιν της αφροδισιακής ορμής των φυματικών και την επερχόμενη σύφιλη, την σχέση της φυματίωσης και της μογγολοειδούς εκφυλίσεως, την φυματίωση με την ιδιωτία, ενώ δεν θα

Εικόνα 3.
Το πρώτο «Σανατόριο» στο σπήλαιο του Mammoth Cave (1838).

παραλειφθεί να καταστεί σαφές σε μια κοινωνία το αναδυόμενο πρόβλημα της φυματικής ψύχωσης [9]. Υπό αυτό το πρίσμα δεν προκαλεί απορία ότι στα ιατρικά βιβλία φυματιολογίας ο αναγνώστης συναντούσε δογματικές φράσεις όπως: ο αγών κατά της φυματιώσεως είναι ο αγών κατά των εγκλημάτων των φυματικών...

Επίλογος

Η ιστορία της φυματίωσης αποτελεί ένα ιδιαίτερο κεφάλαιο στην ιστορία της Ιατρικής. Πέρα από τις άστοχες ιατρικές πράξεις θα πρέπει να σημειωθεί ότι το αντιφυματικό οικοδόμημα του 19ου αιώνα και του Μεσοπολέμου κατέρρευσε εκκωφαντικά μετά τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο και τη χρήση των αντιβιοτικών, όμως η επιστημονική μετάβαση από το ένα μοντέλο στο άλλο ήταν ομαλή. Γενικότερα, σε αντίθεση με άλλες αντιλήψεις στην ιστορία της Ιατρικής και των Επιστημών, που δίχασαν για δεκαετίες τη διεθνή κοινότητα, στην περίπτωση της φυματίωσης έγινε αμέσως αντιληπτή και δεκτή η νέα φαρμακευτική αντιμετώπιση. Στον αντίποδα, οι λαθεμένες ιατρικές αντιλήψεις καθόρισαν τη μοίρα των ασθενών, ενώ αθελά τους διαμόρφωσαν την κοινή γνώμη και κατέστησαν τις κοινωνίες εχθρικές προς τους ασθενείς. Αυτά τα παραδείγματα έχουν διαχρονική αξία για τη συνοχή και τη λειτουργεία μιας κοινωνίας ακόμα και στις μέρες μας. Η παραπληροφόρηση για το AIDS, η αναζοπύρωση της φυματίωσης, οι διαστρεβλωμένες κοινωνικές απόψεις για τους εμβολιασμούς και το τι «κρύβεται» πίσω από αυτούς, οι «βόμβες» για τη δημόσια υγεία από οικονομικούς μετανάστες με ή άνευ πιστοποιητικών, καθώς και πολλά άλλα παραδείγματα, πρέπει να περνούν από το φίλτρο της υπεύθυνης ενημέρωσης προς τους πολίτες από τους αρμόδιους φορείς υγείας. Οι συλλογικοί φόβοι ήταν και θα παραμείνουν ανθρώπινο χαρακτηριστικό και μόνο οι λειτουργοί της Ιατρικής μπορούν να συγκρατήσουν την κοινωνία από την κατάδυσή της μέσα σε «επιστημονικές» μυθολογίες, που είτε στοχοποιούν ομάδες ατόμων, είτε απενοχοποιούν τους πραγματικούς υπεύθυνους.

Summary

MEDICAL AND SOCIAL PERCEPTIONS ON TUBERCULOSIS DURING INTERWAR

K.Tsiamis, M. Mandyla-Kousouni, D.Anoyatis-Pelé

Postgraduate Program “Historical Demography”, Faculty of History, Ionian University, Corfu

Tuberculosis (TB) is a disease with timeless prevalence in Greece, who ranged in different levels depending on the different socio-economic conditions. The study of tuberculosis nowadays seems more necessary than ever. TB is an emerging disease and is now regarded as the second most important infectious disease after AIDS. The study will present the medical and social perceptions of tuberculosis during the Interwar period. It seems that ignorance of the nature of disease and misplaced medical theories influenced negative the public opinion against the patients.

Key words: Interwar, Sanatoriums, Tuberculosis

Βιβλιογραφία

1. Halverson W. The problems of tuberculosis are social as well as medical. Cal West Med 1942;57(1):52-53.
2. Anonymous. Social Conditions and tuberculosis. Can Med Assoc 1941;44(2):179-180.
3. Macintosh J. Social medicine: social aspects of physical defects and tuberculosis. Nurs Times 1946;65(2):24.
4. Rosen G. A History of Public Health. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1993:263-266.
5. Ανωγιάτης-Pelé Δ., Τσιάμης Κ., Μαυρέας Κ., Αθανασοπούλου Ι. «Δημογραφική προσέγγιση της νοσηλευτικής κίνησης του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός» κατά την περίοδο του Μεσοπολέμου (1927-1939)». Ιόνιο Πανεπιστήμιο Κέρκυρας, Κέρκυρα 2012:202-203.
6. Δημοπούλου Χ., Τσιάμης Κ., Μάνδυλα-Κουσουνή Μ.,Πουλάκου-Ρεμπελάκου Ε., Ανωγιάτης-Pelé Α. Τα πεπραγμένα του Σανατορίου Πάρνηθας «Νοσοκομείο Γεωργίου Σταύρου και Γεωργίου Φούγκ» ως πηγή ιατρικής και δημογραφικής προσέγγισης της φυματίωσης κατά το Μεσοπόλεμο. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2013;30(4):480-490.
7. Χαριτάκης Κ. Τα νεώτατα δεδομένα επί της Κοινωνικής Υγιεινής. Εκ του Εθνικού Τυπογραφείου, Εν Αθήναις 1929: 57-81.
8. Οικονομίδης Κ. Μέγα Λεξικόν Ιατρικής. Τόμος 4ος. Αθήναι 1931:2233-2247.
9. Παναγιωτάκος Π. Φυματίωσις και Σανατόρια-Έγκαιρος διάγνωσις και θεραπεία της πνευμονικής φυματιώσεως. Μετάφρασις εκ του Γερμανικού πρωτοτύπου εις Φρανκφούρτη 1922: 196-209, 236-258, 277-315.
10. Σακόρραφος Μ. Η πνευμονική φυματίωσης. Εκ του Εκδοτικού Οίκου Τζάκα Δ., Δελλαγραμμάτικα Σ. και ΣΙΑΣ, Αθήναι 1928:392-417.
11. Θεοδωρίδης Ι. Κλινική Συμβολή εις την Φυματίωσιν των Πνευμόνων και του Υπεζωκότος. Τύποις Σακελλαρίου, Εν Αθήναις 1920:52-76.
12. Τσιάμης Κ., Βρυώνη Γ. Πουλάκου-Ρεμπελάκου Ε., Ανδρούτσος Γ., Τσακρής Α. Μικροβιολογικά θέματα της Έκθεσης Υγιεινής της Αθήνας (1938) Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 2014;59(1):47-60.

Δημογραφική και γεωγραφική αποτύπωση της Φυματίωσης στον ελλαδικό χώρο κατά το Μεσοπόλεμο

Αδαμαντία Μαρσέλου
Δημήτριος Ανωγιάτης - Pelé

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Ιστορική Δημογραφία»,
Τμήμα Ιστορίας, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Δημήτριος Ανωγιάτης-Pelé
ΜΠΣ Ιστορική Δημογραφία
Τμήμα Ιστορίας
Ιόνιο Πανεπιστήμιο,Κέρκυρα
E-mail: pele@ionio.gr

Λέξεις κλειδιά:
Ελλάδα, Ιστορική Δημογραφία, Ιστορική Γεωγραφία, Μεσοπόλεμος, Φυματίωση

Περίληψη: Κατά το πρώτο τέταρτο του 20ού αιώνα παρατηρείται ότι η φυματίωση ως μία νόσος που απασχολεί σχεδόν αποκλειστικά τον επιστημονικό κόσμο ως προς την προσπάθεια ίασής της, εξαιτίας της έκτασης των επιπτώσεών της επί του πληθυσμού. Παράλληλα, η επίσημη πολιτεία αρχίζει σιγά σιγά τις προσπάθειες οργάνωσης της δημόσιας υγείας, προκειμένου να αντιμετωπιστεί το τεράστιο αυτό πρόβλημα.

Ως έτη, κύριοι σταθμοί του αγώνα κατά της φυματίωσης θεωρούνται, μεταξύ άλλων, το 1882 (ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης από τον Κόχ), το 1904 (ίδρυση σανατορίου «Σωτηρία»), το 1909 (διοργάνωση πρώτου πανελληνίου συνεδρίου με αποκλειστικό θέμα τη μάχη κατά της φυματίωσης). Τα ποσοστά θνησιμότητας από φυματίωση κατά τα έτη 1925-1929 σε ευρωπαϊκό επίπεδο είναι γενικά υψηλά. Η Ελλάδα παρουσιάζει, συγκριτικά με τις άλλες χώρες, πολύ απογοητευτικά ποσοστά, ευρισκόμενη στις πρώτες έξι θέσεις επί συνόλου 25 ευρωπαϊκών χωρών. Μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, η από φυματίωση θνησιμότητα παρουσίασε σταδιακή μείωση, χάρη στη βελτίωση του βοιωτικού επιπέδου και την ανακάλυψη αποτελεσματικών αντιφυματικών φαρμάκων. Σήμερα, εκατό και πλέον χρόνια αργότερα, το ανησυχητικό είναι ότι η φυματίωση έχει επανακάμψει δριμύτερη, με στελέχη πιο ανθεκτικά στα αντιφυματικά φάρμακα, και ταχύτατα εξαπλούμενη, λόγω της αυξημένης μετακίνησης κυρίως των οικονομικών μεταναστών, και κατά κύριο λόγο των λαθρομεταναστών, οι οποίοι παραμένουν υγειονομικά παντελώς ανεξέλεγκτοι.

Κατά το πρώτο τέταρτο του 20ού αιώνα, παρατηρείται ότι η φυματίωση ως μία νόσος που απασχολεί έντονα, σχεδόν αποκλειστικά, τον επιστημονικό κόσμο ως προς την προσπάθεια ίασής της, σταδιακά ανάγεται σε ευρύτερο κοινωνικό, οικονομικό και υγειονομικό πρόβλημα, σε μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας, εξαιτίας της έκτασης των επιπτώσεών της επί του πληθυσμού. Έτσι, η επίσημη πολιτεία αρχίζει σιγά σιγά τις προσπάθειες οργάνωσης της δημόσιας υγείας, προκειμένου να αντιμετωπιστεί το τεράστιο αυτό πρόβλημα δημόσιας υγείας [1].

Ως έτη, κύριοι σταθμοί του αγώνα κατά της φυματίωσης – όπως καταδεικνύεται στον ακόλουθο πίνακα 1 – θεωρούνται, μεταξύ άλλων, το 1882, όταν ο Κόχ ανακαλύπτει το μυκοβακτηρίδιο, που ευθύνεται για την εκδήλωση της νόσου, το 1904, όταν ιδρύεται η «Σωτηρία»[2], το 1909, όταν διοργανώνεται το πρώτο πανελλήνιο συνέδριο με αποκλειστικό θέμα τη μάχη κατά της φυματίωσης, το 1920, όταν ψηφίζεται ο νόμος 1979 περί οργανώσεως του αντιφυματικού αγώνα, το 1950 και το 1960 με την ψήφιση νόμων με ανάλογο περιεχόμενο. Φυσικά, μεσολαβούν και ορισμένα άλλα έτη σταθμοί, τα οποία αφορούν κυρίως την οργάνωση και λειτουργία σανατορίων και αντιφυματικών ιατρείων [3].

Τα ποσοστά θνησιμότητας (επί τοις εκατό) σε ευρωπαϊκές χώρες κατά τα έτη 1925-1929 από φυματίωση σε διεθνές επίπεδο εμφανίζονται στον πίνακα 2 που ακολουθεί [4].

Η Ελλάδα παρουσιάζει, συγκριτικά με τις άλλες χώρες, πολύ απογοητευτικά ποσοστά, ευρισκόμενη στις πρώτες έξι θέσεις, επί συνόλου 25 ευρωπαϊκών χωρών. Εάν ληφθεί δε υπ' όψιν ότι ο πληθυσμός της Ελλάδας συγκριτικά με τις υπόλοιπες χώρες είναι μικρότερος, τότε τα απεικονιζόμενα ποσοστά για τη χώρα μας είναι ακόμη χειρότερα.

Ας σημειωθεί εδώ ότι λίγα χρόνια πριν την εκπνοή του 19ου και κυρίως στις αρχές του 20ού αιώνα αρχίζουν δειλά-δειλά να εμφανίζονται τα πρώτα σανατόρια στην Ελλάδα5 (κατά τα πρότυπα του εξωτερικού)[6,7],ενώ παράλληλα εντείνεται ο αντιφυματικός αγώνας, ο οποίος ενισχύεται μεταξύ άλλων και με την ίδρυση συλλόγων που συμβάλλουν με τη δράση τους [8].

Έτσι, αρχίζει σταδιακά να μειώνεται το ποσοστό της θνησιμότητας από Φυματίωση μεταξύ των κατοίκων της χώρας (με μία πρόσκαιρη αύξηση με την έλευση των προσφύγων από τη Μικρά Ασία), η οποία κατά την πενταετία 1927-1931 αγγίζει το ποσοστό του 16,73 επί αριθμού 10.000 κατοίκων. Ποσοστό το οποίο θεωρείται βέβαια, ακόμη, υψηλό, μολονότι βρίσκεται στα ίδια περίπου επίπεδα με άλλες χώρες της Κεντρικής Βόρειας Ευρώπης (Γαλλία, Αυστρία, Νορβηγία).

•	**1882**	Ανακάλυψη του μυκοβακτηρδίου της Φυματίωσης από τον Robert Koch.
•	**1901**	Ίδρυση του Πανελλήνιου Συνδέσμου κατά της Φυματιώσεως.
•	**1904**	Ίδρυση του Νοσοκομείου – Σανατορίου «Η Σωτηρία» (Σ. Σλήμαν).
•	**1907**	Λειτουργία του πρώτου αντιφυματικού ιατρείου.
•	**1909**	Διοργάνωση πρώτου Πανελλήνιου Συνεδρίου κατά της Φυματιώσεως.
•	**1909**	Λειτουργία πρώτου Ιδιωτικού Σανατορίου Ύψους στο Πήλιο (Γ.Κ.Καραμάνη).
•	**1914**	Λειτουργία Σανατορίου Γ. Φούγκ στην Πάρνηθα (Νοσ. Ευαγγελισμός).
•	**1916**	Λειτουργία πρώτου Υπαίθριου Σχολείου στα Πατήσια (με τη συμβολή και την πρωτοβουλία του Πατριωτικού Συνδέσμου Ελληνίδων).
•	**1920**	Ψήφιση Νόμου 1979 περί Οργάνωσης του Αντιφυματικού Αγώνα.
•	**1923**	Λειτουργία Σανατορίου Μοναστηρίου Πέτρας Ολύμπου
•	**1923**	Ίδρυση Αντιφθισικής Εταιρείας.
•	**1929**	Παροχή Τεχνικής βοήθειας από το Τμήμα Υγιεινής της Κοινωνίας των Εθνών.
•	**1934**	Ψήφιση Νόμου 6008 περί ιδρύσεως Προληπτικών Ιατρείων.
•	**1938**	Λειτουργία Πρεβαντορίου ΠΙΚΠΑ Πεντέλης.
•	**1950**	Ψήφιση Αναγκαστικού Νόμου 1528 (Υπηρεσία Φυματιώσεως στο Υ.Κ.Υ.).
•	**1960**	Ψήφιση Νόμου 4053 «Περί Οργανώσεως Αντιφυματικού Αγώνα».

Πίνακας 1.
Ετη σταθμοί του αντιφυματικού αγώνα.

Χώρες	1925	1926	1927	1928	1929
Αγγλία και Ουαλλία	---	9,61	9,72	9,28	9,59
Αυστρία	---	17,5	16,6	15,9	15,2
Βέλγιο	---	9,53	9,70	9,23	9,4
Βουλγαρία	---	---	---	30,12	28,7
Γαλλία	---	16,68	17,47	16,66	16,7
Γερμανία	12,4	9,8	9,3	8,80	8,7
Δανία	9,2	8,1	7,8	7,40	7,40
Ελλάδα	**15,99**	**16,11**	**17,19**	**16,83**	**17,22**
Ελβετία	---	---	---	13,61	13,27
Εσθονία	---	---	25,5	22,54	22,71
Ιρλανδία (ελεύθερο κράτος)	---	14,69	14,55	13,73	13,15
Ιρλανδία (βόρεια)	---	14,7	14,2	14,00	12,9
Ισπανία	---	---	---	13,67	13,64
Ιταλία	---	---	---	12,5	12,1
Λεπονία	---	---	11,52	11,18	---
Λιθουανία	---	---	15,38	13,38	15,31
Νορβηγία	---	16,42	15,96	15,65	---
Ολλανδία	---	9,61	9,41	8,38	8,62
Ουγγαρία	---	23,9	23,88	22,37	21,82
Πολωνία	---	25,00	25,8	---	---
Πορτογαλία	---	---	---	---	20,00
Σκωτία	---	9,9	9,9	9,6	9,4
Σουηδία	---	---	13,56	12,62	13,12
Τσεχοσλοβακία	---	---	19,45	18,02	17,91
Φιλανδία	---	---	25,37	24,32	---

Πίνακας 2.
Ποσοστά θνησιμότητας (επί τοις %) σε ευρωπαϊκές χώρες κατά τα έτη 1925-1929.

Οι θάνατοι από φυματίωση στην Ελλάδα κατά τη δεκαετία 1920-1930 αποτυπώνονται στο διάγραμμα 1, ενδεικτικά, για δέκα ελληνικές πόλεις της χώρας [9].

Κατά την δεκαετία του 1920 το ελληνικό κράτος διενήργησε απογραφές πληθυσμού το 1920 και το 1928, από τις οποίες προκύπτουν και οι ως άνω αριθμοί κατοίκων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στην Αθήνα επί πληθυσμού 317.209 κατοίκων στις αρχές του 1920 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 1.123 το 1921, σε 1.837 το 1925 και επί πληθυσμού 459.211 κατοίκων το 1930 σε 1.759. Στον Πειραιά επί πληθυσμού 135.833 κατοίκων το 1921 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 400, σε 687 το 1925 και επί πληθυσμού 251.653 κατοίκων το 1930 σε 534. Στην Πάτρα επί πληθυσμού 53.255 κατοίκων το 1921 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 1.123 το 1921, σε 155 το 1925 και επί πληθυσμού 64.636 κατοίκων το 1930 σε 152.

Στη Σύρο, επί πληθυσμού 18.663 κατοίκων το 1921 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 57, σε 59 το 1925 και επί πληθυσμού 21.416 κατοίκων το 1930 σε 45. Στην Κέρκυρα, επί πληθυσμού 30.059 κατοίκων το 1921 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 59, σε 115 το 1925 και επί πληθυσμού 34.193 κατοίκων το 1930 σε 162. Στη Λάρισα, επί πληθυσμού 22.401 κατοίκων το 1921 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 23, σε 41 το 1925 και επί πληθυσμού 25.861 κατοίκων το 1930 σε 57. Στη Ζάκυνθο επί πληθυσμού 12.298 κατοίκων το 1921 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 14, σε 21 το 1925 και επί πληθυσμού 12.063 κατοίκων το 1930 σε 17. Στην Τρίπολη επί πληθυσμού 12.057 κατοίκων το 1921 οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονταν σε 28, σε 30 το 1925 και επί πληθυσμού 14.397 κατοίκων το 1930 σε 14.

Η αύξηση της θνησιμότητας από Φυματίωση μετά το 1922 (διάγραμμα 2) οφείλεται κατά κύριο λόγο στην έλευση των προσφύγων από τη Μικρά Ασία, οι οποίοι διαβιούσαν σε πρόχειρα, ως επί το πλείστον, καταλύματα με ανύπαρκτες συνθήκες υγιεινής και πολύ φτωχή διατροφή, στοιχεία που αποδυνάμωσαν ακόμη περισσότερο τους ήδη εξασθενημένους από τις κακουχίες της προσφυγιάς οργανισμούς τους, καθιστώντας τους έτσι εύκολα θύματα της νόσου και αυξάνοντας το ποσοστό θνησιμότητας από αυτήν [10].

Μεταξύ των δύο Παγκοσμίων Πολέμων, η από φυματίωση θνησιμότητα έδειξε μία ετήσια πτώση πάνω από 5% το χρόνο, η οποία ήταν ανεξάρτητη των ιατρικών προόδων και οφειλόταν κυρίως στη μερική ή ολική άρση των δυσμενών ιατροκοινωνικών παραγόντων. Η σημαντική, όμως πτώση της θνησιμότητας σημειώνεται μετά τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, όταν η χώρα βγαίνει από τον πόλεμο, βελτιώνεται το βοιωτικό επίπεδο, αντιμετωπίζεται η φυματίωση που τροφοδοτούσε τα σανατόρια και, κυρίως, ανακαλύπτονται τα αποτελεσματικά Αντιφυματικά φάρμακα (και ειδικότερα η πενικιλίνη).

Σήμερα, εκατό και πλέον χρόνια αργότερα, το ανησυχητικό είναι ότι δυστυχώς η φυματίωση έχει επανακάμψει δριμύτερη, με στελέχη πιο ανθεκτικά στα αντιφυματικά φάρμακα, και ταχύτατα εξαπλούμενη, λόγω της αυξημένης μετακίνησης κυρίως των οικονομικών μεταναστών και κατά κύριο λόγο των λαθρομεταναστών, οι οποίοι παραμένουν υγειονομικά παντελώς ανεξέλεγκτοι.

Summary

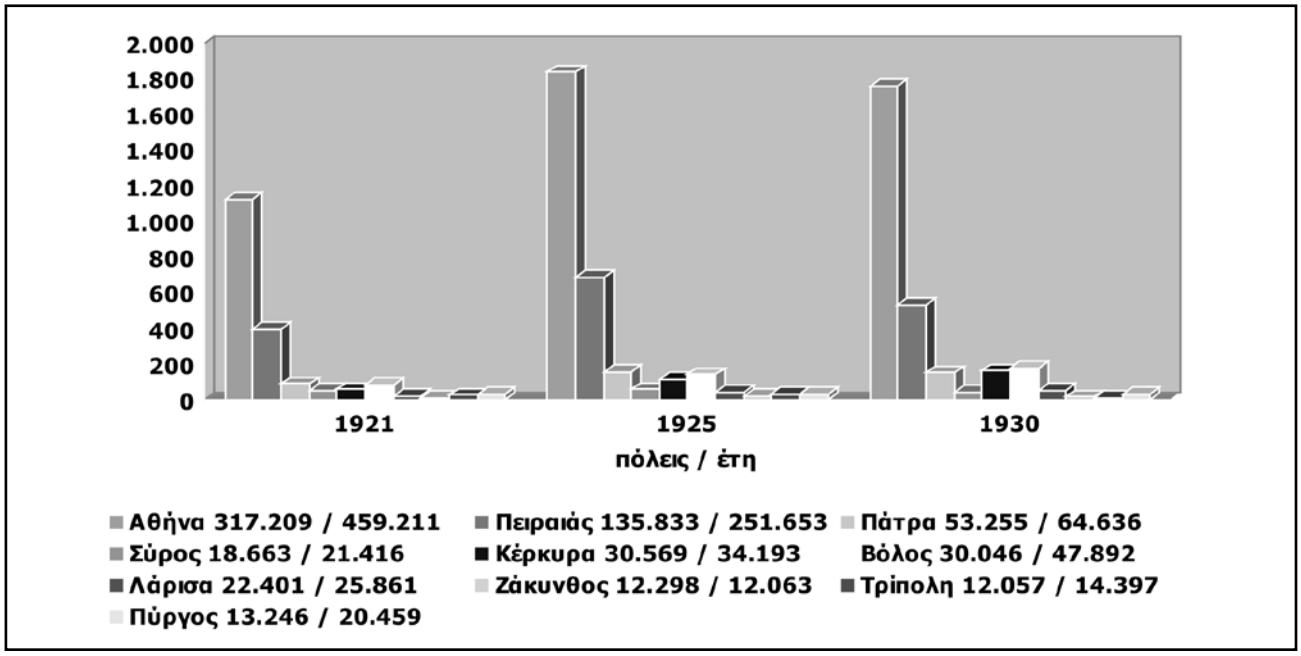
POSTGRADUATE PROGRAM "HISTORICAL DEMOGRAPHY", FACULTY OF HISTORY, IONIAN UNIVERSITY, CORFU
A. Marselou, D. Anoyatis - Pelé

Tuberculosis is one of the most serious problems of public health. Specially during the first quarter of 20th century scientists were almost exclusively working on

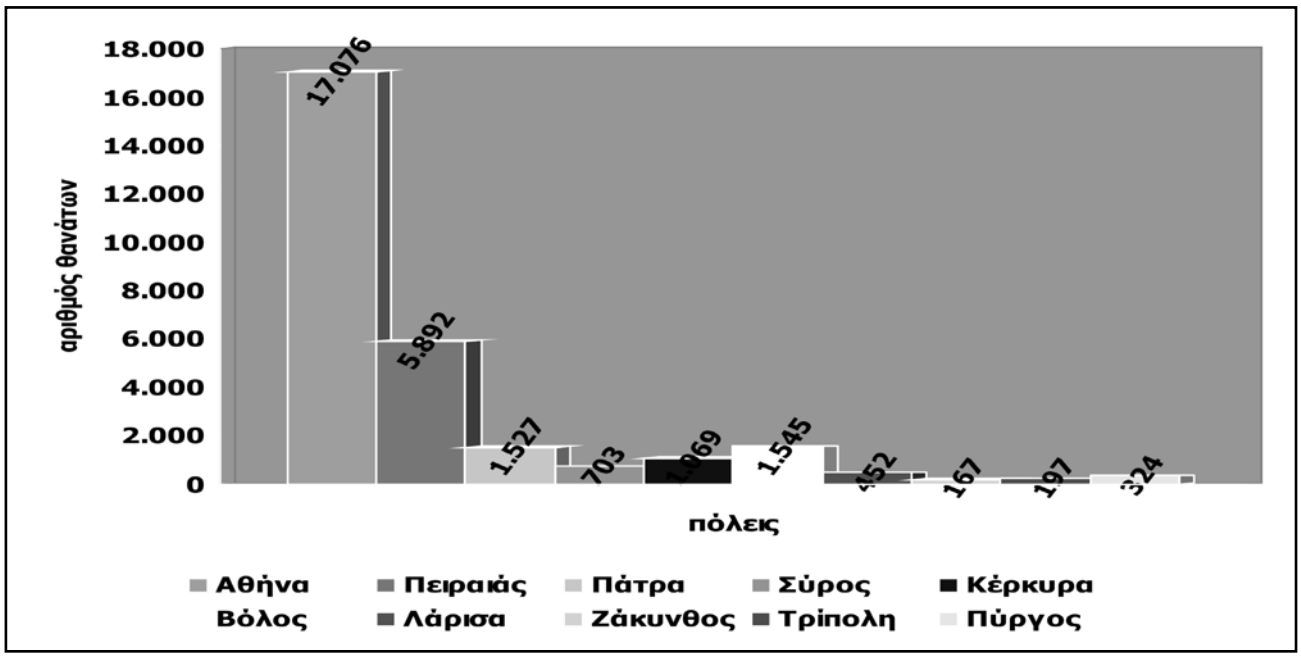
finding an effective therapy, because of its extremely high mortality percentages. Greek State starts a little bit later the efforts to support this task, by organizing the public health system.

The most critical years of the battle against tuberculosis are 1882 (Robert Koch detects tuberculosis's mycobacterium), 1904 (founding of sanatorium "Sotiria"), 1909 (first Pan-Hellenic Congress exclusively concerning the battle against tuberculosis). During 1925-1929, the European tuberculosis mortality percentages are generally high. Greece, comparatively to the rest European countries, presents highly disappointing percentages, placed among the first six countries (in a total of 25) having the highest mortality percentages.

After the Second World War tuberculosis mortality percentages are gradually falling, due to the amelioration of the living level and the detection of effective therapy. Nowadays, almost 100 years later, the most dangerous



Διάγραμμα 1.
Θάνατοι από φυματίωση σε δέκα ελληνικές πόλεις: 1920-1930.



Διάγραμμα 2.
Σύνολο αριθμού θανάτων από φυματίωση κατά τα έτη 1921-1930 σε δέκα ελληνικές πόλεις.

is the comeback of the disease, which is now more difficult to be cured, due to its harder, resisting to the pharmaceutical therapy, various species of mycobacteria. This dangerous come back is mostly the result of the sanitary totally uncontrolled migration.

Key words: Greece, Historical Demography, Historical Geography, Interwar, Tuberculosis

Βιβλιογραφία

1. Μαρσέλου Α., «Οι ασθένειες της ελονοσίας και της φυματίωσης στον ελλαδικό χώρο κατά τα τέλη του 19ου και τα μέσα του 20ου αιώνα», διδακτορική διατριβή, Τμήμα Ιστορικής Δημογραφίας, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Κέρκυρα 2013.
2. Ζαχαριάς Κ., Πρακτικά Πανελληνίου Ιατρικού Συμποσίου με θέμα: «Φυματίωση, παρελθόν – παρόν – μέλλον», «Σωτηρία», Αθήνα 5-6 Φεβρουαρίου 1994.
3. Βογιατζάκης Ευαγ., «Η Φυματίωση ως πρόβλημα δημόσιας υγείας Αντιφυματικός Αγώνας», Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας (Ε.Σ.Δ.Υ.), Αθήνα, 1988, σελ. 25-27.
4. Κοπανάρης Φωκίων, «Η δημόσια Υγεία εν Ελλάδι», 1933.
5. Καρδαμίτση – Αδάμη Μάρω, άρθρο της σε αφιέρωμα «ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ – Από την απόγνωση στη λύτρωση», σελ. 18-20, της εφημερίδας «Καθημερινή», Κυριακή 24 Νοεμβρίου 2002.
6. Ρασιδάκης Α., Βλαστός Φ., «Οδηγός Μνήμης – 100 χρόνια Σωτηρία – 1903-2003», Επετειακή Έκδοση Ιατρικής Υπηρεσίας ΝΝΘΑ, Αθήνα 1993.
7. Μιχαηλίδης Ανδρέας, Χαβιάρα Καραχάλιου Σεβαστή, Απομονωτήρια στη χιακή ύπαιθρο για τους πάσχοντες από μεταδοτικά νοσήματα, «Η ιατρική στα νησιά του Αρχιπελάγους», Ιατρική Εταιρεία Χίου, σελ. 46-50, Χίος 2004.
8. Μουγογιάννης Γ., «Ο Γεώργιος Καραμάνης και το σανατόριο του Πηλίου», Δήμος Αγριάς, 1999.
9. Κοπανάρης Φωκίων, «Η δημόσια Υγεία εν Ελλάδι», 1933.
10. Ροντόπουλος Π., «Η Φυματίωση στην Ελλάδα – θνησιμότητα», Ιατρική Πρόοδος / La Grèce Médicale

Ανασκόπηση

Νοσηλευόμενοι Τρίτης Ηλικίας λόγω Λοίμωξης και Παράγοντες που σχετίζονται με τη Θνητότητα

Ελευθέριος Πέλεχας [1]
Νικόλαος Τσιγαρίδας[2]
Ηλίας Παπαδημητρίου[3]
Σοφία Κυραμά[4]
Ευστράτιος Τρογκάνης[5]
Αθανάσιος Καββαδίας[6]
Παναγιώτα Καραγιάννη[7]
Χαρίκλεια Μανάτου[6]
Παναγιώτης Τσαπόγας[6]

[1] Acute Medical Unit, Leicester University Hospitals NHS, United Kingdom
[2] Καρδιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Χατζηκώστα, Ιωάννινα
[3] Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς
[4] Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας
[5] Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Καστοριάς
[6] Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Κέρκυρας
[7] Τμήμα Βιοπαθολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Ελευθέριος Πέλεχας
e-mail: pelehas@yahoo.com
τηλ: 6979868855.

Λέξεις κλειδιά:
Θνητότητα, τρίτη ηλικία, λοίμωξη

Περίληψη: Είναι γνωστό από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομειακό περιβάλλον λόγω κάποιας προϋπάρχουσας λοίμωξης της κοινότητας δυνητικά μπορούν να αναπτύξουν ανθεκτικά στελέχη από κάποια ενδονοσοκομειακή επιλοίμωξη[1-4]. Οι ασθενείς της τρίτης ηλικίας (>65 έτη) είναι οι περισσότερο από κάθε άλλη ηλικιακή ομάδα ευάλωτοι στον τομέα των λοιμώξεων, λόγω της συχνής συννοσηρότητας καθώς και των μειωμένων εφεδρικών απαντήσεων του οργανισμού. Επίσης, οι συχνές εισαγωγές για διάφορα προβλήματα της υγείας τους στο νοσοκομείο, τους καθιστά ακόμη περισσότερο ευάλωτους. Αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς, τελικά, καταλήγουν στο θάνατο[5,6].
Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι η συχνότερη αιτία νοσοκομειακής αντιμετώπισης παγκοσμίως7 και ακολουθούν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Βέβαια, υπάρχουν και μελέτες που καταδεικνύουν τις λοιμώξεις αναπνευστικού ως της πρώτη αιτία, ακολουθώντας οι λοιμώξεις του ουροποιητικού.8 Άλλες λοιμώξεις που ακολουθούν είναι οι λοιμώξεις πεπτικού συστήματος και των μαλακών μορίων.

Σκοπός: Σύγκριση των ασθενών τρίτης ηλικίας που νοσηλεύτηκαν λόγω λοίμωξης σε παθολογική κλινική δευτεροβάθμιου νοσοκομείου και απεβίωσαν με τους μη αποβιώσαντες. Επίσης, σύγκριση των αποτελεσμάτων με τη διεθνή βιβλιογραφία.

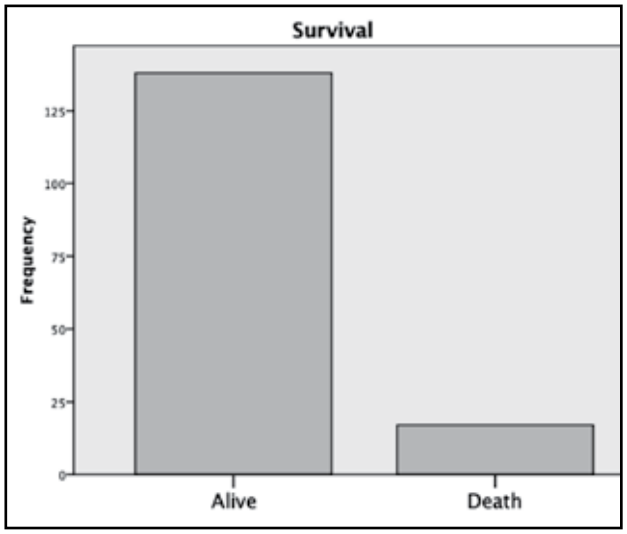
Μέθοδος: Μελετήθηκαν ασθενείς και των δύο φύλων, που νοσηλεύθηκαν κατά τη διάρκεια 5 μηνών. Καταγράφηκε η διάρκεια νοσηλείας, το είδος της λοίμωξης, τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν, οι μικροοργανισμοί, που απομονώθηκαν, καθώς και διάφορες συννοσηρότητες (Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, Ανοϊκό σύνδρομο, Δυσλιπιδαιμία). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ηλικιακές ομάδες (πίνακας 1). Για τη σύγκριση των στοιχείων των θανόντων με εκείνων που έλαβαν κανονικό εξιτήριο, έγινε

στατιστική ανάλυση με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού προγράμματος SPSS (IBM version 20) και του λογισμικού προγράμματος Excel.

Ηλικιακή Ομάδα (έτη)	Συχνότητα	%
65-69	18	11.6
70-79	42	27.1
80-89	**77**	**49.7**
>90	18	11.6
Σύνολο	**155**	**100**

Πίνακας 1.
Συχνότητα λοιμώξεων ανά ηλικιακή ομάδα.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 155 φάκελοι ασθενών. Το ποσοστό των εισαχθέντων αντρών και γυναικών στην κλινική ήταν 39,4% και 60,6% αντίστοιχα.
Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 80,45 έτη (SD 7,93 έτη). Σημειώθηκαν 17 θάνατοι (11%). Από αυτούς, οι 11 (64,7%) ήταν άντρες και οι υπόλοιποι 6 (35,3%) ήταν γυναίκες (εικόνα 1).



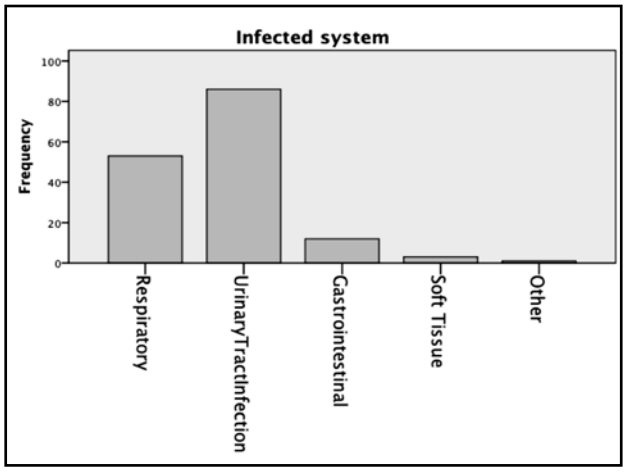
Εικόνα 1.
Σύγκριση θανάτων με κανονικά εξιτήρια.

Στην ηλικιακή ομάδα 80-89 έτη σημειώθηκαν 12 (70,58%) θάνατοι. Παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση όσον αφορά το φύλο και τα ποσοστά θανάτου (p=0,023). Η συσχέτιση μεταξύ θανάτων και εστίας λοίμωξης ή συννοσηροτήτων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ανέδειξε ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για θνητότητα, τους παράγοντες που παρουσιάζονται στον πίνακα[2].
Η ανθεκτικότητα στη σιπροφλοξασίνη (σε ασθενείς με λοίμωξη του ουροποιητικού) βρέθηκε ότι σχετίζεται σημαντικά με τη θνητότητα (p=0,004).

Συμπεράσματα: Οι θανόντες ασθενείς τρίτης ηλικίας, που νοσηλεύονται για λοίμωξη, είναι συνηθέστερα άντρες με λοίμωξη του αναπνευστικού.10 Η απομόνωση στελέχους Methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνητότητα μεταξύ των ασθενών αυτών.11 Η ανθεκτικότητα των μικροβίων στις κινολόνες σχετίζεται σημαντικά με θανάτους ασθενών τρίτης ηλικίας που νοσηλεύονται για λοίμωξη του ουροποιητικού.12 Αν και οι περισσότερες εισαγωγές πραγματοποιούνται λόγω λοίμωξης του ουροποιητικού (εικόνα 2) για το γυναικείο φύλο, τελικά, οι βαρύτερες λοιμώξεις, που οδηγούν σε θάνατο είναι λοιμώξεις του αναπνευστικού στο αντρικό φύλο[13].
Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης φαίνεται να συμφωνούν σε αρκετά σημεία με άλλες μελέτες14-17

Φύλο
Ηλικία
Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
Απομόνωση Methycillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA)[9]
Χρήση καρβαπενέμης
Βαθμό λευκοκυττάρωσης
Συγκέντρωση κρεατινίνης ορού
Συγκέντρωση αλβουμίνης ορού

Πίνακας 2.
Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θνητότητας.



Εικόνα 2.
Λοιμώξεις ανά σύστημα.

Παράγοντες ελέγχου	Παρούσα μελέτη	Άλλη μελέτη[8]
Μ.Ο. ηλικίας	80,45 έτη	83 έτη
% θανάτων	11%	11,5%
Φύλο	Άρρεν	Άρρεν
↑ Τιμή Cr ορού	Ναι	Ναι
Πρώτη αιτία	Λοίμωξη αναπνευστικού	Λοίμωξη αναπνευστικού

Πίνακας 3.
Σύγκριση παρούσης μελέτης με άλλες μελέτες για θάνατο από λοιμώξεις στην τρίτη ηλικία.

προς αυτή την κατεύθυνση ως προς το μέσο όρο ηλικίας των ασθενών, το ποσοστό θανάτου, το φύλο και την υψηλή τιμή κρεατινίνης ορού (πίνακας 3).

Summary

INFECTIONS AMONG THE ELDERLY AND FACTORS ASSOCIATED WITH IN-HOSPITAL MORTALITY

Pelechas E.[1], Tsigaridas N.[2], Papadimitriou I.[3], Kyrama S.[4], Trogganis E.[5], Kavvadias A.[6], Karagianni P.[7], Manatou Ch.[6], Tsapogas P.[6]

1 Acute Medical Unit, Leicester University Hospitals NHS, United Kingdom
2 Cardiology Department, Chatzikosta Hospital, Ioannina, Greece
3 Internal Medicine Department, Kilkis General Hospital, Greece
4 Cardiology Department, Arta General Hospital, Greece
5 Cardiology Department, Kastoria General Hospital, Greece
6 2nd Internal Medicine Department, Corfu General Hospital, Greece
7 Biopathology Department, Ioannina University Hospital, Greece

Geriatric patients, is a highly sensitive group, with reduced reserves who develop very often hospital-acquired infections despite their initial reason of admission to hospital. This study, included male and female geriatric patients and we recorded the type of the infection as well as the responsible microorganism that caused the infection. There was a statistic significance between patient's sex and death due to infection (p=0,023). Also, we demostrated that the profile of the patients that pass away due to an infection is: male with upper respiratory tract infection.

Key words: Mortality, Elderly patients, Infection

Βιβλιογραφία

1. Cairns S, Reilly J, Stewart S et. al. The prevalence of health care-associated infection in older people in acute care hospitals. Infection Control & Hospital Epidemiology 2011;32:763-767.
2. Gardner I. The effect of aging on susceptibility to infection. Reviews of Infectious Disease 1980;2:801-810.
3. Schneider, E. Infectious diseases in the elderly. Annals of Internal Medicine 1983;98:395-400.
4. Yoshikawa T, Norman D, Grahn D. Infections in the aging population. Journal of the Americal Geriatrics Society 1985;33:496-503.
5. Gross P, Neu H, Aswapokee P et. al. Deaths from nosocomial infections: Experience in a university hospital and a community hospital. American Journal of Medicine 1980;68:219-223.
6. Gross P, Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths – A case control study. American Journal of Medicine 1983;75:658-662.
7. Mayon-White RT, Ducel G, Kereselidze T et. al. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. The Journal of Hospital Infection 1988;11:43-48.
8. Koketsu H, Tokuda Y, Stein G. Risk Factors For Mortality From Infectious Diseases Among Elderly From Long-Term Care Facilities. The Internet Journal of Infectious Diseases 2003;2:45-52.
9. Tsigaridas N, Pelechas E. Fever and Rash – Clinical Case Presentation of non-Hodgkin lymphoma. Iatrika Chronika North-Western Greece 2011;8:9-14.
10. Mouton C, Bazaldua O, Pierce B, Espino D. Common Infections in Older Adults. American Family Physician 2001;63:257-269.
11. Hori S, Sunley R, Tami A, Grundmann H. The Nottingham Staphylococcus aureus population study: prevalence of MRSA among the elderly in a university hospital. Journal of Hospital Infection 2002;50:25-29.
12. Leigh D, Smith E, Marriner J. Comparative study using norfloxacin and amoxycillin in the treatment of complicated urinary tract infections in geriatric patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1984;13:79-83.
13. Farr B, Sloman A, Fisch M. Predicting Death in Patients Hospitalized for Community – acquired Pneumonia. Annals of Internal Medicine 1991;115:428-436.
14. Incalzi R, Cpparella A, Gemma A et al. The interaction between age and comorbidity contributes to predicting the mortality of geriatric patients in the acute-care hospital. Journal of Internal Medicine 1997;242:291-298.
15. Incalzi R, Carparella O, Gemma A et al. Inadequate caloric intake: a risk factor for mortality of geriatric patients in the acute-care hospital. Age and Ageing 1998;27:303-310.
16. Terranova P, Porcedda P, Tresalti E et al. Predicting Mortality and Length of Stay of Geriatric Patients in an Acute Care General Hospital. The Journal of Gerontology 1992;47:35-39.
17. Evans S, Sayers M, Mitnitski A, Rockwood K. The risk of adverse outcomes in hospitalized older patients in relation to a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment. Age and Ageing 2013 doi: 10.1093/ageing/aft15

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

για το περιοδικό «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος»

Τα «ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΑΣ» είναι το επίσημο επιστημονικό όργανο της «Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας» και σκοπό έχει τη συνεχή και υπεύθυνη ενημέρωση των ιατρών της Β.Δ. Ελλάδας και των Επτανήσων σε θέματα που αφορούν το σύνολο των ιατρικών ειδικοτήτων. Για το σκοπό αυτό δέχεται άρθρα βασικής έρευνας, κλινικά, κλινικοεργαστηριακά. επιδημιολογικά ή άλλης φύσεως που αφορούν όλες τις ιατρικές ειδικότητες (κλινικές και εργαστηριακές). Τα άρθρα μπορούν να εμπίπτουν στις παρακάτω κατηγορίες:

Ενημερωτικά άρθρα: Αφορούν θέματα όπου υπάρχουν πρόσφατες εξελίξεις, ενεργό ερευνητικό ενδιαφέρον και πολλές φορές αντικρουόμενες απόψεις. Υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννόησης ή πρόσκλησης από τη Συντακτική Επιτροπή. Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 5-10 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 20.

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από έναν ή δύο συγγραφείς διαφορετικής όμως ειδικότητας που είναι ιδιαίτερα γνώστες του θέματος ώστε να προσφέρουν πλήρη υπεύθυνη και ουσιαστική ενημέρωση. Καλύπτουν το θέμα συνολικά και διαχρονικά με ιδιαίτερη βέβαια έμφαση στα νεότερα δεδομένα. Η έκταση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 60.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν πειραματικό, κλινικό, κλινικό - εργαστηριακό ή επιδημιολογικό χαρακτήρα. Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 30. Η δομή των πρωτότυπων εργασιών είναι η παρακάτω: Περίληψη αυτοτελής ως 200 λέξεις που περιλαμβάνει το σκοπό, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Μια βραχεία Εισαγωγή που περιέχει τα τελευταία δεδομένα του θέματος και το σκεπτικό που οδήγησε στην περαιτέρω διερεύνηση. Το Υλικό και οι Μέθοδοι της μελέτης. Τα Αποτελέσματα και τη Συζήτηση όπου περιλαμβάνονται και τα συμπεράσματα της μελέτης.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές περιγράφονται σπάνιες κλινικές εικόνες ή περιπτώσεις με ενδιαφέρον από άποψη εκδήλωσης, διαγνωστικής προσπέλασης ή αντιμετώπισης. Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 15. Η δομή τους περιλαμβάνει Περίληψη, σύντομη Εισαγωγή, Περιγραφή της Περίπτωσης και βραχεία Συζήτηση.

Γράμματα προς τον εκδότη: Περιλαμβάνουν σχόλια, κριτική ή απαντήσεις σε ήδη δημοσιευμένα άρθρα του περιοδικού ή πολύ βραχεία ανάλυση προκαταρκτικών αποτελεσμάτων με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η έκταση τους δεν μπορεί να υπερβαίνει τις 3 - 4 δακτυλογραφημένες σελίδες συμπεριλαμβανομένων 3-4 βιβλιογραφικών παραπομπών.

Οδηγίες για τη σύνταξη των χειρογράφων: Τα άρθρα που υποβάλλονται για κρίση πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική με μονοτονικό σύστημα. Ο φιλόλογος διορθωτής του περιοδικού έχει το δικαίωμα για γλωσσικές τροποποιήσεις χωρίς να αλλοιώνει το ύφος του συγγραφέα. Οι εργασίες πρέπει να αποστέλλονται σε τρία αντίγραφα, δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα και περιθώρια στις δύο πλευρές.

Οι εξής ενότητες αρχίζουν σε καινούργια σελίδα. Η σελίδα τίτλου που περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων στην ονομαστική, το ίδρυμα από που προέρχεται, την επιστημονική εκδήλωση που πιθανόν ανακοινώθηκε, το ίδρυμα ή οργανισμό απ' όπου πιθανόν χρηματοδοτήθηκε η σχετική έρευνα, το όνομα, την πλήρη διεύθυνση και τηλέφωνα του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία. Η σελίδα της περίληψης που συμπεριλαμβάνει 3 - 7 λέξεις κλειδιά. Το κείμενο της εργασίας. Η σελίδα της περίληψης στην αγγλική που περιλαμβάνει και τα ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα απ' όπου προέρχεται η εργασία και τις λέξεις κλειδιά στην αγγλική. Η σελίδα με τις ευχαριστίες προς πρόσωπα, ιδρύματα κ.λ.π. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές. Η σελίδα με τους υπότιτλους των εικόνων, οι πίνακες και οι εικόνες. Οι πίνακες αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους και τις συντμήσεις που τυχόν εμφανίζονται στο κάτω μέρος. Τα σχήματα πρέπει να είναι άριστης ποιότητας υπό μορφή φωτογραφιών ή πρωτοτύπων. Στην πίσω, επιφάνεια του σχήματος πρέπει να υπάρχει ο αριθμός, ένδειξη του πάνω μέρους και ένδειξη της εργασίας στην οποία ανήκει π.χ. το όνομα του πρώτου συγγραφέα. Πίνακες και σχήματα πρέπει να στέλλονται σε τριπλούν.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Ακολουθείται το σύστημα Vancouver. Στο κείμενο παρατίθενται υπό μορφή αριθμού με την σειρά που εμφανίζονται. Στην βιβλιογραφία εμφανίζονται όλες οι παραπομπές και μόνο αυτές με τον αριθμό που έχουν στο κείμενο. Στα αρχικά των συγγραφέων και στις συντμήσεις δεν μπαίνουν τελείες. Τα ονόματα των συγγραφέων χωρίζονται με κόμμα. Οι συντμήσεις των περιοδικών γίνονται με βάση το Index Medicus.

Παράδειγμα βιβλιογραφικών παραπομπών: Άρθρο δημοσιευμένο σε περιοδικό: Stewaret JF, Tattersall MH, Woods RL et. al. Unkown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. Br Med J 1979; 1Q 1530 - 1533.

Οι εργασίες που υποβάλλονται για κρίση προς δημοσίευση στα «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος» συνοδεύονται από ένα γράμμα που δηλώνει ότι τα αποτελέσματα δεν έχουν δημοσιευθεί σε άλλο περιοδικό ή δεν βρίσκονται υπό κρίση για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό και ότι όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν για πιθανή δημοσίευση στα «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος». Εφόσον η εργασία εκπληρώνει όλες τις παραπάνω οδηγίες, αποστέλλεται από τη Συντακτική Επιτροπή σε δύο από τους κριτές του περιοδικού. Ανάλογα με την κρίση, η εργασία απορρίπτεται ή γίνεται δεκτή χωρίς μεταβολές ή δεκτή με μεταβολές σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών. Όταν η εργασία τυπωθεί αποστέλλεται δοκίμιο για διορθώσεις στους συγγραφείς. Διορθώσεις που επιτρέπονται αφορούν μόνο τυπογραφικά λάθη. Οποιαδήποτε άλλη διόρθωση δεν γίνεται δεκτή. Επίσης συμπληρώνεται από τους συγγραφείς έγγραφο παραγγελίας ανατύπων.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στα «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος» αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνο μετά από γραπτή άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.