

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 69 • Τεύχος 4
Οκτώβριος – Δεκέμβριος 2003

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	261	Σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος. Ο ρόλος της λαπαροσκόπησης <i>I. Κάτσος, Z. Αντωνόπουλος</i>
	270	Μεθυλίωση του DNA και καρκινογένεση. Επιγενετικοί μοριακοί δείκτες καρκίνου <i>Σ. Κουϊδου</i>
	281	Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή: επιλεκτική λύση και όχι πανάκεια <i>Δ. Καρακώστας</i>
	288	Μηχανισμοί της μυϊκής κάκωσης κατά την άσκηση και δείκτες εκτίμησής της <i>A. Κυπάρως</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	296	Ο επιπολασμός του καπνίσματος στη Β. Ελλάδα <i>A. Σιγλετίδης, Δ. Χλωρός, I. Τσιότσιος, B. Στεργίου, O. Καϊάφα, Σ. Κασουρή, A. Καραμανλίδης, Δ. Καλκάνης, Σ. Ποσπορέλης</i>
	303	Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα τη δεκαετία του '90 <i>Φ. Καμάρια, N. Καραντάνη, Π. Τσεκούρα, A. Κανσουζίδου, A. Σιδηρόπουλος</i>
	308	Σύγκριση ταυτόχρονης καλλιέργειας μικροοργανισμών βρογχικού εκκρίμματος και βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος σε διασωληνωμένους ασθενείς <i>A. Παπαγεωργίου, B. Παπαδόπουλος, Δ. Παραμυθιώτης, N. Χαρολαύτης</i>
	314	Μεταβολές του πόνου σε κακώσεις του αντίχειρα, με υπέρυθρο Laser χαμηλής ενέργειας διαφορετικής συχνότητας <i>H. Καλλίστρατος</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	320	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από λήψη ριφαμπικίνης: διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα <i>Γ. Ηλνιδής, E. Ακριβιάδης, A. Μόσχου, A. Παπαγιάννη, Δ. Κιρμιζής, E. Αλεξόπουλος</i>
	324	Γλυκογονίαση τύπου V (νόσος McArdle): Περιγραφή μιας περίπτωσης <i>A. Σοφός, Π. Νικολαΐδης, X. Μελλίδης, M. Ιγνατιάδης, Σ. Μεταλλίδης, N. Τάσκος, Γ. Καραβέλας, A. Τουρκαντώνης</i>
	328	Γαλακτική οξέωση σε δύο ασθενείς με λοίμωξη από ιό επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) <i>M. Ιγνατιάδης, Γ. Μητελούδης, Δ. Βαλαγκούτη, X. Μελλίδης, B. Κιοσές, A. Τουρκαντώνης</i>

Helliniki Iatriki

Volume 69 • No 4
October – December 2003

Contents

<i>Brief reviews</i>	261	Pancreatic cancer staging - Role of laparoscopy <i>Katsos I, Antonopoulos Z.</i>
	270	DNA methylation and carcinogenesis. Epigenetic molecular markers of cancer <i>Kouidou S.</i>
	281	Carotid endarterectomy. Elective solution and not panacea <i>Karacostas D.</i>
	288	Mechanisms of exercise-induced muscle damage and estimation markers <i>Kyparos A.</i>
<i>Investigative papers</i>	296	The prevalence of smoking in Northern Greece <i>Sichletidis L, Chloros D, Tsiotsios I, Stergiou V, Kaiafa O, Kaouri S, Karamanlidis A, Kalkanis D, Posporelis S.</i>
	303	Pneumococcal meningitis in the decade of '90. (A 10-year epidemiological study of Pneumococcal meningitis) <i>Kamaria F, Karantani N, Tsekoura P, Kansouzidou A, Sidiropoulos L.</i>
	308	Bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage fluid in ventilator associated pneumonia <i>Papageorgiou A, Papadopoulos V, Paramythiotis D, Harlaftis N.</i>
	314	Changes of pain in thumb injuries with low energy infrared laser of different frequency protocols <i>Kallistratos E.</i>
<i>Case reports</i>	320	Acute renal failure due to rifampin: diagnostic and therapeutic challenges <i>Ilonidis G, Akriviadis E, Moschou A, Papagianni A, Kirmizis D, Alexopoulos E.</i>
	324	Glycogen storage type V (McArdle's disease). Case report <i>Sofos A, Nikolaidis P, Millidis C, Ignatiadis M, Metallidis S, Taskos N, Karkavelas G, Tourkantonis A.</i>
	328	Lactic acidosis in two HIV infected patients on antiretroviral therapy <i>Ignatiadis M, Miteloudis G, Valagouti D, Mellidis C, Kioses V, Tourkantonis A.</i>

Σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος Ο ρόλος της λαπαροσκόπησης

Ιωάννης Κάτσος, Ζήσης Αντωνόπουλος

Γαστρεντερολογική Κλινική, Νοσοκομείο Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα τελευταία χρόνια εξελίχθηκαν μέθοδοι, κυρίως απεικονιστικές, οι οποίες προσπαθούν να επιλέξουν τους υποψήφιους για θεραπευτική εκτομή, ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος, ξεχωρίζοντας αυτούς που έχουν τοπικά εκτεταμένη νόσο (T3) και αυτούς που έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M1) για να αποτρέψουν τη διενέργεια περιττών λαπαροτομιών. Η κλασική διακοιλιακή υπερηχογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η αγγειογραφία και η ενδοσκοπική υπερηχογραφία συνεισφέρουν τα μέγιστα στον εντοπισμό και τη διαφορική διάγνωση των όγκων του παγκρέατος. Οι μέθοδοι αυτές όμως παρουσιάζουν εν γένει αδυναμίες στην σταδιοποίηση της νόσου. Οι εξελίξεις στην τεχνολογία της αξονικής τομογραφίας καθιέρωσαν την μέθοδο αυτή, και κυρίως την ελικοειδή αξονική τομογραφία, ως απαραίτητο εργαλείο για τη διάγνωση, την προεγχειρητική σταδιοποίηση και πρόβλεψη της εξαιρεσιμότητας των παγκρεατικών όγκων. Η μεγάλη διακριτική ικανότητα της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας οδηγεί σε υψηλά ποσοστά σωστής προεγχειρητικής εκτίμησης της έκτασης της νόσου, γεγονός που φαίνεται από το υψηλό ποσοστό πρόβλεψης της εξαιρεσιμότητας (>75%). Το μικρό αυτό ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων της ελικοειδούς τομογραφίας προσπαθεί να εξαλείψει η λαπαροσκόπηση. Η μεγάλη

διακριτική ικανότητα, όμως, των νέων τεχνολογιών θέτει υπό αμφισβήτηση την χρήση της λαπαροσκόπησης σαν τυπική μέθοδο σταδιοποίησης σε όλους τους ασθενείς, ιδίως όταν αυτή γίνεται με ξεχωριστή γενική αναισθησία, σε διαφορετικό χρόνο από την επέμβαση. Ωστόσο, υπάρχουν κατηγορίες ασθενών που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πάσχουν από M1 νόσο η οποία μπορεί να διαφύγει της προεγχειρητικής σταδιοποίησης. Οι κατηγορίες αυτές είναι οι εξής: α) ασθενείς με μεγάλους πρωτοπαθείς όγκους, β) με βλάβες στον αυχένα, το σώμα και την ουρά του παγκρέατος, γ) με αμφίβολα ή ενδεικτικά μεταστάσεων, ακτινολογικά ευρήματα, όπως ασκίτης, μικρές υπόπυκνες περιοχές στο ήπαρ που δεν είναι προσιτές στη διαδερμική βιοψία και οζώδης απεικόνιση των περιτοναϊκών επιφανειών και δ) με κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα που υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο όπως μεγάλη απώλεια βάρους, μεγάλη αύξηση του CA 19-9, σοβαρή υποαλβουμιναιμία και έντονο άλγος που δηλώνει οπισθοπεριτοναϊκή επέκταση. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανό να ωφεληθούν περισσότερο από την σταδιοποίηση με λαπαροσκόπηση και πιθανά σε αυτούς η λαπαροσκόπηση να είναι απαραίτητη στα πλαίσια του αλγορίθμου προεγχειρητικής σταδιοποίησης και αντιμετώπισης.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 261 - 269.

Η συχνότερη μορφή κακοήθους νεοπλασίας του παγκρέατος είναι το αδενοκαρκίνωμα των πόρων (90% των παγκρεατικών νεοπλασμάτων της εξωκρινούς μοίρας). Παρά την πρόοδο στις απεικονιστικές μεθόδους, η πρόγνωση του καρκίνου του παγκρέατος (Κ.Π.) εξακολουθεί να παραμένει ιδι-

αίτερα κακή (2-3% συνολική επιβίωση), ενώ κατά τη διάγνωση μόνο 10% των ασθενών εμφανίζουν όγκο περιορισμένο στο πάγκρεας δηλαδή δυνητικά εξαίρεσιμο, 40% έχουν τοπικά εκτεταμένη νόσο και 50% απομακρυσμένες μεταστάσεις¹.

Δεδομένου ότι μόνο η χειρουργική αφαίρεση

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση καρκίνου παγκρέατος κατά TNM

	Στάδιο I	T1-T2	N0	M0
	Στάδιο II	T3	N0	M0
	Στάδιο III	Οποιοδήποτε T	N1	M0
	Στάδιο IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1
T1	Μη άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου			
T1 α/β	</> 2 εκατοστά μέγεθος			
T2	Περιορισμένη άμεση επέκταση στο 12/λο, χοληδόχο πόρο, ή περιπαγκρεατικούς ιστούς			
T3	Μεγάλη άμεση επέκταση σε διπλανούς ιστούς (μη εξαιρέσιμος)			
N0	Μη ύπαρξη μεταστάσεων στους περιοχικούς λεμφαδένες			
N1	Μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες			
M0	Μη ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων			
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις			

του όγκου μπορεί να προσφέρει μακρά επιβίωση, πολλοί ασθενείς, ακόμα και σήμερα, υποβάλλονται σε λαπαροτομία κατά τη διάρκεια της οποίας, όχι σπάνια γίνονται μόνο σταδιοποίηση, ιστολογική επιβεβαίωση και παρηγορικοί χειρισμοί. Είναι λοιπόν μεγάλης σημασίας η σωστή προεγχειρητική σταδιοποίηση η οποία θα επιλέξει επιτυχώς τους ασθενείς των οποίων οι όγκοι είναι εξαιρεσιμοί. Η σταδιοποίηση κατά TNM γίνεται μόνο με τη λαπαροτομία και την ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος (Πίν. 1), η προεγχειρητική σταδιοποίηση, όμως, καθορίζει το εξαιρεσιμο ή όχι του όγκου και σκοπεύει στη σωστή επιλογή των ασθενών που θα χειρουργηθούν με ελπίδες ίασης. Ουσιαστικά όλες οι μέθοδοι προεγχειρητικής σταδιοποίησης προσπαθούν να ξεχωρίσουν κυρίως τους ασθενείς που έχουν όγκους με στάδιο T3, ή/και M1 (Πίν. 1) και να αποτρέψουν άσκοπες λαπαροτομίες σ' αυτούς.

Αξιοσημείωτο είναι, ότι η υιοθέτηση προηγμένων τεχνολογιών δε βελτίωσε ιδιαίτερα την επιβίωση από τον Κ.Π. Αυτό είναι αναμενόμενο, αφού οι διάφορες μέθοδοι διερεύνησης σε καμιά περίπτωση δεν επηρεάζουν το χρόνο αναζήτησης ιατρικής φροντίδας από τον ασθενή και ως εκ τούτου το στάδιο της νόσου². Αυτό που άλλαξε τα τελευταία χρόνια είναι η κριτική θεώρηση και εγκατάλειψη, από πολλά κέντρα, της κλασικής χειρουργικής διερεύνησης της κοιλίας, πρακτικής που επί ανεύρεσης προχωρημένης νόσου προκαλούσε αύξηση της νοσηρότητας και επηρέαζε την διάρκεια και ποιότητα ζωής των ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η προεγχειρητική σταδιοποίηση του Κ.Π. αρχίζει από τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση, συνήθως με

κάποια απεικονιστική μέθοδο. Στην περίπτωση των νεοπλασμάτων του παγκρέατος λόγω της θέσης του οργάνου και της ασάφειας και μη ειδικότητας των συμπτωμάτων και ευρημάτων, η διάγνωση είναι δύσκολη και εξαρτάται από την επιλογή των κατάλληλων διαγνωστικών μεθόδων με βάση τη σχετική ειδικότητα – ευαισθησία, τη διαγνωστική ακρίβεια και τη διαθεσιμότητά τους αλλά και από την εμπειρία και τεχνική κατάρτιση, όσον αφορά τις μεθόδους αυτές, του εκάστοτε γιατρού ή ιδρύματος που πραγματοποιεί τη διαγνωστική προσέγγιση. Η εξέλιξη εξεζητημένων και πολύπλοκων τεχνολογιών επιτρέπει σήμερα τη λεπτομερή απεικόνιση ολόκληρου του παγκρεατικού παρεγχύματος των διαφόρων πόρων και αγγείων της περιοχής. Επιπρόσθετα απεικονίζονται εύκολα παρεκτόπιση ή διήθηση διπλανών οργάνων. Από την άλλη, μερικές φορές γίνεται κατάχρηση των μεθόδων αυτών, οδηγώντας σε αύξηση των επιπλοκών και του κόστους περιθάλψης. Η γνώση από τον κλινικό γιατρό της χρησιμότητας, των εν γένει περιορισμών και των στατιστικών παραμέτρων (ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία και διαγνωστική ακρίβεια) της κάθε διαγνωστικής δοκιμασίας είναι πρωταρχικής σημασίας.

Μοριακοί δείκτες

Μια μεγάλη σειρά καρκινικών δεικτών, όπως είναι τα αντιγόνα, οι ορμόνες, τα ένζυμα και οι ανοσοσφαιρίνες έχουν αξιολογηθεί σε διάφορες μελέτες, όσον αφορά στη χρησιμότητά τους στη διάγνωση πρόγνωση και σταδιοποίηση του Κ.Π.

Από τους δείκτες αυτούς, μόνο ο CA 19-9 έχει το πλεονέκτημα της υψηλής ευαισθησίας (90%) και της σχετικά καλής ειδικότητας (75%). Ο δείκτης αυτός επίσης διαθέτει προγνωστική αξία, αφού η αύξησή του μετά από εκτομή σχετίζεται με

κακή επιβίωση.

Σε διάφορες μελέτες συσχετίστηκε με το στάδιο της νόσου. Όγκοι χωρίς μεγάλη επέκταση και μεταστάσεις έχουν CA 19-9 με μέσες συγκεντρώσεις 135 μmL , ενώ τιμές πάνω από 600 μmL υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο, ωστόσο ο δείκτης αυτός δεν μπορεί σε καμιά περίπτωση να αποτελέσει τη μόνη μέθοδο σταδιοποίησης και να οδηγήσει σε αποφάσεις για θεραπευτικούς χειρισμούς^{2,3}.

Υπερηχογραφία

Η κλασική υπερηχογραφία έχει μεγάλη αξία στην αρχική διερεύνηση των ασθενών που πιθανά πάσχουν από Κ.Π. Είναι γενικά προτιμότερη από την αξονική τομογραφία σαν φθηνότερη, ταχύτερη και πιο ακίνδυνη (χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία) μέθοδος. Παρόλη την υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία (80 και 90% αντίστοιχα) στη διάγνωση του Κ.Π. η κλασική υπερηχογραφία δε συνεισφέρει ιδιαίτερα στη σταδιοποίηση της νόσου λόγω διαφόρων τεχνικών κυρίως περιορισμών της. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από την κατάρτιση και εμπειρία του εξεταστή, το σώμα και η ουρά του παγκρέατος μπορεί να απεικονιστεί σωστά το πολύ στο 67% των εξετάσεων ενώ στο 15-20% των περιπτώσεων η απεικόνιση δεν είναι ιδανική λόγω αερίων, παχυσαρκίας ή προηγούμενων επεμβάσεων. Η διαπίστωση όμως προχωρημένης νόσου με την ανακάλυψη λεμφαδενικής διόγκωσης, ηπατικών μεταστάσεων και ασκίτη, κατά την αρχική διερεύνηση με υπερήχους μπορεί να αποτρέψει την διενέργεια πολλαπλών, άσκοπων και δαπανηρών εξετάσεων².

Αξονική τομογραφία

Οι εξελίξεις στην τεχνολογία της αξονικής τομογραφίας καθιέρωσαν τη μέθοδο αυτή, και κυρίως την ελικοειδή αξονική τομογραφία, ως απαραίτητο εργαλείο για τη διάγνωση, την προεγχειρητική σταδιοποίηση και πρόβλεψη της εξαιρεσιμότητας των παγκρεατικών όγκων. Με τη χρήση γρήγορης και ελεγχόμενης έγχυσης ενδοφλέβιου σκιαστικού και δυναμικής σάρωσης, η ελικοειδής αξονική τομογραφία έχει τη δυνατότητα να απεικονίζει όλο το πάγκρεας κατά την παρεγχυματική φάση οπότε επιτυγχάνεται η μέγιστη ενίσχυση του σήματος του φυσιολογικού παγκρεατικού παρεγχύματος⁴. Εκτός αυτού η ελικοειδής αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη στη διαδικασία της σταδιοποίησης, αναδεικνύοντας την τοπική επέκταση του όγκου, περιπαγκρεατική λεμφαδενική κατάληψη, διήθηση αγ-

γείων και κίρσους από πυλαία υπέρταση λόγω διήθησης ή πίεσης της πυλαίας ή της σπληνικής φλέβας. Η απεικόνιση των αγγείων είναι λεπτομερής και σύμφωνα με ορισμένες μελέτες καλύτερη απ' αυτήν της αγγειογραφίας, μεθόδου που στο παρελθόν χρησιμοποιούνταν ευρέως για τη σταδιοποίηση του Κ.Π.¹ Η εντόπιση ασκίτη, περιτοναϊκών εμφυτεύσεων και ηπατικών μεταστάσεων είναι επίσης εφικτή με την αξονική τομογραφία. Ωστόσο το ένα τρίτο των ηπατικών μεταστάσεων από Κ.Π. είναι μικρότερες του 1 εκατοστού και μπορούν να διαφύγουν της κλασικής τομογραφίας, αλλά και με την ελικοειδή τομογραφία (διακριτική ικανότητα μέχρι 3 χιλιοστά) υπάρχει ένα μεγάλο ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων από το ήπαρ.

Η μη χρήση, προς το παρόν, της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας ως απαραίτητη εξέταση για την προεγχειρητική σταδιοποίηση στον Κ.Π. από όλα τα κέντρα περίθαλψης και η απουσία κοινώς αποδεκτών ακτινολογικών κριτηρίων εξαιρεσιμότητας του όγκου έχει ως αποτέλεσμα μεγάλες διαφορές στα ποσοστά εξαιρεσιμότητας μετά από προεγχειρητική αξονική, που αναφέρονται από διάφορες μελέτες (από 53 ως 89%)⁴. Πάντως σε όλες τις μελέτες από κέντρα που χρησιμοποιούν υψηλής ποιότητας τομογράφους με την ελικοειδή τεχνολογία, η πρόβλεψη της εξαιρεσιμότητας είναι υψηλή (>75%). Τα τελευταία χρόνια περιγράφονται ειδικά και αντικειμενικά ακτινολογικά κριτήρια που καθορίζουν δυνητικά εξαιρεσίμους παγκρεατικούς όγκους. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν: α) απουσία απομακρυσμένης εξωπαγκρεατικής νόσου, β) βατή συμβολή άνω μεσεντέριας φλέβας με την πυλαία και γ) μη άμεση επέκταση του όγκου στην κοιλιακή ή την άνω μεσεντέρια αρτηρία. Η χρήση των κριτηρίων αυτών ανεβάζει τη θετική προγνωστική αξία, όσον αφορά στην εξαιρεσιμότητα του όγκου, σε ποσοστά γύρω στο 80%⁴. Σε καλά σχεδιασμένη, προοπτική μελέτη των Freeny και συν. με 213 ασθενείς αποδείχτηκε, ότι η αξονική τομογραφία ήταν σωστή όσον αφορά στη διάγνωση, στο 97% των ασθενών και ενώ προέβλεψε τη μη εξαιρεσιμότητα του όγκου με ακρίβεια 100%, η προγνωστική ακρίβεια όσον αφορά στην εξαιρεσιμότητα του όγκου ήταν μόνον 67%⁶. Αυτό σημαίνει ότι, στη μελέτη αυτή, το 33% των ασθενών που η αξονική έδειξε εξαιρεσίμη βλάβη υποβλήθηκε άδικα σε χειρουργική επέμβαση κατά την οποία τελικά ο όγκος δεν ήταν δυνατό να εξαιρεθεί.

Συμπερασματικά, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών στους οποίους η προεγχειρητική αξονική δει-

χνει τον όγκο εξαιρεσίμο (11-47%), οδηγείται άδι-κα στο χειρουργείο παρά τη χρήση της ελικοειδούς τομογραφίας και τη μεγάλη διακριτική της ικανότη-τας. Επίσης οι νέες τεχνολογίες της αξονικής τομο-γραφίας δεν είναι διαθέσιμες από όλα τα κέντρα και είναι ακριβές, ενώ μερικοί χειρουργοί προτι-μούν μεγάλες επεμβάσεις με en bloc εκτομές και μπορεί να μη θεωρούν τα ακτινολογικά κριτήρια μη εξαιρεσιμότητας, που αναφέρθηκαν, απόλυτα.

Μαγνητική τομογραφία

Το πάγκρεας απεικονίζεται δύσκολα με τη μαγνη-τική τομογραφία, κυρίως λόγω της έλλειψης λε-πτών τομών, της δύσκολης διαφοροποίησης από τις εντερικές έλικες και των artifacts από περι-σταλτικές και αναπνευστικές κινήσεις⁷. Προς το παρόν η μαγνητική τομογραφία προσφέρει λύσεις στη διάγνωση του Κ.Π., όταν η αξονική δείχνει α-σαφή και οριακή διόγκωση της κεφαλής του πα-γκρέατος⁸. Όσον αφορά στη σταδιοποίηση, παρά τη λεπτομερή απεικόνιση των ηπατικών βλαβών, των λεμφαδένων της περιοχής και των αγγειακών δομών, η μαγνητική τομογραφία δεν προσφέρει πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την ελικοειδή αξο-νική τομογραφία και γι' αυτό δε χρησιμοποιείται ως κύρια μέθοδος⁷.

Αγγειογραφία

Ο ρόλος της αγγειογραφίας στη διάγνωση και στα-διοποίηση του Κ.Π. είναι μικρός την τελευταία δε-καετία, καθώς η μέθοδος αυτή σπάνια προσφέρει επιπλέον πληροφορία, όσον αφορά στη μορφολο-γία και ακεραιότητα των περιπαγκρεατικών αγγείων, σε σχέση με τις νέες απεικονιστικές τεχνι-κές. Μάλιστα μελέτες δείχνουν μικρή ικανότητα πρόβλεψης της μη εξαιρεσιμότητας (66% σε σχέση με το 100% της αξονικής τομογραφίας)⁹. Σήμερα η αγγειογραφία χρησιμοποιείται σε λίγα κέντρα ως δευτερεύουσα μέθοδος σταδιοποίησης, όταν υπάρ-χουν αμφίβολα ευρήματα από τις προηγούμενες απεικονιστικές μεθόδους ή όταν υπάρχει υποψία αγγειακών ανωμαλιών ή παραλλαγών (προηγού-μενη ακτινοβολία, εγχείρηση στην κοιλιά, κ.α.)¹⁰.

Ενδοσκοπική υπερηχογραφία

Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία χρησιμοποιείται τελευταία συχνά για τη διάγνωση και σταδιοποίη-ση στον Κ.Π., ιδίως όταν υπάρχουν αρνητικά ή αμ-φίβολα ευρήματα από την κλασική υπερηχογρα-

φία και την αξονική. Η μέθοδος αυτή μπορεί να ανιχνεύσει όγκους μικρότερους των 2 εκατοστών (με ευαισθησία 82%), καθορίζει την έκταση του όγκου με ακρίβεια 85-90% και την ύπαρξη διο-γκωμένων περιοχικών λεμφαδένων με ακρίβεια 80%⁷. Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία είναι πιθα-νά η πιο ακριβής μέθοδος στον καθορισμό της το-πικής επέκτασης (T) και των περιπαγκρεατικών λεμφαδένων (N) και αποδεικνύεται ανώτερη από τη συμβατική αξονική τομογραφία στην απεικόνι-ση των γειτονικών αγγειακών δομών (95 έναντι 73%)⁸. Ωστόσο η ικανότητα καθορισμού της εξαι-ρεσιμότητας ή όχι του όγκου είναι παρόμοια με αυτήν της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας. Επι-πλέον η μέθοδος δεν είναι προς το παρόν προσιτή σε όλα τα κέντρα, απαιτεί καλή εκπαίδευση και εξοικείωση του ενδοσκοπού και δεν μπορεί πά-ντοτε να δώσει στοιχεία για την ύπαρξη απομα-κρυσμένης νόσου (M).

Λαπαροσκόπηση

Ο Κ.Π. μεθίσταται χαρακτηριστικά συχνά στο ή-παρ και το περιτόναιο. Εμφυτεύσεις στο ήπαρ και την επιφάνεια του περιτοναίου υπάρχουν κατά τη στιγμή της διάγνωσης στο 27% των ασθενών με όγκους της κεφαλής του παγκρέατος και στο 65% με όγκους στο σώμα και την ουρά. Η λαπαροσκο-πηση είναι μια ελάχιστα επεμβατική διαδικασία, μπορεί να εκτελεστεί με τοπική νάρκωση ή γενική αναισθησία και θεωρείται μέθοδος με την οποία μπορούν να διαγνωστούν μικρές (1-2 χιλιοστά) εν-δοκοιλιακές εμφυτεύσεις, να ληφθούν βιοψίες από ύποπτες περιοχές και περιτοναϊκό έκπλυμα για κυταρολογική εξέταση (που μπορεί να αποβεί θε-τικό ως και στο 30% των περιπτώσεων) και να αποφευχθούν άσκοπες ερευνητικές λαπαροτομίες σε ασθενείς που θεωρούνται ΜΟ από τη σταδιο-ποίηση με άλλες τεχνικές².

Η σύλληψη της ιδέας ότι με τη λαπαροσκόπη-ση μπορούν να διαγνωστούν ασθενείς με προχω-ρημένο Κ.Π., που διέφυγαν των άλλων μεθόδων διερεύνησης δεν είναι καινούργια. Χρειάστηκε να περάσουν πολλά χρόνια από το 1911, που ο Bern-heim εκτέλεσε την πρώτη «οργανοσκόπηση» ως το 1986, που άρχισε η λαπαροσκόπηση να χρησιμο-ποιείται από χειρουργούς ογκολόγους στη διάγνο-ση και σταδιοποίηση κοιλιακών όγκων. Τα τελευ-ταία 15 χρόνια η εξέλιξη στην μέθοδο, την τεχνο-λογία και την εμπειρία στο πεδίο της λαπαροσκο-πησης αλλά και η τελειοποίηση άλλων μεθόδων

απεικόνισης όπως η ελικοειδής τομογραφία, οδήγησε, μετά τον αρχικό ενθουσιασμό, σε κριτική της λαπαροσκόπησης και κατόπιν, τα τελευταία χρόνια σε επαναφορά του ενδιαφέροντος, μετά την περιγραφική εκτέλεσης παρηγορικών επεμβάσεων, σε ασθενείς με Κ.Π., με λαπαροσκοπική προσέγγιση¹.

Προς το παρόν υπάρχουν κέντρα που χρησιμοποιούν τη λαπαροσκόπηση ως ρουτίνα στον έλεγχο πριν τη λαπαροτομία. Επίσης μερικοί ογκολόγοι χειρουργοί εκτελούν τη λαπαροσκόπηση μέσα στο χειρουργείο, με το ίδιο αναισθητικό αμέσως πριν τη χειρουργική επέμβαση, ενώ άλλοι με διαφορετική νάρκωση στα πλαίσια της προεγχειρητικής εκτίμησης.

Ο ρόλος της λαπαροσκόπησης μέχρι προ τινός παρέμενε στην αποκάλυψη ηπατικών ή περιτοναϊκών μεταστάσεων που διέφευγαν της αξονικής. Τελευταία, από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center αναπτύχθηκε τεχνική εκτεταμένης λαπαροσκοπικής διερεύνησης με επισκόπηση του ήπατος, των πυλών του, του τρήματος του Winslow, του μεσοκόλου, του συνδέσμου του Treitz, και, μετά από σγάση του ηπατογαστρικού συνδέσμου, της κάτω κοίλης φλέβας και της κοιλιακής αρτηρίας με τους γύρω λεμφαδένες. Η τεχνική αυτή μιμείται σε μεγάλο βαθμό τη χειρουργική ανοιχτή διερεύνηση της κοιλίας και του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για την τοπική επέκταση του νεοπλασματος και την κατάσταση των γειτονικών λεμφαδένων (σταδιοποίηση κατά T και N). Με τη χρήση της τεχνικής αυτής οι Merchant και Conlon σε 303 ασθενείς που κρίθηκαν από την αξονική τομογραφία χειρουργήσιμοι, ανακάλυψαν στοιχεία μη εξαιρεσιμότητας του όγκου σε 104 ασθενείς ενώ οι υπόλοιποι 199 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ερευνητική λαπαροτομία με σκοπό την αφαίρεση του όγκου. Τελικά σε 181 από τους 199 ασθενείς επιτεύχθηκε η εξαίρεση του όγκου, ενώ σε 18 (9%) δεν ήταν δυνατή η αφαίρεση του όγκου (ψευδώς αρνητικά ευρήματα από την λαπαροσκόπηση 9%, αρνητική προγνωστική αξία 91%)¹.

Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι από τα καλύτερα, όσον αφορά στην πρόβλεψη της εξαιρεσι-

μότητας με την χρήση της λαπαροσκόπησης. Η τεχνική αυτή της εκτεταμένης διερεύνησης της κοιλίας απαιτεί εκπαίδευση και εξοικείωση από τον χειρουργό και πιθανά αυξάνει τους κινδύνους και το κόστος, μπορεί όμως να προσφέρει επιπλέον στοιχεία σε συνδυασμό με την αξονική, για την τοπική επέκταση του όγκου.

Ο αντίλογος προέρχεται από μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Pisters, Lee, Vauthey, Charnsangavej και Evans. Οι συγγραφείς αυτοί υποθέτουν ότι, εφόσον η υψηλής διακριτικότητας ελικοειδής τομογραφία προβλέπει επακριβώς την εξαιρεσιμότητα στο 80% περίπου των ασθενών με Κ.Π., η μέγιστη θετική συνεισφορά της λαπαροσκόπησης ως μέρος του αλγόριθμου σταδιοποίησης που χρησιμοποιεί υψηλής ποιότητας αξονική τομογραφία θα είναι 20%. Δεδομένου ότι και η λαπαροσκόπηση δεν μπορεί να ανιχνεύσει όλους τους ασθενείς που έχουν M1 νόσο (αναφέρονται ψευδώς αρνητικά ευρήματα σε ποσοστά από 3 ως 9%), το ποσοστό αυτό ελαττώνεται περυσότερο⁴.

Η συνεισφορά της λαπαροσκόπησης στην ανεύρεση προχωρημένου Κ.Π. και αποτροπή ανώφελων χειρουργικών επεμβάσεων, μπορεί να διακριθεί α) στην ανίχνευση απομακρυσμένων ενδοκοιλιακών μεταστάσεων και β) στην ανίχνευση τοπικής επέκτασης του όγκου σε αγγεία και γειτονικά όργανα.

A. Η λαπαροσκόπηση στην ανίχνευση απομακρυσμένων ενδοκοιλιακών μεταστάσεων

Οι πρώτες μελέτες που συστηματικά χρησιμοποίησαν τη λαπαροσκόπηση κατά την προεγχειρητική σταδιοποίηση με σκοπό την ανάδειξη M1 νόσου που είχε διαφύγει της αξονικής τομογραφίας, προήλθαν από το Massachusetts General Hospital με στοιχεία ασθενών των τελευταίων δύο δεκαετιών^{11,12} και από ένα άλλο ογκολογικό κέντρο, το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹³. Τα ποσοστά ανεύρεσης μεταστάσεων (M1) στους ασθενείς που είχαν κριθεί χειρουργήσιμοι με βάση τα ευρήματα της προεγχειρητικής αξονικής, συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεύρεσης μεταστατικής νόσου με τη χρήση λαπαροσκόπησης

Ίδρυμα	Αρ. ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση	Αρ. ασθενών στους οποίους βρέθηκαν μεταστάσεις κατά τη λαπαροσκόπηση
MGH 11	114	27 (24%)
MGH 12	125	39 (31%)
MSKCC 13	108	25 (23%)

Η ιδιαίτερα μεγάλη συχνότητα ανεύρεσης M1 νόσου παρά την αρνητική αξονική, οφείλεται σε πολλούς λόγους. Στις μελέτες αυτές δε χρησιμοποιήθηκε για όλους τους ασθενείς ελικοειδής τομογραφία και συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο και με αδενοκαρκινώματα του σώματος και της ουράς, καταστάσεις που συνοδεύονται συχνά με απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Η ανασκόπηση πρόσφατων μελετών που χρησιμοποιούν ελικοειδή τομογραφία για τη σταδιοποίηση των ασθενών, δείχνει ότι το ποσοστό ασθενών που είχαν τελικά M1 νόσο (ψευδώς αρνητικά ευρήματα από την αξονική), είναι αρκετά μικρό και κυμαίνεται μεταξύ 4 και 15% (Πίν. 3). Αυτό σημαίνει ότι, και στην ιδανική περίπτωση που η λαπαροσκόπηση ανακάλυπτε το 100% των μεταστάσεων θα βοηθούσε μόνο το 4-15% των ασθενών να αποφύγουν την ανοιχτή επέμβαση.

Υπάρχει λοιπόν μια θεωρητική μείωση του ποσοστού των ασθενών που θα μπορούσε να βοηθήσει η σταδιοποίηση με λαπαροσκόπηση μετά τη βελτίωση που επήλθε στη διακριτική ικανότητα της αξονικής τομογραφίας. Η παρατήρηση αυτή πρέπει να επιβεβαιωθεί με μελέτες που χρησιμοποιούν λαπαροσκόπηση μετά από ελικοειδή τομογραφία, στα πλαίσια αλγόριθμου σταδιοποίησης σε ασθενείς με Κ.Π.

B. Η λαπαροσκόπηση στην ανίχνευση τοπικής επέκτασης του όγκου σε αγγεία και γειτονικά όργανα

Η λαπαροσκόπηση χρησιμοποιείται επίσης για τη διαπίστωση τοπικής επέκτασης του όγκου, ιδίως σε οπισθοπεριτοναϊκές αγγειακές δομές. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center αναπτύχθηκε τεχνική εκτεταμένης λαπαροσκόπησης με σκοπό τον έλεγχο του περιπαγκρεατικού χώρου. Στην πρώτη μελέτη της παραπάνω ομάδας¹³, επί συνόλου 115

ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη λαπαροσκόπηση μετά από αρνητική αξονική, μόνο 14 (12%) είχαν τοπική επέκταση του όγκου σε εξωπαγκρεατικούς ιστούς, περιπαγκρεατικούς λεμφαδένες και αγγειακές δομές χωρίς να έχουν M1 νόσο. Επίσης από κέντρα όπου η χρήση προεγχειρητικής ελικοειδούς τομογραφίας συνδυάζεται με εμπειρία σε εκτομές και αποκαταστάσεις αγγείων, αναφέρονται πολύ μικρά ποσοστά ανεύρεσης όγκων που δεν μπορούν να αφαιρεθούν κατά την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση. Έτσι, όταν χρησιμοποιείται υψηλής ποιότητας αξονική τομογραφία με αυστηρά ακτινολογικά κριτήρια τοπικής επέκτασης του όγκου και συνδυάζεται με εμπειρία στην εκτομή και αποκατάσταση της άνω μεσεντέριας και της πυλαίας φλέβας όταν είναι διηθημένες, τότε η πιθανότητα ανακάλυψης ανεγχείρητου όγκου λόγω τοπικής επέκτασης κατά τη λαπαροσκόπηση, είναι σχετικά μικρή⁴. Αυτό φαίνεται και στον πίνακα 4 όπου παραθέτονται τα στοιχεία από μελέτες που χρησιμοποίησαν ελικοειδή τομογραφία κατά την προεγχειρητική εκτίμηση και τα ποσοστά ανεύρεσης τοπικά εκτεταμένης νόσου κατά την λαπαροτομία.

Λαπαροσκοπική υπερηχογραφία

Οι περιορισμοί της λαπαροσκόπησης στη σταδιοποίηση του Κ.Π. περιλαμβάνουν: α) η τεχνική επιτρέπει δυσδιάστατη απεικόνιση των επιφανειών του ήπατος και του περιτοναίου, β) δεν επιτρέπει την ψηλάφηση του ήπατος και της περιπαγκρεατικής περιοχής και γ) δεν μπορεί να καθοριστεί η κατάσταση των οπισθοπεριτοναϊκών αγγείων. Για τους λόγους αυτούς την τελευταία 5ετία άρχισε να αξιολογείται ο ρόλος της λαπαροσκοπικής υπερηχογραφίας στη σταδιοποίηση των όγκων του παγκρέατος με σκοπό να μειωθούν τα ψευδώς αρνητικά ευρήματα και να βελτιωθεί η διαγνωστική ακρίβεια της κλασικής λαπαροσκόπησης.

Πίνακας 3. Συχνότητα ανεύρεσης M1 νόσου κατά την επέμβαση, μετά από ελικοειδή αξονική τομογραφία⁴

Συγγραφείς	Έτος	Αρ. ασθενών με φυσιολογική αξονική	Αρ. ασθενών με M1 νόσο	Μέγιστο ποσοστό (%) που πιθανά θα απέφυγε την επέμβαση
Steinberg et al.	1998	32	4	13
Friess et al.	1998	159	16	10
Rumstadt et al.	1997	194	9	5
Holzman et al.	1997	23	1	4
Spitz et al.	1997	118	18	15
Saldinger et al.	2000	68	3	4

Πίνακας 4. Συχνότητα ανεύρεσης τοπικά εκτεταμένης νόσου κατά την επέμβαση, μετά από ελικοειδή αξονική τομογραφία

Συγγραφείς	Έτος	Αρ. ασθενών με φυσιολογική αξονική	Αρ. ασθενών με εκτεταμένη τοπικά νόσο	Μέγιστο ποσοστό (%) που πιθανά θα απέφευγε την επέμβαση
Steinberg et al.	1998	32	4	13
Friess et al.	1998	159	17	11
Rumstadt et al.	1997	194	20	10
Holzman et al.	1997	23	1	4
Spitz et al.	1997	118	2	2
Saldinger et al	2000	68	13	19

Οι λιγοστές μελέτες που υπάρχουν προς το παρόν δε χρησιμοποιούν κοινά κριτήρια επιλογής ασθενών, περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών και δε χρησιμοποιούν όλες ελικοειδή προεγχειρητική τομογραφία για να μπορεί απόλυτα να εκτιμηθεί η συνεισφορά της λαπαροσκοπικής υπερηχογραφίας. Στις μελέτες αυτές τα ποσοστά εκτομής μετά από σταδιοποίηση με το συνδυασμό λαπαροσκόπησης και υπερηχογραφικής απεικόνισης είναι μικρά (από 25 ως 62%) αλλά περιλαμβάνονται και ασθενείς στους οποίους δεν έχει προηγηθεί εκτίμηση με αξονική τομογραφία όπως και ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο⁴. Απαιτείται λοιπόν περαιτέρω εμπειρία με την μέθοδο αυτή. Τα στοιχεία που προκύπτουν από τις μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν ότι η μέθοδος πιθανά είναι χρήσιμη στους ασθενείς που έχουν οριακά εξαιρεσιμους όγκους όπως προκύπτει από την προεγχειρητική αξονική ή σε αυτούς που έχουν διαφορούμενα ευρήματα όσον αφορά στην εξαιρεσιμότητα κατά την λαπαροσκόπηση. Προς το παρόν η λαπαροσκοπική υπερηχογραφία δεν μπορεί να προταθεί ως καθιερωμένη, συμπληρωματική της λαπαροσκόπησης, μέθοδος σταδιοποίησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της τρέχουσας βιβλιογραφίας για τη σταδιοποίηση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος με τη χρήση λαπαροσκόπησης είναι δύσκολο να αξιολογηθούν διότι: α) δε χρησιμοποιούν όλες οι μελέτες υψηλής ποιότητας ελικοειδή αξονική τομογραφία ως απαραίτητο κριτήριο εισαγωγής ασθενών, β) δεν υπάρχουν σαφή και κοινώς αποδεκτά ακτινολογικά κριτήρια εξαιρεσιμότητας, γ) στις διάφορες μελέτες περιλαμβάνονται και όγκοι του φύματος καθώς και καλοήθεις όγκοι και δ) πολλές μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο όπως φαίνεται από την προ της λαπαροσκόπησης αξονική.

Παρόλα αυτά, τα συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν είναι τα εξής:

- Οι τελευταίες πρόοδοι στην τεχνολογία των απεικονιστικών μεθόδων και κυρίως η υψηλή διακριτική ικανότητα της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας οδήγησαν σε υψηλά ποσοστά πρόβλεψης της εξαιρεσιμότητας των παγκρεατικών όγκων (περίπου 75%), χωρίς την ανάγκη χρήσης επιπλέον μεθόδου προεγχειρητικής σταδιοποίησης.

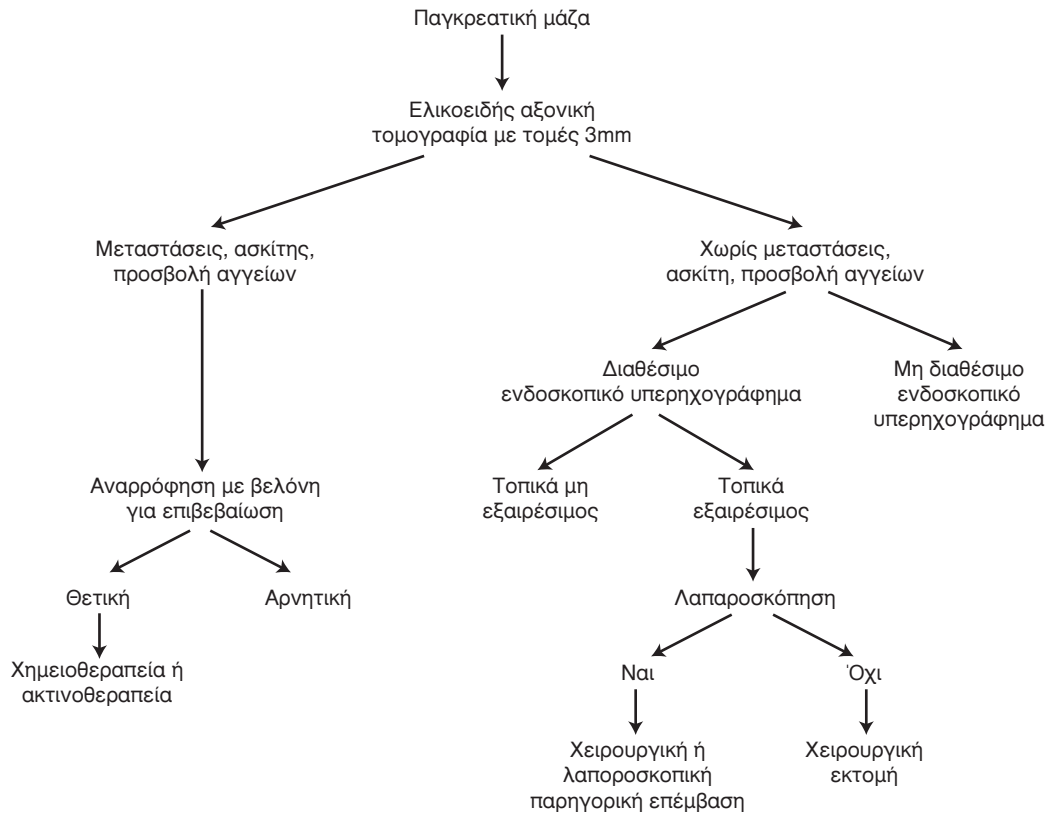
- Από την εμπειρία διαφόρων κέντρων, όπως αυτή προκύπτει από τις αναφορές, είναι προφανές ότι η λαπαροσκόπηση μπορεί να αποτρέψει άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις σε ένα ποσοστό ασθενών που έχουν, σύμφωνα με τις απεικονιστικές μεθόδους, εξαιρεσιμο παγκρεατικό καρκίνο.

- Η μεγάλη διακριτική ικανότητα των νέων τεχνολογιών θέτει υπό αμφισβήτηση τη χρήση της λαπαροσκόπησης ως τυπική μέθοδο σταδιοποίησης σε όλους τους ασθενείς, ιδίως όταν αυτή γίνεται με ξεχωριστή γενική αναισθησία, σε διαφορετικό χρόνο από την επέμβαση.

- Η επιλεκτική χρήση της λαπαροσκόπησης τη στιγμή της προγραμματισμένης επέμβασης αφαίρεσης του όγκου φαίνεται να είναι ωφελιμότερη για τον ασθενή και οικονομικά πιο σύμφωρη.

- Με την εξέλιξη λαπαροσκοπικών παρηγορητικών τεχνικών όπως η λαπαροσκοπική χολοπεπτική και γαστρονησιδική αναστόμωση⁹ ανακύπτουν νέοι ρόλοι για τη μέθοδο αυτή, οι οποίοι μπορούν να αλλάξουν τους αλγόριθμους αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος.

Με βάση τα συγκεντρωθέντα στοιχεία, οι ασθενείς που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πάσχουν από M1 νόσο η οποία μπορεί να διαφύγει της προεγχειρητικής σταδιοποίησης, είναι οι εξής: α) ασθενείς με μεγάλους πρωτοπαθείς όγκους, β) με βλάβες στον αυχένα, το σώμα και την ουρά του παγκρέατος, γ) με αμφίβολα ή ενδεικτικά μεταστάσεων, ακτινολογικά ευρήματα, όπως ασκίτης, μικρές υπότυκνες περιοχές στο ήπαρ που δεν εί-



Εικ. 1. Αλγόριθμος σταδιοποίησης και αντιμετώπισης ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος³.

να προσιτές στη διαδερμική βιοψία και οξώδης απεικόνιση των περιτοναϊκών επιφανειών και δ) με κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα που υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο όπως μεγάλη απώλεια βάρους, μεγάλη αύξηση του CA 19-9, σοβαρή υποάλβουμιναιμία και έντονο άλγος που δηλώνει οπισθοπεριτοναϊκή επέκταση. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανό να ωφεληθούν περισσότερο από την σταδιοποίηση με λαπαροσκόπηση, αφού επί θετικών ευρημάτων θα αποφύγουν την ανοιχτή επέμβαση και πιθανά σε αυτούς η λαπαροσκόπηση να είναι απαραίτητη στα πλαίσια του αλγορίθμου προεγχειρητικής σταδιοποίησης και αντιμετώπισης.

Μέχρι να αποσαφηνιστούν τα παραπάνω ζητήματα, παρατίθεται ένας αλγόριθμος που χρησιμοποιείται από πολλά ογκολογικά κέντρα, με εξοικείωση στη λαπαροσκόπηση, για τη σταδιοποίηση και αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος (Εικ. 1).

ABSTRACT

Katsos I, Antonopoulos Z. Pancreatic cancer staging – Role of laparoscopy. *Hell Jatr* 2003, 69: 261-269.

In the last few years many imaging techniques

have been used for the selection of patients with pancreatic cancer that are candidates for curative excision, avoiding unnecessary laparotomies in those with T3 or M1 disease. Classic intra-abdominal ultrasonography, magnetic resonance imaging, angiography and endoscopic ultrasonography are methods that contribute to the localization and differential diagnosis of pancreatic tumors, but fail in the accurate staging of the disease. Computerized tomography and especially spiral CT are essential methods for the diagnosis, the pretreatment staging and the prediction of the resectability of pancreatic tumors. Using specific and objective radiological criteria for the extension of local disease, the positive predictive value of spiral CT for the resectability, reaches up to 80%. The low rate of false negative findings of spiral CT is further diminished by laparoscopy, a minimally invasive technique, which allows the surgeon to detect small peritoneal implantations and take biopsies or peritoneal lavage for cytology, avoiding unnecessary explorative laparotomies in patients considered MO. However the detailed accuracy of the new imaging techniques contest the use of laparoscopy as typical method of staging, especially when laparoscopy is performed under ge-

neral anesthesia and in different operative time. Nevertheless there are patient groups with higher probability of having M1 disease as those with: a) large primary tumors, b) neck, body and tail pancreatic lesions, c) mbiguous radiological findings (ascites, hypodense hepatic lesions that are not amenable to percutaneous biopsy or CT findings indicating possible carcinomatosis) and d) clinical or laboratory findings suggesting more advanced disease (e.g. marked hypoalbuminaemia, weight loss, significant increase in CA 19-9 level and severe pain). It is possible that these patients can profit from laparoscopy and probably in these patients laparoscopy is necessary as part of the pretreatment staging algorithm.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Merchant NB, Conlon KC.* Laparoscopic evaluation in pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 1998, 15(3): 155-65.
2. *Moossa AR, Gamagami RA.* Diagnosis and staging of pancreatic neoplasms. *Surg Clin North Am* 1995, 75(5): 871-90.
3. *Barkin JS, Goldstein JA.* Diagnostic approach to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999, 28(3): 709-22.
4. *Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB.* Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001, 88(3): 325-37.
5. *Freney PC.* Pancreatic carcinoma: Imaging Update. *Dig Dis* 2001, 19: 37-46.
6. *Freney PC, Traverso LW, Ryan JA.* Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993, 165: 600-6.
7. *Polydorou A, Theodorakopoulou M.* Endoscopic diagnosis and staging of pancreatic cancer. In: *Pancreatic cancer: Current concepts and prespectives*, 1998: 117-26.
8. *DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA.* AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 1999, 117(6): 1464-84.
9. *Pertsemliadis D, Edye M.* Diagnostic and interventional laparoscopy and intraoperative ultrasonography in the management of pancreatic disease. *Surg Clin North Am* 2001, 81(2): 363-77.
10. *Gloor B, Todd KE, Reber HA.* Diagnostic Workup of Patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997, 79(9): 1780-6.
11. *Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez del Castillo C.* Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000, 135: 4090-15.
12. *Fernandez del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL.* Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995, 130: 295-9.
13. *Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, Coit DG, Turnbull AD, Brennan MF.* The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 1996, 223: 134-40.

Αλληλογραφία:

Ι. Κάτσος
Ανοιξέως 36
552 36 Πανόραμα
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ι. Κατσος
36, Anixeos Str.
552 36 Panorama
Thessaloniki – Greece

Μεθυλίωση του DNA και καρκινογένεση. Επιγενετικοί μοριακοί δείκτες καρκίνου

Σοφία Κουίδου

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερμεθυλίωση της κυτοσίνης σε επιλεγμένες αλληλουχίες CpG, που βρίσκονται πριν από γονίδια (προαγωγείς), οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Οι μεθυλομάδες προστίθενται στο DNA κατά την εμβρυογένεση, ως επιγενετικό, αλλά μόνιμο χαρακτηριστικό του DNA. Διαταραχή του χάρτη μεθυλίωσης στο DNA ως απάντηση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα παρατηρείται, συχνότατα, κατά την καρκινογένεση, σε σποραδικές μορφές της νόσου και ιδιαίτερα σε

γονίδια που έχουν ενοχοποιηθεί για οικογενή καρκίνο. Παράλληλα, διαταραχές του χάρτη μεθυλίωσης παρατηρούνται σε σημαντικό αριθμό νέων γονιδίων που παρουσιάζουν ογκογενετικές ή ογκοκατασταλτικές ιδιότητες και χαρακτηρίζουν τους διαφόρους τύπους καρκίνου. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα κύρια χαρακτηριστικά του φαινομένου και των μεθόδων ανάλυσης του, καθώς και αναλυτική καταγραφή επιγενετικών δεικτών για την πρώιμη διάγνωση και την εξέλιξη της νόσου. *Ελλην Ιατρ 2003, 69: 270 - 280.*

Σε πρόσφατο κύριο άρθρο, με θέμα τη γενετική του καρκίνου στο περιοδικό Nature¹, αναφέρεται ότι «υπάρχουν ολοένα αυξανόμενες ενδείξεις ότι επιγενετικοί μηχανισμοί απενεργοποίησης, αντί για μεταλλάξεις, συνήθως οδηγούν σε απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών μηχανισμών των γονιδίων». Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι ακόμη και στα πιο έγκυρα σύγχρονα συγγράμματα, σχετικά με την καρκινογένεση², ελάχιστα αναφέρονται οι μηχανισμοί αυτοί και ιδιαίτερα το φαινόμενο της μεθυλίωσης, που ευθύνεται για την επιγενετική διαδικασία απώλειας της ογκοκατασταλτικής δράσης κατά την καρκινογένεση. Η κατανόηση του μηχανισμών αυτών και η διερεύνηση της συσχέτισης τους με τον καρκίνο³⁻⁵ αποτελεί, πραγματικά αντικείμενο έρευνας, στο οποίο οι γνώσεις μας εμπλουτίζονται με αλματώδεις ρυθμούς.

Η επιγενετική τροποποίηση του DNA οφείλεται σε προσθήκη μιας ομάδας -CH₃ (μεθυλομάδας) σε καθορισμένες βάσεις κυτοσίνης, που προηγούνται της γουανίνης. Η τροποποίηση αυτή του

γενετικού μας υλικού, είναι μόνιμη και συνδέεται, είτε με την απενεργοποίηση γονιδίων κατά την οντογένεση (Χ χρωμόσωμα), είτε με τη διαφοροποίηση³. Αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι ότι στο κύτταρο εκφράζονται μόνο τα ζωτικά γονίδια housekeeping genes και τα γονίδια που είναι ιστοειδικά ή εκφράζονται μόνον σε καθορισμένα στάδια του κυτταρικού κύκλου και μόνο όταν αυτό είναι απαραίτητο. Επίσης, με μεθυλίωση απενεργοποιείται μικρός σχετικά αριθμός γονιδίων (περίπου 60), που η έκφραση τους καθορίζεται από τον γονέα από τον οποίο προέρχονται (imprinted genes)⁶.

Αν και από το 1983 οι Feiberg και Vogelstein⁷ έδειξαν ότι η υπομεθυλίωση αποτελεί γενικό φαινόμενο κατά την ογκογένεση, η σύνδεση του φαινομένου με τη λειτουργία των προαγωγέων των γονιδίων και ακόμη περισσότερο άμεση σύνδεση με έκφραση των γονιδίων και τη νόσο δεν υπήρξε μέχρι το 1995, οπότε ο Laird και συν.⁸ έδειξαν, σε πειραματικά μοντέλα με knock out mice με απενεργοποιημένο το γονίδιο της αδενοματώδους πο-

λυποδίασης, ότι η υπομεθυλίωση, ως αποτέλεσμα της αναστολής της μεθυλίωσης με 5-δεοξυ-αζακυτιδίνη, μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της συχνότητας ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου.

Ωστόσο, για τη διαδικασία της καρκινογένεσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μεθυλίωση του DNA, εφόσον αποτελεί την άμεση απάντηση του οργανισμού, εκτός των άλλων, και σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, συχνά μάλιστα προηγείται της μεταλλαξιόγενεσης⁹. Ο χάρτης της μεθυλίωσης αναπαράγεται κατά τη μίτωση¹⁰ και η τροποποίηση είναι μόνιμη. Η απορρύθμιση αυτού του μηχανισμού συμβάλλει στη διαδικασία της καρκινογένεσης⁴. Στη διατύπωση της θεωρίας της επιγενετικής εξαλλαγής του γονιδιώματος συνέβαλαν οι ακόλουθες παρατηρήσεις:

1. ορισμένα γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική λειτουργία δεν εκφράζονται σε διάφορους όγκους, ενώ δεν εμφανίζουν μεταλλάξεις¹¹.

2. σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται το φαινόμενο της αυτόματης ύφεσης όγκων⁴.

Ελάχιστα είναι γνωστά για τις ακριβείς θέσεις μεθυλίωσης στο γονιδίωμα και το ρόλο τους, γεγονός που οφείλεται στην έλλειψη κατάλληλης μεθοδολογίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αναγνώριση των θέσεων μεθυλίωσης δεν προκύπτει κατά την ανάγνωση των βάσεων στο DNA με κλασικές μεθόδους. Έτσι, οι αλματώδεις εξελίξεις που προέκυψαν, ως αποτέλεσμα της ανάγνωσης του ανθρώπινου γονιδιώματος, δε συνέβαλαν στη διερεύνηση του θεμελιώδους αυτού μηχανισμού για τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης.

Η πρόσφατη ανάπτυξη κατάλληλης μεθοδολογίας για τον έλεγχο της μεθυλίωσης, όπως αναφέρεται στη συνέχεια, συνέβαλε στις ραγδαίες εξελίξεις στον τομέα της μοριακής διαγνωστικής^{3,4}. Πλήθος επιγενετικών δεικτών, που αφορούν σε σποραδικούς καρκίνους και συνδέονται με απενεργοποίηση γνωστών γονιδίων έχουν ήδη προταθεί. Για παράδειγμα, σε καρκίνο του μαστού το γονίδιο BRCA1, που ενοχοποιείται για την οικογενή μορφή της νόσου έχει βρεθεί ότι, πολύ συχνά, απενεργοποιείται με υπερμεθυλίωση του προαγωγέα, σε σποραδικό. Το ίδιο παρατηρείται με το γονίδιο APC σε καρκίνο του παχέος. Ταυτόχρονα, παρατηρείται συσχέτιση των επιπέδων μεθυλίωσης σε προαγωγείς άλλων γονιδίων, που θεωρούνται δείκτες πρόγνωσης για τη νόσο και ευαισθησίας σε φαρμακευτική αγωγή (υποδοχέας των οιστρογόνων (ER) και του ρετινοϊκού οξέος (RAR) για καρκίνο του μαστού.

Στην ανασκόπηση αυτή θα παρουσιαστούν σύγ-

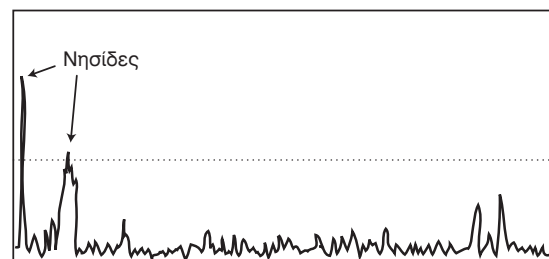
χρονα δεδομένα σχετικά με το μηχανισμό της μεθυλίωσης και αναλυτικά στοιχεία για τους σημαντικότερους μοριακούς επιγενετικούς δείκτες καρκίνου, που συνδέονται με διάφορες μορφές της νόσου.

ΘΕΣΕΙΣ ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΕΝΕΣΗ

Οι CpG αλληλουχίες δεν απαντούν συχνά στο γονιδίωμα³. Συγκεκριμένα, ενώ οι συνδυασμοί των τεσσάρων βάσεων ανά ζεύγη (16 συνδυασμοί) θα έπρεπε να βρίσκονται στο DNA με συχνότητα περίπου 1/16 δηλαδή 6%, στον άνθρωπο η συχνότητα αυτή για την CpG αλληλουχία είναι πολύ μικρότερη από την αναμενόμενη και άνισα κατανομημένη στο γονιδίωμα. Οι περισσότερες θέσεις μεθυλίωσης συστοιχίζονται σε ορισμένες περιοχές του γονιδιώματος, όπου η συχνότητα της αλληλουχίας CpG μπορεί να ξεπερνάει σημαντικά το 6%. Οι περιοχές αυτές που ονομάζονται CpG νησίδες (CpG islands*), συνήθως εμφανίζουν μήκος ίσο ή μεγαλύτερο από 200 νουκλεοτίδια και μπορεί να ανέρχεται σε 3000 βάσεις, παρουσιάζουν περιεκτικότητα σε CG>50% και λόγο CpG/GpC>0,5 (Εικ. 1). Υπολογίζεται ότι >60% των προαγωγέων των γονιδίων εμφανίζουν CpG νησίδες¹².

Η τροποποίηση της κυτοσίνης επιτυγχάνεται με τη δράση δύο τουλάχιστον ενζύμων, που καλούνται μεθυλάσες^{13,14}. Τα ένζυμα αυτά προσθέτουν μια μεθυλική ομάδα στην κυτοσίνη, με αποτέλεσμα την παραγωγή 5-μεθυλοκυτοσίνης. Η μεθυλίωση γίνεται επιλεκτικά σε συγκεκριμένες CpG αλληλουχίες, ώστε μόνο 70-80% των CpG αλληλουχιών στο γονιδίωμα εμφανίζονται τελικά μεθυλιωμένες.

Η μικρή συχνότητα αυτής της αλληλουχίας, πιθανότατα, οφείλεται στην υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων που εμφανίζονται στη μεθυλιωμένη κυτοσίνη, ως αποτέλεσμα της αυξημένης αστάθειας της μεθυλοκυτοσίνης¹⁶ (Pfeifer 2000). Σύμφωνα με το μηχανισμό:



Εικ. 1. Οι νησίδες CpG στο γονίδιο του ρετινοβλαστώματος Rb.

Μεθυλοκυτοσίνη--->μεθυλοουρακίλη--->θυμίνη απαμινώνεται σε μεθυλοουρακίλη, η οποία στη συνέχεια αναγνωρίζεται από τη DNA πολυμεράση, ως θυμίνη. Ως αποτέλεσμα της απαμίνωσης, το αρχικό ζεύγος βάσεων C:G κατά τον επόμενο αναδιπλασιασμό του DNA εμφανίζεται στο γονιδίωμα A:T. Η εμφάνιση μεταλλάξεων σε γονίδια που εμφανίζονται συχνά μεταλλαγμένα (π.χ. το p53) αφορούν, πολύ συχνά, σε θέσεις CpG, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μεθυλίωση συχνά προηγείται της μεταλλαξιογένεσης^{15,16}.

Οι μεθυλοκυτοσίνες (m⁵CpG) στο γονιδίωμα και ο χαρακτηριστικός τρόπος κατανομής τους τις καθιστά θέσεις «ρεπόρτερ», που αναγνωρίζονται, όπως θα δούμε στη συνέχεια από πρωτεΐνες. Το σύμπλοκο που δημιουργείται παίζει ρυθμιστικό ρόλο για τη μεταγραφική δραστηριότητα του DNA, δηλαδή την έκφραση των γονιδίων.

ΟΙ M⁵CPG ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΕΣ ΚΑΙ Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Το DNA σε διάλυμα, όπως είναι γνωστό, σχηματίζει δεξιόστροφη έλικα (B δομή) με αυστηρά καθορισμένη διαμόρφωση, δηλαδή δέκα βάσεις διατεταγμένες κατά το βήμα της έλικας (34 nm) και θερμοδυναμική σταθερότητα. Οι χαρακτηριστικές αυτές ιδιότητες του μορίου αλλάζουν, ως αποτέλεσμα της μεθυλίωσης και συγκεκριμένα στις θέσεις όπου υπάρχει m⁵C, το DNA αποκτά χαρακτηριστική δομή (Z), η οποία είναι αριστερόστροφη και με διαφορετικό βήμα έλικας. Συνεπώς, οι μεθυλωμένες περιοχές επηρεάζουν τη βιοχημική συμπεριφορά του DNA μορίου και την αναγνώριση του από πρωτεΐνες.

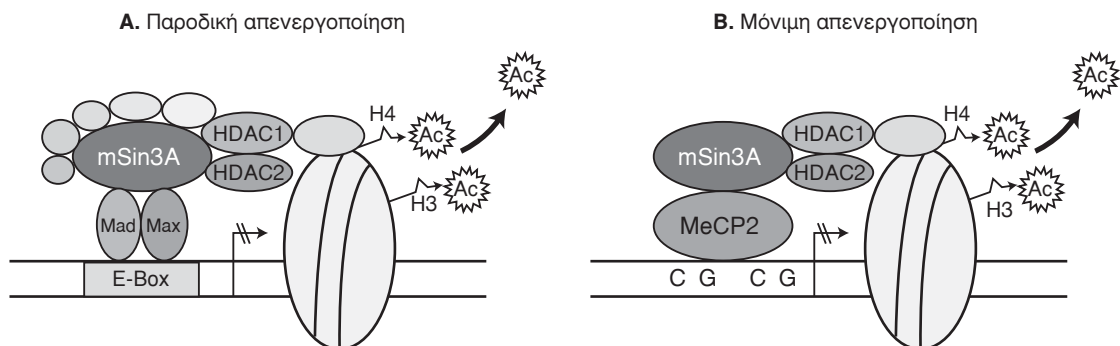
Όπως είναι γνωστό, ο έλεγχος της συχνότητας με την οποία μεταγράφονται οι αλληλουχίες των γονιδίων στο DNA, αποτελεί τον κύριο μηχανισμό

επιλογής των γονιδίων, που εκφράζονται κατά την εξέλιξη και τη διαφοροποίηση του κυττάρου. Η ελεύθερη πρόσβαση του μεταγραφικού μηχανισμού στις γονιδιακές θέσεις έναρξης της μεταγραφής κάθε γονιδίου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την έκφραση του γονιδίου. Αντίθετα, παρεμπόδιση της πρόσβασης του μεταγραφικού μηχανισμού στη θέση έναρξης της μεταγραφής, ισοδυναμεί με καταστολή του γονιδίου.

Η αμετάφραστη περιοχή, που βρίσκεται στην αρχή των γονιδίων, τα οποία μάλιστα παίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό κύκλο εμφανίζεται ιδιαίτερα πλούσια σε CpG αλληλουχίες⁵. Σύμφωνα με νεότερα μεταγραφικά μοντέλα, η δομή της χρωματίνης σε θέσεις έναρξης της μεταγραφής διαφοροποιείται κατά τη μεθυλίωση και απενεργοποιείται ως αποτέλεσμα της δέσμευσης πρωτεϊνών που αναγνωρίζουν τις μεθυλομάδες¹⁷ (Εικ. 2). Περισσότερες της μιας πρωτεΐνες, που αναγνωρίζουν τις μεθυλωμένες αλληλουχίες έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα (MeCP2, MBD1)^{18,19}. Όταν οι CpG νησίδες δεν είναι μεθυλωμένες, η δημιουργία συμπλόκου με άλλους πρωτεϊνικούς παράγοντες ελέγχου της μεταγραφής και του κυτταρικού κύκλου (Mad-Max) καθιστά τη απενεργοποίηση των γονιδίων αναστρέψιμη¹⁷. Η μεθυλίωση της αλληλουχίας έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση των ιστονών H3 και H4 του συμπλόκου (δεακυλίωση των ιστονών-histone deacetylation)²⁰, την αναδιάταξη της χρωματίνης και τελικά τη μεταγραφική απενεργοποίηση του αντίστοιχου γονιδίου.

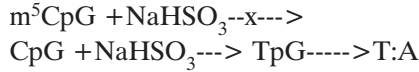
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ

Οι κυριότερες σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι ελέγχου της μεθυλίωσης βασίζονται στην ανάλυση DNA τροποποιημένου με NaHSO₃ (bisulfite). Με τη



Εικ. 2. Α. Η δέσμευση των παραγόντων Mad και Max στις μεθυλωμένες αλληλουχίες οδηγεί σε παροδική απενεργοποίηση. Β. Η δέσμευση της πρωτεΐνης MeCP2 καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου.

μέθοδο αυτή διαφοροποιείται, χημικά, η κυτοσίνη, ενώ η μεθυλοκυτοσίνη παραμένει σταθερή²¹. Με τη χημική τροποποίηση η κυτοσίνη μετατρέπεται σε παράγωγο της ουρακίλης, με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται από την DNA πολυμεράση ως θυμίνη.



Έτσι, σε τροποποιημένη, μερικώς μεθυλωμένη αλληλουχία, κατά την αντίδραση της DNA πολυμεράσης, οι μεθυλωμένες κυτοσίνες αναγνωρίζονται κανονικά ως κυτοσίνες, ενώ οι μη μεθυλωμένες ως θυμίνες.

Το προϊόν της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) μπορεί στη συνέχεια να αλληλουχηθεί (*methylation sequencing*)²¹ για την ανίχνευση των θέσεων μεθυλίωσης ή να μεγεθυνθεί με τη χρήση ειδικών εκκινητών (primers), που αναγνωρίζουν τις χαρακτηριστικές περιοχές των CpG νησίδων (*Methylation Specific PCR* ή *MSP*)²². Σύμφωνα με τα παραπάνω, στην περίπτωση που οι εκκινητές συναντήσουν μεθυλωμένες αλληλουχίες (που δεν έχουν τροποποιηθεί), θα προκύψουν δηλαδή προϊόντα. Σε αντίθετη περίπτωση, η αλληλουχία (η μη μεθυλωμένη) δε θα μεγεθυνθεί. Το τροποποιημένο DNA αναλύεται επίσης για την παρουσία τροποποιημένων νησίδων (που προκύπτουν από μη μεθυλωμένες αλληλουχίες) με τη χρήση εκκινητών, που είναι ειδικοί για τις μη μεθυλωμένες αλληλουχίες (*unmethylated specific primers*).

Άλλες μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της μεθυλίωσης σε τροποποιημένο DNA, βασίζονται στην *ανάλυση του με ένζυμο περιορισμού*, τα οποία αναγνωρίζουν τη μεθυλωμένη κυτοσίνη (NotI, SacII, EagI, BssHII κλπ.)²³.

Άλλη μέθοδος, που εφαρμόζεται σε τροποποιημένο DNA είναι η μέθοδος *Ms-SnuPE* (*Methylation-Sensitive Single Nucleotide Primer Extension*), που επιτρέπει την ανίχνευση της μη μεθυλωμένης κυτοσίνης (η οποία έχει μετατραπεί σε θυμίνη) ή της μη τροποποιημένης m^5CpG ²⁴. Σύμφωνα με τη μέθοδο σε εκκινητή, που είναι ειδικός για τις τροποποιημένες αλληλουχίες που προηγούνται της θέσης μεθυλίωσης, γίνεται προσθήκη ενός μόνο ραδιενεργού νουκλεοτιδίου (*primer extension*), που μπορεί να είναι το νουκλεοτίδιο A (αναγνωρίζει το T που προκύπτει μετά από τροποποίηση από τη μη μεθυλωμένη θέση C) ή G, που οφείλεται στην ύπαρξη m^5C στην αντίστοιχη θέση.

Μέθοδοι που επιτρέπουν την αναγνώριση της μεθυλίωσης σε *μη τροποποιημένο DNA* έχουν επί-

σης περιγραφεί. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν μέθοδοι που περιλαμβάνουν κατάτμηση με νουκλεάσες περιορισμού, που αναγνωρίζουν τις μεθυλωμένες αλληλουχίες²⁵. Οι μέθοδοι αυτές, ωστόσο, είναι λιγότερο ευαίσθητες και θεωρούνται ακατάλληλες, ως διαγνωστικά εργαλεία.

Ωστόσο, είναι προφανές ότι ο ικανοποιητικός προσδιορισμός του χάρτη μεθυλίωσης, που είναι συχνά απαραίτητος για το χαρακτηρισμό των όγκων, είναι εφικτός μόνο με τη χρήση μικροσυστοιχιών (*microarrays*) DNA²⁶. Η μέθοδος ενδείκνυται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αστάθειας του γονιδιώματος που παρουσιάζεται συχνά σε ορισμένους τύπους καρκίνου (βλ. καρκίνος του παχέος) και έχει σχεδιαστεί για την τυποποίηση καρκίνου του μαστού.

ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΣΕ ΠΡΟΑΓΩΓΕΙΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Πολλά γνωστά γονίδια, που διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στην λειτουργία του κυττάρου, ρυθμίζονται από προαγωγείς που περιέχουν νησίδες CpG. Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί περίπου 65 γνωστά γονίδια, που η λειτουργία τους σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου στον άνθρωπο¹². Για ορισμένα από αυτά, που αφορούν σε συνήθεις νεοπλασίες και για τα οποία υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρονται στον πίνακα 1. Στο άμεσο μέλλον, θα προστεθούν ασφαλώς και άλλα γονίδια, εφόσον στις τράπεζες δεδομένων έχουν ήδη περιληφθεί περισσότερα από 30 νέα γονίδια, που η δράση τους σχετίζεται με τον καρκίνο και τη γήρανση, αλλά ο βιολογικός τους ρόλος παραμένει αδιευκρίνιστος.

Η μεθυλίωση των προαγωγέων δεν αποτελεί το μοναδικό μηχανισμό ελέγχου της έκφρασης γονιδίων, που συνδέονται με τον καρκίνο. Η έκφραση ορισμένων γονιδίων δεν ελέγχεται από το μηχανισμό της μεθυλίωσης, και, σίγουρα, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα: π.χ. ποιός είναι ο μηχανισμός επιλογής των προαγωγέων που θα μεθυλιωθούν κατά τη διαφοροποίηση και το ποιος ελεγκτικός/διορθωτικός μηχανισμός ελέγχει τη μεθυλίωση. Επίσης, παραμένει αδιευκρίνιστος ο ρόλος που παίζουν οι μεθυλομάδες, που απαντώνται σε εσωτερικές θέσεις της αλληλουχίας των γονιδίων. Είναι βέβαιο ότι για το σύνθετο αυτό φαινόμενο του ελέγχου της μεθυλίωσης θα προκύψουν πολλαπλοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί, στο άμεσο μέλλον.

Πίνακας 1. Γονίδια που η λειτουργία τους σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου στον άνθρωπο

Γονίδιο	Τύπος καρκίνου που έχει βρεθεί μεθυλιωμένο
ABL1	CML/ALL (εμφανίζεται ταυτόχρονα με την μετάθεση bcr/abl)
APC	Καρκίνος παχέος, οισοφάγου
AR (Υποδοχέας ανδρογόνων)	Καρκίνος προστάτη, παχέος
BRCA1	Καρκίνος μαστού
CALCA	Καρκίνος του παχέος, πνεύμονα, και του αιμοποιητικού
CD44	Καρκίνος του προστάτη
Κυκλίνη A1	Διάφοροι τύποι
DBCCR1	Καρκίνος της ουροδόχου κύστεως
DAP-κινάση	Λεμφώματα
ECAD (CHD1) E-cadherin)	Καρκίνος μαστού, ήπατος, λευχαιμίες, ακανθοκυτταρικά καρκινώματα
ER (υποδοχέας οιστρογόνων)	Διάφοροι τύποι καρκίνου (παχέος, ήπατος, μαστού, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος)
GST-pi	Καρκίνος προστάτη, ήπατος, παχέος, μαστού, νεφρού
hMLH1	Καρκίνος του παχέος, λεμφώματα
H-Cadherin	Καρκίνος του πνεύμονος
P15 (CDKN2B)	AML/ALL, παχέος, πνεύμονος/μαστού
P16 (CDKN2A)	Καρκίνος πνεύμονα, παχέος, λεμφώματα, ουροδόχου, ALL. AML
PgR (υποδοχέας προγεστερόνης)	Καρκίνος μαστού
RAR-2 (υποδοχέας ρετινοϊκού οξέος)	Καρκίνος παχέος, μαστού, πνεύμονος
RB1	Ρετινοβλάστωμα
TGFBR1	Καρκίνος στομάχου
VHL (Von-Hippel Lindau)	Καρκίνος του ουροποιητικού
WT1	Καρκίνο του μαστού, παχέος, όγκος Wilm's
RASSF1A	Καρκίνος του πνεύμονος, μαστού, ωθηκών, κύστεως

ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΠΡΟΑΓΩΓΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Σε πρόσφατη μεγάλη μελέτη της μεθυλίωσης, σε συνολικό δείγμα 500 περίπου ατόμων, 342 ασθενών με οικογενή και 215 με σποραδικό καρκίνο²⁶, έγινε έλεγχος της μεθυλίωσης σε 10 γνωστούς επιγενετικούς δείκτες καρκίνου (hMLH1, BRCA1, APC, LKB1, CDH1, p16 (INK4a), p14(ARF), MGMT, GSTP1 και RARbeta2). Τόσο σε καρκίνο του μαστού, όσο και του παχέος παρατηρήθηκε ότι κατά την οικογενή μορφή της νόσου τα μεταλλαγμένα γονίδια, που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της νόσου ποτέ δεν εμφανίζονται υπερμεθυλιωμένα. Ωστόσο, υπερμεθυλίωση, στις περιπτώσεις αυτές εμφανίζεται, συχνά, σε κάποιο από τα υπόλοιπα γονίδια, τα οποία εμφανίζουν πάντοτε την αλληλουχία του φυσικού τύπου. Ο χάρτης της μεθυλίωσης δε διέφερε στους υπερμεθυλιωμένους προαγωγείς, σε οικογενή και σποραδικό καρκίνο. Από τα δεδομένα αυτά και άλλες μικρότερες μελέτες, είναι προφανές ότι η υπερμεθυλίωση μπορεί να θεωρηθεί συχνό φαινόμενο, που αφορά σε σποραδικούς καρκίνους και να χαρακτηριστεί ως «δεύτερο» γεγονός (second hit) κατά την καρκινογένεση.

Η παρατηρήσεις αυτές οδηγούν σε αναθεώ-

ρηση του τροποποιημένου μοντέλου του Knudson, όπως προτάθηκε από τους Kinzler και Vogelstein², σύμφωνα με το οποίο η εξαλλαγή είναι αποτέλεσμα μιας αλληλουχίας μεταλλάξεων σε καθοριστικά ογκοκατασταλτικά γονίδια. Σύμφωνα με τα νέα δεδομένα, η καταστολή του γονιδίου, που εμφανίζεται ως δεύτερο γεγονός κατά την εξαλλαγή, συχνά οφείλεται σε απενεργοποίηση, λόγω υπερμεθυλίωσης του προαγωγέα του²⁷.

Στη συνέχεια αναφέρονται τα δεδομένα της υπερμεθυλίωσης, που αφορούν σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου.

Γονίδια που εμφανίζονται υπερμεθυλιωμένα σε καρκίνο του πνεύμονα και σε πτύελα καπνιστών: Η μεθυλίωση του προαγωγέα του γονιδίου p16 αποτελεί τη συχνότερη επιγενετική εξαλλαγή, που έχει παρατηρηθεί, μέχρι σήμερα, σε καρκίνο του πνεύμονα και μια από τις συχνότερες στο σύνολο των καρκίνων. Το γονίδιο p16 ρυθμίζει τη δράση της κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης 4, που παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην είσοδο του κυττάρου στη φάση G1. Αδρανοποίηση του οδηγεί σε γενετική αστάθεια. Στο γονίδιο δεν παρατηρούνται συχνά μεταλλάξεις, ωστόσο η έκφραση του γονιδίου ποικίλει, σε νεοπλάσματα ή και παύει να εκφράζεται ως αποτέλεσμα της μεθυλίωσης του προαγω-

γέα του²⁹⁻³¹. Το φαινόμενο εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα^{29,32}.

Μεγάλες διαφορές παρατηρούνται στη συχνότητα εμφάνισης της υπερμεθυλίωσης στον προαγωγέα του γονιδίου, που κυμαίνεται από 40% έως και 80%^{33,34}, ανάλογα με τη μέθοδο προσδιορισμού. Κατά τον έλεγχο του φαινομένου από το δικό μας εργαστήριο³⁵, με τη μέθοδο MSP (Κουίδου 2002) παρατηρήθηκε ποσοστό που κυμαίνεται από 80% σε δείγματα από όγκους και 48 % σε δείγματα από βρογχικά εκπλύματα ασθενών, έως 40% σε δείγματα από φυσιολογικό, κλινικά υγιή, ιστό παρακείμενο του όγκου. Το γεγονός πιθανότατα οφείλεται στην αυξημένη ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού MSP (methylation specific PCR), η οποία επιτρέπει τον προσδιορισμό μεθυλιωμένων προαγωγέων, όταν η ποσοστιαία αναλογία τους στο δείγμα είναι χαμηλή⁹. Ο έλεγχος της παρουσίας μεθυλίωσης σε κλινικά δείγματα, που περιέχουν μικρού ποσοστού μεθυλίωση είναι δύσκολο να ανιχνευτούν με άλλες τεχνικές.

Η παρουσία υπερμεθυλίωσης στον προαγωγέα του p16 παρατηρείται, επίσης, σε βρογχικά εκπλύματα ή πτύελα χρόνιων καπνιστών⁹. Όπως αναφέρεται από διάφορους συγγραφείς, η ανώμαλη μεθυλίωση στον προαγωγέα του p16 είναι πρόδρομο γεγονός και παρουσιάζεται σε ποσοστό 50%, σε άτομα τα οποία έχουν νοσήσει^{9,33,36}, καθώς και σε άτομα που νόσησαν πριν την πάροδο τριετίας από ολοκλήρωση της μελέτης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η μέθοδος προσδιορισμού της μεθυλίωσης του p16, σε πτύελα καπνιστών, μπορεί να συμβάλλει, καθοριστικά, στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου, σε προκλινικά στάδια.

Πρόσφατα βρέθηκε ότι ένα νέο γονίδιο, που ανήκει στην οικογένεια των γονιδίων RAS, το RASSF1A (εντοπίζεται στην περιοχή 1 των γονιδίων της RAS υπεροικογένειας -RAS superfamily 3p21.3) απενεργοποιείται, πολύ συχνά, ως αποτέλεσμα επιγενετικών αλλοιώσεων^{37,38} σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (78%). Το γονίδιο αυτό είναι ένα από τα δύο εναλλακτικά συναρμοσόμενα μετάγραφα RASSF1A και RASSF1C της ίδιας γονιδιακής περιοχής. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση της διαγνωστικής αξίας του γονιδίου αυτού. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι σε αντίθεση με την απενεργοποίηση στο γονίδιο p16, που θεωρείται πρόδρομο γεγονός κατά την καρκινογένεση στον πνεύμονα, η υπερμεθυλίωση στο γονίδιο RASSF1A εμφανίζεται

μόνο σε πάσχοντες³¹.

Μεθυλίωση προαγωγέων γονιδίων σε καρκίνο του μαστού: Σημαντικός αριθμός μελετών αφορά, επίσης, στο φαινόμενο της μεθυλίωσης σε καρκίνο του μαστού. Γονίδια που είναι γνωστό ότι συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού κατά την οικογενή μορφή της νόσου, όπως το BRCA1 βρίσκονται, όπως προαναφέρθηκε, απενεργοποιημένα σε σποραδικό καρκίνο του μαστού, ως αποτέλεσμα μεθυλίωσης του προαγωγέα τους^{39,40}. Παράλληλα, γονίδια που η έκφραση τους συνδέεται με την εξέλιξη της νόσου, όπως ο υποδοχέας του ρετινοϊκού οξέος^{41,42} και την πρόγνωση, όπως οι υποδοχείς των οιστρογόνων⁴³⁻⁴⁶ και του p53⁴⁷, παρουσιάζονται επίσης μεθυλιωμένα σε καρκίνο του μαστού. Αλλά και γονίδια που απενεργοποιούνται σε άλλους τύπους καρκίνου, όπως π.χ. το APC⁴⁸, που έχουν συνδεθεί με καρκίνο του παχέος εντέρου, εμφανίζουν απορρύθμιση της μεθυλίωσης των προαγωγέων τους.

Παράγοντες που τροποποιούν τα επίπεδα μεθυλίωσης μπορούν να προκαλέσουν άρση της καταστολής της έκφρασης, όταν αυτή είναι αποτέλεσμα υπερμεθυλίωσης. Η χημειοθεραπευτική αγωγή με tamoxifen, για παράδειγμα, αναστέλλει τη μεθυλίωση των προαγωγέων των υποδοχέων των οιστρογόνων⁴⁹. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί ότι η θεραπευτική αγωγή με αναστολείς της μεθυλίωσης, σε καρκίνο του μαστού, ιδιαίτερα σε όγκους αρνητικούς για υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα ωφέλιμη⁴⁴. Παράλληλα, το επίπεδο μεθυλίωσης γονιδίων, όπως του μεταφορέα του φολικού (folate carrier gene) επηρεάζει την ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη⁵⁰. Είναι, λοιπόν, φανερό ότι ο χαρακτηρισμός του χάρτη μεθυλίωσης μπορεί να συμβάλλει, καθοριστικά, τόσο στην έγκαιρη διάγνωση και την πρόγνωση της νόσου, όσο και την αντιμετώπιση της.

Καρκίνος του παχέος: Η υπερμεθυλίωση του ογκογονιδίου APC, που εμφανίζεται συχνά, μεταλλαγμένο σε όγκους του παχέος εντέρου, παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του παχέος⁵¹. Σημαντική ασάθεια του μικροδορυφορικού DNA (microsatellite instability – MSI), παράλληλα με υπερμεθυλίωση σε διάφορες νησίδες CpG, παρατηρείται σε άτομα με υπερπλαστική πολυποδίαση (hyperplastic polyposis) (CpG island methylator phenotype- CIMP) και αδενοκαρκίνωμα⁵². Στις περιπτώσεις αυτές εμφανίζεται, επίσης, συχνή υπερμεθυλίωση σε προα-

γωγείς των γονιδίων APC και hMLH1⁵²⁻⁵³. Το φαινόμενο της υπερμεθυλίωσης και, ιδιαίτερα σε υπερπλαστική πολυποδίαση, έχει συνδεθεί με έκθεση σε περιβαλλοντολογικούς παράγοντες παράλληλα με τη γενετική προδιάθεση⁵².

Καρκίνος του προστάτη: Δύο τουλάχιστον δείκτες καρκίνου, που σχετίζονται με υπερμεθυλίωση σε καρκίνο του προστάτη έχουν προταθεί από διάφορα εργαστήρια. Ο ένας αφορά σε μεθυλίωση προαγωγέα του γονιδίου CD44^{54,55}. Ο δείκτης επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση μετάστασης ακόμη και με ανίχνευση του φαινομένου σε ορό του πάσχοντος⁵⁶.

Ο δεύτερος αφορά στην τρανσφεράση P1 της γλουταθειόνης S (GSPT1)⁵⁷⁻⁵⁹, σχετίζεται επίσης με πρώιμα στάδια της νόσου⁶⁰.

Η υπερμεθυλίωση στον προαγωγέα της E και της P-καντχερίνης⁶¹⁻⁶² δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί ως δείκτης καρκίνου.

Καρκίνος των νεφρών και της ουροδόχου κύστεως: Η απενεργοποίηση των γονιδίων p15 και p16 με επιγενετικούς μηχανισμούς είναι συχνή σε καρκίνο του νεφρού⁶³ και της ουροδόχου κύστεως⁶⁴ και έχει συσχετιστεί με οξειδωτικό stress⁶⁴. Επίσης, συχνή είναι η υπερμεθυλίωση στο γονίδιο RASSF1A^{65,66}. Ωστόσο, ο καρκίνος του ουροποιητικού έχει συσχετιστεί με υπερμεθυλίωση σε δύο άλλα γονίδια, που εκφράζονται μόνο σε καρκίνο του νεφρού και θα μπορούσαν, πιθανά, να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες εξαλλαγής, το γονίδιο της πρωτεΐνης MN/CA9 που αποτελεί ισοένζυμο της καρβονικής ανυδράσης^{67,68} και της πρωτεΐνης της κυτταρικής συγκόλλησης (cell adhesion protein-pinin/DRS/memA)⁶⁹.

Μεθυλίωση σε αιματολογικούς καρκίνους: Ιδιαίτερα συχνό είναι το φαινόμενο της υπερμεθυλίωσης σε αιματολογικούς καρκίνους. Οι προαγωγείς των γονιδίων p16 και p15 εμφανίζονται υπερμεθυλιωμένοι, στις περισσότερες περιπτώσεις, σε πολλαπλούν μύελωμα (MM)^{70,71}, σε λευχαιμίες⁷² και λεμφώματα^{73,75}. Το γονίδιο p19, ομόλογο του p16⁷⁶, επίσης εμφανίζεται υπερμεθυλιωμένο σε περιπτώσεις λεμφωμάτων. Το ίδιο παρατηρείται και με τον υποδοχέα των οιστρογόνων (ER), στην πλειοψηφία των αιματολογικών νεοπλασμάτων⁷⁷ (ΟΛΛ, ΟΜΛ, ΧΜΛ και σε λεμφώματα).

Πρόσφατα, ένα άλλο γονίδιο, το p73, μέλος της οικογενείας του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 βρέθηκε ότι καταστέλλεται επίσης με υπερμεθυλίωση του προαγωγέα του στο σύνολο σχεδόν των ΝΚC λεμφωμάτων (Natural Killer Cell Lympho-

mas), που έχουν εξεταστεί (ποσοστό (94%)⁷⁸⁻⁸¹.

Καρκίνος του οισοφάγου - Μεταπλαστικό επιθήλιο του Barrett: Το ογκογονίδιο APC, που όπως είναι γνωστόν εμφανίζεται συχνά μεταλλαγμένο σε όγκους του παχέος εντέρου, παρουσιάζεται απενεργοποιημένο στις περισσότερες περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος (92%), και σε μικρότερο ποσοστό σε επιθηλιακό καρκίνωμα του οισοφάγου⁸¹.

Μια ακόμη προκαρκινική κατάσταση, το μεταπλαστικό επιθήλιο του Barrett, που συχνά εξελίσσεται σε καρκίνο του οισοφάγου, χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη υπερμεθυλίωση σε προαγωγείς διαφόρων γονιδίων⁸². Συγκεκριμένα, από τα 104 δείγματα ιστού που εξετάστηκαν (84 για σύνολο 20 γονιδίων) σε 51 ασθενείς, βρέθηκαν τρεις υποκατηγορίες αλλοιώσεων που χαρακτηρίζονταν από υπερμεθυλίωση στα γονίδια p16, και MGMT, και έκφραση ή απουσία των προϊόντων των γονιδίων CDKN2A, ESR1, MYOD1, CALCA, MGMT, και TIMP3. Με την κατάταξη αυτή ήταν δυνατόν να προβλεφτεί η εξέλιξη της νόσου. Τα παραπάνω στοιχεία αποδεικνύουν τη σημασία της υπερμεθυλίωσης στα πρώιμα στάδια της ογκογένεσης και ταυτόχρονα το επίπεδο της πολυπλοκότητας του φαινομένου.

Καρκίνος των ωοθηκών: Στον καρκίνο των ωοθηκών η ογκογένεση συνδέεται με υπερμεθυλίωση στα γονίδια RASSF1A⁸³ BRCA1^{84,85} και του υποδοχέα των οιστρογόνων (ER)⁸⁶. Ταυτόχρονα, παρατηρείται συχνή υπερμεθυλίωση και σε διάφορες άλλες θέσεις προαγωγέων (BRCA1, HIC1, MINT25, MINT31, MLH1, p73 and hTR), που επιτρέπει την κατάταξη των όγκων σε κατηγορίες⁸⁷.

Σε αντίθεση με άλλους τύπους ωστόσο, ο καρκίνος των ωοθηκών δε χαρακτηρίζεται από υπερμεθυλίωση στον προαγωγέα του γονιδίου p16 και BRCA2⁸⁸⁻⁹⁰.

Καρκίνος του στομάχου: Η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI), συχνά, χαρακτηρίζει τον καρκίνο του στομάχου⁹² και το καρκίνο του παχέος εντέρου. Έτσι, σε σποραδικό καρκίνο στο άντρο του στομάχου και συγκεκριμένα σε περιπτώσεις όπου εμφανίζεται οροθετικότητα στο H. pylori, και μικρότερη συχνότητα μεταστάσεων σε λεμφαδένες, συνήθως παρατηρούνται μεταλλάξεις αναγνωστικού πλαισίου σε διάφορες γονιδιακές θέσεις π.χ. TGFbetaRII, IGFIR, BAX⁹³. Οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται, επίσης, από μικρή συχνότητα μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53⁹⁴. Στους υπερμεθυλιωμένους προαγωγείς, που μπο-

ρεί να χρησιμεύσουν ως δείκτης για τη νόσο πρέπει να προστεθεί ο προαγωγέας του γονιδίου MGMT (DNA μεθυλοτρανσφεράση της O6 μεθυλογουανίνης-O6-methylguanine-DNA methyltransferase), που έχει συνδεθεί με καλή πρόγνωση της νόσου⁹⁵.

Καρκίνος της στοματικής κοιλότητας: Ιδιαίτερα συχνή παρουσία υπερμεθυλίωσης στον προαγωγέα, του γονιδίου p16, σε καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, έχει παρατηρηθεί σε όλες τις μέχρι σήμερα μελέτες, σε περισσότερα από 100 δείγματα όγκων. Η παρατηρούμενη συχνότητα κυμαίνεται από 54 % έως 85%^{96,97}. Από μελέτες σε κυτταρικές σειρές βρέθηκε ότι υπερμεθυλίωση δεν παρατηρείται στον προαγωγέα του ίδιου γονιδίου σε κερατινοκύτταρα⁹⁸. Η υψηλή συχνότητα υπερμεθυλίωσης του γονιδίου υποδηλώνει ότι η απενεργοποίηση του p16, ίσως αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη για τη νόσο, ο οποίος έχει μέχρι σήμερα υποτιμηθεί⁹³ (Wu και συν. 1999).

Σύγχρονες μελέτες για υπερμεθυλίωση στον προαγωγέα του γονιδίου της E-καντχερίνης, σε καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, έδειξαν ότι μικρή έκφραση του γονιδίου αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης της νόσου⁹⁹ (Chang και συν 2002) και συνδέεται με μεγάλη συχνότητα μεταλλάξεων.

ABSTRACT

Kouidou S. DNA methylation and carcinogenesis. Epigenetic molecular markers of cancer. Hell Iatr 2003, 69: 270-280.

Recent studies have shown that hypermethylation of cytosine in selected CpG nucleotide sequences, located in promoter regions of specific genes, is responsible for the suppression of expression of the corresponding gene product. Methyl groups are added to DNA during embryogenesis, as an epigenetic, though permanent DNA feature. Distraction of the DNA methylation map as a response to environmental factors is frequently observed during carcinogenesis, in sporadic forms of the disease, particularly in genes, which are frequently mutated in familial cancer. In addition, methylation abnormalities are observed in a significant number of other genes, which exhibit tumor-suppressor activity. The principal characteristics of this phenomenon, the techniques by which it can be analyzed, as well as the detailed presentation of the epigenetic markers, which have been associated with early diagnosis of cancer, are presented below.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ponder BAJ. Cancer genetics. Nature 2001, 411: 336-41.
2. Vogelstein B, Kinzler KW. The genetic basis of human cancer. NY McGraw-Hill 1998.
3. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. Nat Genet 1999, 21: 163-7.
4. Sugimura T, Ushijima T. Genetic and epigenetic alterations in carcinogenesis. Mutation Res 2000, 462: 235-46.
5. Baylin SB. Tying it all together epigenetics genetics, cell cycle and cancer. Science 1997, 277: 1948-9.
6. Greger V, Debus N, Lehmann D, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B. Frequency and parental origin of hypermethylated RB1 alleles in retinoblastoma. Hum Genet 1994, 94: 491-6.
7. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. Nature 1983, 301: 89-92.
8. Laird PW, Jackson-Grusby L, Fazeli A, et al. Suppression of intestinal neoplasia by DNA hypomethylation. Biochem Biophys Res Commun 1983, 11147-54.
9. Palmizzano WA, Divine KK, Saccomanno G, et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. Cancer Res 2000, 60: 5954-8.
10. Gruenbaum Y, Szyf M, Cedar H, Razin A. Methylation of replicating and post-replicated mouse L-cell DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1983, 80: 4919-21.
11. Yoshiura K, Kanai Y, Orchiai A, Shimoyama Y, Sugimura T, Hirohashi S. Silencing of the E-Cadherin invasion suppressor gene by CpG methylation in human carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1995, 92: 7416-9.
12. Iisa 2001 (<http://www3.mdanderson.org/leukemia/methylation>).
13. Bestor TH, Verdine GL. DNA methyltransferases. Curr Opin Cell Biol 1994, 6: 380-9.
14. Hsu DW, Lin MJ, Lee TL, Wen SC, Chen X, Shen CKJ. Two major forms of DNA (cytosine-5) methyltransferase in human somatic tissues Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96: 9751-6.
15. Pfeifer GP. p53 mutational spectra and the role of methylated CpG sequences Mut. Res. Fundamental Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2000, 30: 155-66.
16. Magewu AN, Jones PA. Ubiquitous and tenacious methylation of the CpG site in codon 249 of the p53 gene may explain its frequent appearance as a mutational hot spot in human cancer. Mol Cell Biol 1994, 14: 4225-32.
17. Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing-three way connection. The EMBO Journal 1998, 17: 4905-08.
18. Kudo S. Methyl-CpG binding protein MeCP2 represses SP1 activated transcription of the human leukosialin gene when the promoter is methylated. Mol Cell Biol 1998, 18: 5492-9.
19. Hendrich, Bird. Identification and characterization of a family of mammalian methyl-CpG binding proteins Mol Cell Biol 1998, 19: 6538-47.
20. Wolfe AP. Sinful Repression. Nature 1997, 387: 16-7.

21. Frommer M, McDonald LE, Millar DS, et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89: 1827-31.
22. Herman JG, Graff JR, Myohanen S, Nelkin BD, Baylin SB. Methylation-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands 1996, 93: 9821-6.
23. Sadri R, Hornsby PJ. Rapid analysis of DNA methylation using new restriction enzyme sites created by bisulfite modification. *Nucleic Acids Res* 1996, 24: 5058-9.
24. Gonzalzo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SnuPE). *Nucl Acids Res* 1997, 25: 2529-31.
25. Singer-Sam J, Grant M, LeBon JM, et al. Use of a HpaII-polymerase Chain reaction assay to study DNA methylation in the P_{gk}-1 CpG island of mouse embryos at the time of X-chromosome inactivation *Mol Cell Biol* 1990, 10: 4987-89.
26. Yan PS, Chen CM, Shi H, et al. Dissecting complex epigenetic alterations in breast cancer using CpG island microarrays. *Cancer Res* 2001, 61: 8375-80.
27. Esteller M, Fraga MF, Guo M, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 2001, 10: 3001-7.
28. Cheng CW, Wu PE, Yu JC, et al. Mechanisms of inactivation of E-cadherin in breast carcinoma: modification of the two-hit hypothesis of tumor suppressor gene. *Oncogene* 2001, 20: 3814-23.
29. Belinsky SA, Nikula KJ, Palisano WA, et al. Aberrant methylation of p16INK4a is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95: 11891-96.
30. Zochbauer-Muller S, Fong KM, Virmani AK, Geradts J, Gazdar AF, Minna Jd. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers *Cancer Res* 2001, 61: 249-55.
31. Kersting M, Friedl C, Kraus A, Behn M, Pankow W, Schürmann M. Differential frequencies of p16 (INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3221-9.
32. Kurakawa E, Shimamoto T, Utsumi K, Hirano T, Kato H, Ohyashiki K. Hypermethylation of p16(INK4a) and p15(INK4b) genes in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2001, 19: 277-81.
33. Kim DH, Nelson HH, Wiencke JK, et al. p16(INK4a) and histology-specific methylation of CpG islands by exposure to tobacco smoke in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2001, 61: 3419-24.
34. Belinsky SA, Snow SS, Nikula KJ, Finch GL, Tellez CS, Palmisano WA. p16(INK4a) and histology-specific methylation of CpG islands by exposure to tobacco smoke in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2001, 39: 3419-24.
35. Georgiou E, Tzimagiorgis G, Valeri R, et al. High frequency of p16 promoter hypermethylation in bronchial washing and lung cancer specimens. *Biochem. Biophys. Newslet* 49: 97-103.
36. Soria JC, Rodriguez M, Liu DD, Lee JJ, Hong WK, Mao L. Aberrant promoter methylation of multiple genes in bronchial brush samples from former cigarette smokers. *Cancer Res* 2002, 62: 351-5.
37. Dammann R, Yang G, Pfeifer GP. Hypermethylation of the CpG island of Ras association domain family 1A (RASSF1A), a putative tumor suppressor gene from the 3p21.3 locus, occurs in large percentage of human breast cancers. *Cancer Res* 2001, 61: 3105-9.
38. Dammann R, Li C, Yoon JH, Chin PL, Bates S, Pfeifer GP. Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3. *Nat Genet* 2000, 48: 315-9.
39. Magdinier F, Billard LM, Wittmann G, et al. Regional methylation of the 5' end CpG island of BRCA1 is associated with reduced gene expression in human somatic cells. *FASEB J* 2000, 4: 1585-94.
40. Rice JC, Massey-Brown KS, Futscher BW. Aberrant methylation of the BRCA1 CpG island promoter is associated with decreased BRCA1 mRNA in sporadic breast cancer cells. *Oncogene* 1998, 17: 1807-12.
41. Arapshian A, Kuppumbatti YS, Mira-y-Lopez R. Methylation of conserved CpG sites neighboring the beta retinoic acid response element may mediate retinoic acid receptor beta gene silencing in MCF-7 breast cancer cells. *Oncogene* 2000, 19: 4066-70.
42. Sirchia SM, Ferguson AT, Sironi E, et al. Evidence of epigenetic changes affecting the chromatin state of the retinoic acid receptor beta2 promoter in breast cancer cells. *Oncogene* 2000, 19: 1556-63.
43. Yang X, Phillips DL, Ferguson AT, Nelson WG, Herman JG, Davidson NE. Synergistic activation of functional estrogen receptor (ER)-alpha by DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in human ER-alpha-negative breast cancer cells. *Cancer Res* 2001, 61: 7025-9.
44. Yan L, Yang X, Davidson NE. Role of DNA methylation and histone acetylation in steroid receptor expression in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001, 6: 183-92.
45. Lapidus RG, Ferguson AT, Ottaviano YL, et al. Methylation of estrogen and progesterone receptor gene 5' CpG islands correlates with lack of estrogen and progesterone receptor gene expression in breast tumors. *Clin Cancer Res* 1996, 2: 805-10.
47. Kang JH, Kim SJ, Noh DY, et al. Methylation in the p53 promoter is a supplementary route to breast carcinogenesis: correlation between CpG methylation in the p53 promoter and the mutation of the p53 gene in the progression from ductal carcinoma in situ to invasive ductal carcinoma. *Lab Invest* 2001, 81: 573-519.
49. Badia E, Duchesne MJ, Nicolas JC, Pons M. Rapid tamoxifen-induced inactivation of an estrogenic response is accompanied by a localized epigenetic modification but not by mutations. *Breast Cancer Res Treat* 1998, 47: 71-81.
48. Jin Z, Tamura G, Tsuchiya T, et al. Adenomatous polyposis coli (APC) gene promoter hypermethylation in

- primary breast cancers. *Br J Cancer* 2001, 85: 69-73.
50. *Worm J, Kirkin AF, Dzhandzhugazyan KN, Guldberg P.* Methylation-dependent silencing of the reduced folate carrier gene in inherently methotrexate-resistant human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2001, 276: 39990-40000.
 51. *Xiong Z, Wu AH, Bender CM, et al.* Mismatch repair deficiency and CpG island hypermethylation in sporadic colon adenocarcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10: 799-803.
 52. *Chan AO, Issa JP, Morris JS, Hamilton SR, Rashid A.* Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol* 2002, 160: 529-36.
 53. *Nakagawa H, Nuovo GJ, Zervos EE, et al.* Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development. *Cancer Res* 2001, 61: 6991-5.
 54. *Lou W, Krill D, Dhir R, et al.* Methylation of the CD44 metastasis suppressor gene in human prostate cancer. *Cancer Res* 1999, 59: 2329-31.
 55. *Kito H, Suzuki H, Ichikawa T, et al.* Hypermethylation of the CD44 gene is associated with progression and metastasis of human prostate cancer. *Prostate* 2001, 49: 110-5.
 56. *Vis AN, Oomen M, Schroder FH, van der Kwast TH.* Feasibility of assessment of promoter methylation of the CD44 gene in serum of prostate cancer patients. *Mol Urol* 2001, 5: 199-203.
 57. *Lee WH, Isaacs WB, Bova GS, Nelson WG.* CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the polymerase chain reaction: a new prostate cancer biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6: 443-50.
 58. *Song JZ, Stirzaker C, Harrison J, Melki JR, Clark SJ.* Hypermethylation trigger of the glutathione-S-transferase gene (GSTP1) in prostate cancer cells. *Oncogene* 2002, 21: 1048-61.
 59. *Lin X, Tascilar M, Lee WH, et al.* GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2001, 159: 1815-26.
 60. *Nelson WG, De Marzo AM, Dewese TL, et al.* Preneoplastic prostate lesions: an opportunity for prostate cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 952: 135-44.
 61. *Jarrard DF, Paul R, van Bokhoven A, et al.* P-Cadherin is a basal cell-specific epithelial marker that is not expressed in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997, 3: 2121-8.
 62. *Graff JR, Herman JG, Lapidus RG, et al.* E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas. *Cancer Res* 1995, 55: 5195-9.
 63. *Herman JG, Merlo A, Mao L, et al.* Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res* 1995, 55: 4525-30.
 64. *Tanaka T, Iwasa Y, Kondo S, Hiai H, Toyokuni S.* High incidence of allelic loss on chromosome 5 and inactivation of p15INK4B and p16INK4A tumor suppressor genes in oxystress-induced renal cell carcinoma of rats. *Oncogene* 1999, 18: 3793-7.
 65. *Yoon JH, Dammann R, Pfeifer GP.* Hypermethylation of the CpG island of the RASSF1A gene in ovarian and renal cell carcinomas *Int J Cancer* 2001, 94: 212-7.
 66. *Lee MG, Kim HY, Byun DS, et al.* Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A in human bladder carcinoma. *Cancer Res* 2001, 61: 6688-92.
 67. *Cho M, Grabmaier K, Kitahori Y, et al.* Activation of the MN/CA9 gene is associated with hypomethylation in human renal cell carcinoma cell lines. *Mol Carcinog* 2000, 27: 184-9.
 68. *Cho M, Uemura H, Kim SC, et al.* Hypomethylation of the MN/CA9 promoter and upregulated MN/CA9 expression in human renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2001, 85: 563-7.
 69. *Shi Y, Ouyang P, Sugrue SP.* Characterization of the gene encoding pinin/DRS/memA and evidence for its potential tumor suppressor function. *Oncogene* 2000, 19: 289-97.
 70. *Ng MH, Chung YF, Lo KW, Wickham NW, Lee JC, Huang DP.* Frequent hypermethylation of p16 and p15 genes in multiple myeloma. *Blood* 1997, 89: 2500-6.
 71. *Ng MH, Wong IH, Lo KW.* DNA methylation changes and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1999, 34: 463-72.
 73. *Herranz M, Urioste M, Santos J, et al.* Analysis of the INK4a/ARF locus in non-Hodgkin's lymphomas using two new internal microsatellite markers. *Leukemia* 1999, 13: 808-10.
 72. *Nosaka K, Maeda M, Tamiya S, Sakai T, Mitsuya H, Matsuoka M.* Increasing methylation of the CDKN2A gene is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 2000, 60: 1043-8.
 74. *Ping Siu LL, Cheung Chan JK, Wong KF, Kwong YL.* Specific Patterns of Gene Methylation in Natural Killer Cell Lymphomas: p73 is consistently involved. *Am J Pathol* 2002, 160: 59-66.
 75. *Drexler HG.* Leukemia Review of alterations of the cyclin-dependent kinase inhibitor INK4 family genes p15, p16, p18 and p19 in human leukemia-lymphoma cells. *Leukemia* 1998, 12: 845-59.
 76. *Melendez B, Malumbres M, de Castro IP, Santos J, Pellicer A, Fernandez-Piqueras Miyakura Y.* Characterization of the murine p19(ARF) promoter CpG island and its methylation pattern in primary lymphomas. *Carcinogenesis* 2000, 21: 817-21.
 77. *Issa JP, Zehnbaauer BA, Civin CI, et al.* The estrogen receptor CpG island is methylated in most hematopoietic neoplasms. *Cancer Res* 1996, 56: 973-77.
 78. *Kawano S, Müller CW, Gombart AF, et al.* Loss of p73 gene expression in leukemias/lymphomas due to hypermethylation. *Blood* 1999, 94: 1113-20.
 79. *Corn PG, Kuerbitz SJ, van Noesel MM, et al.* Transcriptional silencing of the p73 gene in acute lymphoblastic leukemia and Burkitt's lymphoma is associated with 5'

- CpG island methylation. *Cancer Res* 1999, 59: 3352-6.
80. *Liu M, Taketani T, Li R, et al.* Loss of p73 gene expression in lymphoid leukemia cell lines is associated with hypermethylation *Leuk Res* 2001, 25: 441-7.
 81. *Kawakami K, Brabender J, Lord RV, et al.* Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1805-11.
 82. *Eads CA, Lord RV, Wickramasinghe K, et al.* Epigenetic patterns in the progression of esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001, 61: 3410-8.
 83. *Agathangelou A, Honorio S, Macartney DP, et al.* Methylation associated inactivation of RASSF1A from region 3p21.3 in lung, breast and ovarian tumours. *Oncogene* 2001, 20: 1509-18.
 84. *Mancini DN, Rodenhiser DI, Ainsworth PJ, et al.* CpG methylation within the 5' regulatory region of the BRCA1 gene is tumor specific and includes a putative CREB binding site. *Oncogene* 1998, 16: 1161-9.
 85. *Bianco T, Chenevix-Trench G, Walsh DC, Cooper JE, Dobrovic A.* Tumour-specific distribution of BRCA1 promoter region methylation supports a pathogenetic role in breast and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2000, 21: 147-51.
 86. *O'Doherty AM, Church SW, Russell SE, Nelson J, Hickey I.* Methylation status of oestrogen receptor-alpha gene promoter sequences in human ovarian epithelial cell lines. *Br J Cancer* 2002, 86: 282-4.
 87. *Strathdee G, Appleton K, Illand M, et al.* Primary ovarian carcinomas display multiple methylator phenotypes involving known tumor suppressor genes. *Am J Pathol* 2001, 158: 1121-7.
 88. *Ryan A, Al-Jehani RM, Mulligan KT, Jacobs IJ.* No evidence exists for methylation inactivation of the p16 tumor suppressor gene in ovarian carcinogenesis. *Gynecol Oncol* 1998, 68:14-7.
 89. *Brown I, Milner BJ, Rooney PH, Haites NE.* Inactivation of the p16INK4A gene by methylation is not a frequent event in sporadic ovarian carcinoma. *Oncol Rep* 2001, 8: 1359-62.
 90. *Collins N, Wooster R, Stratton MR.* Absence of methylation of CpG dinucleotides within the promoter of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 in normal tissues and in breast and ovarian cancers. *Br J Cancer* 1997, 76: 1150-6.
 91. *Arnold JM, Cummings M, Purdie D, Chenevix-Trench G.* Reduced expression of intercellular adhesion molecule-1 in ovarian adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2001, 85: 1351-8.
 92. *Simpson AJ, Caballero OL, Pena SD.* Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer. *Trends Mol Med* 2001, 7: 76-80.
 93. *Wu CL, Roz L, McKown S, et al.* DNA studies underestimate the major role of CDKN 2A inactivation in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1999, 25: 16-25.
 94. *Wu MS, Lee CW, Shun CT, et al.* Genes Chromosomes Cancer 2000 Distinct clinicopathologic and genetic profiles in sporadic gastric cancer with different mutator phenotypes 2000, 27: 403-11.
 95. *Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T, et al.* Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology* 1999, 116: 1348-57.
 96. *Park TJ, Han SU, Cho YK, Paik WK, Kim YB, Lim IK.* Methylation of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase gene is associated significantly with K-ras mutation, lymph node invasion, tumor staging, and disease free survival in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2001, 92: 2760-8.
 97. *Kim HS, Chung WB, Hong SH, et al.* Inactivation of p16INK4a in primary tumors and cell lines of head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cells* 2000, 10: 557-65.
 98. *Lin SC, Chang KW, Chang CS, et al.* Alterations of p16/MTS1 gene in oral squamous cell carcinomas from Taiwanese. *J Oral Pathol Med* 2000, 29: 159-66.
 99. *Cody DT 2nd, Huang Y, Darby CJ, Johnson GK, Domann FE.* Differential DNA methylation of the p16 INK4A/CDKN2A promoter in human oral cancer cells and normal human oral keratinocytes *Oral Oncol* 1999, 35: 516-22.
 100. *Chang HW, Chow V, Lam KY, Wei WI, Yuen A.* Loss of E-cadherin expression resulting from promoter hypermethylation in oral tongue carcinoma and its prognostic significance. *Cancer* 2002, 94: 386-92.

Αλληλογραφία:

Σ. ΚουΪδου

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας

Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Kouidou

Department Biochemistry

School of Medicine, Aristotle University

546 36 Thessaloniki

Greece

Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή: επιλεκτική λύση και όχι πανάκεια

Δημήτρης Καρακώστας

Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Αποτελέσματα μεγάλων, πρόσφατων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (ΚΕ) υποδεικνύουν τον τρόπο αντιμετώπισης της καρωτιδικής στένωσης σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων, το βαθμό της στένωσης, την επίδεξιότητα του χειρουργού και τον απώτερο κίνδυνο εγκεφαλικής ισχαιμίας της συντηρητικής αγωγής, σε σύγκριση με την ΚΕ. Σε συμπτωματική καρωτιδική στένωση σοβαρού βαθμού (70-99% αγγειογραφικά), το όφελος που προσφέρει η ΚΕ είναι αναμφισβήτητο, με 65% σχετική μείωση κινδύνου εγκεφαλικής ισχαιμίας. Προσοχή μόνο χρειάζεται στην ύπαρξη ενδοαυλικού θρόμβου και ανεπαρκούς παράπλευρης κυκλοφορίας. Σε μέσου βαθμού στένωση (50-69%), οι ασθενείς με σχετικά μεγαλύτερο όφελος από την επέμβαση είναι οι άνδρες, με ημισφαιρικά μόνιμα επεισόδια, απεικόνιση εμφράκτου στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου και, αντίθετα με ότι παλιότερα

πιστεύαμε, με συνυπάρχουσα ενδοκρανιακή αρτηριακή στένωση με διατήρηση όμως των περιεγχειρητικών επιπλοκών (ΠΕ) <7%. Σε μικρού βαθμού στένωση (<50%), τα αποτελέσματα είναι αρνητικά για την ΚΕ και οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Στην ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο υπάρχουν σοβαρές αμφιβολίες για το όφελος που μπορεί να προσφέρει η χειρουργική, σε σύγκριση με τη συντηρητική αγωγή, ανεξαρτήτως βαθμού στένωσης. Αναμένονται αποτελέσματα μελετών, όπου πιθανώς μεγαλύτερο όφελος με την ΚΕ έχουν οι άνδρες, με στένωση >75% και συνύπαρξη ετερόπλευρης απόφραξης, διατηρούμενου όμως του ποσοστού ΠΕ <3%. Επίσης, σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (αορτής, καρδιακών βαλβίδων, στεφανιαίας παράκαμψης) η συνύπαρξη σοβαρής ασυμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης δεν αποτελεί ένδειξη για ΚΕ προ της επέμβασης.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 281 - 287.

Η πρώτη δημοσίευση καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (ΚΕ) έγινε το 1954¹ και ακολούθησαν αναφορές από την Αργεντινή² το 1955 και τις ΗΠΑ³ το 1965. Αργότερα, οι πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την ΚΕ με τη συντηρητική αγωγή στην πρόληψη εγκεφαλικής ισχαιμίας (ΕΙ) διακόπηκαν πρόωρα^{4,5}, κυρίως λόγω υψηλών ποσοστών (11-12%)⁴ περιεγχειρητικών επιπλοκών (ΠΕ). Παρά ταύτα, ο ενθουσιασμός για τη χειρουργική επέμβαση αυξανόταν παράλληλα με τον αριθμό των επεμβάσεων, που μόνο στις ΗΠΑ από 15.000 το 1971 έφτασαν τις 107.000 το 1985⁶. Τότε, δικαιολογημένα εκδηλώθηκαν ερωτηματικά και ανησυχία^{6,7}, όταν διαπιστώθηκε ότι παγκοσμίως,

1.000.000 άνθρωποι είχαν υποβληθεί στην επέμβαση⁸. Απαντήσεις στα κρίσιμα και αινιγματικά ερωτήματα για την καταλληλότητα της ΚΕ στους συμπτωματικούς ασθενείς και ασυμπτωματικούς ανθρώπους, με διάφορους βαθμούς στένωσης και διάφορους παράγοντες κινδύνου, σε σύγκριση πάντα με τη συντηρητική αγωγή, κλήθηκαν να δώσουν μεγάλες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες μετά το 1990. Το 1997, ο Goldstone⁹ παρέθεσε συγκριτικά στοιχεία των αρχικών τυχαιοποιημένων εργασιών της ΚΕ, που αποτέλεσαν το ερέθισμα για το σχεδιασμό και εκτέλεση των μελετών NASCET¹⁰ και ECST¹¹, των οποίων τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 1998.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Στην μελέτη NASCET¹⁰ στις ΗΠΑ και ECST¹¹ στην Ευρώπη, τυχαιοποιήθηκαν περίπου 6.000 ασθενείς (75 % άνδρες), ενώ η μικρότερη μελέτη VA¹² στις ΗΠΑ, περιέλαβε μόνο 189 άνδρες και διεκόπη πρόωρα παρά τα αρχικά ευνοϊκά αποτελέσματα για την ΚΕ. Όλοι οι ασθενείς (παροδικά ισχαιμικά επεισόδια-ΠΠΕ ή ήπια ισχαιμικά επεισόδια-ΗΠΕ), μελετήθηκαν με κλασική αγγειογραφία για καθορισμό του βαθμού της στένωσης και έλαβαν "άριστη" φαρμακευτική-συντηρητική αγωγή. Στην NASCET και VA οι μισοί υποβλήθηκαν επιπρόσθετα σε ΚΕ, ενώ στην ECST οι 2 στους 3. Παρά το γεγονός της διαφορετικής μεθόδου μέτρησης του ποσοστού (%) της καρωτιδικής στένωσης μεταξύ NASCET-VA (ίδια μέθοδος) και της ECST, για αξιολόγηση των τελικών αποτελεσμάτων συνολικά, στις μετα-αναλύσεις, σχεδιάστηκε και χρησιμοποιήθηκε ειδική φόρμουλα¹³ με αντίστοιχες ισοδυναμίες των ποσοστών, ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα. Για παράδειγμα, σε βαθμό στένωσης 50% και 70% με τη μέθοδο NASCET, τα ποσοστά στην ECST είναι αντίστοιχα 75% και 85%^{13,14}. Έτσι λοιπόν σε σοβαρού βαθμού στένωση (70-99%) η σχετική μείωση κινδύνου (ΣΜΚ) που προσφέρει η ΚΕ συγκριτικά με τη συντηρητική αγωγή, ήταν 65% (p<0.001), τόσο στην NASCET, όσο και στην ECST (απόλυτη διαφορά κινδύνου στα 2 χρόνια 16% και 13% αντίστοιχα). Οι ΠΕ που συμπεριέλαβαν τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και το θάνατο (τόσο στις 30, όσο και στις 90 μέρες μετά την επέμβαση) ήταν 5.8% στην NASCET και 5.6% στην ECST¹⁵.

Γιά μέσου βαθμού στένωση (50-69%), μόνο η NASCET είχε οριακά ευνοϊκή (36%) ΣΜΚ με την

επέμβαση και οι ΠΕ ήταν 6,9% και 9,8% για την NASCET και ECST αντίστοιχα. Τέλος, για μικρού βαθμού στένωση (< 50%), η ΚΕ δεν προσέφερε κανένα όφελος με ΣΜΚ 13% (p=0.20) στην NASCET και σαφώς αρνητικά αποτελέσματα (ΣΜΚ -109%) στην ECST^{15,16} (Πίν. 1). Η σημαντική βοήθεια που προσφέρει η ΚΕ στην πρόληψη ΕΙ, καθώς η αρτηριακή στένωση αυξάνει, φαίνεται και από το διαφορετικό αριθμό ασθενών που χρειάζεται να χειρουργηθεί, ώστε να προληφθεί ένα επιπρόσθετο ισχαιμικό επεισόδιο στα 2 χρόνια. Έτσι, ο αριθμός αυτός (NASCET) ήταν 6, 19 και 67 σε στένωση 70-99%, 50-69% και <50% αντίστοιχα^{15,16} (Πίν. 1).

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Οι αναλύσεις αυτές ουσιαστικά αφορούν τα αποτελέσματα μόνο της NASCET και αναδεικνύουν τους "ιδανικούς" υποψήφιους για ΚΕ, ανάλογα με το βαθμό στένωσης (σοβαρού ή μέσου βαθμού), καθώς και τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εμφάνιση ΠΕ. Φάνηκε λοιπόν ότι, για στένωση 70-99%, η μόνη υπο-ομάδα στην οποία δεν υπήρχε ξεκάθαρο όφελος από την επέμβαση, ήταν οι ασθενείς με ενδοαυλικό θρόμβο στην αρχική αγγειογραφία^{16,17}. Επίσης, για τον ίδιο βαθμό στένωσης, οι ασθενείς χωρίς επαρκή παράπλευρη κυκλοφορία, αντιμετώπιζαν αυξημένο κίνδυνο ΠΕ¹⁸. Για στένωση 50-69%, οι ασθενείς με σχετικά μεγαλύτερο όφελος από την επέμβαση, ήταν οι άνδρες^{14,16}, με ΗΠΕ ημισφαιρίου (όχι ΠΠΕ ή ισχαιμία αμφιβληστροειδούς)^{14,16}, με απεικόνιση εμφράκτου στην αρχική αξονική τομογραφία εγκεφάλου^{10,16} και τέλος, απροσδόκητα και αντίθετα με ό τι αρχικά πιστεύαμε¹⁶, με συνυπάρχουσα ενδοκρανιακή καρωτιδική στένωση¹⁹.

Όσον αφορά στις ΠΕ και χωρίς να υπολογι-

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετών NASCET¹⁰ και ECST¹¹ στη συμπτωματική καρωτιδική στένωση διαφόρων βαθμών

Στένωση %-Μελέτη	Ασθενείς	Απόλυτη ΔΚ%	ΣΜΚ%	ΑΧΧ	ΠΕ%
70-99% (σοβαρού βαθμού)		2 χρόνια)			
NASCET	659	15,9	65	6	5,8
ECST	501	2,9	65	8	5,6
50-69% (μέσου βαθμού)					
NASCET	858	5,3	36	19	6,9
ECST	684	-1,4	-14	9,8
< 50% (μικρού βαθμού)					
NASCET	1368	1,5	13	67	6,5
ECST	1822	-5,2	-109	6,1

ΔΚ: διαφορά κινδύνου, ΣΜΚ: σχετική μείωση κινδύνου, ΑΧΧ: αριθμός που χρειάζεται να χειρουργηθεί ώστε να προληφθεί ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό στα 2 χρόνια, ΠΕ: περιεγχειρητικές επιπλοκές,, : δεν υπάρχουν δεδομένα

στεί η ικανότητα του χειρουργού και ο βαθμός στένωσης, φαίνεται ότι η παρουσία ορισμένων παραγόντων αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισής τους. Ο παράγοντες που ενοχοποιήθηκαν για τις ΠΕ ήταν η απόφραξη της ετερόπλευρης (μη χειρουργηθείσας) καρωτίδας, η ύπαρξη ενδοαυλικού θρόμβου αγγειογραφικά στη συμπτωματική καρωτίδα, η ύπαρξη εμφράκτου, σύστοιχα με τη στένωση στην αξονική τομογραφία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η διαστολική υπέρταση (>90 mmHg), η ανώμαλη ή εξελκωμένη αθηρωματική πλάκα και περιέργως τέλος, η στένωση στην αριστερή καρωτίδα¹⁶. Το τελευταίο αυτό απροσδόκητο εύρημα, παρατηρήθηκε και σε άλλη μελέτη ΚΕ, εκτός της NASCET, τη μελέτη ACE²⁰ και τελικά αποδόθηκε στη δεξιοχειρία ή αριστεροχειρία του χειρουργού σε σχέση με την πλευρά (δεξιά ή αριστερά του ασθενούς) που βρισκόταν ο χειρουργός κατά τη διάρκεια της επέμβασης¹⁶. Τέλος, στην παρακολούθηση των ασθενών για 3 χρόνια (NASCET), αυτοί που αντιμετώπιστηκαν μόνο συντηρητικά με στένωση σοβαρού και μέσου βαθμού (50-99%) και με ισχαιμικό επεισόδιο μη-κενοχωριώδες (non-lacunar), εμφάνισαν 21,8% κίνδυνο για νέο επεισόδιο ΕΙ σύστοιχα, σε σύγκριση με μόνο 10,5% αυτών που υποβλήθηκαν σε ΚΕ ($p=0,003$)¹⁶. Αντίθετα, τέτοιο όφελος υπέρ της ΚΕ δεν υπήρχε στους ασθενείς που μπήκαν στη μελέτη με επεισόδιο κενοχωριώδες (lacunar). Στα 3 χρόνια, το ποσοστό κινδύνου για νέο, σύστοιχο επεισόδιο ήταν 23,4% στη συντηρητική αγωγή και 24% στη χειρουργική ($p=0,90$)¹⁶, χωρίς δηλαδή στατιστική διαφορά.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι στην απόφαση για ΚΕ στις συμπτωματικές στενώσεις σοβαρού και μέσου βαθμού (50-99%) κρίσιμο ρόλο παίζουν δύο επιπρόσθετοι παράγοντες: 1). Η επάρκεια και τεχνική επιδεξιότητα του χειρουργού^{21,22}, που πρέπει να καθορίζεται από ανεξάρτητη καταγραφή²² των χειρουργικών αποτελεσμάτων και ΠΕ της συγκεκριμένης επέμβασης. Έχει αποδειχτεί ότι η αυτο-εκτίμηση των επιπλοκών από μόνο το χειρουργό που εκτελεί την ΚΕ υποεκτιμά τουλάχιστον κατά 5% τα χειρουργικά αποτελέσματα, συγκριτικά με την καταγραφή των επιπλοκών από ανεξάρτητη ομάδα γιατρών²³ και ιδιαίτερα όταν στην ομάδα αυτή συμμετέχει νευρολόγος^{24,25}. 2) Παρά την υπάρχουσα ακόμη και σήμερα διχογνωμία, η "χρυσή τομή"-μέθοδος για την απεικόνιση των αρτηριών και υπολογισμό της καρωτιδικής στένωσης παραμένει η κλασική αγγειογραφία, συνεπικουρούμενη από τις μη επεμβατικές υπερηχογραφικές

μεθόδους και τη μαγνητική αγγειογραφία^{14,26}. Όπως όμως αναζητείται η "άριστη" χειρουργική επάρκεια (ΠΕ $<7\%$)^{14,26}, με τον ίδιο τρόπο πρέπει να καθοριστούν σαφή κριτήρια αξιολόγησης των απεικονιστικών εργαστηρίων, είτε αυτά αφορούν στην αγγειογραφία (επιπλοκές $<1\%$), είτε στους υπερήχους και το μαγνητικό συντονισμό²⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

1. Ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, με εστιακά συμπτώματα ή σημεία, σχετιζόμενα άμεσα με 70-99% στένωση πρέπει να υποβάλλονται σε ΚΕ, καθώς η ΣΜΚ που προσφέρει η επέμβαση είναι αναμφισβήτητη (65%)^{10,11}.
2. Σε πρόσφατο (3 μηνών) έμφραγμα του μυοκαρδίου ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρέπει να προηγείται της ΚΕ η αποκατάσταση καρδιοαγγειακής σταθερότητας και να ακολουθεί η επέμβαση¹⁴.
3. Ασθενείς με ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων, προϋόσα νεφρική ανεπάρκεια, βαριά πνευμονοπάθεια, ασταθή στηθάγχη ή κακοήθη νεοπλασματική εξεργασία πρέπει να αντιμετωπίζονται συντηρητικά^{14,16}.
4. Σε στένωση 50-69% η ΚΕ παραμένει και πάλι η πρώτη επιλογή, λαμβανομένου όμως υπόψη ότι ωφελούνται περισσότερο οι άνδρες, με ημισφαιρικά και μόνιμα ΗΙΕ^{14,16}, με θετική απεικόνιση βλάβης στην αξονική τομογραφία^{9,15} και συνυπάρχουσα ενδοκρανιακή αρτηριακή στένωση¹⁹.
5. Συνολικά, για στενώσεις και των δύο βαθμών (50-99%), τα ευρήματα των μη επεμβατικών μεθόδων (υπερηχογραφία ή μαγνητικός συντονισμός) πρέπει να επιβεβαιώνονται προεγχειρητικά με κλασική αγγειογραφία²⁶ (ανεκτό όριο επιπλοκών $<1\%$)^{14,26}.
6. Στις ανωτέρω ενδείξεις ΚΕ, ιδιαίτερα στην ομάδα 50-69%, πρέπει να συνεκτιμάται η χειρουργική επιδεξιότητα στην επέμβαση (ανεξάρτητη καταγραφή ΠΕ $<7\%$)^{21,22,26}.
7. Ασθενείς με συμπτωματική στένωση μικρού βαθμού ($< 50\%$) πρέπει να αντιμετωπίζονται συντηρητικά με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και ρύθμιση των υπαρχόντων παραγόντων κινδύνου^{15,16}.

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Οι άνθρωποι με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση (ΑΚΣ) συναντώνται πιο συχνά από τους συμ-

Πίνακας 2. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετών VA³², ACAS³³ και ACE²⁰ στην ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση, σχετικά μεγάλου βαθμού (>60%).

Μελέτη (στένωση %)	Ασθενείς	Απόλυτη ΔΚ%	ΣΜΚ%	ΑΧΧ	ΠΕ%
VA (>50%)	444	2,1 (2 χρόνια)	27	48	4,4
ACAS (>60%)	1662	5,9 (5 χρόνια)	53	83	2,6
ACE (>60%)	1521	3,6 (5 χρόνια)	4,6

ΔΚ: διαφορά κινδύνου, ΣΜΚ: σχετική μείωση κινδύνου, ΑΧΧ: αριθμός που χρειάζεται να χειρουργηθεί ώστε να προληφθεί ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό στα 2 χρόνια. ΠΕ: περιεγχειρητικές επιπλοκές,: δεν υπάρχουν δεδομένα

πρωματικούς ασθενείς και μόνο για τις ΗΠΑ υπολογίζονται στα 2.000.000²⁷, σε κάθε χρονική στιγμή. Συζητείται επίσης, εάν πρέπει να ονομάζονται "ασθενείς", καθώς δεν έχουν κανένα σύμπτωμα και οι περισσότεροι, αν όχι όλοι, το μόνο που χρειάζεται είναι η παρακολούθηση και ρύθμιση συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή πίεση, σάκχαρο, χοληστερίνη ορού και κάπνισμα)¹⁶. Επιπροσθέτως, επιδημιολογικές παρατηρήσεις²⁸ αναφέρουν ότι ο ετήσιος κίνδυνος για ΕΙ, σε ύπαρξη ΑΚΣ >70% είναι μόλις 2,5%^{28,29}, ενώ για συμπτωματικούς ασθενείς είναι 13-15%²⁸ (δηλαδή, τουλάχιστον πενταπλάσιος). Μάλιστα, μεγαλύτερος είναι ο ετήσιος κίνδυνος που οι άνθρωποι αυτοί αντιμετωπίζουν για θάνατο από έμφραγμα του μυοκαρδίου (3,4%)²⁸. Μόνο από τα στοιχεία αυτά, είναι φανερό ότι το οποιοδήποτε όφελος που μπορεί να προσφέρει η ΚΕ, σε σύγκριση με τη συντηρητική αγωγή χάνεται, εφόσον οι ΠΕ υπερβούν το 2,5%¹⁶. Στις αρχές του '90, δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την ΑΚΣ διακόπηκαν πρόωρα, όταν στη μια παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός εμφράγματος μυοκαρδίου, στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ΚΕ και δεν έπαιρνε ασπιρίνη³⁰, ενώ στη δεύτερη³¹ εξαιρούνταν στενώσεις >90% και υπήρξαν μετακινήσεις από τη συντηρητική ομάδα στην ομάδα της ΚΕ³¹. Μια τρίτη μελέτη, η VA³², δε βρήκε καμιά διαφορά υπέρ της ΚΕ σε 444 άνδρες με ΑΚΣ >50% και παρακολούθηση 2 ετών. Παρά το ψηλό ετήσιο ποσοστό κινδύνου ΕΙ που είχε η συντηρητική ομάδα (3,5%), η ΣΜΚ που προσέφερε η επέμβαση ήταν 27% , με ΠΕ όμως 4,4%³² (Πίν. 2).

Στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη για την ΑΚΣ, τη μελέτη ACAS³³ τυχαιοποιήθηκαν 1.662 ασθενείς με στένωση >60% σε συντηρητική αγωγή (ασπιρίνη και ρύθμιση παραγόντων κινδύνου), ή και ΚΕ. Η μελέτη στηριζόταν κατ' αρχήν στα υπερηχογραφικά ευρήματα (Doppler), ενώ αγγειογραφία απαιτούνταν μόνο σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης. Επίσης, υπήρχε αυστηρή επιλογή των χειρουργών³⁴ (απαιτούσε τουλάχιστον 12

ΚΕ το χρόνο και ΠΕ στο αξιολύγλυτο 1,52%³⁴), αλλά και των ασθενών³³ (εξαιρούνταν >79 ετών, με ασταθή στηθάγχη, δυσαρρυθμιστη υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη). Έτσι, στη μελέτη ACAS η ΣΜΚ που προσέφερε η επέμβαση στα 5 χρόνια ήταν 53% (απόλυτο όφελος στα 5 χρόνια 5,9%), ενώ οι ΠΕ βρέθηκαν στο εντυπωσιακά χαμηλό ποσοστό 2,6% (γυναίκες 3,3%)³³. Εκ πρώτης όψεως, τα αποτελέσματα αυτά είναι εντυπωσιακά (53% ΣΜΚ στα 5 χρόνια), αλλά με προσεκτικότερη παρατήρηση φαίνεται ότι το απόλυτο ετήσιο όφελος με την επέμβαση είναι μόλις 1,18% (5,9% στα 5 χρόνια), που σημαίνει ότι θα πρέπει να χειρουργηθούν 83 ασυμπτωματικοί για να προληφθεί ένα επιπρόσθετο ισχαιμικό επεισόδιο στα 2 χρόνια (Πίν. 2). Υπόψιν ότι ο αριθμός αυτός (83) θα προέλθει μετά από αυστηρή επιλογή των ασυμπτωματικών στενώσεων και θα γίνει από "άριστο" χειρουργό (επιπλοκές 1,5³⁴-2,6%³³).

Η μελέτη αυτή, με το σημαντικό ($p < 0,05$), αλλά θεωρητικό όφελος στα 5 χρόνια υπέρ της ΚΕ απέτυχε να αποδείξει παλιότερη υπόθεση³⁵ ότι σε ΑΚΣ >75%, το όφελος που προσφέρει η ΚΕ αυξάνει, καθώς ο κίνδυνος ΕΙ μεγαλώνει παράλληλα με τη στένωση. Έτσι, για το θέμα αυτό επικρατεί διχογνωμία. Μια ομάδα ειδικών συνιστά την επέμβαση σε στενώσεις >60%, χωρίς όμως "σκληρά" επιχειρήματα³⁶, ενώ άλλοι είναι πιο επιφυλακτικοί³⁷. Στην Ευρώπη υπάρχει σε εξέλιξη η μελέτη ACST³⁸ που στοχεύει με 3.000 ΑΚΣ να ερευνηθεί εάν υπάρχουν υπο-ομάδες (άνδρες, στενώσεις >75%), όπου το ετήσιο απόλυτο όφελος υπέρ της ΚΕ θα είναι μεγαλύτερο του 1,18% της ACAS³³, διατηρώντας όμως παράλληλα το "άριστο" 2,6% ΠΕ της ίδιας μελέτης³³.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Η μελέτη ACE²⁰ που έγινε σε ερευνητικά κέντρα της NASCET¹⁰ και της ACAS³³ είχε στόχο τον καθορισμό της κατάλληλης δόσης ασπιρίνης που πρέ-

Πίνακας 3. Ανάλυση των αποτελεσμάτων³⁹ της NASCET¹⁰ που αφορούν στον κίνδυνο πρώτου επεισοδίου εγκεφαλικής ισχαιμίας (ΕΙ)%, στα πέντε χρόνια παρακολούθησης σύστοιχα με την ασυμπτωματική και συμπτωματική καρωτίδα, ανάλογα με την ύπαρξη και το βαθμό στένωσης. ΦΑ: φυσιολογικό αγγείο, : δεν υπάρχουν δεδομένα

Κίνδυνος ΕΙ %-5 χρόνια	ΦΑ	<50%	50-59%	60-74%	75-94%	95-99%	Απόφραξη σύστοιχα με:
Ασυμπτωματική καρωτίδα	4,6	7,8	12,9	14,8	18,5	14,7	9,4
Συμπτωματική καρωτίδα	18,7	20,2	25,8	27,1	17,2

πει να χορηγείται περιεγχειρητικά στην ΚΕ και συμπεριέλαβε συνολικά 2.804 ασθενείς (συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς). Όλοι υποβλήθηκαν σε ΚΕ και στους 1.521 ασυμπτωματικούς, οι ΠΕ τον πρώτο μήνα ήταν 4,6% (Πίν. 2), ενώ στους 151 με στένωση από τη μία πλευρά και απόφραξη από την άλλη, οι επιπλοκές έφτασαν το απαγορευτικό 12,6%³⁹. Όταν έγινε στατιστική αναγωγή των αποτελεσμάτων της ACE²⁰ στα αποτελέσματα της ACAS³³ βρέθηκε ότι στην ΑΚΣ το ετήσιο απόλυτο όφελος υπέρ της επέμβασης ήταν μόνο 0,7% (3,6% στα 5 χρόνια) και βέβαια στατιστικά ασήμαντο ($p=0,10$)¹⁶ (Πίν. 2).

Ανάλυση του πλούσιου υλικού της NASCET διερεύνησε τον κίνδυνο πρώτου επεισοδίου ΕΙ στα 5 χρόνια στην κατανομή της ασυμπτωματικής καρωτίδας, ετερόπλευρα της συμπτωματικής τυχαιοποιημένης αρτηρίας, σε 1.820 ασθενείς³⁹. Ο κίνδυνος αυτός αυξανόταν παράλληλα με το βαθμό της ΑΚΣ. Σε φυσιολογικό αγγείο, ο κίνδυνος ΕΙ στα 5 χρόνια ήταν 4,6%, έφτασε το 18,5% σε στένωση 75-94% και κατέληξε στο 9,4% στην πλήρη απόφραξη³⁹ (Πίν. 3). Η ίδια σχέση παρατηρήθηκε σε μετα-ανάλυση της ECST, αλλά χωρίς στατιστική διαφορά⁴⁰. Αξίζει να παρατηρηθεί ότι στην παραπάνω σημαντική ανάλυση³⁹ της NASCET, και όσον αφορά στην κατανομή της συμπτωματικής καρωτίδας, ο κίνδυνος πρώτου επεισοδίου ΕΙ στα 5 χρόνια ήταν σαφώς μεγαλύτερος για κάθε αύξηση του βαθμού στένωσης, σε σύγκριση με την ασυμπτωματική αρτηρία. Έτσι σε στένωση <50% ο κίνδυνος ήταν 18,7%, έφτασε το 27,1% σε στένωση 75-94% και μειώθηκε στα 17,2% σε στένωση 95-99%³⁹ (Πίν. 3). Στην ανάλυση αυτή είναι ολοφάνερη η διαφορετική επικινδυνότητα των συμπτωματικών και ασυμπτωματικών στενώσεων και άρα το διαφορετικό όφελος που μπορεί να προσφέρει η ΚΕ. Ακόμη, όταν στους ασθενείς της NASCET με ΑΚΣ 60-99%, ερευνήθηκαν τα αίτια των επεισοδίων ΕΙ (καρδιοεμβολισμός, ισχαιμία μικρού ή μεγάλου αγγείου), τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Ο κίνδυνος ΕΙ από μεγάλο αγγείο στα 5 χρόνια ήταν 9,9%, ενώ συνολικά από καρδιοεμβολισμό και μικρό αγγείο (lacunar) ήταν 8,1% (2,1% και 6% αντίστοιχα)³⁹. Στη μελέτη NASCET εξαιρούνταν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, ασταθή στηθάγχη και βαλβιδική νόσο¹⁰. Είναι φανερό ότι η ΚΕ στην ΑΚΣ δε μπορεί να μειώσει αυτό το 8,1% του κινδύνου από καρδιοεμβολισμό και απόφραξη μικρού αγγείου, ενώ το 9,9% του κινδύνου (μεγάλου αγγείου) στα 5 χρόνια μεταφράζεται σε περίπου 2% το χρόνο. Εάν θυμηθούμε ότι στη μελέτη ACAS³³ ο ετήσιος κίνδυνος ΕΙ στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά ήταν 2,5% και ότι στην καθημερινή πράξη τα ποσοστά ΠΕ κυμαίνονται στο 5,6%-10%⁴¹, τότε η απόφαση για ΚΕ σε ΑΚΣ αποθαρρύνεται ακόμη περισσότερο. Είναι δυνατόν στην καθημερινή πρακτική να πετύχουμε επιλογή μόνον "άριστων" χειρουργών³⁴, όπως έγινε στη μελέτη ACAS^{33,34}.

Τέλος, όσον αφορά στο χειρισμό της ΑΚΣ, πριν από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (καρδιακών βαλβίδων, αορτής, στεφανιαίας παράκαμψης) τα δεδομένα σήμερα δε συνιστούν την ΚΕ προ της μείζονος επέμβασης¹⁴. Ο κίνδυνος ΠΕ στις επεμβάσεις αυτές είναι 0,5-1% στο γενικό πληθυσμό⁴² και φτάνει το 3,6% σε συνύπαρξη ΑΚΣ >50%⁴³, χωρίς να μεταβάλλεται με την ύπαρξη ιστορικού ΠΠΕ ή μόνιμου επεισοδίου ΕΙ, στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αγγειοπάθειας και χωρίς να αλλάζει σε αυξανόμενο βαθμό καρωτιδικής στένωσης⁴³. Επομένως ο κίνδυνος αυτός (3,6%) είναι παρόμοιος του ετήσιου κινδύνου ΕΙ που αντιμετωπίζει κανείς σε υψηλού βαθμού (>60%) ΑΚΣ^{33,39} (Πίν. 3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

1. Με τα σημερινά δεδομένα η ΚΕ δεν προσφέρει μεγαλύτερο όφελος από τη συντηρητική αγωγή σε οποιοδήποτε βαθμό ΑΚΣ^{14,16,33,39}.
2. Αναμένονται αποτελέσματα, όπου θα διευκρινίζεται εάν συγκεκριμένες υπο-ομάδες ΑΚΣ (άνδρες, στένωση >75%, συνύπαρξη απόφραξης της μίας πλευράς), έχουν μεγαλύτερο όφε-

λος με την επέμβαση, διατηρουμένου όμως ποσοστού ΠΕ <3%^{14,33,34}.

3. Σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις η συνύπαρξη σοβαρής (>60%) ΑΚΣ δεν αποτελεί ένδειξη για ΚΕ προ της επέμβασης, καθώς ο κίνδυνος ΕΙ περιεγχειρητικά είναι παρόμοιος του ετήσιου κινδύνου ΕΙ σε σοβαρή (>60%) ΑΚΣ^{33,39,43}.
4. Η τελική απόφαση για ΚΕ ή συντηρητική αγωγή πρέπει να είναι το αποτέλεσμα ομαδικής και ειλικρινούς συνεργασίας μεταξύ του νευρολόγου, του χειρουργού, του οικογενειακού γιατρού, καθώς και του ίδιου του ασθενούς και των συγγενών του, με στόχο την αναζήτηση του εκάστοτε ισοζυγίου μεταξύ του οφέλους και του κινδύνου της κάθε απόφασης^{25,26,43}.

ABSTRACT

Karacostas D. Carotid endarterectomy. Elective solution and not panacea. *Hell Iatr* 2003, 69: 281-287.

Results of extensive randomised clinical trials on carotid endarterectomy (CE) suggest the way of management of carotid stenosis, in relation to the presence or absence of symptoms, degree of stenosis, skill of the surgeon and the long-term risk of cerebral ischemia, for the conservative-drug treatment compared to CE. In symptomatic severe carotid stenosis (70-99% by angiogram) the benefit offered by CE is undoubtful with 65% relative risk reduction for cerebral ischemia. Care should only be taken in the presence of intraluminal thrombus and inadequate collateral circulation. In moderate stenosis (50-69%) the patients with relatively higher benefit from CE are males, with hemispheric stroke, appropriate CT lesion and unexpectedly, those with concomitant intracranial arterial stenosis, provided the perioperative risk (PR) is <7%. In contrast, the results are negative for CE, in lesser degrees of stenosis (<50%) and patients should be managed conservatively. Serious doubt exists concerning the benefit of CE in asymptomatic carotid disease, compared to conservative treatment, regardless of the degree of stenosis. Pending are results of clinical trials where possibly, men with higher stenosis (>75%) and concomitant contralateral occlusion may benefit from CE, provided the PR remains <3%. Additionally, in major surgical procedures (aorta, heart valves, coronary by-pass), the co-existence of asymptomatic carotid stenosis is not an indication for CE, as a prelude to major surgery.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954, 2: 994-6.
2. Carrea R, Molins M, Murphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck: report of a case. *Acta Neurol Latinoamer* 1955, 1: 71-8.
3. DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DE, et al. Cerebral arterial insufficiency, one to 11 year results following arterial reconstructive operation. *Ann Surg* 1965, 161: 921-45.
4. Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, et al. Joint study of extra-cranial arterial occlusion. *JAMA* 1970, 211: 1993-2003.
5. Shaw D, Venables G, Carlidge N, Bates D, Dickinson P. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 1984, 64: 45-53.
6. Barnett HJM, Plum F, Walton JN. Carotid endarterectomy: an expression of concern. *Stroke* 1984, 15: 941-3.
7. Warlow CP. Carotid endarterectomy: does it work? *Stroke* 1984, 15: 1068-76.
8. Winslow CM, Solomon DH, Chassin MR, et al. The appropriateness of carotid endarterectomy. *N Engl J Med* 1988, 318: 721-7.
9. Goldstone J. Carotid endarterectomy: Lessons learned from randomized trials. In: Progress in vascular surgery, Yao JST, Pearce WH. eds, CT, Appleton-Lange, E. Norwalk, 1997.
10. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Benefit of carotid endarterectomy in symptomatic patients with moderate and severe stenosis. *N Engl J Med* 1998, 339: 1415-25.
11. European Carotid Surgery Trialists Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECTS). *Lancet* 1998, 351: 1379-87.
12. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991, 266: 3289-94.
13. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 1998, 351: 1372-3.
14. Barnett HJM, Meldrum HE. Endarterectomy for carotid stenosis. New approaches in patient selection. *Cerebrovasc Dis* 2001, 11 (suppl. 1): 105-11.
15. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Prevention of ischemic stroke. *BMJ* 1999, 318: 1539-43.
16. Barnett HJM, Meldrum HE. Carotid endarterectomy. A neurotherapeutic advance. *Arch Neurol* 2000, 57: 40-5.
17. Buchan A, Gates P, Pelz D, Barnett HJM. Intraluminal thrombus in the cerebral circulation. Implications for surgical management. *Stroke* 1998, 19: 681-7.
18. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, et al. For the NASCET Group. Angiographically-defined collateral circulation and the risk of stroke in patients with severe carotid stenosis. *Stroke* 2000, 31: 128-32.
19. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ et al. For the NASCET

- Group. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 1999, 30: 282-6.
20. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB et al. For the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial. A randomized trial of low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999, 353: 2179-84.
 21. Goldstein LB, Moore WS, Robertson JT, Chaturvedi S. Complication rates for carotid endarterectomy. A call to action. *Stroke* 1997, 28: 889-90.
 22. O'Neil L, Lanska DJ, Hartz A. Surgeon characteristics associated with mortality and morbidity following carotid endarterectomy. *Neurology* 2000, 55: 773-81.
 23. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1996, 27: 260-5.
 24. Chaturvedi S, Aggarwal R, Murugappan A. Results of carotid endarterectomy with prospective neurologist follow-up. *Neurology* 2000, 55: 760-72.
 25. Chaturvedi S, Hachinski V. Does the neurologist add value to the carotid endarterectomy patient? *Neurology* 1998, 50: 610-3.
 26. Barnett HJM, Broderick JP. Carotid endarterectomy. Another wake-up call. *Neurology* 2000, 55: 746-7.
 27. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE, Taylor DW. Do the facts and figures warrant a 10-fold-increase in the performance of carotid endarterectomy on asymptomatic patients? *Neurology* 1996, 46: 603-8.
 28. Easton JD. Epidemiology of stroke recurrence. *Cerebrovasc Dis* 1997, 7 (suppl. 1): 2-4.
 29. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1995, 273: 1421-8.
 30. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 1992, 67: 513-8.
 31. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991, 22: 1229-35.
 32. Hobson RW, Weis D, Fields W, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 1993, 328: 221-7.
 33. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1995, 273: 1421-8.
 34. Moore WS, Young B, Baker WH. Surgical results: a justification of the surgeon selection process from the ACAS trial. *J.Vasc. Surg* 1996, 23: 323-8.
 35. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991, 21: 1485-90.
 36. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998, 29: 554-62.
 37. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999, 281: 1112-0.
 38. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST): rationale and design. *Eur J Vasc Surg* 1994: 703-10.
 39. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. For the NASCET Group. The causes and risks of stroke in subjects with an asymptomatic internal carotid artery. *N Engl J Med* 2000, 342: 1693-700.
 40. European Carotid Surgery Trialists (ECST) Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995, 345: 209-12.
 41. Hartman A, Hupp T, Kock HC, et al. Prospective study on the complication rate of carotid surgery. *Cerebrovasc Dis* 1999, 9: 152-6.
 42. Parikh S, Cohen J. Preoperative stroke after general surgical procedures. *NY State J Med* 1993: 162-5.
 43. Evans BA, Wijedicks EF. High-grade carotid stenosis detected before general surgery: Is endarterectomy indicated? *Neurology* 2001, 57: 1328-30.

Αλληλογραφία:

Δ. Καρακώστας
 Β' Νευρολογική Κλινική
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
 Στ. Κυριακίδη 1
 546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Karacostas
 Β' Department of Neurology
 AHEPA University Hospital
 1, Kytiakidi Str.
 546 36 Thessaloniki
 Greece

Μηχανισμοί της μυϊκής κάκωσης κατά την άσκηση και δείκτες εκτίμησής της

Αντώνιος Κυπάρος

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, ΑΠΘ

Περίληψη. Η άσκηση, η οποία περιέχει έκκεντρες μυϊκές συστολές, προκαλεί τη μεγαλύτερου βαθμού κάκωση στους μύς μεταξύ όλων των ειδών της άσκησης. Ένας μηχανισμός πρόκλησης της κάκωσης είναι η μηχανική επιφόρτιση, η οποία προκαλεί λόγω υπερδιάτασης, διάρρηξη ορισμένων σαρκομεριών και καταστροφή των κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών. Από τους μεταβολικούς παράγοντες σπουδαιότερος είναι η αύξηση των ιόντων Ca^{++} στο εξωτερικό της ίνας, λόγω καταστροφής της μεμβράνης ή αύξησης της διαβατότητας των διαύλων Ca^{++} . Το Ca^{++} ενεργοποιεί ένζυμα, τα οποία προκαλούν λύση

δομικών πρωτεϊνών της συσταλτής συσκευής. Άλλοι μεταβολικοί μηχανισμοί είναι η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την άσκηση, οι οποίες προκαλούν λύση της κυτταρικής μεμβράνης και η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας η οποία καταστρέφει τα δομικά στοιχεία του μύος. Για την εκτίμηση της μυϊκής κάκωσης χρησιμοποιούνται η μελέτη των μορφολογικών αλλοιώσεων του μύος, ο προσδιορισμός των ενζύμων CK και LDH στο πλάσμα και η μέτρηση της λειτουργικής ικανότητας του μύος, η οποία θεωρείται ο πλέον αξιόπιστος δείκτης.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 288 - 296.

Η άσκηση γενικά προκαλεί κάκωση στο μυϊκό ιστό. Μεγαλύτερη όμως δράση έχει η άσκηση, η οποία περιέχει έκκεντρες μυϊκές συστολές, δηλαδή συστολές κατά τις οποίες οι μύες αναπτύσσουν δύναμη ενώ επιμηκύνονται. Η πιο συνηθισμένη μορφή έκκεντρης άσκησης είναι το τρέξιμο σε κατηφόρα, η οποία χρησιμοποιείται ως μοντέλο έκκεντρης άσκησης για έρευνες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους. Επιπλέον, στους ανθρώπους χρησιμοποιούνται και άλλες μορφές άσκησης (σε ισοκινητικά δυναμόμετρα), οι οποίες περιέχουν έκκεντρες συστολές (π.χ. έκκεντρη δράση των καμπτήρων μυών του βραχίονα).

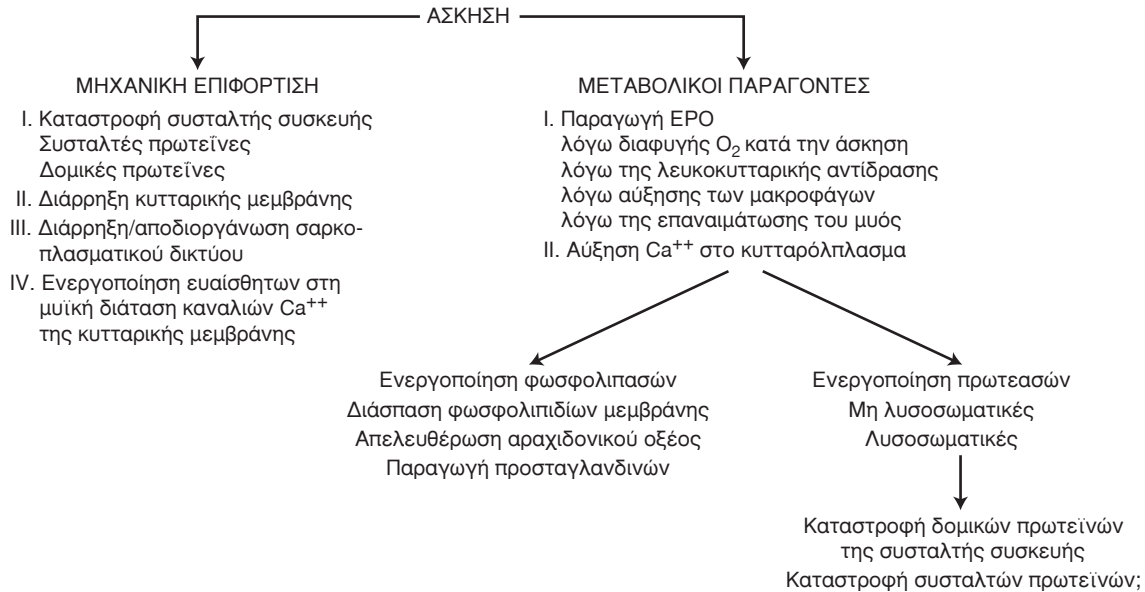
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΥΪΚΗΣ ΚΑΚΩΣΗΣ

Για την ερμηνεία του φαινομένου της μυϊκής κάκωσης κατά την άσκηση έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι μηχανισμοί, στους οποίους συγκαταλέγονται η μηχανική επιφόρτιση και διάφοροι μετα-

βολικοί παράγοντες (Εικ. 1).

1. Μηχανική επιφόρτιση. Οι έκκεντρες μυϊκές συστολές συνιστούν για το μυϊκό ιστό, μηχανική επιφόρτιση η οποία προκαλεί καταστροφή της δομής των μυοϊνιδίων της συσταλτής συσκευής. Επιπλέον, η διάρρηξη και αποδιοργάνωση του σαροπλασματικού δικτύου και του σαρκιλήμματος επιφέρει αύξηση της συγκέντρωσης των Ca^{++} μέσα στη μυϊκή ίνα, γεγονός το οποίο σηματοδοτεί την έναρξη καταβολικών διεργασιών, οι οποίες επιτείνουν την υφιστάμενη κάκωση.

Έχει διαπιστωθεί, ότι για μια συγκεκριμένη επιβάρυνση το ενεργειακό κόστος είναι μικρότερο κατά την έκκεντρη άσκηση συγκριτικά με αυτό κατά τη σύγκεντρη άσκηση^{1,2} και ότι η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα κατά την έκκεντρη ανέρχεται περίπου στο 50% της σύγκεντρης^{3,4}. Η διαπίστωση αυτή σχετίζεται με τη δραστηριοποίηση μικρότερου αριθμού κινητικών μονάδων κατά την έκκεντρη συστολή⁵, με αποτέλεσμα να ανα-



Εικ. 1. Οι μηχανισμοί της μυϊκής κάκωσης κατά την άσκηση.

πτύσσεται μεγαλύτερη δύναμη ανά μυϊκή ίνα^{6,7}. Η επιστροφή σχετικά μικρού αριθμού κινητικών μονάδων για την αναλογικά μεγάλη παραγόμενη δύναμη θεωρείται ως ο σημαντικότερος παράγοντας για την αρχική εκδήλωση της μυϊκής κάκωσης κατά την έκκεντρη άσκηση^{8,9}.

Οι Warren et al.¹⁰ έδειξαν, ότι η μείωση της τάσης της ισομετρικής συστολής αμέσως μετά την κάκωση του μυός, η οποία προκλήθηκε με την εφαρμογή έκκεντρων συστολών, σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος της δύναμης, η οποία αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια των συστολών. Ωστόσο, οι Lieber & Friden¹¹ διαπίστωσαν ότι η έκταση της μυϊκής κάκωσης σχετίζεται περισσότερο με το βαθμό διάτασης του μυός παρά με το μέγεθος της εφαρμοζόμενης δύναμης, χωρίς βέβαια αυτό να σημαίνει ότι η συμμετοχή του δεύτερου παράγοντα είναι μικρή.

Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με άλλες έρευνες, στις οποίες βρέθηκε ότι η έκταση της κάκωσης κατά την έκκεντρη συστολή είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερο ήταν το αρχικό μήκος του μυός^{12,13}. Η παραπάνω διαπίστωση επιβεβαιώθηκε και σε επίπεδο σαρκομερίου, καθότι η έκταση της κάκωσης σχετίστηκε περισσότερο με το βαθμό διάτασης του σαρκομερίου παρά με την ταχύτητα και την τάση της έκκεντρης συστολής¹⁴.

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση¹⁵, ότι κατά την έκκεντρη συστολή ορισμένα σαρκομέρια, λόγω της υπερδιάτασης και της μεγάλης τάσης η οποία αναπτύσσεται, χάνουν τη λειτουργική τους ικανότητα. Αυτό πιθανώς συμβαίνει εξαιτίας της καταστρο-

φής των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών του λεγόμενου συστήματος των ενδιάμεσων νηματίων – intermediate filament system¹⁶⁻¹⁸. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει ένα ενδοσαρκομεριακό (τινίνη, νεμπουλίνη, α-ακτινίνη) και ένα εξωσαρκομεριακό (δεσμίνη, συμενίνη, βιμεντίνη) δίκτυο, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη δομική σταθερότητα των συσταλών πρωτεϊνών, τη διατήρηση της ακεραιότητας των εν σειρά και εν παραλλήλω σαρκομερίων και κατά συνέπεια τη μετάδοση της δύναμης συστολής¹⁹⁻²¹. Η παραπάνω υπόθεση επιβεβαιώθηκε και από τη μελέτη των Talbot & Morgan²², στην οποία μετά από την εφαρμογή έκκεντρων συστολών βρέθηκαν υπερδιαταμένα σαρκομέρια, τα οποία ήταν τυχαία κατανεμημένα ανάμεσα στο σύνολο των άθικτων σαρκομερίων. Τα συγκεκριμένα ευρήματα είναι επίσης σε συμφωνία με την εικόνα των μορφολογικών αλλοιώσεων, η οποία παρατηρήθηκε μετά από έκκεντρη άσκηση, όπου ορισμένα μόνο σαρκομέρια υπέστησαν διάρρηξη, ενώ τα περισσότερα διατήρησαν την ακεραιότητά τους^{23,24}.

2. *Μεταβολικοί παράγοντες.* Η προερχόμενη από τη μηχανική επιφόρτιση κάκωση του μυϊκού ιστού συνοδεύεται από διάφορες μεταβολικές αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώνονται σχετικά γρήγορα (5-30 min) μετά την κάκωση²⁵ και οι οποίες επιτείνουν την ήδη υπάρχουσα κάκωση.

α) *Διαταραχές της ισορροπίας των ιόντων Ca^{++} :* Κατά την έκκεντρη συστολή η καταστροφή της ακεραιότητας του σαρκείλημματος και του σαρκοπλασματικού δικτύου έχει ως αποτέλεσμα

την είσοδο μεγάλης ποσότητας Ca^{++} μέσα στη μυϊκή ίνα²⁶. Επίσης κατά την έκκεντρη συστολή είναι πιθανό να ενεργοποιούνται τα ευαίσθητα στη διάταση κανάλια Ca^{++} , τα οποία βρίσκονται στο σαρκέλλημμα με αποτέλεσμα μια περαιτέρω αύξηση της εισόδου Ca^{++} στα μυϊκά κύτταρα^{27,17}. Η αύξηση αυτή της συγκέντρωσης του Ca^{++} στο σαρκόπλασμα προκαλεί τη δραστηριοποίηση ορισμένων καταβολικών ενζύμων με αποτέλεσμα την έναρξη της ενεργοποίησης καταβολικών διεργασιών.

Έχει αναφερθεί αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{++} στον ενδοκυττάριο χώρο των τραυματισμένων μυϊκών ινών τόσο μετά από κατηφορικό τρέξιμο²⁸, όσο και μετά από την εφαρμογή έκκεντρων συστολών *in situ*²⁹, καθώς επίσης και αύξηση της συγκέντρωσης Ca^{++} στα μιτοχόνδρια μετά από κατηφορικό τρέξιμο³⁰. Ωστόσο, άλλα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν, ότι οι τραυματισμένες λόγω της έκκεντρης συστολής μυϊκές ίνες έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν την αυξημένη είσοδο Ca^{++} σε αυτές και να διατηρούν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{++} φυσιολογική, αποτρέποντας την ενεργοποίηση των καταβολικών διεργασιών τουλάχιστον για τις δύο πρώτες ώρες διεξαγωγής της συγκεκριμένης μελέτης³¹.

Ο πιθανότερος μηχανισμός, ο οποίος συνδέει το Ca^{++} με τη μυϊκή κάκωση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση από το Ca^{++} φωσφολιπασών³² και πρωτεασών^{33,34}, οι οποίες προκαλούν τη λύση βασικών κυτταρικών δομών. Συγκεκριμένα η αύξηση Ca^{++} ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A_2 , η οποία διασπά τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης και απελευθερώνει από αυτά το αραχιδονικό οξύ διαταράσσοντας έτσι τη δομική συνοχή της κυτταρικής μεμβράνης. Παράλληλα, το αραχιδονικό οξύ, αποτελεί στόχο προσβολής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (EPO) και η οξειδωσή του από αυτές δημιουργεί νέες ελεύθερες ρίζες σε μια διαδικασία αλυσιδωτών αντιδράσεων³⁵. Επιπλέον, από το αραχιδονικό οξύ παράγονται προσταγλανδίνες E_2 (PGE_2), οι οποίες ενεργοποιούν λυσοσωματικές πρωτεάσες, επιταχύνοντας έτσι την πρωτεϊνολυτική διαδικασία³⁶.

Έχει διατυπωθεί επίσης η υπόθεση, ότι το Ca^{++} ενεργοποιεί μια ουδέτερη μη λυσοσωματική πρωτεάση, την καλπαΐνη. Η πρωτεάση αυτή βρίσκεται στη ζώνη I και στο δίσκο Z των μυϊκών ινών και διασπά τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες του συστήματος των ενδιάμεσων νηματίων (δεσμίνη, α-ακτινίνη, βιμεντίνη, συμενίνη), συμβάλλοντας στη διαδικασία της μυϊκής κάκωσης³⁷. Το γεγονός,

ότι η ακτινίνη και η μυοσίνη δεν αποτελούν υπόστρωμα για την καλπαΐνη, εξηγεί πιθανώς γιατί η μικροσκοπικά παρατηρούμενη κάκωση εμφανίζεται κυρίως στην περιοχή του Z δίσκου, ενώ διατηρείται σχετικά ακέραια η δομή των λεπτών και παχέων νηματίων.

β) Παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου: Η αύξηση της παραγωγής EPO κατά τη διάρκεια της άσκησης και η καταστροφή από αυτές των λιπιδίων και των πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα πρόκλησης μυϊκής κάκωσης³⁸.

Άλλη αιτία έκλυσης EPO είναι η φλεγμονώδης λευκοκυτταρική αντίδραση των τραυματισμένων μυϊκών ινών³⁹. Κατά την αντίδραση αυτή παρατηρείται αυξημένη διήθηση ουδετερόφιλων λευκών αιμοσφαιρίων στη μυϊκή ίνα τις πρώτες ώρες της κάκωσής της^{40,41}. Έχει βρεθεί αύξηση της συγκέντρωσης των ουδετερόφιλων τόσο στην κυκλοφορία του αίματος^{42, 43}, όσο και στο μυϊκό ιστού⁴⁴ μετά από έκκεντρη άσκηση. Ωστόσο ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα λευκοκύτταρα αυτά συμβάλλουν στη διαδικασία της μυϊκής κάκωσης και αναγέννησης δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί απόλυτα⁴⁵.

Ομοίως είναι ικανά να παράγουν EPO τα μακροφάγα κύτταρα και η οξειδάση της ξανθίνης^{45, 46}, τα οποία επιτείνουν τη μυϊκή κάκωση. Το αυτό συμβαίνει με τις κυτοκίνες, όπως είναι η ιντερλευκίνη 1, η ιντερλευκίνη 2 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF), που επιτυγχάνουν τις πρωτεολυτικές διαδικασίες. Η αύξηση των μακροφάγων κυττάρων παρατηρείται κυρίως μετά το πρώτο 12-ωρο της κάκωσης και ο ρόλος τους είναι η αποδόμηση του κατεστραμμένου ιστού κατά τη διαδικασία της αναγέννησης των μυϊκών ινών⁴¹.

Πιθανολογείται, ότι το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης ενοχοποιείται επίσης για την καταστροφή του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων της μυϊκής ίνας. Το ένζυμο αυτό προκαλεί παραγωγή EPO κατά την επανααιμάτωση του μυός αμέσως μετά το τέλος της άσκησης, κατά τη διάρκεια της οποίας η σύσπαση των μυών προκαλεί συμπίεση των αγγείων και επομένως ισχαιμία^{48,49}. Σημειώνεται ότι κατά την επανααιμάτωση, ιδιαίτερα αμέσως μετά από έκκεντρη άσκηση, η αιματική ροή στους μυς αυξάνεται δραματικά⁵⁰.

γ) Αύξηση της θερμοκρασίας στους μυς: Η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας στους μυς, οι οποίοι ενεργοποιούνται κατά την άσκηση, μπορεί να καταστρέψει τα δομικά στοιχεία των μυών με απο-

τέλεσμα τη νέκρωση των μυϊκών ινών. Έχει βρεθεί, ότι ο ρυθμός διάσπασης των πρωτεϊνών αυξάνεται αναλογικά με την άνοδο της θερμοκρασίας⁵¹ και ότι η έκκεντρη άσκηση συνοδεύεται από μεγαλύτερη αύξηση της θερμοκρασίας στους μυς σε σχέση με τη σύγκεντρη άσκηση⁵².

δ) *Μείωση του ATP*: Ανεπαρκής λειτουργία των μιτοχονδρίων οδηγεί πιθανώς σε μείωση του ATP, ώστε τελικά να μειώνεται η λειτουργική ικανότητα των αντλίων Ca^{++} των μιτοχονδρίων, του σαροπλασματικού δικτύου και του σαρκελήμματος, με συνέπεια να μειώνεται ο ρυθμός εξόδου του Ca^{++} από το κυτταρόπλασμα. Ωστόσο, η κατάσταση αυτή δε φαίνεται να συμβαίνει κατά την έκκεντρη άσκηση, διότι όπως είναι γνωστό οι ενεργειακές απαιτήσεις κατά το είδος αυτό της άσκησης είναι μικρές.

ε) *Οξέωση*: Κατά το κατηφορικό τρέξιμο φαίνεται απίθανη η μεγάλη πτώση του pH, διότι η παραγωγή γαλακτικού οξέος είναι σχετικά μικρή, και επομένως η επίδραση του παράγοντα αυτού δε θεωρείται σημαντική.

Συμπερασματικά, αναφέροντας τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα, φαίνεται ότι η μυϊκή κάκωση λόγω των μεταβολικών παραγόντων, προκαλείται κυρίως από μηχανισμούς οι οποίοι ενεργοποιούνται από το Ca^{++} . Μέσω των μηχανισμών αυτών φαίνεται ότι προσβάλλονται η μεμβράνη της μυϊκής ίνας και οι δομικές πρωτεΐνες του ενδιάμεσου συστήματος, ενώ δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη ο μηχανισμός με τον οποίο καταστρέφονται τα λεπτά και παχέα νημάτια^{53,25}.

ΣΤΑΔΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΥΪΚΗΣ ΚΑΚΩΣΗΣ

Η χρονική εξέλιξη της ασκησιογενούς μυϊκής κάκωσης κατά τον Armstrong⁵⁴ ολοκληρώνεται στα εξής τέσσερα στάδια:

α) *Αρχικό στάδιο (initial stage)*: Το αρχικό στάδιο περιλαμβάνει το αίτιο, δηλαδή την άσκηση, για την εκδήλωση της διαδικασίας της μυϊκής κάκωσης.

β) *Αυτογενετικό στάδιο (autogenetic stage)*: Στο στάδιο αυτό, το οποίο διαρκεί μερικές ώρες, γίνεται ενεργοποίηση συγκεκριμένων πρωτεολυτικών και λιπολυτικών ενδογενών μηχανισμών και έναρξη της καταστροφής των κυτταρικών δομών.

γ) *Φαγοκυτταρικό στάδιο (phagocytic stage)*: Το στάδιο αυτό αρχίζει 4-6 ώρες μετά την κάκωση και διαρκεί 2-4 ημέρες. Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη λευκοκυτταρική αντίδραση του μυϊκού ιστού. Κατά τη διάρκειά του παρατηρείται επιδεί-

νωση της κάκωσης λόγω επιτάχυνσης της διάσπασης και αποδόμησης των τραυματισμένων μυϊκών ινών από λυσοσωματικές πρωτεάσες, EPO και άλλες ουσίες που παράγονται από τα μακροφάγα κύτταρα.

δ) *Αναγεννητικό στάδιο (regeneration stage)*: Στο στάδιο αυτό γίνεται διαδοχική μετάβαση από την κατάσταση εκφύλισης σε αυτήν της αναγέννησης των μυϊκών ινών. Εμφανή σημάδια αναγέννησης παρατηρούνται 4-6 ημέρες μετά την κάκωση, ενώ 10-14 ημέρες μετά οι μυϊκές ίνες εμφανίζονται απόλυτα φυσιολογικές.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΥΪΚΗΣ ΚΑΚΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΤΟΥΣ

Η εκτίμηση της μυϊκής κάκωσης γίνεται κυρίως με ιστολογική μελέτη του μυός, με μέτρηση της συγκέντρωσης μυϊκών ενζύμων στο αίμα και με μέτρηση της λειτουργικής ικανότητας του μυός. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 100 περίπου ερευνών της τελευταίας 15ετίας⁵⁵ σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα επιχειρήθηκε η αξιολόγηση διαφόρων δεικτών της μυϊκής κάκωσης. Για τις έρευνες σε ανθρώπους βρέθηκε, ότι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι η αίσθηση μυϊκού πόνου (73%), τα επίπεδα μυϊκών ενζύμων στο αίμα (52%), η μέγιστη εκούσια συστολή (50%), η ιστολογική εικόνα του μυός (25%) και το εύρος κίνησης των αρθρώσεων (19%). Για τις έρευνες σε πειραματόζωα οι πιο συχνοί δείκτες είναι η μέγιστη τετανική συστολή (67%), η ιστολογική εικόνα του μυός (63%) και τα επίπεδα μυϊκών ενζύμων στο αίμα (37%). Όλοι όμως οι δείκτες δε διέπονται από τον ίδιο βαθμό αξιοπιστίας.

Ιστολογική μελέτη: Στην ιστολογική μελέτη επισημαίνονται οι πραγματικές βλάβες των μυϊκών ινών, αλλά υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες στην ποσοτικοποίηση της κάκωσης, καθότι η ανάλυση πραγματοποιείται σε δείγματα του μυός και όχι σε ολόκληρο το μυ, ειδικά στους ανθρώπους όπου λαμβάνεται πολύ μικρό δείγμα με τη μέθοδο της μυϊκής βιοψίας. Αλλά και για τη διαβάθμιση του μεγέθους της ιστολογικής αλλοίωσης δεν έχουν καθιερωθεί αντικειμενικά κριτήρια και η εκτίμηση είναι υποκειμενική. Επιπλέον, φαίνεται ότι ούτε η χρονική εξέλιξη, αλλά ούτε και το μέγεθος των μορφολογικών αλλοιώσεων του μυός, συμβαδίζουν με τις λειτουργικές αλλαγές του. Τυπικά η μεγαλύτερη πτώση της δύναμης παρατηρείται αμέσως μετά την κάκωση, ενώ σημαντικές ιστολογικές

αλλοιώσεις, όπως διαπιστώνονται στο οπτικό μικροσκόπιο, εμφανίζονται αρκετές ώρες μετά. Οι μεγαλύτερες αλλοιώσεις παρουσιάζονται 2-4 ημέρες μετά την κάκωση, χρονικό διάστημα κατά το οποίο η δύναμη του μυός έχει αρχίσει να επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα^{23,56,57}. Ωστόσο σε επίπεδο ηλεκτρονικού μικροσκοπίου έχουν αναφερθεί μορφολογικές αλλοιώσεις και αμέσως μετά την άσκηση^{23,58}.

Επίσης, το ποσοστό της εγκάρσιας διατομής του μυός, το οποίο έχει υποστεί αλλοιώσεις, όπως αυτές πιστοποιούνται στο οπτικό μικροσκόπιο, είναι πολύ μικρότερο από το ποσοστό πτώσης της δύναμης του μυός. Για παράδειγμα οι McCully & Faulkner⁵⁹ έδειξαν ότι, ενώ το ποσοστό αλλοίωσης της εγκάρσιας επιφάνειας τριών μυών, τραυματισμένων λόγω έκκεντρων συστολών, ήταν 5%, 21% και 34%, τα αντίστοιχα ποσοστά μείωσης της μέγιστης ισομετρικής τετανικής συστολής ήταν 38%, 60% και 85%. Επιπλέον, από άλλες έρευνες έχει βρεθεί ότι μυϊκές ίνες οι οποίες εμφανίζουν μορφολογικές αλλοιώσεις μπορούν να αναπτύξουν σχεδόν τη μέγιστη ισομετρική τετανική τους δύναμη⁶⁰, ενώ αντίθετα μυϊκές ίνες με φυσιολογική ιστολογική εικόνα σε επίπεδο οπτικού μικροσκοπίου δεν είναι σε θέση να αναπτύξουν τη μέγιστη δύναμή τους^{61,10}.

Μέτρηση των επιπέδων ενζύμων στο αίμα: Κατά τη μυϊκή κάκωση, από την καταστροφή των μυϊκών ινών προκαλείται αύξηση της συγκέντρωσης ορισμένων ενζύμων στο αίμα, όπως της κρεατινικής κινάσης (CK), της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), της καρβονικής ανυδράσης III (CA III) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), καθώς και της συγκέντρωσης ενζύμων στο μυ, όπως της CK, της LDH, της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G-6-PD) και της β-γλυκουρονιδάσης. Από όλες αυτές τις βιοχημικές παραμέτρους, εκείνες οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνότερα, ως δείκτες μυϊκής κάκωσης, είναι η CK (κυρίως) και η LDH.

Παρά το γεγονός ότι η αύξηση της CK και της LDH συνδέεται με την ασκησιογενή μυϊκή κάκωση, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν αντιπροσωπεύει το μέγεθος αυτής. Διαπιστώθηκε, ότι η συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της CK και στο ποσοστό των κατεστραμμένων κατά την άσκηση μυϊκών ινών έχει συντελεστή μόλις 0,04⁶². Επίσης η χρονική εξέλιξη της απελευθέρωσης των ενζύμων αυτών στο αίμα δε συνδέεται άμεσα με τις λειτουργικές αλλαγές του μυός μετά την άσκηση^{63,24}.

Παρατηρήθηκε, ότι η αύξηση των επιπέδων των ενζύμων είναι διφασική. Η πρώτη αύξηση εμφανίζεται αμέσως μετά την προκαλούμενη από την άσκηση κάκωση και οφείλεται στη μηχανική επιβάρυνση της άσκησης, ενώ η δεύτερη παρατηρείται 2-4 ημέρες μετά και αποδίδεται στη φλεγμονώδη λευκοκυτταρική διήθηση, την οποία υφίστανται οι μυϊκές ίνες⁶⁴. Κατά το χρονικό όμως διάστημα της δεύτερης αύξησης των ενζύμων στο αίμα η μυϊκή δύναμη αρχίζει ήδη να επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτή η ετερόχρονη σχέση μεταξύ της αύξησης των ενζύμων και της μείωσης της δύναμης φαίνεται και από το γεγονός, ότι μετά από επαναλαμβανόμενες έκκεντρες συστολές, ενώ εμφανίζεται δραστική μείωση των επιπέδων της CK, η μυϊκή δύναμη ελάχιστα βελτιώνεται⁶⁵. Επίσης, μείωση της δύναμης ίδιου μεγέθους έχει εμφανιστεί σε συνδυασμό με πολύ μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα της CK⁶⁶.

Επιπλέον έχει βρεθεί, ότι ο μηχανικός παράγοντας ο οποίος ευθύνεται για τη μείωση της μέγιστης ισομετρικής τετανικής συστολής είναι η μέγιστη εφαρμοζόμενη δύναμη κατά τις έκκεντρες συστολές, ενώ ο σημαντικότερος παράγοντας, ο οποίος επιφέρει την απελευθέρωση της CK είναι η ταχύτητα διάτασης¹⁰.

Από τα ερευνητικά δεδομένα προκύπτει, ότι η πιο πιθανή χρονική στιγμή συσχέτισης μεταξύ της μυϊκής απόδοσης και των επιπέδων των ενζύμων στο αίμα είναι αυτή αμέσως μετά την έκκεντρη άσκηση. Εάν υποθεθεί, ότι η μείωση της δύναμης οφείλεται στην κάκωση των δομικών πρωτεϊνών, αυτό υποδηλώνει ότι έχει προσβληθεί η ακεραιότητα του σαρκελίμματος, με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η απελευθέρωση των μυϊκών ενζύμων στον εξωκυττάριο χώρο και τελικά στη γενική κυκλοφορία. Όμως ο σημαντικός περιορισμός της παραπάνω υπόθεσης είναι, ότι τα επίπεδα των μυϊκών ενζύμων αντανακλούν όχι μόνο την απελευθέρωσή τους στο αίμα, αλλά και την απομάκρυνσή τους από αυτό⁶⁷.

Μέτρηση της λειτουργικής ικανότητας του μυός: Ο πιο έγκυρος και αξιόπιστος δείκτης για την αξιολόγηση του μεγέθους και της χρονικής εξέλιξης της μυϊκής κάκωσης είναι η μέτρηση της λειτουργικής ικανότητας του μυός. Στους ανθρώπους περιλαμβάνει τη μέτρηση της μέγιστης εκούσιας συστολής σε συνδυασμό με το εύρος κίνησης των αρθρώσεων. Η μέτρηση της μυϊκής δύναμης έχει πολύ μεγάλη αξιοπιστία ($r > 0,85$) και εγκυρότητα^{68,69}, γεγονός το οποίο την καθιστά ως τον πλέ-

ον αντιπροσωπευτικό δείκτη για τον προσδιορισμό της μυϊκής απόδοσης⁵⁶. Φαίνεται ότι η πτώση της δύναμης κατά τη μυϊκή κάκωση ακολουθεί χρονικά τη διαδικασία της εκφύλισης και της αναγέννησης του μυϊκού ιστού, μέχρι ο μυς να επανέλθει στη φυσιολογική, πριν από την κάκωση, κατάστασή του. Είναι δύσκολο όμως να εκτιμηθεί η συμμετοχή του παράγοντα αυτού, δηλαδή της μυϊκής κάκωσης στην πτώση της μυϊκής δύναμης, καθότι υπάρχει επίσης η συμμετοχή του παράγοντα κόπωση, ιδιαίτερα μάλιστα κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την έκκεντρη άσκηση, όπου η συνεισφορά της κόπωσης στη μείωση της δύναμης θεωρείται δεδομένη⁷⁰.

Στα πειραματόζωα μετρούνται χαρακτηριστές της μυϊκής συστολής, όπως είναι η μέγιστη τάση της μονήρους ισομετρικής συστολής, ο χρόνος ανάπτυξης και ο χρόνος ημίσειας χάλασής της, η μέγιστη ισομετρική τετανική συστολή, καθώς επίσης και παράμετροι που συνδυάζουν δύναμη - συχνότητα και δύναμη - ταχύτητα⁷⁰. Από όλες αυτές τις παραμέτρους, η τάση της μέγιστης τετανικής συστολής εκφράζει καλύτερα τη λειτουργικότητα του μυός.

Συμπερασματικά, για τη μυϊκή κάκωση κατά την έκκεντρη άσκηση ενοχοποιούνται η μηχανική επιφόρτιση του μυός και διαταραχές κάποιων μεταβολικών παραγόντων στο μυ, με σπουδαιότερη αυτή των ιόντων Ca^{++} . Η εκτίμηση του μεγέθους της μυϊκής κάκωσης μπορεί να γίνει με ιστολογική μελέτη, με μέτρηση των επιπέδων μυϊκών ενζύμων στο αίμα και με μέτρηση της λειτουργικής ικανότητας του μυός, η οποία αποτελεί τον πλέον αξιόλογο και αξιόπιστο δείκτη.

ABSTRACT

Kyparos A. Mechanisms of exercise-induced muscle damage and estimation markers. Hell Iatr 2003, 69: 288-296.

Eccentric exercise causes the greatest muscle damage than any other kind. One of the damage-inducing mechanisms is mechanical loading, which due to overstretching causes rupture of sarcomeres and destruction of sarcoplasmic proteins. Most important among the metabolic mechanisms is the calcium (Ca^{++}) increase outside the muscle fiber due to either membrane damage or increased Ca^{++} channels transporance. Calcium ions energize enzymes that degradate structural proteins of the contraction system. Other metabolic mechanisms are the production of free radicals during exercise that cause lesi-

ons in the sarcolemma and the locally increased temperature that destroys structural muscle elements. The methods used to estimate muscle damage are study of morphological changes of the muscle, the determination of CK and LDH plasma levels, and measurement of muscular function, which is considered to be the most reliable marker.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Abbott BC, Bigland B, Ritchie JM.* The physiological cost of negative work. *J Physiol* 1952, 117: 380-90.
2. *Rall JA.* Energetic aspects of skeletal muscle contraction: implication of fiber types. *Exerc Sports Sci Re* 1985, 13: 33-7.
3. *Bigland B, Lippold OCL.* The relation between force, velocity and integrated electrical activity in human muscles. *J Physiol* 1954, 123: 214-24.
4. *Potvin JR.* Effects of muscle kinematics on surface EMG amplitude and frequency during fatiguing dynamic contractions. *J Appl Physiol* 1997, 82: 144-51.
5. *Bigland-Ritchie B, Woods JJ.* Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *J Physiol* 1976, 260: 267-77.
6. *Enoka RM.* Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* 1996, 81: 2339-46.
7. *Katz B.* The relation between force and speed in muscular contraction. *J Physiol* 1939, 96: 46-64.
8. *Armstrong RB.* Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1984, 16: 529-58.
9. *Moritani T, Muramatsu S, Muro M.* Activity of motor units during concentric and eccentric contractions. *Am J Phys Med* 1988, 66: 338-50.
10. *Warren GL, Hayes DA, Lowe DA, Armstrong RB.* Mechanical factors in the initiation of eccentric contraction-induced injury in rat soleus muscle. *J Physiol* 1993, 464: 457-75.
11. *Lieber RL, Friden J.* Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J Appl Physiol* 1993, 74: 520-6.
12. *Child RB, Saxton JM, Donnelly AE.* Comparison of eccentric knee extensor muscle action at two muscle lengths on indices of damage and angle-specific force in humans. *J Sports Sci* 1998, 16: 301-8.
13. *Newham DJ, Jones DA, Ghosh G, Aurora P.* Muscle fatigue and pain after eccentric contractions at long and short lengths. *Clin Sci* 1988, 74: 553-7.
14. *Talbot JA, Morgan DL.* The effects of stretch parameters on eccentric exercise-induced damage to toad skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motility* 1998, 19: 237-45.
15. *Morgan DL.* New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* 1990, 57: 209-21.
16. *Friden J, Lieber RL.* Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 1992, 24: 521-30.

17. *Lieber RL, Thornell L, Friden J.* Muscle cytoskeletal disruption occurs within the first 15 min of cyclic eccentric contractions. *J Appl Physiol* 1996, 80: 278-84.
18. *Waterman-Storer CM.* The cytoskeleton of skeletal muscle: is it affected by exercise? A brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23: 1240-9.
19. *Patel TJ, Lieber RL.* Force transmission in skeletal muscle: from actomyosin to external tendons. *Exerc Sports Sci Rev* 1997, 25: 321-63.
20. *Street SF.* Lateral transmission of tension in frog myofibers: a myofibrillar network and transverse cytoskeletal connections are possible transmitters. *J Cell Physiol* 1983, 114: 346-64.
21. *Wang K, Ramirez-Mitchell RA.* Network of transverse and longitudinal intermediate filaments is associated with sarcomeres of adult vertebrate skeletal muscle. *J Cell Biol* 1983, 96: 562-70.
22. *Talbot JA, Morgan DL.* Quantitative analysis of sarcomere non-uniformities in active muscle following a stretch. *J Muscle Res Cell Motility* 1996, 17: 261-8.
23. *Friden J, Seger J, Sjoström M, Ekblom B.* Adaptive response in human skeletal muscle subjected to prolonged eccentric training. *Int J Sports Med* 1983, 4: 177-83.
24. *Newham DJ, Jones DA, Edwards RHT.* Large delayed plasma creatine kinase changes after stepping exercise. *Muscle Nerve* 1983, 6: 380-5.
25. *Duncan CJ, Jackson MJ.* Different mechanisms mediate structural changes and intracellular enzyme efflux following damage to skeletal muscle. *J Cell Sci* 1987, 87: 183-8.
26. *Yasuda T, Sakamoto K, Nosaka K, Wada M, Katsuta S.* Loss of sarcoplasmic reticulum membrane integrity after eccentric contractions. *Acta Physiol Scand* 1997, 161: 581-2.
27. *Guharay F, Sachs F.* Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol* 1984, 352: 685-701.
28. *Lynch GS, Fary CJ, Williams DA.* Quantitative measurement of resting skeletal muscle $[Ca^{2+}]_i$ following acute and long-term downhill running exercise in mice. *Cell Calcium* 1997, 22: 373-83.
29. *Warren GL, Lowe DA, Hayes DA, Farmer MA, Armstrong RB.* Redistribution of cell membrane probes following contraction-induced injury of mouse soleus muscle. *Cell Tissue Res* 1995, 282: 311-20.
30. *Duan C, Delp MD, Hayes DA, Delp PD, Armstrong RB.* Rat skeletal muscle mitochondrial $[Ca^{2+}]_i$ and injury from downhill walking. *J Appl Physiol* 1990, 68: 1241-51.
31. *Lowe DA, Warren GL, Hayes DA, Farmer MA, Armstrong RB.* Eccentric contraction-induced injury of mouse soleus muscle: effect of varying $[Ca^{2+}]_0$. *J Appl Physiol* 1994, 76: 1445-53.
32. *Jackson MJ, Jones DA, Edwards RHT.* Experimental skeletal muscle damage: the nature of the calcium-activated degenerative processes. *Eur J Clin Invest* 1984, 14: 369-374.
33. *Mellgren RL.* Calcium-dependent proteases: an enzyme system active at cellular membranes? *FASEB J* 1987, 1: 110-5.
34. *Reddy MK, Etlinger JD, Rabinowitz M, Fischman DA, Zak R.* Removal of Z-lines and α -actinin from isolated myofibrils by a calcium-activated neutral protease. *J Biol Chem* 1975, 250: 4278-84.
35. *Cutteridge JMC, Halliwell B.* Antioxidants in nutrition, health and disease. New York: Oxford University Press 1994.
36. *Rodemann HP, Goldberg AL.* Arachidonic acid, prostaglandin E2 and F2 influence rates of protein turnover in skeletal and cardiac muscle. *J Biol Chem* 1982, 257: 1632-8.
37. *Belcastro AN, Shewchuk LD, Raj DA.* Exercise-induced muscle injury: A calcium hypothesis. *Mol Cell Biochem* 1998, 179: 147-58.
38. *Jenkins RR.* Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports Med* 1988, 5: 156-70.
39. *Smith JK, Carden DL, Grisham MB, Granger DN, Korthuis RJ.* Role of iron in postischemic microvascular injury. *Am J Physiol* 1989, 256: 1472-7.
40. *Smith LL.* Acute inflammation: The underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23: 542-51.
41. *Tidball JG.* Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 1995, 27: 1022-32.
42. *Cannon JG, Orencole SF, Fielding RA, et al.* Acute phase response in exercise: Interaction of age and vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release. *Am J Physiol* 1990, 259: 1214-9.
43. *Smith LL, McCammon M, Smith S, Chamness M, O'Brien K.* White blood cell response to uphill and downhill jogging at similar metabolic loads. *Eur J Appl Physiol* 1989, 58: 833-7.
44. *Fielding RA, Manfredi TJ, Ding W, Fiatarone MA, Evans WJ, Cannon JG.* Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL- β accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1993, 265: R166-72.
45. *MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC.* Delayed muscle soreness: The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med* 1995, 20: 24-40.
46. *Hellsten Y, Frandsen U, Orthenblad N, Sjodin B, Richter EA.* Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: A role in inflammation. *J Physiol* 1997, 498: 239-48.
47. *Evans WJ, Cannon JG.* The metabolic effects of exercise-induced muscle damage. *Exerc Sports Sci Rev* 1991, 19: 99-125.
48. *McCord JM.* Superoxide dismutase: rationale for use in reperfusion injury and inflammation. *J Free Radic Biol Med* 1986, 2: 307-10.
49. *Sjodin B, Hellsten-Westing Y, Apple FS.* Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med* 1990, 10: 236-54.
50. *Howell JN, Falkel J, Chleboun G.* Blood flow to skeletal muscle during postexercise muscle soreness in humans. *Prog Clin Biol Res* 1990, 327: 789-93.

51. Baracos VE, Wilson EJ, Goldberg AL. Effects of temperature on protein turnover in isolated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1984, 246: 125-30.
52. Nadel ER, Bergh U, Saltin B. Body temperatures during negative work exercise. *J Appl Physiol* 1972, 33: 553-8.
53. Duncan CJ. The role of phospholipase A2 in calcium-induced damage in cardiac and skeletal muscle. *Cell Tissue Res* 1988, 253: 457-62.
54. Armstrong RB. Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sports Exerc* 1990, 22: 429-35.
55. Warren GL, Lowe DA, Armstrong RB. Measurement tools used in the study of eccentric contraction-induced injury. *Sports Med* 1999, 27: 43-59.
56. Lowe DA, Warren GL, Ingalls CP, Boorstein DB, Armstrong RB. Muscle function and protein metabolism after initiation of eccentric contraction-induced injury. *J Appl Physiol* 1995, 79: 1260-70.
57. McCully KK & Faulkner JA. Injury to skeletal muscle fibers of mice following lengthening contractions. *J Appl Physiol* 1985, 59: 1119-126.
58. Ogilvie RW, Armstrong RB, Baird KE, Bottoms CL. Lesions in the rat soleus muscle following eccentrically biased exercise. *Am J Anat* 1988, 82: 335-46.
59. McCully KK, Faulkner JA. Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle fibers. *J App. Physiol* 1986, 61: 293-9.
60. Street SF, Ramsey RW. Sarcolemma: transmitter of active tension in frog skeletal muscle. *Science* 1965, 149: 1379-80.
61. Balnave CD, Allen DG. Intracellular calcium and force in single mouse fibres following repeated contractions with stretch. *J Physiol* 1995, 488: 25-36.
62. Kuipers H, Janssen E, Keizer H, Verstappen F. Serum CPK and amount of muscle damage in rats (Abstract). *Med Sci Sports Exerc* 1985, 17: 195.
63. Clarkson PM, Byrnes WC, McCormick KM, Turcotte LP, White JS. Muscle soreness and serum creatine kinase activity following isometric, eccentric, and concentric exercise. *Int J Sports Med* 1986, 7: 152-5.
64. Armstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1983, 54: 80-93.
65. Newham DJ, Jones DA, Clarkson PM. Repeated high-force eccentric exercise: effects on muscle pain and damage. *J Appl Physiol* 1987, 63: 1381-6.
66. Clarkson PM, Ebbeling C. Investigation of serum creatine kinase variability after muscle-damaging exercise. *Clin Sci* 1988, 75: 257-61.
67. Ebbeling CB, Clarkson PM. Exercise-induced muscle damage and adaptation. *Sports Med* 1989, 7: 207-34.
68. Abernethy P, Wilson G, Logan P. Strength and power assessment: issues, controversies and challenges. *Sports Med* 1995, 19: 401-17.
69. Kellis E, Baltzopoulos V. Isokinetic eccentric exercise. *Sports Med* 1995, 19: 202-22.
70. Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994, 74: 49-94.
71. Warren GL, Ingalls CP, Shah SJ, Armstrong RB. Uncoupling of in vivo torque production from EMG in mouse muscles injured by eccentric contractions. *J Physiol* 1999, 515: 609-9.

Αλληλογραφία:

A. Κυπάρος
Εργαστήριο Φυσιολογίας
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής
Αγωγής και Αθλητισμού, ΑΠΘ

Corresponding author:

A. Kyparos
Laboratory of Physiology
Depart. of Physical Education &
Sports Science
Aristotle University
Thessaloniki, Greece

Ο επιπολασμός του καπνίσματος στη Β. Ελλάδα

Λ. Σιχλετίδης, Δ. Χλωρός, Ι. Τσιότσιος, Β. Στεργίου, Ο. Καϊάφα, Σ. Καουρή, Α. Καραμανλίδης, Δ. Καλκάνης, Σ. Ποσπορέλης

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Σκοπός της μελέτης ήταν η διαπίστωση του επιπολασμού του καπνίσματος στο γενικό πληθυσμό και σε ορισμένες ειδικές πληθυσμιακές ομάδες στη Β. Ελλάδα. Έγινε μελέτη επιπολασμού κατά τα έτη 1999-2001. Ερωτήθηκαν 21.854 άτομα από το γενικό πληθυσμό (ηλικίας 21-80 ετών), 9.276 μαθητές λυκείου, 1.072 φοιτητές σχολών επιστημών υγείας, 597 ιατροί του Εθνικού Συστήματος Υγείας, 825 εκπαιδευτικοί και 624 αθλούμενοι σε ιδιωτικό γυμναστήριο. Χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο της ICRF study group, όπως τροποποιήθηκε από τον Fowler. Βρέθηκε, ότι καπνίζουν το 34,4% του γενικού πληθυσμού (47,8% των ανδρών και το 21,6% των γυναικών), το 29,6% των μαθητών λυκείου, το 40,7%

των φοιτητών, το 44,9% των ιατρών, το 46,4% των εκπαιδευτικών και το 36,9% των αθλουμένων. Το 79,1% των ερωτηθέντων γνωρίζει ότι το κάπνισμα βλάπτει την υγεία τους, το 61,7% επιθυμεί να κόψει το κάπνισμα, το 32,7% το επιχείρησε, αλλά μόλις το 4% ζήτησε ιατρική βοήθεια για το σκοπό αυτό. Συμπεραίνεται ότι ο επιπολασμός του καπνίσματος στη Β. Ελλάδα είναι υψηλός. Οι μαθητές λυκείου και οι φοιτητές καπνίζουν σε ανησυχητικά μεγάλο ποσοστό, όπως εξάλλου συμβαίνει και με τις ομάδες-πρότυπα του πληθυσμού (ιατροί, εκπαιδευτικοί). Απαιτείται εντατικοποίηση των προληπτικών αντικαπνισματικών μέτρων.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 296 - 302.

Η συνειδητοποίηση των κινδύνων της υγείας από το κάπνισμα οδήγησε πολλές χώρες στο σχεδιασμό και την εφαρμογή προγραμμάτων για τον περιορισμό του καπνίσματος.

Στην Ελλάδα, το Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας επανέλαβε πρόσφατα ευρεία αντικαπνισματική εκστρατεία. Η ανάγκη ανάληψης μιας τέτοιας εκστρατείας φάνηκε μετά τη συλλογή διογκούμενων ανησυχητικών στοιχείων, μεταξύ των οποίων η κατάληψη από τη χώρα μας της πρώτης θέσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε νεοπλάσματα του πνεύμονα σε άνδρες νεαρών ηλικιών (<45 ετών): η επίπτωση είναι 4,1 ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος, όταν ο μέσος όρος στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι 2,5¹. Το γεγονός αυτό συμβαδίζει με την αύξηση της κατά κεφαλήν ετήσιας κατανάλωσης τσιγάρων από ενήλικες στην Ελλάδα, που ήταν 2.640 τσιγάρα ανά κάτοικο κατ' έτος την περίοδο 1970-

72, οπότε η Ελλάδα κατείχε τη 16^η θέση παγκοσμίως, 3.440 τη διετία 1980-82, οπότε κατείχε την 4^η θέση στην παγκόσμια κατάταξη, ενώ την περίοδο 1990-92 ήταν 3.590, οπότε κατέλαβε τη 2^η θέση μετά τους Πολωνούς, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας².

Στην Ελλάδα, τα στοιχεία για τις καπνισματικές συνήθειες, προέρχονται από τις στατιστικές του Υπουργείου Εμπορίου, που αφορούν τις πωλήσεις τσιγάρων και όχι από άμεσες επιδημιολογικές μελέτες. Η κάλυψη του κενού αυτού επιχειρείται με την παρούσα μελέτη, που έχει ως σκοπό τη διερεύνηση του επιπολασμού της καπνισματικής συνήθειας στο γενικό πληθυσμό και σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες. Οι ομάδες αυτές ήταν: α) Μαθητές, επειδή αυτοί με τη συμπεριφορά τους, προοιδαίνουν για τις μελλοντικές τάσεις εξέλιξης της συνήθειας του καπνίσματος, β) Φοιτητές της

Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, επειδή αυτοί θα αποτελέσουν τους αυριανούς επαγγελματίες υγείας, γ) Ιατροί του Εθνικού Συστήματος Υγείας, επειδή αυτοί αποτελούν την ομάδα με τη μεγαλύτερη ισχύ γνώμης σε θέματα υγείας, δ) Εκπαιδευτικοί, επειδή η επιρροή τους τόσο στη νεολαία όσο και στο γενικό πληθυσμό θεωρείται σημαντική και ε) Αθλούμενοι, επειδή σε αυτούς αντανακλάται, πρακτικά, η αντίληψη ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η έρευνα των καπνισματικών συνθηκών έγινε σε 10 πόλεις της Β. Ελλάδας με συνολικό πληθυσμό 653.249. Από τους καταλόγους καταναλωτών του οργανισμού υδρεύσεως έγινε επιλογή των ατόμων που περιελήφθησαν στην έρευνα με τη μέθοδο της συστηματικής τυχαίας δειγματοληψίας. Η συγκεκριμένη μέθοδος εφαρμόστηκε επειδή το δείγμα της μελέτης ήταν πολύ μεγάλο. Στη συνέχεια έγιναν επισκέψεις «πόρτα-πόρτα» από φοιτητές που ήταν μέλη της ερευνητικής ομάδας για τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Από τα 23.840 άτομα που είχαν επιλεγεί αρχικά στη συγκρότηση του δείγματος της έρευνας, και αφορούσε στο 5% του γενικού πληθυσμού της περιοχής ηλικίας 21-80 ετών συγκεντρώθηκαν 21.854 ερωτηματολόγια. Το ερωτηματολόγιο δόθηκε προς συμπλήρωση στους ερωτηθέντες και επικράτησε «χέρι-χέρι» αμέσως.

Ερευνήθηκαν επίσης ορισμένες ειδικές πληθυσμιακές ομάδες με την ίδια ακριβώς μεθοδολογία.

Οι συγκεκριμένες ομάδες ήταν οι εξής:

α) Μαθητές λυκείου (9.276) από 6 πόλεις, ηλικίας $17,5 \pm 1,3$

β) Φοιτητές της Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (1.072), ηλικίας $22,4 \pm 2,4$

γ) Ιατροί του Εθνικού Συστήματος Υγείας (597) των Νοσοκομείων 6 πόλεων, ηλικίας $36,9 \pm 8,2$

δ) Εκπαιδευτικοί (825) από 6 πόλεις, ηλικίας $39,8 \pm 7,1$

ε) Αθλούμενοι (624) κεντρικού ιδιωτικού γυμναστηρίου της Θεσσαλονίκης, ηλικίας $29,2 \pm 9,6$.

Η έρευνα έγινε το 1999-2001 και χρησιμοποιήθηκε το ειδικό ερωτηματολόγιο του ICRF study group, όπως τροποποιήθηκε από τον Fowler³ και το οποίο παρατίθεται στο πα-

ράρτημα Ι.

Καπνιστής θεωρήθηκε αυτός που κάπνιζε ένα τσιγάρο τουλάχιστον την ημέρα, ενώ πρώην αυτός που κάπνιζε τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα τουλάχιστον για ένα χρόνο και ο οποίος απείχε πλήρως από το κάπνισμα τους τελευταίους 6 μήνες³.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα για την καπνισματική συνήθεια του γενικού πληθυσμού παρουσιάζονται στον πίνακα 1, όπου φαίνεται η συχνότητα του καπνίσματος κατά ομάδες ηλικιών καθώς και το ιστορικό του καπνίσματος σε πακέτα-έτη (είναι ο αριθμός των καπνιζόμενων τσιγάρων ανά ημέρα επί τον αριθμό των ετών καπνίσματος διαιρούμενος δια του 20) σε άνδρες και γυναίκες.

Διαπιστώνεται, ότι το ποσοστό των καπνιστών ελαττώνεται με την πρόοδο της ηλικίας, ενώ η ποσότητα των καπνιζόμενων τσιγάρων είναι υπερδιπλάσια στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Οι πρώην καπνιστές αυξάνονται στους άνδρες παράλληλα με την άνοδο της ηλικίας, όχι όμως και στις γυναίκες, γεγονός που εξηγείται από τη σχετικά πρόσφατη διάδοση της συνήθειας του καπνίσματος μεταξύ των γυναικών. Το ποσοστό μη καπνιστριών σε μεγάλες ηλικίες είναι εντυπωσιακό (95,9%).

Για τον προσδιορισμό του συνολικού ποσοστού καπνίσματος στο γενικό πληθυσμό λήφθηκαν υπόψη τα δημογραφικά στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδας του 2000, σύμφωνα με τα οποία ο συνολικός ελληνικός πληθυσμός είναι 10.600.000 και κατανέμεται ηλικιακά ως εξής: 21-40 ετών (14,8% του συνόλου άνδρες-14,6% γυναίκες), 41-60 ετών (12,2% άνδρες-12,5% γυναίκες), 61-80 ετών (8,4% άνδρες-9,8% γυναίκες). Με την αναγωγή του ελεγχθέντος πλη-

Πίνακας 1. Καπνισματική συνήθεια γενικού πληθυσμού

Ηλικίες	Καπνιστές		Πρώην καπνιστές		Μη καπνιστές
	%	Πακέτα-έτη	%	Πακέτα-έτη	%
Άνδρες					
21-40	59,5	$17,7 \pm 16,2$	13,6	$14,9 \pm 8,8$	26,9
41-60	47,7	$41 \pm 22,6$	27,8	$36,8 \pm 26$	24,5
61-80	27,2	$55,5 \pm 30,5$	32,9	$47,9 \pm 27,3$	39,9
Γυναίκες					
21-40	40,2	$8,5 \pm 8,4$	2,6	$10,8 \pm 6,6$	57,2
41-60	15	$18,3 \pm 18$	2,6	$20,5 \pm 14,5$	82,4
61-80	2,4	$23,3 \pm 16$	1,7	$27,6 \pm 22,3$	95,9

Πίνακας 2. Καπνισματική συνήθεια των κατοίκων της Πτολεμαΐδας τα έτη 1991 και 2001

	1991	2001	
N: Εξετασθέντων	2.172	1.996	
Καπνιστές άνδρες%	64,7	57,5	p<0,001
Καπνίστριες γυναίκες%	25,8	47,5	p<0,001

θυσμού της μελέτης στο συνολικό πληθυσμό προέκυψε ότι οι άνδρες καπνίζουν σε ποσοστό 47,8%, ενώ οι πρώην καπνιστές ήταν 23,1%. Στις γυναίκες καπνίζει το 21,6%, ενώ οι πρώην καπνίστριες ήταν 2,4%. Στο σύνολο καπνίζει το 34,4%, ενώ οι πρώην καπνιστές ήταν 12,5%.

Στον πίνακα 2 φαίνεται συγκριτικά η καπνισματική συνήθεια των κατοίκων της περιοχής Πτολεμαΐδας κατά τα έτη 1991 και 2001, περιοχή που είχε ερευνηθεί και κατά το παρελθόν⁴ και στην οποία η καπνισματική συνήθεια του πληθυσμού, ηλικίας 21-40 ετών, ήταν ιδιαίτερα αυξημένη.

Όπως φαίνεται, η καπνισματική συνήθεια ανδρών και γυναικών ακολουθεί αντίστροφη πορεία διαχρονικά. Οι διαφορές στην καπνισματική συνήθεια μεταξύ των δύο δεκαετιών τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες είναι στατιστικά σημαντικές (p<0,001).

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται ο επιπολασμός του καπνίσματος μεταξύ των μαθητών λυκείου και των φοιτητών της σχολής επιστημών υγείας του Α.Π.Θ.

Όπως φαίνεται, τα αγόρια καπνίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό (32,6%) από τα κορίτσια (26,7%). Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική p<0,001.

Η καπνισματική συνήθεια των φοιτητών της Σχολής Επιστημών Υγείας του Α.Π.Θ. δε διαφέρει στατιστικά ως προς το φύλο.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται ο επιπολασμός

Πίνακας 3. Καπνισματική συνήθεια μαθητών λυκείου και φοιτητών

	N	Καπνιστές %	
Μαθητές λυκείου			
Αγόρια	4.525	32,6	
Κορίτσια	4.751	26,7	p<0,001
Σύνολο	9.276	29,6	
Φοιτητές			
Άνδρες	648	41,4	
Γυναίκες	424	39,6	N.S.
Σύνολο	1.072	40,7	

του καπνίσματος μεταξύ των ιατρών του Εθνικού Συστήματος Υγείας, των εκπαιδευτικών και των αθλουμένων.

Το ποσοστό των καπνιζόντων ιατρών είναι μεγαλύτερο (47,5%) από αυτό των γυναικών (40,9%), p<0,05. Η καπνισματική συνήθεια των εκπαιδευτικών δε διαφέρει στατιστικά ως προς το φύλο. Τέλος, οι άνδρες αθλούμενοι καπνίζουν συχνότερα (38,3%) από τις γυναίκες (34,8%), p<0,05%.

Στον πίνακα 5, φαίνεται συγκριτικά η μέση ηλικία των συμμετασχόντων κάθε πληθυσμιακής ομάδας, η μέση ηλικία έναρξης του καπνίσματος, η ετήσια κατανάλωση τσιγάρων, καθώς και τα ποσοστά καπνιστών και πρώην καπνιστών.

Διαπιστώνεται, ότι οι εκπαιδευτικοί αποτελούν την ομάδα με τον υψηλότερο επιπολασμό καπνίσματος, τη μεγαλύτερη κατά κεφαλήν κατανάλωση καπνού και το μικρότερο ποσοστό διακοπής του καπνίσματος. Το αντίθετο συμβαίνει με τους αθλούμενους, ενώ οι γιατροί κατέχουν ενδιάμεση θέση μεταξύ των προηγούμενων ομάδων. Ενδιαφέρον είναι ότι στους φοιτητές τόσο ο επιπολασμός του καπνίσματος όσο και η κατά κεφαλήν ετήσια κατανάλωση είναι μεγάλη.

Πίνακας 4. Καπνισματική συνήθεια ιατρών, εκπαιδευτικών και αθλουμένων

	N	Καπνιστές %	Πρώην καπνιστές %	Μη καπνιστές %	
Ιατροί					
Άνδρες	362	47,5	19,6	32,9	
Γυναίκες	235	40,9	12,3	46,8	p<0,05
Σύνολο	597	44,9	16,7	38,4	
Εκπαιδευτικοί					
Άνδρες	460	47,2	15,2	37,6	
Γυναίκες	365	45,5	12,9	41,6	N.S.
Σύνολο	825	46,4	14,2	39,4	
Αθλούμενοι					
Άνδρες	360	38,3	24,7	37	
Γυναίκες	264	34,8	15,5	49,6	p<0,05
Σύνολο	624	36,9	20,8	42,3	

Πίνακας 5. Η ηλικία, η ηλικία έναρξης του καπνίσματος, η ετήσια κατανάλωση και οι καπνισματικές συνήθειες των ειδικών πληθυσμιακών ομάδων

	Ηλικία	Ηλικία έναρξης	Ετήσια κατανάλωση	Καπνιστές%	Πρώην καπνιστές %
Μαθητές	17,5±1,3	14,4±1,8	4.505	29,6	–
Φοιτητές	22,4±2,4	17,8±2	6.345	40,7	–
Ιατροί	36,9±8,2	20,5±3,7	6.113	44,9	16,7
Εκπαιδευτικοί	39,8±7,1	19,8±4,1	6.544	46,4	14,2
Αθλούμενοι	29,2±9,6	19±4	5.579	36,9	20,8

Από τις απαντήσεις των ειδικών ομάδων στα ερωτηματολόγια αντλούνται και άλλα ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Ο βαθμός γνώσης για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος είναι αρκετά μεγάλος (79,1%), όπως επίσης και η επιθυμία διακοπής του καπνίσματος (61,7%). Ένα σημαντικό ποσοστό καπνιστών (32,7%) προσπάθησε να διακόψει το κάπνισμα το τελευταίο δωδεκάμηνο. Μόνο το 4% από αυτούς ζήτησε ιατρική βοήθεια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο επιπολασμός του καπνίσματος στο γενικό πληθυσμό (34,4%) δε διαφέρει ιδιαίτερα από τις άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)^{5,6}, ο επιπολασμός του καπνίσματος ήταν 37% στη Δανία, 36,5% στην Ισπανία, 36% στη Νορβηγία, 34,5% στην Αυστρία, 33,5% στη Γαλλία, 32% στην Ιταλία. Ωστόσο, οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην Ελλάδα είναι πολύ εντονότερες σε σχέση με ό,τι συμβαίνει στις προαναφερθείσες χώρες. Βρέθηκε, ότι ο επιπολασμός στους άνδρες είναι 47,8% και στις γυναίκες 21,6%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στη Δανία ήταν στους άνδρες και γυναίκες 37%, στην Ισπανία 48% στους άνδρες και 25% στις γυναίκες, στη Νορβηγία 36,4% στους άνδρες και 35,5% στις γυναίκες, στην Αυστρία 42% στους άνδρες και 27% στις γυναίκες, στη Γαλλία 40% στους άνδρες και 27% στις γυναίκες, στην Ιταλία 38% στους άνδρες και 26% στις γυναίκες.

Η διαχρονική εξέλιξη της καπνισματικής συνήθειας στην Ελλάδα, όπως συνάγεται από συγκριτικά στοιχεία που υπάρχουν τουλάχιστον για την πόλη της Πτολεμαΐδας, είναι μείωση του επιπολασμού της στους άνδρες και αύξηση στις γυναίκες. Παρόμοια τάση παρατηρείται στις περισσότερες χώρες, όπως π.χ. στην Αυστραλία, όπου το 1989 διαπιστώθηκε ότι κάπνιζε το 30,2% των ανδρών και 27% των γυναικών και ότι διαχρονικά παρουσιάζεται μία πτωτική τάση από το 1974, με

σημαντικότερο ρυθμό στους άνδρες⁷ (45% άνδρες καπνιστές, 29% γυναίκες καπνίστριες το 1974).

Φαίνεται, ότι και η Ελλάδα ακολουθεί το τυπικό μοντέλο διάδοσης του καπνίσματος των τεσσάρων σταδίων⁸. Στο πρώτο η συχνότητα του καπνίσματος αυξάνει και στα δύο φύλα, με χρονική υστέρηση των γυναικών, στο δεύτερο ελαττώνεται η συχνότητα στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες συνεχίζει να αυξάνει, στο τρίτο στάδιο ελαττώνεται και στις γυναίκες και στο τέταρτο στάδιο εξομοιώνεται στα δύο φύλα. Η εξέλιξη αυτή αφορά σε διάστημα περίπου 80 ετών. Η Ελλάδα βρίσκεται στο δεύτερο στάδιο και προβλέπεται ότι θα προσεγγίσει το τέταρτο στάδιο, στο οποίο π.χ. βρίσκεται η Δανία, σε 20 με 30 χρόνια περίπου.

Ο επιπολασμός του καπνίσματος στους μαθητές λυκείου εμφανίζεται πολύ υψηλός και ιδιαίτερα στα κορίτσια, όπου ξεπερνά τον αντίστοιχο του γυναικείου γενικού πληθυσμού. Αντιθέτως στα αγόρια το ποσοστό είναι αρκετά χαμηλότερο του αντίστοιχου ανδρικού γενικού πληθυσμού. Παρόμοια ποσοστά καπνιστών βρέθηκαν και σε μελέτη 2.032 μαθητών λυκείου το 1989-90 στην Αθήνα, Πάτρα και Ιωάννινα (33,5% αγόρια και 26% κορίτσια)⁹. Από αυτό φαίνεται, ότι η καπνισματική συνήθεια των μαθητών λυκείου στην Ελλάδα δεν άλλαξε την τελευταία δεκαετία. Στη Βουδαπέστη, το 1995 κάπνιζε το 36% των μαθητών, ενώ το 1999 το 46%¹⁰. Αντιθέτως στις ΗΠΑ, όπου λαμβάνονται αυστηρά μέτρα κατά του καπνίσματος, το 1998-99 διαπιστώθηκε ότι κάπνιζε το 12,8% των μαθητών λυκείου¹¹, γεγονός που δείχνει ότι χωρίς εφαρμογή αντικαπνισματικών μέτρων στα σχολεία ο επιπολασμός δεν πρόκειται να μειωθεί.

Οι φοιτητές της Σχολής Επιστημών Υγείας του Α.Π.Θ. κάπνιζουν σε μεγάλο ποσοστό. Από τη σύγκριση με τη νεότερη ηλικιακή ομάδα του μελετηθέντος γενικού πληθυσμού 21-40 ετών προκύπτει, ότι οι άνδρες είναι καπνιστές σε αρκετά χαμηλότερο βαθμό, ενώ οι γυναίκες κάπνιζουν όσο και εκείνες του γενικού πληθυσμού, πράγμα που

δείχνει ότι οι φοιτήτριες δεν είναι τόσο ευαίσθητοποιημένες, όσο θα αναμενόταν. Το 1989 σε 14 ευρωπαϊκές χώρες κάπνιζε το 21% των φοιτητών της ιατρικής¹². Στους φοιτητές της παρούσας μελέτης η κατά κεφαλή κατανάλωση τσιγάρων ήταν ιδιαίτερα μεγάλη. Για σύγκριση η αντίστοιχη κατανάλωση σε φοιτητές ιατρικής στο Πακιστάν¹³ ήταν μόλις 3.103.

Οι ιατροί του Εθνικού Συστήματος Υγείας καπνίζουν σε ποσοστό 44,9%. Διαπιστώνεται για άλλη μια φορά η συνειδητοποίηση των ανδρών, που καπνίζουν λιγότερο από το γενικό πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας, σε σχέση με τις γυναίκες. Σύμφωνα με στοιχεία της περιόδου 1992-93 στην Ευρωπαϊκή Ένωση οι ιατροί κάπνιζαν σε ποσοστό 37%. Αναλυτικότερα την πρώτη θέση κατείχαν οι Ισπανοί με 44% και ακολουθούσαν οι Ιταλοί με 41%, οι Έλληνες με 39%, ενώ στην τελευταία θέση βρίσκονταν οι Άγγλοι με 12%^{14,15}. Πιο πρόσφατα στοιχεία από την Ιταλία δείχνουν ότι σε νοσοκομείο και σε δείγμα 959 ατόμων του προσωπικού γενικά, ηλικίας 31 ± 9 ετών, ο επιπολασμός του καπνίσματος ήταν 44%, ενώ στους ιατρούς της μέσης ηλικίας ήταν 39%¹⁶.

Το 46,4% των εκπαιδευτικών στην Ελλάδα καπνίζουν. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ υψηλό, ιδιαίτερα δε όσον αφορά στις γυναίκες. Από στοιχεία του 1992-93 φαίνεται, ότι στην Ευρωπαϊκή Ένωση κάπνιζε το 26% των εκπαιδευτικών, με πρώτους τους Ιταλούς (37%), δεύτερους τους Ισπανούς (35%), τρίτους τους Δανούς (34%) και τελευταίους τους Άγγλους (13%). Οι Έλληνες με ποσοστό 30% κατείχαν την τέταρτη θέση^{14,15}. Πρόσφατα στοιχεία από την Ινδία δείχνουν ότι το 51% των εκπαιδευτικών καπνίζουν (73,9% των ανδρών και 13,9% των γυναικών)¹⁷.

Οι αθλούμενοι τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες, καπνίζουν σε ποσοστό αρκετά χαμηλότερο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Είναι πιθανόν ότι η άθληση επηρεάζει θετικά τη στάση του ατόμου έναντι του καπνίσματος, στα πλαίσια της αντίληψης των αθλούμενων για υγιεινότερη ζωή. Η στάση αυτή παρατηρείται και σε μελέτη 1.462 φοιτητών από την Ιταλία, όπου η συσχέτιση άθλησης και καπνίσματος έδειξε ότι, ενώ η συχνότητα του καπνίσματος αυξάνει προοιούσης της ηλικίας, στους αθλούμενους παρατηρείται η αντίθετη τάση¹⁸. Η συμμετοχή δε σε αθλητικές δραστηριότητες συσχετίζεται αρνητικά με το κάπνισμα¹⁹. Φαίνεται λοιπόν, ότι η άθληση συνεισφέρει στην αποφυγή του καπνίσματος.

Η σύγκριση των ειδικών ομάδων του ενήλικου πληθυσμού που διερευνήθηκαν δείχνει ότι οι εκπαιδευτικοί έχουν το μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού του καπνίσματος, τη μεγαλύτερη κατά κεφαλή κατανάλωση καπνού και το μικρότερο ποσοστό διακοπής του καπνίσματος, με τους ιατρούς να ακολουθούν και τους αθλούμενους να ζουν με το λιγότερο ανθυγιεινό τρόπο. Φαίνεται, λοιπόν, ότι περισσότερο από τις θεωρητικές γνώσεις και τις εμπειρίες που έμμεσα μπορεί να αποκτήσει κανείς για τις βλαβερές συνέπειες του καπνού (γιατροί, εκπαιδευτικοί), μεγαλύτερη αξία για τη διαμόρφωση αντικαπνισματικής νοοτροπίας έχει η πρακτική εφαρμογή υγιεινών συνθηκών προσωπικής ζωής, ευκαιρία που έχουν οι αθλούμενοι.

Η ετήσια κατά κεφαλή κατανάλωση καπνού είναι σχεδόν παρόμοια μεταξύ φοιτητών, ιατρών και εκπαιδευτικών, ενώ είναι χαμηλότερη στους αθλούμενους, δηλαδή οι τελευταίοι όχι μόνο καπνίζουν σε μικρότερο ποσοστό, αλλά καπνίζουν και λιγότερα τσιγάρα. Επιπλέον φαίνεται ότι η άθληση βοηθάει και στη διακοπή του καπνίσματος, αφού μεταξύ των αθλούμενων παρατηρείται το μεγαλύτερο ποσοστό πρώην καπνιστών, μολονότι έχουν νεαρότερη ηλικία από τις άλλες ομάδες.

Οι καπνιστές γνωρίζουν σε σημαντικό βαθμό τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος (79,1%), υπάρχει όμως σίγουρα περιθώριο για βελτίωση της διάδοσης της γνώσης αυτής. Είναι χαρακτηριστικό ότι στη Σαουδική Αραβία σε 819 ερωτηθέντες μαθητές λυκείου από 15 ετών και άνω το 95% γνωρίζει τις συνέπειες του καπνού²⁰, ενώ στο Πακιστάν το 98% των πρωτοετών φοιτητών ιατρικής γνωρίζει ότι και το παθητικό κάπνισμα βλάπτει¹³.

Σημαντικό ποσοστό επιθυμεί να διακόψει το κάπνισμα (61,7%) και ένας μεγάλος αριθμός προσπάθησε (32,7%) χωρίς επιτυχία. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην έλλειψη ιατρικής βοήθειας, την οποία ζήτησε μόνο το 4%. Τα διεθνή δεδομένα αποδεικνύουν, ότι το ποσοστό επιτυχίας των προσπαθειών της διακοπής του καπνίσματος υπερδιπλασιάζεται με τη χρήση ειδικών φαρμάκων υπό ιατρική καθοδήγηση^{21,22}. Η θεραπεία αυτή θα είναι περισσότερο αποτελεσματική στα πλαίσια μιας συντονισμένης αντικαπνισματικής προσπάθειας, όπως τελευταία ξεκίνησε από το Υπουργείο Υγείας Πρόνοιας με την ίδρυση ειδικών ιατρείων διακοπής καπνίσματος σε 15 μεγάλα νοσοκομεία της χώρας²³. Στις ΗΠΑ η αντικαπνισματική εκστρατεία έχει αποδώσει εξαιρετικά αποτελέσματα. Το 1965 το 52% των ανδρών ήταν καπνιστές, το 1998

το 24% και ο στόχος είναι να μειωθεί στο 12% το 2010²⁴. Επομένως, μπορούμε να ελπίζουμε ότι οι πρόσφατες πρωτοβουλίες της πολιτείας θα έχουν ανάλογα αποτελέσματα και στη χώρα μας.

Ευχαριστίες

Η εργασία υποστηρίχθηκε οικονομικά από την Περιφέρεια Δυτικής Μακεδονίας. Μεγάλη υπήρξε η συμβολή των φοιτητών Ιατρικής του Α.Π.Θ.

ABSTRACT

Sichletidis L, Chloros D, Tsiotsios I, Stergiou V, Kai-afa O, Kaouri S, Karamanlidis A, Kalkanis D, Posporelis S. The prevalence of smoking in Northern Greece. *Hell Iatr* 2003, 69: 296-302.

Data directly associated to the smoking habits of the Greek population are fragmentary or inconsistent. Aim of the study was to find out the prevalence of smoking in the general population and in certain special population groups in Northern Greece. A prevalence study has been conducted during the period 1999-2001. A number of 21,854 persons have been interviewed from the general population (aged 21-80), 9,276 high-school students, 1,072 health science students, 597 physicians of the National Health System, 825 teachers and 624 exercising persons in a private-owned gym. A special questionnaire of ICRF study group was used, as modified by Fowler. It was found that a percentage of 34.4% of the general population were smokers (47.8% of male and 21.6% of female subjects), and respectively 29.6% of high-school students, 40.7% of university students, 44.9% of physicians, 46.4% of teachers and 36.9% of exercising persons. A percentage of 79.1% of the interviewed subjects is aware of the impact of smoking on their health, 61.7% expresses its intention to quit smoking and a percentage of 32.7% has tried to quit, but only a percentage of 4% asked for medical assistance for this purpose. The prevalence of smoking in Northern Greece is high. High school and university students present extremely high smoking rates, whereas the same situation is observed in standard population groups (physicians-teachers). Thus an intensification of the preventive antismoking measures is required.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cancer in the European Union in 1990 EUCAN 90 Version 1.1, Copyright IARC 1996, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1997.

2. *World Health Organization: Tobacco or Health: First Global Status Report.* Geneva, WHO, Tobacco or Health Programme, 1997.
3. *Fowler G. Smoking Cessation. The role of general practitioners, nurses and pharmacists.* In: Bolliger CT, Fagerström KO (eds): *The tobacco epidemic.* Prog Respir Res. Basel, Karger 1997, 28: 165-77.
4. *Σιχλετίδης Λ, Δασκαλοπούλου Ε, Τσιότσιος Ι, και συν. Η επίδραση της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών.* Ελλην Ιατρ 1994, 60: 210-8.
5. *WHO. Tobacco or Health: A Global Status Report.* Geneva: WHO, 1998.
6. *World Health Organization: Tobacco or Health: First Global Status Report.* Geneva, WHO, Tobacco or Health Programme, 1997.
7. *Hill DJ, White VM, Gray NJ. Australian patterns of tobacco smoking in 1989.* Med J Aust 1991, 154: 797-801.
8. *Ramström LM. Prevalence and other dimensions of smoking in the world.* In: Bolliger CT, Fagerström KO (eds): *The tobacco epidemic.* Prog Respir Res. Basel, Karger 1997, 28: 64-77.
9. *Μαροσέλος Μ, Φραγκίδης Χ, Μιχαλόπουλος Β. Διαχρονική μελέτη του καπνίσματος.* Ιατρική 1993, 63: 140-6.
10. *Prevalence of cigarette smoking among secondary school students- Budapest, Hungary, 1995 and 1999.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000, 49: 438-41.
11. *Youth tobacco surveillance – United States, 1998-1999* Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ 2000, 49: 1-94.
12. *Tessier JF, Freour P, Crofton J, Kombou L. Smoking habits and attitudes of medical students towards smoking and anti/smoking campaigns in fourteen European countries.* Eur J Epidemiol 1989, 5: 311-21.
13. *Hussain SF, Moid I, Khan JA. Attitudes of Asian medical students towards smoking.* Thorax 1995, 50: 996-7.
14. *Bosanquet N. Europe and Tobacco.* BMJ 1992, 304: 370-2.
15. *Piha T, Besselink E, Lopez AD. Tobacco and health.* World Health Stat Q 1993, 46: 188-94.
16. *Nardini S, Bertolotti R, Rastelli V, Ravelli L, Donner CF. Personal smoking habit and attitude towards smoking among the health staff of a general hospital.* Monaldi Arch Chest Dis 1998, 53: 74-8.
17. *Pandey GK, Raut DK, Hazra S, Vajpayee A, Pandey A, Chatterjee P. Patterns of tobacco use amongst school teachers.* Indian J Public Health 2001, 45: 82-7.
18. *Donato F, Assanelli D, Chiesa R, Poeta ML, Tomasoni V, Turla C. Cigarette smoking and sports participation in adolescents: a cross-sectional survey among high school students in Italy.* Subst Use Misuse 1997, 32: 1555-72.
19. *Holmen TL, Barrett-Connor E, Clausen J, Holmen J, Bjerner L. Physical exercise, sports, and lung function in smoking versus nonsmoking adolescents.* Eur Respir J 2002, 19: 8-15.
20. *Al-Yousaf MA, Karim A. Prevalence of smoking among high school students.* Saudi Med J 2001, 22: 872-4.

21. *Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al.* A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997, 227: 1195-202.
22. *Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al.* A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999, 340:685-91.
23. *Παγκόσμια Ημέρα κατά τον Καπνισμό*, 31 Μαΐου 2002, <http://www.ypyp.gr/> Η επίσκεψη έγινε στις 31-5-2002.
24. Cigarette smoking among adults – United States, 1999 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001, 50: 869-73.

Αλληλογραφία:

Λ. Σιχλετίδης
Κ. Ντήλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sichletidis
3, Ch. Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Παράρτημα Ι. ICRF Study Group: Ερωτηματολόγιο για το κάπνισμα

-
1. Είστε ή ήσασταν καπνιστής; ΝΑΙ _____
ΟΧΙ _____
-
2. Σε ποια ηλικία αρχίσατε να καπνίζετε τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα; ηλικία σε έτη
-
3. Πόσα χρόνια συνολικά καπνίζετε ή καπνίζατε τακτικά; έτη καπνίσματος
-
4. Καπνίζετε ΤΩΡΑ τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα; ΝΑΙ _____
ΟΧΙ _____
-
5. Κατά μέσο όρο πόσα τσιγάρα καπνίζετε την ημέρα; τσιγάρα την ημέρα
-
6. Τους τελευταίους 12 μήνες προσπαθήσατε να κόψετε το τσιγάρο; ΝΑΙ _____
ΟΧΙ _____
-
7. Τους τελευταίους 12 μήνες συμβουλευτήκατε γιατρό για να κόψετε το κάπνισμα; ΝΑΙ _____
ΟΧΙ _____
-
8. Νομίζετε ότι ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζετε είναι βλαβερός για την υγεία σας; ΝΑΙ _____
ΟΧΙ _____
ΔΕΝ ΞΕΡΩ _____
-
9. Θέλετε να κόψετε το κάπνισμα; ΝΑΙ _____
ΟΧΙ _____
ΔΕΝ ΤΟ ΕΧΩ ΣΚΕΦΤΕΙ _____
-
10. Φύλο Άρρεν Θήλυ
-

Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα τη δεκαετία του '90

Φ. Καμάρια¹, Ν. Καραντάνη¹, Π. Τσεκούρα¹, Α. Κανσουζίδου²,
Λ. Σιδηρόπουλος¹

¹ Παθολογική κλινική,

² Μικροβιολογικό εργαστήριο Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών), Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η παρουσίαση περιπτώσεων πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ΠΜ), μιας βαριάς λοίμωξης, με την ανάλυση του υλικού της κλινικής τη δεκαετία του '90. Το υλικό αποτέλεσαν 101 ασθενείς (65 άνδρες και 36 γυναίκες), 38 με βέβαιη και 63 με πιθανή ΠΜ, που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική Κλινική του ΝΕΠΘ τα έτη 1991-2000. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την ανεύρεση του πνευμονιοκόκκου στο άμεσο παρασκευάσμα ή την απομόνωσή του από την καλλιέργεια του ΕΝΥ ή του αίματος. Οι ασθενείς με πιθανή ΠΜ είχαν μικροβιακή μηνιγγίτιδα και κάποιον προδιαθεσικό παράγοντα. Στο σύνολο των περιπτώσεων παρατηρήθηκε ομοιόμορφη κατανομή κατά τη διάρκεια της δεκαετίας, ενώ η θνησιμότητα ήταν 12% με τα 10/12 άτομα να καταλήγουν τις πρώτες δύο ημέρες. Μεταξύ των ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση και αυτών με πιθανή

δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, εκτός από τη θνησιμότητα που ήταν μεγαλύτερη στην πρώτη ομάδα ($p < 0,05$). Οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (>50 ετών) είχαν σε μεγαλύτερη συχνότητα ωτίτιδα και μεγαλύτερη θνητότητα (11/12 θανάτους, $p < 0,05$), ενώ οι νεότεροι ασθενείς είχαν συχνότερα κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Οι ασθενείς χωρίς προδιαθεσικό παράγοντα είχαν μεγαλύτερη θνητότητα ($p < 0,001$). Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα είχαν μηδενική θνητότητα. Συμπεραίνεται ότι η ΠΜ τη δεκαετία του '90 αποτελούσε μια βαριά νόσο, ιδίως στα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα και στους χωρίς προδιαθεσικό παράγοντα ασθενείς, δεν παρουσίαζε όμως τόσο μεγάλη θνητότητα, όσο έχει διαπιστωθεί σε άλλες μελέτες.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 303-307.

Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα αποτελεί μια σοβαρή νόσο με μεγάλη θνητότητα, που προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας, παιδιά, ενήλικους με προδιαθεσικούς παράγοντες, καθώς και ηλικιωμένα άτομα. Αποτελεί, μαζί με τη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, την πιο συχνή μορφή μικροβιακής μηνιγγίτιδας, μετά την εισαγωγή του εμβολίου για τον αιμόφιλο. Σε ορισμένες χώρες, όπως στις ΗΠΑ, αποτελεί τη συχνότερη μορφή μικροβιακής μηνιγγίτιδας στους ενήλικους¹. Είναι η μορφή μικροβιακής μηνιγγίτιδας με τη μεγαλύτερη θνητότητα (20-30%) στους ενήλικους σε μελέτες από διάφορες αναπτυγμένες χώρες^{1,2} και τις βαρύτερες επιπλοκές, κυρίως βαρηκοΐα, στα παιδιά³. Οι θάνατοι

είναι συχνότεροι στις μεγαλύτερες ηλικίες⁴ και εμφανίζονται τα πρώτα εικοσιτετράωρα της νόσου², γι' αυτό έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας.

Η εμφάνιση της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας σχετίζεται συνήθως με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως είναι η ωτίτιδα, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση με γνωστή ή όχι εκροή ΕΝΥ, η σπληνεκτομή, η πνευμονία κ.ά⁵. Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα αποτελεί σημαντική επιπλοκή με συχνές υποτροπές στα άτομα με επικοινωνία του υπαραχνοειδούς χώρου με τη βάση του κρανίου και εκροή ΕΝΥ, η οποία προέρχεται από τραυματισμό ή είναι ιατρογενής μετά από επέμβαση στην

περιοχή⁶.

Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα που αναδείχτηκε κατά τα τελευταία έτη είναι η ανάπτυξη ανθεκτικότητας του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά, όχι μόνο στην πενικιλίνη, αλλά και στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς⁷.

Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η παρουσίαση των περιπτώσεων πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών) Θεσσαλονίκης κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '90. Στο Νοσοκομείο Λοιμωδών νοσηλεύονται περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από όλη τη Βόρεια Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 101 ασθενείς, 65 άνδρες και 36 γυναίκες, μέσης ηλικίας ($X \pm SD$) $50,44 \pm 18,13$ ετών, 38 με βέβαιη και 63 με πιθανή πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα, που νοσηλεύτηκαν στην κλινική τα έτη 1991-2000.

Η διάγνωση της νόσου στηρίχτηκε στην κλινική εικόνα, στην εξέταση του ENY (αριθμός και τύπος κυττάρων, λεύκωμα, γλυκόζη και γαλακτικό οξύ), στο άμεσο παρασκεύασμα του ENY για την αναζήτηση μικροβίων, στην καλλιέργεια ENY και αίματος, καθώς και στον αριθμό και τον τύπο των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος. Για την καλλιέργεια του ENY χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στο Μικροβιολογικό εργαστήριο του Νοσοκομείου μας⁸ και για την καλλιέργεια του αίματος το αυτόματο σύστημα BACTEC 9050 (Becton Dickinson). Για την ταυτοποίηση των στελεχών, που απομονώθηκαν από καλλιέργειες ENY ή αίματος των ασθενών, χρησιμοποιήθηκαν οι κλασικές μέθοδοι⁸, καθώς και το αυτόματο σύστημα Vitek (BioMerieux) και έγινε έλεγχος της ευαισθησίας τους στα διάφορα αντιβιοτικά με τη μέθοδο των δίσκων (Kirby-Bauer).

Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε σε 8 ασθενείς με την ανεύρεση του *S. Pneumoniae* (Gram+ διπλόκοκκος) στο άμεσο παρασκεύασμα, σε 28 με την απομόνωση του μικροβίου από την καλλιέργεια του ENY και σε δύο ασθενείς με την απομόνωση του μικροβίου από την καλλιέργεια του αίματος. Οι ασθενείς, στους οποίους θεωρήθηκε πιθανή η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα, είχαν μικροβιακή μηνιγγίτιδα με αρνητικές καλλιέργειες ENY και αίματος, αλλά παρουσίαζαν κάποιο παράγοντα που προδιαθέτει συνήθως σε μηνιγγίτιδα από πνευμονιοκόκκο, όπως είναι η εκροή ENY μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ), η ωτίτιδα ή η σπληνεκτομή.

Για τη μελέτη των ασθενών αξιολογήθηκαν επιδημιολογικές παράμετροι, όπως είναι το φύλο, η ηλικία, το έτος νοσηλείας, ο αριθμός των προσβολών, οι μέρες νοσηλείας και η έκβαση, διάφορες κλινικές παράμετροι, όπως είναι η ύπαρξη προδιαθεσικού παράγοντα, η αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής και διάφορες εργαστηριακές παράμετροι, όπως είναι τα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος, τα κύτταρα, το λεύκωμα, η γλυκόζη και το γαλακτικό του ENY.

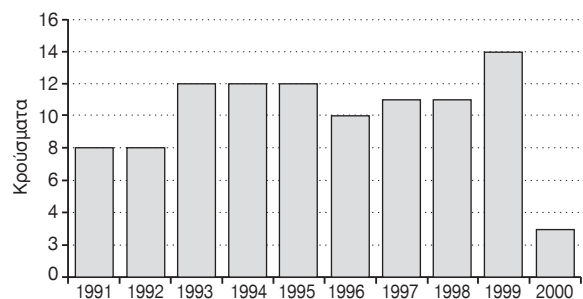
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη και την αξιολόγηση των επιδημιολογικών παραμέτρων στο σύνολο των περιπτώσεων, παρατηρήθηκε ομοιόμορφη κατανομή σε όλη τη διάρκεια της δεκαετίας (Εικ. 1), ενώ η διάρκεια της νοσηλείας ήταν περίπου 12 ημέρες. Η θνητότητα, γενικά, έφτασε σε αναλογία 12% και οι 10 από τους 12 ασθενείς κατέληξαν τις πρώτες δύο μέρες της νοσηλείας. Υπήρχαν 21 ασθενείς με επικοινωνία του υπαραχνοειδούς χώρου με τη βάση του κρανίου και εκροή ENY, που παρουσίασαν δύο έως επτά προσβολές μηνιγγίτιδας ο κάθε ένας κατά τη διάρκεια της δεκαετίας. Επίσης παρατηρήθηκαν και δύο περιπτώσεις ασθενών, στους οποίους εμφανίστηκε ημιπληγία ως επιπλοκή.

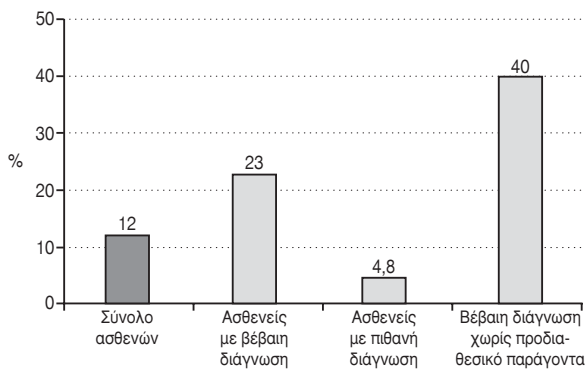
Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν πυρετό, κεφαλαλγία και εμέτους πριν από την εισαγωγή τους στην κλινική. Οι 33/38 από τους ασθενείς με βέβαιη διάγνωση παρουσίαζαν κατά την εισαγωγή τους αυχενική δυσκαμψία και οι 30/38 είχαν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Από τους ασθενείς με πιθανή διάγνωση αυχενικής δυσκαμψίας είχαν οι 49/63 και διαταραχές του επιπέδου συνείδησης οι 38/63.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα, οι ασθενείς με βέβαιη διάγνωση είχαν κατά την εισαγωγή τους λευκά αιμοσφαίρια αίματος ($X \pm SD$) $16866 \pm 6437/\mu\text{l}$, λευκά αιμοσφαίρια ENY $2019 \pm 1182/\mu\text{l}$, λεύκωμα ENY $416 \pm 378 \text{ mg/dl}$, γλυκόζη ENY $36 \pm 17 \text{ mg/dl}$, γαλακτικό ENY $89 \pm 32 \text{ mg/dl}$. Οι ασθενείς με πιθανή διάγνωση είχαν αντίστοιχα λευκά αιμοσφαίρια αίματος $16291 \pm 5247/\mu\text{l}$, λευκά αιμοσφαίρια ENY $2731 \pm 3465/\mu\text{l}$, λεύκωμα ENY $357 \pm 286 \text{ mg/dl}$, γλυκόζη ENY 38 mg/dl 32 mg/dl , γαλακτικό ENY $80 \pm 41 \text{ mg/dl}$.

Στους 88 από τους 100 ασθενείς δεν έγινε αλλαγή της αρχικής αντιβιοτικής αγωγής, η οποία τα πρώτα χρόνια (1991-1996) ήταν αμπικιλίνη 18 g/24ωρο και χλωραμφενικόλη 3 g/24ωρο, ενώ τα τε-



Εικ. 1. Κατανομή των κρουσμάτων στη δεκαετία 1991-2000.



Εικ. 2. Συγκρίσεις στα ποσοστά θνητότητας.

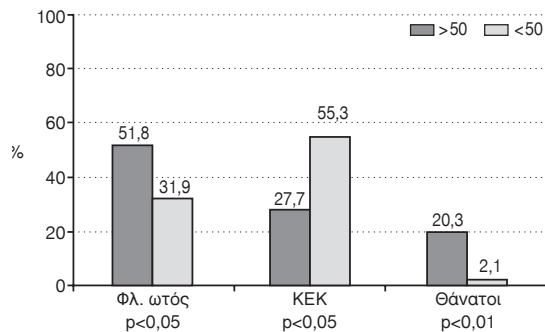
λευταία (1997-2000) κεφτριαξόνη 6 g/24ωρο. Στους 4/38 ασθενείς με βέβαιη διάγνωση χρειάστηκε να γίνει αλλαγή της αντιβιοτικής αγωγής από αμπικιλλίνη και χλωραμφενικόλη σε κεφτριαξόνη. Από τους ασθενείς με πιθανή διάγνωση αλλαγή της αγωγής έγινε σε 8/62, στους 5/62 από αμπικιλλίνη και χλωραμφενικόλη σε κεφτριαξόνη και σε 3/62 προστέθηκαν στην αγωγή με κεφτριαξόνη και βανκομυκίνη 2 g/24ωρο, λόγω μη βελτίωσης της κλινικής και εργαστηριακής εικόνας των ασθενών. Σε όλους τους ασθενείς μαζί με την αντιβίωση χορηγήθηκε και δεξαμεθαζόνη 24 mg/24ωρο τις πρώτες μέρες.

Οι μέρες νοσηλείας των ασθενών με βέβαιη διάγνωση ήταν ($X \pm SD$) 12 ± 9 , ενώ αυτών με πιθανή ήταν 13 ± 5 . Ο αριθμός προσβολών της πρώτης ομάδας ήταν $1,3 \pm 0,87$ και της δεύτερης $1,6 \pm 1$.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα μεταξύ των ασθενών με βέβαιη διάγνωση της νόσου και αυτών με πιθανή διάγνωση, εκτός από τη θνητότητα που ήταν μεγαλύτερη στην πρώτη ομάδα (9/38, αναλογία 23%, έναντι 3/63 αναλογία 4,8%, $p < 0,05$). Επίσης μεγαλύτερη θνητότητα παρατηρήθηκε στους ασθενείς χωρίς προδιαθετικό παράγοντα σε σχέση με τους ασθενείς, που είχαν κάποιον (6/15 έναντι 6/86, $p < 0,001$) (Εικ. 2).

Όσον αφορά στην ηλικία, οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (>50 ετών) σε σχέση με τους μικρότερης ηλικίας παρουσίασαν συχνότερα φλεγμονή της περιοχής του ωτός (28/54 έναντι 15/47, $p < 0,05$) και μεγαλύτερη θνητότητα (11/54 έναντι 1/47, $p < 0,05$). Αντίθετα, οι μικρότερης ηλικίας ασθενείς είχαν σε μεγαλύτερη συχνότητα κρανιοεγκεφαλική κάκωση ως προδιαθετικό παράγοντα σε σχέση με τους μεγαλύτερης ηλικίας (26/47 έναντι 15/54, $p < 0,01$) (Εικ. 3).

Οι δύο ασθενείς, στους οποίους μετά την αποστέρωση του ΕΝΥ παρέμεινε πυραμидική συν-



Εικ. 3. Προδιαθετικοί παράγοντες και θνητότητα σε σχέση με την ηλικία.

δρομή παρά την πλήρη αποκατάσταση του επιπέδου συνείδησης, είχαν από τον απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου (CT, MRI) έμφρακτα συμβατά με την κλινική εικόνα της νευρολογικής συμπτωματολογίας. Από τους ασθενείς αυτούς ο ένας ανήκε στην ομάδα με τη βέβαιη διάγνωση και ο άλλος με την πιθανή.

Τέλος, η θνητότητα ήταν μηδενική στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα.

Όλα τα στελέχη, που απομονώθηκαν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του νοσοκομείου μας, βρέθηκε ότι ήταν *Streptococcus pneumoniae* και ήταν όλα ευαίσθητα στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα, παρ' όλες τις προόδους στην πρόληψη με το αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και στη θεραπεία με νεότερα αντιβιοτικά, εξακολουθεί να θεωρείται παγκόσμια μια πολύ σοβαρή λοιμώδης νόσος, γιατί έχει πολύ γρήγορη και βαριά εισβολή, μεγάλη θνητότητα και σοβαρές επιπλοκές.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει, ότι σε σχέση με τις άλλες μικροβιακές μηνιγγίτιδες παρουσιάζει τη μεγαλύτερη θνητότητα, η οποία σε πολλές αναπτυγμένες χώρες ξεπερνά το 30%, ενώ στις αναπτυσσόμενες είναι ακόμη μεγαλύτερη. Η θνητότητα στο σύνολο των ασθενών της μελέτης αυτής είναι εντυπωσιακά χαμηλή, μόλις 12%. Αν εκτιμηθεί όμως η θνητότητα μόνο στις επιβεβαιωμένες περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας, η αναλογία φθάνει το 23% και είναι παρόμοια με ανάλογες μελέτες από άλλες χώρες^{1,2}. Επίσης, ακόμη μεγαλύτερη ήταν η θνητότητα στους 15 ασθενείς από αυτούς με βέβαιη διάγνωση, που δεν είχαν κανένα προδιαθετικό παράγοντα (6/15, αναλογία

40%), αυξάνοντας έτσι τη συνολική θνητότητα των περιπτώσεων με βέβαιη διάγνωση. Αντίθετα, οι ασθενείς με πιθανή πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα είχαν πολύ χαμηλή θνητότητα, μόλις 4,7%, γεγονός που ίσως οφείλεται στο ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν όλοι κάποιο προδιαθεσικό παράγοντα και λόγω αυξημένης ευαισθησίας οδηγήθηκαν πιο γρήγορα στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, σε σύγκριση με τους ασθενείς της προηγούμενης ομάδας.

Επιπλέον, στους 21 ασθενείς με επικοινωνία του υπαραχνοειδούς χώρου με τη βάση του κρανίου και υποτροπιάζουσα μικροβιακή μηνιγγίτιδα, η θνητότητα ήταν μηδενική, επειδή πιθανώς εφαρμόστηκε άμεσα η θεραπεία τους λόγω της μεγάλης ευαισθητοποίησής τους. Διαπιστώνεται λοιπόν πόσο κρίσιμος είναι, ως προς την έκβαση, ο χρόνος που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων ως την έναρξη της θεραπείας, που συντομεύει σωτήρια σε άτομα με προδιαθεσικό παράγοντα⁹.

Ένα άλλο σημείο της μελέτης, που αφορά στη θνητότητα, είναι η ηλικία των ασθενών. Στους ασθενείς με ηλικία άνω των 50 ετών παρατηρήθηκαν οι 11 από τους 12 θανάτους λόγω των συχνότερων υποκειμένων νοσημάτων που συνυπήρχαν, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, διαβήτης, αιματολογικές κακοήθειες νόσοι κλπ.¹⁰.

Σημαντική παρατήρηση της μελέτης αυτής, που συμφωνεί με τα δεδομένα άλλων μελετών, είναι ότι ο θάνατος επέρχεται συνήθως τα δύο με τρία πρώτα 24ωρα από την έναρξη της νοσηλείας του ασθενούς λόγω του εγκεφαλικού οιδήματος^{2,4}.

Όσον αφορά στις επιπλοκές, δύο μόνο ασθενείς εξήλθαν από το νοσοκομείο με ημιπληγία. Η συχνότερη επιπλοκή της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας, η βαρικοΐα, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί.

Η μικρή αναλογία απομόνωσης του πνευμονιοκοκκού και της επιβεβαίωσης έτσι της νόσου, μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι το νοσοκομείο μας δέχεται περιστατικά μηνιγγίτιδας από όλη τη Β. Ελλάδα και λόγω της βαρύτητας της νόσου, συχνά οι ασθενείς έχουν αρχίσει αντιβιοτική αγωγή από το πρώτο νοσοκομείο. Η χορήγηση έστω και μιας δόσης αντιβιοτικού παρεντερικά πριν την καλλιέργεια του ENY αναστέλλει την απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα της μηνιγγίτιδας.

Ένα μεγάλο πρόβλημα, που απασχολεί τη διεθνή ιατρική κοινότητα, είναι η αυξημένη ανθεκτικότητα του πνευμονιοκοκκού στα αντιβιοτικά, που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια αρχικά στην πενικιλίνη και αργότερα και στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς. Το πρόβλημα είναι ιδιαίτερα έντονο

στις ΗΠΑ¹¹, αλλά και από πολλές χώρες της Ευρώπης, όπως είναι η Ισπανία¹² και η Μ. Βρετανία¹⁰ έρχονται ανησυχητικά μηνύματα. Για το λόγο αυτό τα εμπειρικά σχήματα θεραπευτικής αγωγής για πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα στις συγκεκριμένες χώρες, εκτός από τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς περιλαμβάνουν και βανκομυκίνη. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, καθώς και από άλλες μελέτες από τον ελληνικό χώρο φαίνεται, ότι στην Ελλάδα δεν υπάρχει ακόμη πρόβλημα ανθεκτικότητας του πνευμονιοκοκκού, όσον αφορά τουλάχιστον στις διεισδυτικές λοιμώξεις βακτηριαία και μηνιγγίτιδα^{13,14}. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι όλα τα στελέχη πνευμονιοκοκκού που απομονώθηκαν, ήταν ευαίσθητα στα αντιβιοτικά, ενώ ακόμη στο 88% των ασθενών δε χρειάστηκε να γίνει αλλαγή της αρχικής θεραπευτικής αγωγής. Υπάρχουν όμως και λίγες μελέτες που αναφέρουν αύξηση της ανθεκτικότητας του πνευμονιοκοκκού στην Ελλάδα, κυρίως όμως για τα στελέχη που απομονώνονται από το ρινοφάρυγγα¹⁵. Όσον αφορά στη θεραπεία της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας, ένα ακόμη θέμα που προβληματίζει διεθνώς είναι η χρήση ή όχι κορτικοστεροειδών¹⁶. Στην Παθολογική Κλινική του ΝΕΠΘ χορηγείται πάντα δεξαμεθαζόνη μαζί με την αντιβίωση τις πρώτες μέρες της νοσηλείας.

Ένα άλλο μεγάλο πρόβλημα είναι η πρόληψη των υποτροπών της μηνιγγίτιδας στα άτομα με εκροή ENY¹⁷. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η περίπτωση ασθενούς με 39 επεισόδια υποτροπιάζουσας μικροβιακής μηνιγγίτιδας λόγω εκροής ENY σε χρονικό διάστημα 20 χρόνων¹⁸. Μεγάλη απογοήτευση ήταν η αποτυχία του αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολίου στην πρόληψη των υποτροπών της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Στη μελέτη αυτή οι 17 από τους 21 ασθενείς με υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα είχαν κάνει αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο μετά την πρώτη προσβολή. Παρά τον εμβολιασμό όμως εξακολούθησαν να εμφανίζουν υποτροπές μηνιγγίτιδας. Στη βιβλιογραφία υπάρχει η ενδιαφέρουσα εξήγηση ότι, αν το μικρόβιο περάσει άμεσα από το ρινοφάρυγγα στις μίμηγγες μέσω του χάσματος, τότε παρακάμπτει τα αντισώματα από το εμβόλιο που κυκλοφορούν ενδαγγειακά⁴.

Συμπερασματικά, η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα κατά τη δεκαετία του '90 αποτελούσε μια βαριά νόσο, με μεγάλη θνητότητα, ιδίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας, καθώς και σε απουσία προδιαθεσικού παράγοντα. Η θνητότητα όμως στη μελέτη αυτή δεν ήταν τόσο μεγάλη, όσο σε άλλες μελέτες.

ABSTRACT

Kamaria F, Karantani N, Tsekoura P, Kansouzidou A, Sidiropoulos L. Pneumococcal meningitis in the decade of '90. (A 10-year epidemiological study of Pneumococcal meningitis). *Hell Iatr* 2003, 69: 303-307.

The aim of this retrospective study is to review the pneumococcal meningitis, studying the archives of our clinic, in the decade 1991-2000. 101 patients were included, 65 male and 36 female, 38 with confirmed and 63 with probable pneumococcal meningitis. The diagnosis was established by finding Gram-positive diplococci in CSF samples or/and by isolation of *S. pneumoniae* from blood or CSF culture. The patients with probable diagnosis had bacterial meningitis and a predisposing factor. An unvarying distribution of cases was observed during the study period. Overall mortality was 12% and 10/12 persons succumbed the first two days. There was no difference in clinical characteristics or laboratory findings between the confirmed and the probable cases, except for the mortality that was greater in the first group, ($p < 0.05$). The older (> 50 years) patients had aural pathology and mortality in greater proportion (11/12 deaths, $p < 0.05$), whereas the younger ones had head trauma in greater proportion. The patients without predisposing factor had higher mortality ($p < 0.001$). There were no cases of death among patients with recurrent meningitis. In conclusion the pneumococcal meningitis during the 10-year study period (1991-2000) was a serious illness, especially for elder patients and patients without predisposing factors, but with less mortality rate than in other studies.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Eng J Med* 1997, 337: 970-6.
2. Stanek RJ, Mufson MA. A 20-Year Epidemiological study of pneumococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 1999, 28: 1265-72.
3. Pikis A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Andrianopoulos P, Venzon D, Manios S. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996, 35: 72-8.
4. Kirkpatrick B, Reeves DS, MacGowan AP. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994, 29: 171-82.
5. Tunkel A, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone 2000: 959-97.
6. Pappas D, Hammerschlang P, Hammerschlang M. Cerebrospinal fluid rhinorrhea and recurrent meningitis. *Clin Infect Dis* 1993, 17: 364-8.
7. Obaro SK, Montreil MA, Henderson DC. The pneumococcal problem. *BMJ* 1996, 312: 1521-5.
8. CDC. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. August 1998: 1-95.
9. Spanjaard L, van der Ende A, Rumke H, Dankert J, van Alphen L. Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands. *Acta Paediatr Suppl* 2000, 89: 22-6.
10. Sleeman K, Knox K, George R, et al. Invasive Pneumococcal disease in England and Wales: Vaccination implications. *J Infect Dis* 2001, 183: 239-46.
11. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence in the United States of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2000, 343: 1961-3.
12. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992, 327: 864-72.
13. Συριοπούλου Β, Δάικος Γ, Σούλης Κ, και συν. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά συστηματικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σε παιδιά. Αναρτημένη ανακοίνωση, ΕΑ103, 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2001, Ηράκλειο Κρήτης.
14. Kouppari G, Zaphiropoulou A, Tsolia M, et al. Serotyping and antibiotic resistant of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric infections in Central Greece. *Clin Microbiol Infect* 1998, 4: 695-700.
15. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Beratis NG, et al. Resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* from carriers attending day-care centers in Southwestern Greece. *Clin Infect Dis* 1997, 25: 188-94.
16. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. *JAMA* 1997, 278: 925-31.
17. Bingen E, Doit C, Bouillie C, et al. Multiple recurrences and relapse of *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Lancet* 1995, 346: 311.
18. Hristea A, Chiotan M, Tudose M, Mihalcu F. The combined value of chemoprophylaxis and pneumococcal vaccine in the prevention of recurrent pneumococcal meningitis. *J infect* 1997, 34: 265-7.

Αλληλογραφία:

Φ. Καμάρια
Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων
Γρ. Λαμπράκη 13,
546 38 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

F. Kamaria
Medical Clinic
Infectious Diseases Hospital
13, G. Lambraki Str.
546 38 Thessaloniki
Greece

Σύγκριση ταυτόχρονης καλλιέργειας μικροοργανισμών βρογχικού εκκρίματος και βρογχοκυψελιδικού εκπύματος σε διασωληνωμένους ασθενείς

Α. Παπαγεωργίου, Β. Παπαδόπουλος, Δ. Παραμυθιώτης, Ν. Χαρλαύτης

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η καταγραφή των μικροβιολογικών ευρημάτων σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που πάσχουν από πνευμονία (Πνευμονία Μηχανικά Αεριζόμενων Ασθενών-ΠΜΑΑ) συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών της απλής αναρρόφησης βρογχικού εκκρίματος (ΒΕ) και της βρογχοσκοπησης με βρογχοκυψελιδική έκπλυση (ΒΚΕ). Κατά το χρονικό διάστημα 1997-2001 στην ΜΕΘ της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του ΑΠΘ μελετήθηκαν 46 ασθενείς που υποβάλλονταν σε μηχανικό αερισμό και παρουσίαζαν αναπνευστική λοίμωξη για περισσότερο από δύο ημέρες. Η ΠΜΑΑ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια της κλίμακας CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score). Η καλλιέργεια του ΒΕ και του παραλλήλως

ληφθέντος ΒΚΕ έδειξε τα ίδια μικροβιακά στελέχη σε 24 ασθενείς (52,2%), διαφορετικά σε 18 ασθενείς (39,1%), μύκητες σε έναν ασθενή, ενώ σε 3 ασθενείς ήταν στείρα μικροβίων. Στους ασθενείς με τα ίδια στελέχη μικροβίων στις δύο εξετάσεις μεγαλύτερη συχνότητα παρουσίασαν ο *Staphylococcus aureus*, το *Acinetobacter anitratus* και η *Pseudomonas aeruginosa*. Η ΒΚΕ συνδυάστηκε με ενδεδλεχή μηχανικό καθαρισμό των πνευμόνων και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Συμπεραίνεται ότι, η ΒΚΕ έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στην ταυτοποίηση των υπευθύνων μικροβίων της ΠΜΑΑ και όχι αυτών που αποικίζουν συχνά τις εγγύς αεροφόρους οδούς, συντελώντας στην ορθή επιλογή και στην αποφυγή της άσκοπης χρήσης των αντιβιοτικών.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 308 - 313.

Στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας η πρόληψη και η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση των πνευμονικών λοιμώξεων, οι οποίες παρατηρούνται σε αρρώστους που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό, είναι σημαντική καθώς σχετίζονται με αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας^{1,2}. Σύμφωνα με μελέτες, η νοσοκομειακή πνευμονία σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς (ΠΜΑΑ) αποτελεί το 45% όλων των λοιμώξεων στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)³ και η διαφορική της διάγνωση από άλλες αιτίες που προκαλούν συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση δεν είναι πάντα εύκολη⁴.

Απλοί διαγνωστικοί χειρισμοί στην ΠΜΑΑ, όπως η ενδοτραχειακή αναρρόφηση του βρογχικού εκκρίματος (ΒΕ) με ειδικό καθετήρα, δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την ενδοτραχειακή χλωρίδα, αλλά μερικές φορές είναι παραπλανητικές λόγω της μεγάλης συχνότητας αποικισμού μικροβίων εντός των εγγύς αεραγωγών. Η βρογχοκυψελιδική έκπλυση (ΒΚΕ) και η λήψη δείγματος από τα βρογχιόλια με ειδική ψήκτρα αποτελούν καλά τυποποιημένες και ευρέως αποδεκτές διαγνωστικές μεθόδους για την αναγνώριση του παθογόνου αιτίου της πνευμονίας. Η επεμβατική φύση των μεθόδων αυτών (χρήση βρογχοσκοπίου), η

έλλειψη των ειδικών ιατρών που θα τις διενεργήσουν και το υψηλό κόστος, αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες στην εφαρμογή τους^{5,6}.

Στην αναδρομική αυτή μελέτη παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά και μικροβιολογικά ευρήματα της ΠΜΑΑ και συγκρίνονται τα αποτελέσματα των καλλιέργειών, αφενός μεν από την απλή αναρρόφηση βρογχικού εκκρίματος, αφετέρου δε από τη βρογχοσκόπηση και τη βρογχοκυψελιδική έκπλυση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά το χρονικό διάστημα 1997-2001 στη ΜΕΘ της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης μελετήθηκαν 46 ασθενείς που βρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό για περισσότερο από 2 ημέρες και υπήρχε υποψία πνευμονικής λοίμωξης. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών φαίνονται στον πίνακα 1.

Η ΠΜΑΑ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια της κλίμακας CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) (Πίν. 2). Βαθμολογία CPIS >6 αποτελούσε κριτήριο για την είσοδο του ασθενούς στη μελέτη.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε αρχικά λήψη βρογχικού εκκρίματος από τον τραχειοσωλήνα και στη συνέχεια διενεργήθηκε βρογχοκυψελιδική έκπλυση με το εύκαμπτο

βρογχοσκόπιο (PENTAX FB-15 BS).

Λήψη βρογχικού εκκρίματος: Δέκα λεπτά πριν την εξέταση οι ασθενείς αερίζονταν με οξυγόνο 100%. Διαμέσου του τραχειοσωλήνα εισαγόταν στην τραχεία αποστειρωμένος σωλήνας αναρρόφησης 18 Fr και δια μέσου αυτού δεύτερος αποστειρωμένος καθετήρας 8 Fr, ο οποίος προωθούταν έως ότου βρεθεί αντίσταση (45-50 εκ.). Ακολούθως, δια του δεύτερου σωλήνα γινόταν έγχυση 20 κ.εκ. φυσιολογικού ορού στην τραχεία και άμεση αναρρόφηση του. Το αναρροφηθέν υγρό αποστελλόταν για μικροβιολογική εξέταση και καλλιέργεια.

Βρογχοκυψελιδική έκπλυση: Τριάντα λεπτά πριν την εξέταση οι ασθενείς αερίζονταν με οξυγόνο 100% το οποίο διατηρήθηκε και για άλλα 30 λεπτά μετά το πέρας της εξέτασης. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, δεν εφαρμόστηκε στους ασθενείς θετική τελοεκπνευστική πίεση. Τοπική αναισθησία του βρογχικού βλεννογόνου δεν χρησιμοποιήθηκε, ενώ η εξέταση έγινε πριν από την χορήγηση αντιβιοτικών.

Πριν από την είσοδο του ενδοσκοπίου γινόταν επιμελής αναρρόφηση όλων των εκκρίσεων της τραχείας. Μετά την επισκόπηση των βρόγχων γινόταν λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος. Προς τούτο, τοποθετούνταν το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σε θέση ενσφήνωσης σε έναν υπομηματικό βρόγχο του μέσου λοβού ή της γλωσσίδας, ανάλογα με τον πνεύμονα που παρουσίαζε τις περισσότερες βρογχοπνευμονικές διηθήσεις. Ακολούθως, δια του αυλού του οργάνου προωθούταν μέχρι της θέσης ενσφήνωσης, αποστειρωμένος καθετήρας και πραγματοποιούνταν έγχυση 100 κ.εκ. φυσιολογικού ορού, τμηματικά ανά 20 κ.εκ. Ακολούθως, γινόταν αναρρόφηση του υγρού, μετά το πέρας κάθε τμηματικής έκπλυσης. Το εκπλύμα αποστελλόταν μετά τη λήψη του για μικροβιολογική εξέταση και καλλιέργεια.

Τα δείγματα μεταφέρονταν στο μικροβιολογικό εργαστήριο εντός 30 λεπτών από τη λήψη τους και η διαδικασία καλλιέργειας και ταυτοποίησης των μικροβίων ξεκινούσε άμεσα.

Η λήψη του βρογχικού εκκρίματος γινόταν από εξειδικευμένο προσωπικό της ΜΕΘ, ενώ η βρογχοκυψελιδική έκπλυση γινόταν από τον ίδιο πάντοτε ιατρό. Δεν παρατηρή-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Χαρακτηριστικά	Ασθενείς n=46
Φύλο (Ανδρες / Γυναίκες)	30/16
Διάμεση Ηλικία (διακύμανση σε έτη)	56 (22-84)
Κοιλιακές επεμβάσεις	8
Πολυτραυματίες	21
Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις	13
Παθολογικά αίτια	4

Πίνακας 2. Κλίμακα πνευμονικής λοίμωξης με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα – Clinical Pulmonary Infection Score (C.P.I.S.)⁷

Κλινική εκδήλωση	Διακύμανση	Βαθμός
Θερμοκρασία °C	36 ⁰ -38 ⁰	0
(μέσος όρος προηγούμενου 12h)	38 ⁰ -39 ⁰	1
	>39 ⁰ ή <36 ⁰	2
Λευκά αιμοσφαίρια (x 10⁹/L)	4-11	0
(ίδια ημέρα με τη δειγματοληψία του αναπνευστικού)	11-17	1
	<4 ή >7	2
Φύση και ποσότητα ενδοτραχειακών εκκρίσεων	Ελάχιστες	0
(προηγούμενο 24h)	Άφθονες- όχι πυώδεις	1
	Άφθονες και πυώδεις	2
Δείκτης ανταλλαγής αερίων	> 33	0
(PaO ₂ / FIO ₂ kPa)	< 33	2
(μέσος όρος προηγούμενου 12h)		
Ακτινογραφία θώρακος (διήθηση)	Καμία	0
	Ανομοιόμορφη	1
	Τοπική	2

θηκε καμία επιπλοκή κατά την διενέργεια των δύο αυτών εξετάσεων. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν αντιμικροβιακή θεραπεία η οποία τροποποιήθηκε μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ευαισθησίας στα αντιβιοτικά των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η καλλιέργεια του βρογχικού εκκρίματος και του παραλλήλως λαμβανομένου βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος έδειξε τα ίδια μικροβιακά στελέχη σε 24 ασθενείς (ποσοστό 52,2%). Σε έναν ασθενή βρέθηκαν μύκητες, ενώ σε 3 ασθενείς τόσο το βρογχικό εκκρίμα όσο και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ήταν στείρα μικροβίων. Στους υπόλοιπους 18 ασθενείς (ποσοστό 39,1%) βρέθηκαν διαφορετικά μικροβιακά στελέχη στο βρογχικό εκκρίμα και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (Πίν. 3.). Τα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν συνολικά αναφέρονται στον πίνακα 4).

Στους ασθενείς με τα ίδια στελέχη μικροβίων στις δύο εξετάσεις, τα στελέχη με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν ο *Staphylococcus aureus*, το *Acinetobacter anitratus* και η *Pseudomonas aeruginosa*.

Από τους ασθενείς με διαφορετικά στελέχη

Πίνακας 3. Σύγκριση αποτελεσμάτων της καλλιέργειας μετά από ΒΕ και ΒΚΕ.

Ασθενείς	Καλλιέργεια ΒΕ και ΒΚΕ			
	Ίδια (%)	Διαφορετική (%)	Στείρα (%)	Μύκητες (%)
N				
46 (100)	24 (52,2)	18 (39,1)	3 (6,5)	1 (2,2)

Πίνακας 4. Τα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν μετά από καλλιέργεια ΒΕ και ΒΚΕ.

Μικροβιακά στελέχη	ΒΕ	ΒΚΕ***
Gram (+)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	10
<i>Staphylococcus (cns)</i>		4
<i>Streptococcus Faecalis</i>		1*
Gram (-)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24**	6
<i>Klebsiella sp.</i>	8**	
<i>Acinetobacter anitratus</i>		16*
Candida	1	1

* Σε έναν ασθενή στην καλλιέργεια του ΒΚΕ βρέθηκαν ταυτόχρονα 2 μικροβιακά στελέχη

** Σε 8 ασθενείς στην καλλιέργεια του ΒΕ βρέθηκαν ταυτόχρονα 2 μικροβιακά στελέχη

*** Σε 6 καλλιέργειες του ΒΚΕ δεν βρέθηκαν μικροβιακά στελέχη

μικροβίων στις δύο εξετάσεις, σε 10 ασθενείς στους οποίους το βρογχικό εκκρίμα έδειξε την παρουσία *Pseudomonas aeruginosa*, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα αποκάλυψε στους 6 από αυτούς την παρουσία *Acinetobacter anitratus* και σε έναν επιπρόσθετα και *Streptococcus faecalis*. Ενώ οι υπόλοιποι 4 ασθενείς είχαν αρνητική καλλιέργεια βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος.

Σε 8 ασθενείς, ενώ το βρογχικό εκκρίμα έδειξε ταυτόχρονη παρουσία *Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa*, η καλλιέργεια του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος έδειξε σε 2 ασθενείς *Acinetobacter anitratus*, σε 4 ασθενείς *Staphylococcus πηκτάση* θετικό, ενώ σε 2 ασθενείς η καλλιέργεια ήταν αρνητική.

Η βρογχοκυψελιδική έκπλυση συνδυάστηκε και με επιμελή μηχανικό καθαρισμό της τραχείας, των κυρίων, των λοβιακών, των τμηματικών και των υποτμηματικών βρόγχων, όπως επίσης και των κυψελιδικών χώρων. Τις περισσότερες φορές αναρροφήθηκε υλικό το οποίο περιελάμβανε πύον, αίμα και αποξηραμένες βρογχικές εκκρίσεις. Στους περισσότερους ασθενείς η ακτινογραφία θώρακος μετά τη βρογχοσκοπήση έδειξε θεαματική βελτίωση του αερισμού των πνευμόνων.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε ορισμένους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν μία ή και περισσότερες θεραπευτικές βρογχοσκοπήσεις για απομάκρυνση των βρογχικών εκκρίσεων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νοσοκομειακή πνευμονία εμφανίζεται όταν οι φυσιολογικοί αμυντικοί μηχανισμοί του αναπνευστικού συστήματος εξασθενίσουν. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την άμυνα του αναπνευστικού συστήματος του διασωληνωμένου ασθενούς είναι πολλοί. Η αδυναμία αποβολής βρογχικών εκκρίσεων λόγω απώλειας της συνείδησης, η καταστροφή του χροσσώτου επιθηλίου από τη δράση των ενδοτοξινών ή φαρμάκων και η συμβολή του αναπνευστήρα ως μηχανικού τραυματικού παράγοντα στην άμυνα του πνεύμονα είναι μερικοί από αυτούς τους παράγοντες. Παράλληλα η διέγερση των κυψελιδικών μακροφάγων προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση με έκλυση κυτταροκινών η οποία επιδεινώνει την τοπική βλάβη. Οι δυσκολίες στη διάγνωση της ΠΜΑΑ οφείλονται στην ύπαρξη πολλών αιτιών που προκαλούν συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση στον οργανισμό του ασθενούς, στην προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών και στην

απουσία αξιόπιστων κλινικών ή εργαστηριακών ευρημάτων⁷.

Η διάγνωση που βασίζεται μόνο στα κλινικά κριτήρια είναι σε πολλές περιπτώσεις λανθασμένη.^{8,9} Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χρησιμοποίηση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μη αναγκαίων αντιβιοτικών και την καθυστέρηση στη διάγνωση. Η άσκοπη χρήση των αντιβιοτικών, ως γνωστόν, αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβίων και μυκήτων, τα οποία αυξάνουν με τη σειρά τους τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη σωστής θεραπείας σε διασωληνωμένους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από πνευμονία οδηγεί σε παράταση της νοσηλείας και σε αύξηση της θνητότητας.¹⁰

Η προσπάθεια επομένως για την έγκαιρη διάγνωση μιας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος στη ΜΕΘ είναι απόλυτα επιβεβλημένη και στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει αποδειχτεί εάν η ΠΜΑΑ αυξάνει τη θνητότητα. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη οι Bregeon και συν.¹⁰ αναφέρουν αύξηση της θνητότητας σε διασωληνωμένους ασθενείς της ΜΕΘ οι οποίοι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας παρουσίασαν πνευμονία. Άλλες μελέτες όμως δεν αναφέρουν διαφορετική θνητότητα μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ασθενών¹¹. Είναι βέβαιο ότι η θνητότητα αυτών των ασθενών σχετίζεται με την τιμή του προγνωστικού συστήματος APACHE II και επηρεάζεται σαφώς από τους θεραπευτικούς χειρισμούς. Στη δική μας μελέτη δεν εξετάστηκε η θνητότητα ή η έκβαση των ασθενών καθώς έγινε προσπάθεια να αξιολογηθεί η αξιοπιστία των δύο μεθόδων εύρεσης των παθογόνων μικροβίων για την πιστοποίηση της πνευμονίας.

Εκτός του αιματολογικού ελέγχου και της ακτινογραφικής εξέτασης του θώρακα, η οποία θα πρέπει να γίνεται καθημερινώς σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό, μεγάλη σημασία έχει και η τακτική λήψη εκκρίματος από τις αεροφόρους οδούς, για καλλιέργεια και πιστοποίηση ύπαρξης παθογόνων μικροοργανισμών. Αυτό μπορεί να γίνει με δύο τρόπους α) με τη λήψη βρογχικού εκκρίματος (BE), β) με τη λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BKE) είτε με τον κλασικό τρόπο της αναρρόφησης υλικού διαμέσου του βρογχοσκοπίου, είτε με την λήψη υλικού με την ειδική ψήκτρα.

Σε σύγκριση με την πολύ ακριβότερη σε κόστος BKE, η τυφλή λήψη εκκρίματος με καθετήρα, ο οποίος προωθείται τυφλά σε ένα από τα βασικά τμήματα του κάτω λοβού των πνευμόνων, είναι φθηνότερη μέθοδος και μπορεί να διενεργηθεί

γρήγορα από ιατρικό αλλά και εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό. Σύμφωνα με μελέτες μπορεί να εφαρμοσθεί αρχικά σε ασθενείς με κλινική υποψία της πνευμονίας, αφού παρουσιάζει συγκρισιμη διαγνωστική ακρίβεια με τις βρογχοσκοπικές μεθόδους¹²⁻¹⁴. Στη δική μας μελέτη η ΒΕ αποκάλυψε τα ίδια παθογόνα μικρόβια με την ΒΚΕ σε ποσοστό 52,2%.

Αναμφίβολα όμως, η βρογχοκυψελιδική έκπλυση έχει τη μεγαλύτερη αξιοπιστία στον προσδιορισμό των παθογόνων μικροοργανισμών στο αναπνευστικό σύστημα. Δεδομένου ότι η περιοχή από την οποία λαμβάνεται το έκπλυμα είναι ένα τμήμα του πνεύμονα το οποίο περιλαμβάνει τουλάχιστον 1.000.000 κυψελίδες μπορούμε να πούμε ότι το δείγμα είναι πλέον αντιπροσωπευτικό για την υπάρχουσα χλωρίδα του πνεύμονα. Είναι η μέθοδος η οποία δίνει πληροφορίες από υλικό των κυψελίδων όσο καμία άλλη, ενώ παράλληλα μπορεί να γίνει και ιστολογική εξέταση του πνεύμονα, άμεση μικροσκοπική εξέταση για μικροοργανισμούς σε συνδυασμό με την ανάλυση των κυτταρικών και των διαλυτών στοιχείων για την ανοσολογική κατάσταση του πνεύμονα¹⁵. Αυτές οι εξετάσεις δεν είναι δυνατές με τις μη βρογχοσκοπικές μεθόδους. Η υποχρεωτική χρήση 20 κ.εκ. για τη διενέργεια της συλλογής του βρογχικού εκκρίματος δε συλλέγει επαρκή κυψελιδικά κυτταρικά στοιχεία για μικροσκοπική εξέταση¹⁶.

Επιπλέον, η ΒΚΕ παρουσιάζει το σημαντικό πλεονέκτημα της εκλεκτικής μηχανικής απομάκρυνσης των βρογχικών εκκρίματων από τις βρογχοπνευμονικές εστίες. Η επισκόπηση των βρόγχων η οποία γίνεται κατά τη διενέργεια της ΒΚΕ μπορεί ενίοτε να παρουσιάσει και ευρήματα τελείως διαφορετικά από τα αναμενόμενα από το ιστορικό και την κλινική και εργαστηριακή εξέταση του ασθενούς. Σε έναν πολυτραυματία ασθενή της ΜΕΘ ο οποίος παρουσίαζε έντονο αναπνευστικό πρόβλημα και εικόνα λοβώδους πνευμονίας στην απλή ακτινογραφία θώρακα, η βρογχοσκόπηση ανέδειξε απόφραξη του τμηματικού βρόγχου του κορυφαίου τμήματος του κάτω λοβού (S6) από νεόπλασμα.

Υπάρχουν βέβαια μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι επεμβατικές αυτές τεχνικές έχουν αμφισβητούμενα αποτελέσματα σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη αντιβιοτικά^{17,18}, μπορεί δε να επιδεινώσουν τη γενική κατάσταση του ασθενούς (πρόκληση αρρυθμιών, υποξία, αιμορραγία). Τα συμπτώματα αυτά απαντώνται σε πολύ μικρό αριθμό

ασθενών¹⁹ και αυξάνουν το κόστος νοσηλείας, αλλά το συνολικό κόστος θεραπείας αντισταθμίζεται από τη χρήση των σωστών αντιβιοτικών²⁰.

Οι ασθενείς με ενδονοσοκομειακές πνευμονίες οι οποίες ανάλογα με τη βαρύτητά τους μπορεί να χρειασθεί να θεραπευτούν στη ΜΕΘ, μπορούν να διαχωριστούν σε πνευμονίες από ευκαιριακούς ή μη ευκαιριακούς μικροοργανισμούς. Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται πνευμονίες ανοσοκατασταλασμένων ασθενών και οφείλονται σε ευκαιριακούς μικροοργανισμούς, όπως η *pneumocystis carinii*. Στις πνευμονίες από μη ευκαιριακούς μικροοργανισμούς, οι οποίες απαντώνται συνηθέστερα στη ΜΕΘ, έχουν ως παθογόνο αίτιο κυρίως Gramαρνητικά μικρόβια *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, ενώ τα τελευταία χρόνια αυξάνει η συχνότητα απομόνωσης και Gram-θετικών.

Τα υπεύθυνα μικρόβια για την πνευμονία των ασθενών μας αντιπροσωπεύουν τη μικροβιακή χλωρίδα της δικής μας ΜΕΘ. Η σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων μελετών είναι δύσκολη γιατί κάθε ΜΕΘ έχει το δικό της επιπολασμό μικροβίων, ενώ η ευαισθησία των μικροβίων στα αντιβιοτικά ποικίλλει.

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η βρογχοκυψελιδική έκπλυση αποτελεί ένα πολύτιμο διαγνωστικό και θεραπευτικό μέσο για διασωληνωμένους ασθενείς στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Βασικό ρόλο παίζει ο μηχανικός καθαρισμός του βρογχικού δέντρου από τις εκκρίσεις, ο οποίος βελτιώνει τον αερισμό και ενισχύει τους αμυντικούς μηχανισμούς του πνεύμονος. Η λήψη υλικού από τους περιφερικούς βρόγχους βοηθά στην ταυτοποίηση των υπεύθυνων παθογόνων μικροοργανισμών και όχι αυτών που αποικίζουν συχνά τους εγγύς αεροφόρους οδούς. Αυτό συντελεί στην ορθή επιλογή των αντιβιοτικών και σε πολλές περιπτώσεις στην αποφυγή της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών πρώτης γραμμής, ειδικά σε ασθενείς που η καλλιέργεια του ΒΚΕ αποβαίνει αρνητική.

ABSTRACT

Papageorgiou A, Papadopoulos V, Paramythiotis D, Harlaftis N. Bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage fluid in ventilator associated pneumonia. *Hell Iatr* 2003, 69: 308-313.

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a frequent acquired infection in the ICU, which contributes to morbidity and costs of caring of mechani-

cally ventilated patients. Aim of the study was to evaluate the incidence and microbiology of VAP and to compare non-bronchoscopic with bronchoscopic lung lavage for microbiological specimen sampling. Forty-six adults patients, mechanically ventilated for at least 48 h, with a clinical suspicion of VAP according to Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) underwent bronchoscopy and bronchoalveolar lavage and non bronchoscopic lung lavage. The quantitative measurements in identifying the bacterial etiology of VAP between these two methods were equivalent in 52.2% of cases, different in 39.1% whereas in 6.5% revealed no bacteria. The most common pathogens for VAP were *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter anitratus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage is a useful diagnostic and therapeutic procedure in case of VAP, which provides useful information for the necessity of antibiotic therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993, 94: 281-8.
2. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 655-62.
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *J Am Med Assoc* 1995, 278: 639-44.
4. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994, 106: 221-35.
5. El-Ebiary M, Torres A, Gonzales J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 1552-7.
6. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143: 1121-9.
7. Woske HJ, Roding T, Schulz I, et al. Ventilator associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001, 5: 167-73.
8. Andrews CP, Coalson JJ, Smith AJ, et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981, 80: 254-8.
9. Fagon JY, Chastre J, Jance AJ, et al. Detection of nosocomial

- lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138: 110-6.
10. *Bregeon F, Papazian L, Visconti A, et al.* Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *J AM Med Assoc* 1997, 277: 655-62.
 11. *Greenway CA, Embill J, Orr PH, et al.* Nosocomial pneumonia on general medical and surgical wards in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, 18: 749-56.
 12. *Humphries H, Winter R, Baker M, et al.* Comparison of bronchoalveolar lavage and catheter lavage to confirm ventilator-associated lower respiratory tract infection. *J Med microbial* 1996, 45: 226-31.
 13. *Kollef MH, Bock K, Richards R, et al.* The safety and diagnostic accuracy of mini-bronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995, 122: 743-8.
 14. *Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, et al.* The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non directed lung lavages. *Intensive Care Med* 2000, 26: 20-30.
 15. *Jourdain B, Joly-Guillou ML, Dombret MC, et al.* Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1997, 111: 411-8.
 16. *Meduri GU, Chastre J.* Standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992, 102: 557S-565S.
 17. *Kirtland SI, Corley DE, Winterbauer RE, et al.* The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997, 112: 445-57.
 18. *Marquette CI, Copin M, Wallet F.* Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: 1878-88.
 19. *Jolliet P, Chevrolet JC.* Bronchoscopy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1992, 18: 160-9.
 20. *Torres A, Aznar R, Gatell JM.* Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142: 523-8.
- Αλληλογραφία:*
 Β. Παπαδόπουλος
 Τ. Οικονομίδη 21
 551 31 Καλαμαριά
- Corresponding author:*
 V. Papadopoulos
 21, T. Ikonomidi Str.
 551 31 Kalamaria – Thessaloniki
 Greece

Μεταβολές του πόνου σε κακώσεις του αντίχειρα με υπέρυθρο Laser χαμηλής ενέργειας διαφορετικής συχνότητας

H. Καλλίστρατος

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη. Στη θεραπεία με Laser η συχνότητα αποτελεί μια σημαντική παράμετρος για τον έλεγχο του πόνου και της φλεγμονής. Στην παρούσα εργασία εκτιμήθηκε το αναλγητικό αποτέλεσμα δύο διαφορετικών, ως προς τη συχνότητα, πρωτοκόλλων εφαρμογής “μη θερμικού” Laser (διοδικού υπέρυθρου, 904 nm) σε κακώσεις στην περιοχή του αντίχειρα. Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν δεκατέσσερις θήλειες ασθενείς μέσης ηλικίας $25,64 \pm 2,56$ ετών. Τα άτομα της μελέτης χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Στις ομάδες 1 και 2 εφαρμόστηκαν δύο πρωτόκολλα θεραπείας με Laser, τα οποία διέφεραν μόνο ως προς τη συχνότητα, η οποία ήταν 2500 Hz και 3000 Hz αντίστοιχα. Στην ομάδα 3 εφαρμόστηκε εικονική θεραπεία (placebo). Εφαρμόστηκαν επτά συνεδρίες με δοσολογία μέρα παρά μέρα. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε με τη χρήση αριθμητικής κλίμακας (0-10) ταξινόμησης του πόνου. Αξιολογήθηκε ο πόνος ηρεμίας και ο πόνος κατά τη κίνηση του αντίχειρα. Σε όλες τις ομάδες διαπιστώθηκε μείωση του πόνου κατά την ηρε-

μία και κατά τη κίνηση. Η μείωση του πόνου ήταν σημαντική ($p < 0,05$) μόνο στις ομάδες 1 και 2 (πραγματικής θεραπείας). Η σύγκριση μεταξύ των πρωτοκόλλων των δύο παραπάνω ομάδων στο τέλος της θεραπείας έδειξε, ότι αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη στη θεραπεία με τη συχνότητα των 2500 Hz έναντι αυτής των 3000Hz και στην ηρεμία και κατά τη κίνηση του αντίχειρα ($p < 0,005$). Τα αποτελέσματά μας δείχνουν, ότι η συγκεκριμένη θεραπεία με αυτό το είδος Laser έχει αναλγητικό και θεραπευτικό αποτέλεσμα πολύ καλύτερο της placebo θεραπείας, με τη συχνότητα των 2500 Hz να υπερέχει έναντι αυτής των 3000 Hz. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν, ότι για κάθε σημείο ή περιοχή του σώματος υπάρχει μια ιδανική συχνότητα ακτινοβολίας με Laser, η οποία επηρεάζει το βαθμό του πόνου και το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η επιφανειακή εντόπιση των προς θεραπεία στόχων της Laser ακτινοβολίας βοηθά θετικά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 314 - 319.

Η πηξοκαρπική άρθρωση και τα δάκτυλα, αποτελούν μια υπερκινητική περιοχή, η οποία συμμετέχει σε κάθε καθημερινή δραστηριότητα. Η υπερβολική χρήση του αντίχειρα (υπάλληλοι γραφείου, χειριστές ηλεκτρονικού υπολογιστή) μπορεί να προκαλέσει τενοντοελυτρίτιδες, οι οποίες αποτελούν χαρακτηριστικό πολλών παθήσεων της περιοχής¹. Μπορεί όμως η βλάβη να προέλθει από βία στη περιοχή. Συχνοί είναι οι τραυματισμοί στην περιοχή του αντίχειρα σε αθλητές ή σε επαγ-

γελματίες όπου το άκρο χέρι και τα δάκτυλα έχουν βασική σημασία. Στη σύγχρονη ιατρική, η εφαρμογή της τεχνολογίας των Lasers είναι σημαντική και διαρκώς ανερχόμενη σε εφαρμογές και χρήση. Φαίνεται, ότι η εφαρμογή Laser σε μυοσκελετικές διαταραχές έχει ουσιαστικό θεραπευτικό αποτέλεσμα²⁻⁴. Το ίδιο ανώδυνη και αποτελεσματική είναι και σε εφαρμογές σε επώδυνα σημεία (trigger points) ως αποκλειστική ή συμπληρωματική άλλων θεραπειών⁵. Άλλες μελέτες αποδίδουν το

θεραπευτικό αποτέλεσμα σε αυθυποβολή (placebo)⁶⁻⁸, ενώ άλλες όχι^{2,9}. Είναι γεγονός πάντως, ότι πάνω στο θεραπευτικό αποτέλεσμα της εφαρμογής των Laser υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις, άλλες ουδέτερες¹⁰, άλλες θετικές με αποτελέσματα καλύτερα από αυτά της θεραπείας placebo¹¹. Φαίνεται, ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Laser, πέραν του είδους της συσκευής και της εμπειρίας του θεραπευτή, εξαρτάται από την περιοχή ή το σημείο που ακτινοβολείται και από όλες τις παραμέτρους που επηρεάζουν τη δοσολογία της προσφερόμενης ακτινοβολήσης, όπως είναι η συχνότητα, ο χρόνος ανά σημείο και ο συνολικός χρόνος ανά περιοχή.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την εργασία μας επιλέχθηκαν ασθενείς με διαγνωσμένες κακώσεις στην περιοχή του αντίχειρα. Οι κακώσεις αφορούσαν σε συνδέσμους και τένοντες. Στο προσβεβλημένο χέρι των ασθενών αυτών εφαρμόστηκαν δύο διαφορετικά, ως προς τη συχνότητα, πρωτόκολλα θεραπείας με Laser ακτινοβολία, με σκοπό τον έλεγχο του πόνου. Η μεταβολή του πόνου αξιολογήθηκε τόσο σε κατάσταση ηρεμίας, όσο και κατά την κίνηση του αντίχειρα. Επίσης αξιολογήθηκε η μεταβολή του πόνου αμέσως μετά από κάθε συνεδρία.

Το δείγμα της μελέτης αφορούσε σε δεκατέσσερις θήλειες ασθενείς μέσης ηλικίας $25,64 \pm 2,56$ ετών με εύρος ηλικίας 21-29 έτη. Τα άτομα αυτά χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες (Πίν. 1) παρόμοιων περιστατικών: στην ομάδα 1 (N=6, MT±TA: $25,83 \pm 2,93$ έτη), στην ομάδα 2 (N=5, MT±TA: $25,80 \pm 2,39$ έτη) και στην ομάδα 3 (N=3, MT ± TA: 25 ± 3 έτη).

Για τη θεραπεία χρησιμοποιήθηκε υπέρυθρο Laser χαμηλής ισχύος (IR-27 Roland Serie, Electronica Pagani, Ιταλία). Η συσκευή ήταν ένα Laser 904 nm GaAs, με μέγιστη δύναμη 27-Watt, συχνότητα διευθετήσιμη από 5 έως 7000 Hz και επιφάνεια ακτινοβολουμένης περιοχής 1cm^2 . Για τη θε-

ραπεία στις ομάδες 1 και 2, χρησιμοποιήθηκαν τα κάτωθι δύο πρωτόκολλα, διαφορετικά μόνο ως προς τη συχνότητα:

– Συχνότητες: 2500 Hz για την ομάδα 1 και 3000 Hz για την ομάδα 2

– Αριθμός ακτινοβολουμένων σημείων: 9

– Χρόνος ακτινοβολήσης για κάθε σημείο: 120 δευτερόλεπτα

– Συνολικός χρόνος θεραπείας: 108 δευτερόλεπτα

– Αριθμός συνεδριών (εφαρμογών): 7

– Δοσολογία: μέρα παρά μέρα.

Στην τρίτη ομάδα εφαρμόστηκε «εικονική» θεραπεία, με τη συσκευή σε λειτουργία, με τον ακτινοβόλο επαφτόμενο, αλλά χωρίς να ακτινοβολεί. Δόθηκε μέριμνα, έτσι ώστε η συσκευή να βρίσκεται σε σημείο που να μη δύναται ο πάσχων να παρατηρήσει ότι δεν είναι ενεργοποιημένη η ένδειξη εκκίνησης (start) της ακτινοβολήσης.

Οι μεταβολές του πόνου ηρεμίας και κίνησης, αξιολογήθηκαν με την αριθμητική κλίμακα εκτίμησης του πόνου (numeric rating scale), διαβαθμισμένη από 0 (κανένας πόνος) μέχρι 10 (ο χειρότερος πόνος). Ένα προσωπικό ημερολόγιο πόνου των ασθενών βοήθησε στη καλύτερη εκτίμηση του ημερήσιου πόνου. Ο πόνος αξιολογείται καθημερινά την ίδια ώρα. Τις ημέρες εφαρμογής της Laser θεραπείας ο πόνος αξιολογείται και μετά την ακτινοβολήση. Για να εκτιμηθεί η διατηρησιμότητα του αναλγητικού αποτελέσματος ο πόνος, πέραν της τελευταίας ημέρας θεραπείας (13 ημέρα), αξιολογήθηκε 11 και 21 ημέρες μετά την τελευταία συνεδρία (24η και 34η ημέρα).

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε με τη βοήθεια Η/Υ, το στατιστικό υπολογιστικό πρόγραμμα SPSS 10.07. Για τον έλεγχο της κατανομής χρησιμοποιήθηκε το Kolmogorov-Smirnov test. Λόγω του μικρού αριθμού των εξεταζόμενων, για το στατιστικό έλεγχο επιλέχθηκε μη παραμετρική τεχνική. Οι διαφορές των μέσων τιμών για τα εξεταζόμενα δείγματα ελέγχθηκαν με το Wilcoxon signed rank test (two related test) και για τα ανεξάρτητα δείγματα με το Mann-Whitney U test. Για τον έλεγχο ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η τεχνική κατά Spearman.

Πίνακας 1. Δραστηριότητα και αντίστοιχη πάθηση των συμμετεχόντων ατόμων, ομαδοποιημένων σε Ομάδα 1(1-6), Ομάδα 2 (6-11) και Ομάδα 3 (12-14).

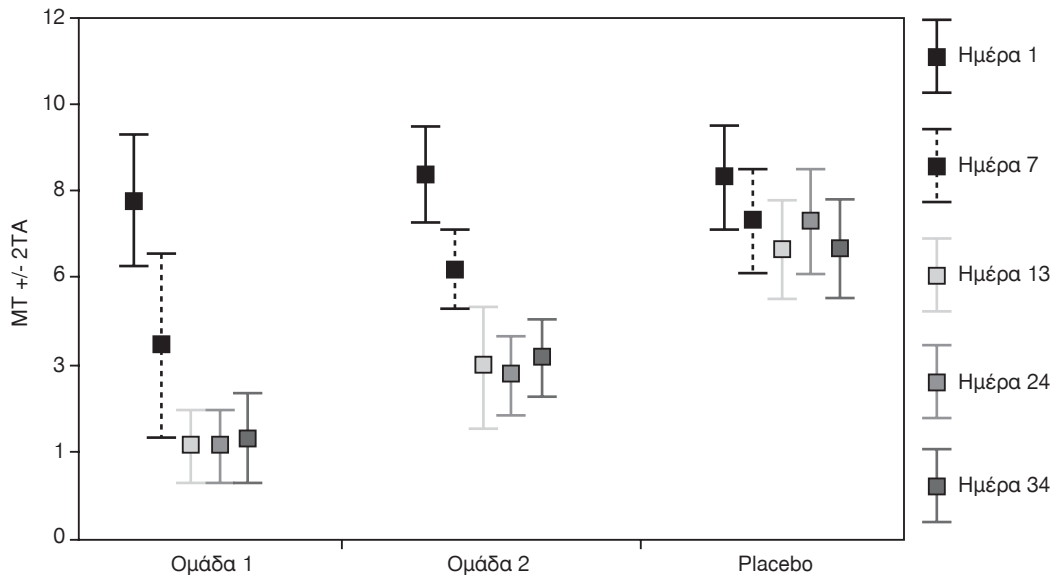
A/A	Δραστηριότητα	Πάθηση
1	Προγραμματίστρια Η/Υ	Αρχόμενη στενωτική τενοντοελυτρίτιδα de Quervain
2	Χειρίστρια Η/Υ	Επώδυνος αντίχειρας λόγω υπέρχρησης
3	Πωλήτρια παγωτών χύμα	Επώδυνος αντίχειρας λόγω υπέρχρησης
4	Αθλήτρια χειροσφαίρισης (handball)	Τραυματισμός μυών έκτασης και απαγωγής του αντίχειρα
5	Αθλήτρια πετοσφαίρισης (volleyball)	Τραυματισμός μυών έκτασης και απαγωγής του αντίχειρα
6	Αθλήτρια χειροσφαίρισης (handball)	Διάστρεμμα από υπερέκταση-απαγωγή αντίχειρα
7	Αθλήτρια χειροσφαίρισης (handball)	Συμπίεση αντίχειρα-διάστρεμμα
8	Αθλήτρια χειροσφαίρισης (handball)	Τραυματισμός μυών έκτασης και απαγωγής του αντίχειρα
9	Χειρίστρια Η/Υ	Τενοντίτιδα εκτεινόντων και απαγωγών μυών του αντίχειρα
10	Χειρίστρια Η/Υ	Αρχόμενη στενωτική τενοντοελυτρίτιδα de Quervain
11	Ράπτρια	Επώδυνος αντίχειρας λόγω υπέρχρησης
12	Κοπποράπτρια	Επώδυνος αντίχειρας λόγω υπέρχρησης
13	Χειρίστρια Η/Υ	Επώδυνος αντίχειρας λόγω υπέρχρησης
14	Αθλήτρια χειροσφαίρισης (handball)	Τραυματισμός μυών έκτασης και απαγωγής του αντίχειρα

Συντμήσεις: Η/Υ = ηλεκτρονικού υπολογιστή

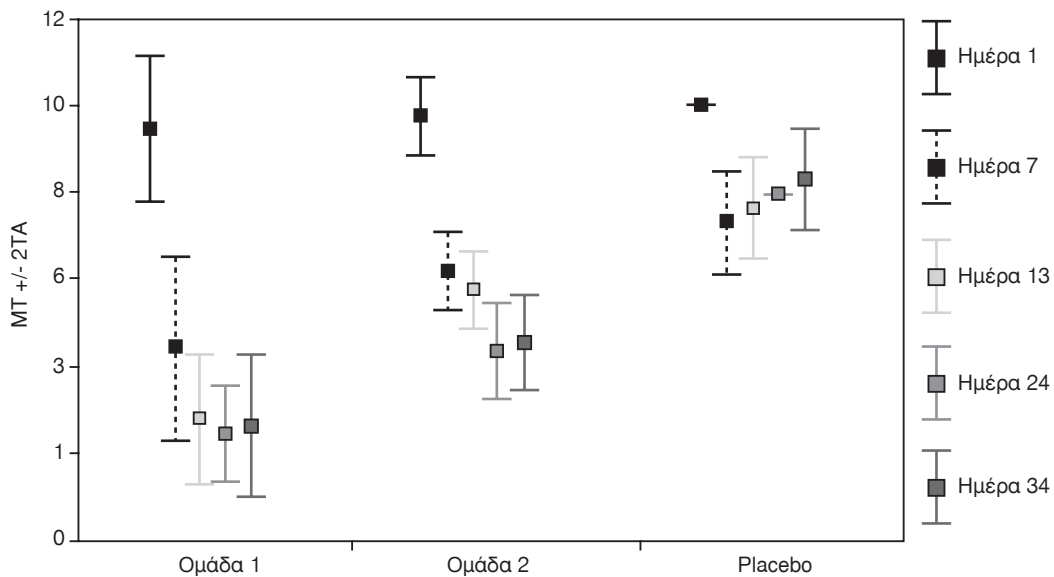
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αποτίμηση του πόνου ηρεμίας και κίνησης του αντίχειρα μεταξύ 1^{ης}-7^{ης}-13^{ης}-24^{ης} και 34^{ης} ημέρας έδειξε μείωση του πόνου σε όλες τις ομάδες. Η μείωση όμως αυτή ήταν σημαντική μόνο στις ομάδες, που εφαρμόστηκε πραγματική θεραπεία (Πίν. 2, Εικ. 1, 2). Στο τέλος της θεραπείας (13^η ημέρα) ο πόνος μειώθηκε σημαντικά στις ομάδες 1 και 2 και κατά την ηρεμία (ομάδα 1: $p=0,026$, ομάδα 2: $p=0,034$) και κατά την κίνηση (ομάδα 1: $p=0,024$, ομάδα 2: $p=0,038$) του αντίχειρα. Η εικονική (pla-

cebo) θεραπεία στην ομάδα 3 δεν είχε αποτέλεσμα στον έλεγχο του πόνου μετά το τέλος της θεραπείας (πόνος ηρεμίας: $p=0,109$, πόνος κίνησης: $p=0,102$). Η σύγκριση της μεταβολής του πόνου μεταξύ των δύο ομάδων (1 και 2) έδειξε ότι το πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε στην ομάδα 1 με τη συχνότητα των 2500 Hz, είχε καλύτερη αποτελεσματικότητα και στο πόνο ηρεμίας και στον πόνο κίνησης σε σχέση με το πρωτόκολλο των 3000 Hz, που εφαρμόστηκε στην ομάδα 2 (Πίν. 3). Άξιο σημείο αναφοράς είναι η έστω και μη σημαντική μείωση



Εικ. 1. Μεταβολή του πόνου ηρεμίας (Μέση τιμή \pm 2 Τυπικές αποκλίσεις) σε όλες τις ομάδες.



Εικ. 2. Μεταβολή του πόνου κίνησης (Μέση τιμή \pm 2 Τυπικές αποκλίσεις) σε όλες τις ομάδες.

Πίνακας 2. Μεταβολή του πόνου ηρεμίας και κίνησης (σημαντικότητα, p) στη κάθε ομάδα.

	Ομάδα 1 (2500 Hz)	Ομάδα 2 (3000 Hz)	Ομάδα Placebo
Πόνος ηρεμίας 1η – 7η ημέρα	0,027	0,041	0,083
Πόνος ηρεμίας 7η – 13η ημέρα	0,027	0,041	0,157
Πόνος ηρεμίας 13η – 24η ημέρα	1,000	0,564	0,157
Πόνος ηρεμίας 24η – 34η ημέρα	0,317	0,157	1,000
Πόνος ηρεμίας 1η –34η ημέρα	0,024	0,034	0,180
Πόνος κίνησης 1η – 7η ημέρα	0,020	0,039	0,102
Πόνος κίνησης 7η – 13η ημέρα	0,026	0,039	0,083
Πόνος κίνησης 13η – 24η ημέρα	0,317	0,059	0,317
Πόνος κίνησης 24η – 34η ημέρα	0,655	0,317	0,317
Πόνος κίνησης 1η –34η ημέρα	0,027	0,041	0,102

Πίνακας 3. Σύγκριση της μεταβολής του πόνου μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων στις ομάδες 1 (συχνότητα 2500 Hz) και 2 (συχνότητα 3000 Hz)

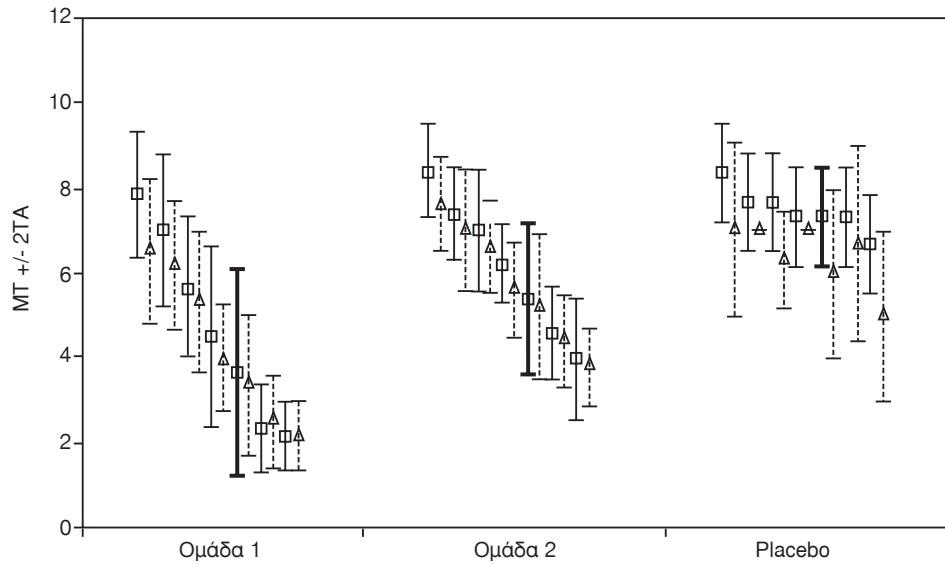
Πόνος	Σημαντικότητα (p)
Πόνος ηρεμίας 1η ημέρα	0,190
Πόνος ηρεμίας 7η ημέρα	0,012
Πόνος ηρεμίας 13η ημέρα	0,005
Πόνος ηρεμίας 24η ημέρα	0,004
Πόνος ηρεμίας 34η ημέρα	0,004
Πόνος κίνησης 1η ημέρα	0,560
Πόνος κίνησης 7η ημέρα	0,011
Πόνος κίνησης 13η ημέρα	0,005
Πόνος κίνησης 24η ημέρα	0,005
Πόνος κίνησης 34η ημέρα	0,008

του πόνου στην ομάδα placebo, ενδεικτικό της παράλληλης δράσης και επίδρασης του ψυχολογικού παράγοντα στα διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η μείωση του πόνου ηρεμίας και κίνησης αμέσως μετά την κάθε θεραπεία ήταν πολύ ικανοποιητική (Εικ. 3, 4).

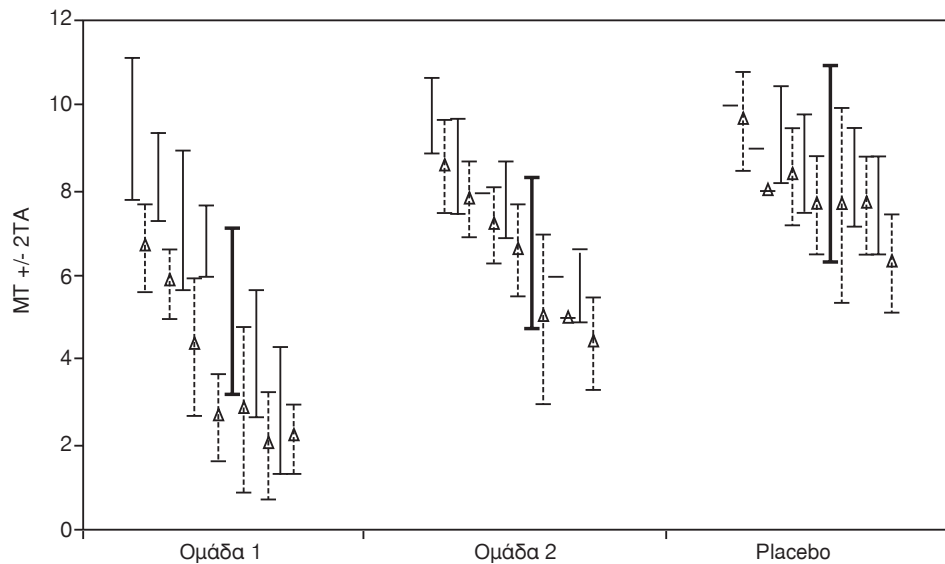
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην εργασία μας διαπιστώθηκε, ότι η θεραπεία Laser είχε σημαντικό αναλγητικό και θεραπευτικό αποτέλεσμα. Το φαινόμενο του ψευτοφάρμακου (placebo) ήταν αναμφίβολα υπαρκτό και πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη στην τελική αξιολόγηση. Πρέπει όμως να επισημανθεί, ότι η μείωση του πόνου ηρεμίας και κίνησης ήταν σημαντική μόνο στις ομάδες όπου εφαρμόστηκε αληθινή θεραπεία. Οι εξεταζόμενες συχνότητες μείωναν διαφορετικά την αίσθηση του πόνου μεταξύ των ομάδων 1 και 2. Το αναλγητικό αποτέλεσμα ήταν καλύτερο με τη συχνότητα των 2500 Hz σε σχέση με αυτή των 3000 Hz. Η διαφορά αυτή της συχνότητας επηρεάζει τη συνολική ενέργεια που δέχεται η περιοχή. Φαίνεται, ότι η

σωστή δοσολογία είναι αυτή που καθορίζει το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Δόση ακτινοβολίας μικρότερη ή μεγαλύτερη του επιθυμητού μπορεί να μη φέρει θετικά αποτελέσματα ή ακόμα και να φέρει και αρνητικά αποτελέσματα¹². Η διαφορά των 500 Hz (2500-3000 Hz) ήταν αρκετή για να δώσει σημαντικά καλύτερη αναλγησία. Επίσης, η επιφανειακή εντόπιση των επώδυνων σημείων και η εξ αυτής καλύτερη και απ' ευθείας στόχευσή τους, αποτελούν παραμέτρους σημαντικές για την αποτελεσματική εφαρμογή Laser ακτινοβολίας. Ο διαφορετικός, ως προς τη συχνότητα ερεθισμός των ανθρωπίνων κυττάρων, σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες είναι πιθανό να επηρεάζουν το τελικό αναλγητικό-θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του Laser χαμηλού επιπέδου, μπορεί να είναι η αυξημένη τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) σε κυτταρικό επίπεδο, η μειωμένη φλεγμονή, η προσωρινή αύξηση της σεροτονίνης¹³, η αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφινών και η προκαλούμενη εξ αυτών αναλγησία¹⁴⁻¹⁵. Η μεγάλη αμεσότητα, όμως, της παρατηρούμενης αναλγησίας αμέσως μετά κάθε ακτινοβολία χρήζει ειδικού ελέγχου, ενώ η μέτρηση της β-ενδορφίνης σε τοπικό και κεντρικό επίπεδο κρίνεται ως απαραίτητη. Μια παραπέρα έρευνα με έλεγχο των επιπέδων των ενδογενών οπιοειδών (πριν και μετά την ακτινοβολία) στις δυο διαφορετικές συχνότητες των 2500 και 3000 Hz ή ακόμα και περισσότερων συχνοτήτων, ίσως διαφωτίσει περισσότερο τα επίπεδα συχνοτήτων, που είναι αποτελεσματικότερα για κάθε περιοχή σε συνδυασμό και με αλλαγές στις υπόλοιπες παραμέτρους θεραπείας.



Εικ. 3. Μεταβολή του πόνου ηρεμίας πριν (τετράγωνο) και μετά (τρίγωνο) την εφαρμογή Laser στην κάθε ημέρα, από τις επτά συνολικά ημέρες θεραπείας.



Εικ. 4. Μεταβολή του πόνου κίνησης πριν (τετράγωνο) και μετά (τρίγωνο) την εφαρμογή Laser στην κάθε ημέρα, από τις επτά συνολικά ημέρες θεραπείας.

ABSTRACT

Kallistratos E. Changes of pain in thumb injuries with low energy infrared laser of different frequency protocols. *Hell Iatr* 69: 314-319.

The frequency is one significant parameter in the effectivity of laser therapy. In this study was investigated the analgetic effect of two athermal Laser (IR diode, 904 nm) Laser protocols, in the treatment of thump injuries. These protocolls were different only in frequency. Fourteen female patients (mean

age=25.64 years, SD=2.56, range=21-29) participated in this study. These subjects were separated in three groups. In the two first groups was applied real treatment, while in third was applied placebo treatment. The Laser was applied every other day (seven sessions). The frequency was 2500 Hz in group 1 and 3000 Hz in group 2. In group 3 was applied blind (placebo) therapy. The resting and movement pain was evaluated with a numeric rating scale, before and after each treatment, every day and 11.25 days after the end of therapy. In the end

of therapy, a significant reduction (p =less than 0.05) in resting and movement pain was observed only on groups where true therapy was applied. This reduction was greater with 2500 Hz frequency than with the 3000 Hz (resting pain: p <0.005; movement pain: 0.005). Our results provide indications that there is a special Laser frequency for each area of human body. This special frequency is a basic factor for the effectiveness of laser therapy. The true therapy had better analgetic results than the placebo therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Συμεωνίδης ΠΠ. Ορθοπαιδική. Θεσσαλονίκης University Studio Press 1986.
2. Beckerman H, de Bie RA, Bouter LM, De Cuyper HJ, Ostendorp RA. The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials. *Phys Ther* 1992, 72, 7: 483-91.
3. Olavi A, Pekka R, Pertti K, Pekka P. Effects of the infrared laser therapy at treated and non-treated trigger points. *Acupunct Electrother Res* 1989, 14, 1: 9-14.
4. England S, Farrell AJ, Coppock JS, Stuthers G, Bacon PA. Low power laser therapy of shoulder tenonitis. *Scand J Rheumatol* 1989, 18, 6: 427-31.
5. Simunovic Z. Low level laser therapy with trigger points technique: a clinical study on 243 patients. *J Clin Laser Med Surg* 1996, 14, 4: 163-7.
6. Hansen HJ, Thoroe U. Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain* 1990, 43, 2: 169-79.
7. Siebert W, Seichert N, Siebert B, Wirth CJ. What is the efficacy of "soft" and "mid" lasers in therapy of tendinopathies? A double-blind study. *Arch Orthop Trauma Surg* 1987, 106, 6: 358-63.
8. Mulcahy D, McCormack D, McElwain J, Wagstaff S, Conroy C. Low level laser therapy: a prospective double blind trial of its use in an orthopedic population. *Injury* 1995, 26, 5: 315-7.
9. Ceccherelli F, Altafini L, Lo Castro G, Avila A, Ambrosio

F, Giron GP. Diode laser in cervical myofascial pain: a double-blind study versus placebo. *Clin J Pain* 1989, 5, 4: 301-4.

10. Basford JR, Malanga GA, Krause DA, Harmsen WS. A randomized controlled evaluation of low-intensity laser therapy: plantar fasciitis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998, 79, 3: 249-54.
11. Bertolucci LE, Grey T. Clinical comparative study of microcurrent electrical stimulation to mid-laser and placebo treatment in degenerative joint disease of the temporomandibular joint. *Cranio* 1995, 13, 2: 116-20.
12. Simunovic Z, Trobonjaca T, Trobonjaca Z. Treatment of medial and lateral epicondylitis-tennis and golfer's elbow-with low level laser therapy: a multicenter double blind, placebo-controlled clinical study on 324 patients. *J Clin Laser Med Surg* 1998, 16, 3: 145-51.
13. Branco K, Naeser MA. Carpal tunnel syndrome: clinical outcome after low-level laser acupuncture, microamps transcutaneous electrical nerve stimulation, and other alternative therapies-an open protocol study. *J Altern Complement Med* 1999, 5, 1: 5-26.
14. Konchugova TV, Vinogradov VA, Minenkov AA, Bobkova AS, Pershin SB. Immunodepressive effect of transcerebral lasers. *Biull Eksp Biol Med* 1993, 115, 4: 391-3.
15. Shatskaia NN, Komleva LM, Tarasova LA. Role of neuropeptides in the pathogenesis of pain syndrome in autonomic and sensory polyneuropathy of occupational etiology and their role in the therapeutic action of laser acupuncture. *Gig Tr Prof Zabol* 1992, 1: 25-7.
16. Honmura A, Ishii A, Yanase M, Obata J, Haruki E. Analgesic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on hyperalgesia in carrageenin-induced inflammation. *Lasers Surg Med* 1993, 13, 4: 463-9.

Αλληλογραφία:

Η. Καλλίστρατος
Ονείρων 21, Πεύκα
570 10 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

E. Kallistratos
21, Oneron Str., Pefka
570 10 Thessaloniki
Greece

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από λήψη ριφαμπικίνης: διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα

Γ. Ηλονίδης¹, Ε. Ακριβιάδης¹, Α. Μόσχου¹, Α. Παπαγιάννη²,
Δ. Κιρμιζής², Ε. Αλεξόπουλος²

¹ Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,

² Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η ριφαμπικίνη, φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, μπορεί να αποτελέσει αίτιο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, συχνότερα λόγω πρόκλησης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας (ΟΔΝ). Βαριά ολιγοανουρική οξεία διάμεση νεφρίτιδα μετά από επανέκθεση σε ριφαμπικίνη έχει σπανίως περιγραφεί στην ελληνική βιβλιογραφία. Περιγράφουμε ασθενή που προσήλθε με πυρετό και ολιγοανουρία, μετά από δεύτερη έκθεση σε ρι-

φαμπικίνη. Από την κλινική και εργαστηριακή εικόνα τέθηκε η διάγνωση της ΟΔΝ από ριφαμπικίνη και η ασθενής υποστηρίχθηκε με αιμοκάθαρση και έλαβε αγωγή με πρεδνιζολόνη. Η νεφρική λειτουργία εμφάνισε γρήγορη βελτίωση και έως το τέλος της δέμηνης θεραπείας αποκαταστάθηκε σε φυσιολογικές τιμές. Συζητούνται τα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 320 - 323.

Ως οξεία διάμεση νεφρίτιδα ορίζεται η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) με κυρίαρχο στοιχείο την φλεγμονή του διαμεσοσωληναριακού χώρου. Η φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα και μερικές φορές λευκοκύτταρα, και περιλαμβάνει κοκκιώματα. Συνήθως συνοδεύεται από οίδημα του διάμεσου χώρου και σωληναριακή βλάβη.

Η ΟΔΝ μπορεί να προκληθεί από σαρκοείδωση, στρεπτοκοκκικές και ιογενείς λοιμώξεις, λοιμώξεις από λεγεωνέλλα και λεπτοσπειρώση, συνήθως όμως προκαλείται από φάρμακα. Ο αριθμός των φαρμάκων που έχουν αναφερθεί ως αίτια ΟΔΝ είναι πολύ μεγάλος, λίγα όμως από αυτά προκαλούν ΟΔΝ σε σημαντική συχνότητα. Σήμερα, τα πιο συχνά αίτια φαρμακευτικής ΟΔΝ είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) (κυρίως η φαινοπροφένη), οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, οι σουλφοναμίδες, η φουροσεμίδη και τα θειαζιδικά διουρητικά, η σιμετιδίνη, η αλ-

λοπουρινόλη, η σιπροφλοξασίνη, τα 5-αμινοσαλικυλικά (μεσαλαμίνη) και η ριφαμπικίνη.

Ο πραγματικός επιπολασμός της φαρμακευτικής ΟΔΝ δεν είναι γνωστός, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με αναστρέψιμη νεφρική βλάβη δεν υποβάλλονται σε νεφρική βιοψία. Σε δύο μελέτες με βιοψίες νεφρού αναφέρεται συχνότητα 0,8% των περιστατικών με οξεία νεφρική ανεπάρκεια^{1,2}. Στην ελληνική βιβλιογραφία περιγράφονται σπάνια περιπτώσεις βαριάς ΟΔΝ από ριφαμπικίνη. Περιγράφουμε την περίπτωση γυναίκας που προσήλθε με ΟΝΑ μετά από λήψη ριφαμπικίνης. Η τυπική κλινική και εργαστηριακή εικόνα έθεσαν τη διάγνωση της φαρμακευτικής ΟΔΝ, η οποία επιβεβαιώθηκε και από την άριστη ανταπόκριση της ασθενούς στην θεραπεία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η ασθενής, 64 ετών, προσήλθε στο Νοσοκομείο για υψηλό πυρετό έως 39°C από 4ημέρου, με συνοδό αίσθημα βάρους

στις νεφρικές χώρες αμφοτερόπλευρα, καθώς και ελάττωση του όγκου των ούρων το τελευταίο 24ωρο. Από έτους η ασθενής ανέφερε ξηρό παροξυσμικό βήχα, για τον οποίο εξετάστηκε τον τελευταίο μήνα από ιδιώτη πνευμονολόγο, ο οποίος διέγνωσε πιθανή αναζωπύρωση παλαιάς Tbc λοίμωξης πνευμόνων και χορήγησε στην ασθενή κατά τις τελευταίες 7 ημέρες θεραπεία με ριφαμπικίνη. Προ 15ετίας είχε εκδηλωθεί η πρώτη Tbc λοίμωξη, για την οποία η ασθενής είχε λάβει θεραπεία με ριφαμπικίνη, χωρίς τότε να εκδηλώσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια από το φάρμακο. Η διάγνωση της αναζωπύρωσης της Tbc βασίστηκε στην παρουσία ινωδοσκληρυντικών στοιχείων στις κορυφές των πνευμόνων και επασβεστωμένων λεμφαδένων στον ακτινολογικό έλεγχο και την CT θώρακος καθώς και σε ευρήματα χρόνιας βρογχίτιδας από τη βρογχοσκόπηση. Από το λοιπό ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται οστεοπόρωση, για την οποία ήταν σε αγωγή με διφωσφονικά άλατα.

Κατά την προσέλευσή της η ασθενής ήταν ωχρή και είχε όψη πάσχουσας. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ΑΠ=160/90 mmHg, ταχυκαρδία (108 σφ/min) και πυρετός ($\Theta=38,6^{\circ}\text{C}$), ενώ δε διαπιστώθηκε δερματικό εξάνθημα. Ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες αφηλάφητα. Ουρητηρικά σημεία και σημείο Giordano αρνητικό αμφοτερόπλευρα. Από τη λοιπή κλινική εξέταση ουδέν παθολογικό. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση ($\Lambda=11800/\mu\text{l}$), εωσινοφιλία (1600 εωσινόφιλα/ μl), βαριά νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναμία ($\text{Ht}=21\%$), τρανσαμινασαιμία (SGOT=75 IU/L, SGPT=89 IU/L) και νεφρική ανεπάρκεια ($\text{Pcr}=3.4 \text{ mg/dL}$, ουρία=111 mg/dL). Η TKE ήταν 45 mm/1' και η CRP αρνητική. Στο ίζημα των ούρων διαπιστώθηκε ήπια λευκοματουρία (700 mg/24ωρο), αιματουρία (15-20 ερυθρά αιμοσφαίρια κοπ) και κύλινδροι λευκοκυττάρων, ενώ από την εξέταση των ούρων διαπιστώθηκε εωσινοφιλουρία. Οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν αρνητικές όπως και οι καλλιέργειες πτυέλων και ούρων κατά Lowenstein και το άμεσο παρασκεύασμα για Koch. Ο έλεγχος για ιογενείς ηπατίτιδες απέβη αρνητικός, όπως και ο ανοσολογικός έλεγχος (ANA, αντι-dsDNA, αντι-ENAS, ANCA, κρουσφαίρινες ορού). Η δοκιμασία Mantoux ήταν μετρίως θετική (+). Από την ακτινογραφία θώρακα προέκυψαν ευρήματα χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και ινωδοσκληρυντικά στοιχεία στις κορυφές των πνευμόνων αμφοτερόπλευρα. Ο απεικονιστικός έλεγχος των νεφρών έδειξε φυσιολογικό μέγεθος και ηχογένεια νεφρών χωρίς στοιχεία απόφραξης, ενώ το νεφρόγραμμα με $^{99}\text{Tc-MAG3}$ έδειξε επιπέδωση της β' και γ' φάσης, ευρήματα συμβατά με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Από το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τον παρακλινικό έλεγχο δεν επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της αναζωπύρωσης της παλαιάς Tbc λοίμωξης, ενώ ο ξηρός βήχας της ασθενούς αποδόθηκε σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διάγνωση που επιβεβαιώθηκε και με τη σπυρομέτρηση. Βάση της κλινικής και εργαστηριακής εικόνας της ασθενούς και της χρονικής συσχέτισης της εκδήλωσής της με την λήψη της ριφαμπικίνης τέθηκε η διάγνωση της πιθανής οξείας διάμεσης νεφρίτιδας από ριφαμπικίνη. Παρά τη διακοπή της ριφαμπικίνης, τα πρώτα 24ωρα συνεχίστηκε η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη= 9 mg/dL, ουρία= 220 mg/dL) και η ασθενής κατέστη ανουρική. Η ανουρία διήρκεσε περί τις 7 ημέρες, διάστημα κατά το οποίο η ασθενής

χρειάστηκε να υποστηριχθεί με πέντε συνεδρίες κλασικής αιμοκάθαρσης, ενώ συγχρόνως ξεκίνησε θεραπεία με iv. πρεδνιζολόνη 50 mg/ημέρα. Η ανταπόκριση της νεφρικής λειτουργίας στη θεραπεία ήταν θεαματική, με ταχεία πτώση της τιμής της κρεατινίνης του πλάσματος σε επίπεδα 3 mg/dL και αποκατάσταση φυσιολογικού όγκου ούρων μέσα σε επτά ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με κορτικοειδή. Για το λόγο αυτό η προγραμματισμένη βιοψία νεφρού μεταώθηκε. Η ασθενής εξήλθε την 21^η μέρα νοσηλείας της με κρεατινίνη ορού 3 mg/dL και αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη 32 mg/ημέρα. Κατά την παρακολούθησή της στο εξωτερικό ιατρείο η κρεατινίνη του ορού εμφάνισε στους επόμενους δύο μήνες περαιτέρω σταδιακή πτώση έως φυσιολογικών επιπέδων (κρεατινίνη=0,9 mg/dL). Η θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη εξακολούθησε σ' όλο αυτό το διάστημα, με σταδιακά μειούμενες δόσεις έως πλήρους διακοπής δύο μήνες μετά τη νοσηλεία της.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ριφαμπικίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της φυματίωσης. Μπορεί να αποτελέσει αίτιο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με τρεις τρόπους: συχνότερα μέσω πρόκλησης οξείας (αλλεργικής) διάμεσης νεφρίτιδας και σπανίως μέσω πρόκλησης οξείας σωληναριακής νέκρωσης ή αγγειϊτιδας³. Εδώ και δεκαετίες η ριφαμπικίνη έχει αναφερθεί ως αίτιο ΟΔΝ. Ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της βλάβης είναι ανοσολογικός. Συγκεκριμένα, ενοχοποιείται συμμετοχή τόσο της κυτταρικής όσο και της χυμικής ανοσίας στην πρόκληση της νεφρικής βλάβης^{4,5}. Η εμφάνιση ΟΔΝ δεν είναι δοσοεξαρτώμενη. Συχνά η ΟΔΝ εκδηλώνεται μετά από διακοπή της αγωγής και επαναχορήγησή της, ή μετά από επαναχορήγησή της για υποτροπή της φυματίωσης, όπως συνέβη και στη δική μας ασθενή. Τα συμπτώματα εκδηλώνονται χαρακτηριστικά λίγες ώρες ή και ημέρες μετά τη λήψη του φαρμάκου, με μυαλγίες, πυρετό με ρίγος, άλγος στις νεφρικές χώρες, ναυτία, εμέτους και σκουρόχρωμα ούρα (μακροσκοπική αιματουρία). Μπορεί επίσης να συνυπάρχει δερματικό εξάνθημα, εωσινοφιλία, θρομβοπενία, αιμόλυση ή και φαρμακευτική ηπατίτιδα. Στα ούρα ανευρίσκονται λευκά αιμοσφαίρια, συχνά με αυξημένο ποσοστό εωσινοφίλων, πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια και λευκωμα, συνήθως σε επίπεδα <1 g/ημέρα⁶. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ανεύρεση εωσινοφιλουρίας. Αν και αποτελεί εύρημα μη-ειδικό, η ανεύρεση αυξημένου ποσοστού εωσινοφίλων (>5% επί των λευκών αιμοσφαιρίων στο ίζημα των ούρων), στο κλινικό πλαίσιο μιας πιθανής φαρμακευτικής ΟΝΑ με συνυπάρχοντα συμπτώματα υπερευαισθησίας (πυρετός, με ή χωρίς εξάνθημα), συνηγορεί υπέρ

της ΟΔΝ⁷⁻⁹. Η εξέταση για εωσινοφιλουρία πρέπει να γίνεται με χρώση Hansel, που έχει αποδειχτεί πολύ πιο ευαίσθητη από την χρώση Wright⁸. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς εκδηλώνουν ολιγουρική ΟΝΑ και συχνά χρειάζεται υποστήριξη από αιμοκάθαρση¹⁰.

Στην ασθενή μας η κλινική (πυρετός, άλγος στις νεφρικές χώρες, ολιγοανουρική ΟΝΑ) και εργαστηριακή εικόνα (λευκωματουρία, μικροσκοπική αιματουρία, εωσινοφιλία και εωσινοφιλουρία) ήταν τυπικές οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, όπως ήταν και η χρονική συσχέτισή της με την λήψη του ύποπτου φαρμάκου. Η ανεύρεση εωσινοφιλίας στο αίμα και, κυρίως, εωσινοφιλουρίας στα πλαίσια αυτά αποτέλεσε βασικό κριτήριο για τη διάγνωση. Η ήπια τρανσαμινασαιμία αποδόθηκε επίσης στη ριφαμπικίνη. Η χρονική συσχέτιση της λήψης του φαρμάκου και των εκδηλώσεων της νόσου αφενός και τα ευρήματα από το ίζημα των ούρων αφετέρου είναι αυτά που διακρίνουν την ΟΔΝ από άλλες αιτίες οξείας νεφρικής ανεπάρκειας¹¹. Παρόλο που η νεφρική βιοψία είναι αυτή που επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ΟΔΝ, η κλινική εικόνα και η χρονική συσχέτιση με το υπεύθυνο φάρμακο είναι συνήθως πολύ χαρακτηριστική και συνήθως, επί απουσίας διαφοροδιαγνωστικών διλημμάτων, παρακολουθείται η πορεία της νόσου μετά τη διακοπή του ύποπτου φαρμάκου, τακτική την οποία ακολουθήσαμε και στην περίπτωση της δικής μας ασθενούς. Εάν η νεφρική λειτουργία εμφανίσει βελτίωση μέσα στις επόμενες ημέρες, συνήθως δεν απαιτείται περαιτέρω διαγνωστική προσέγγιση ή θεραπεία, πλην της υποστηρικτικής. Σε ασθενείς με βαριά ή παρατεταμένη ΟΝΑ χορηγούνται κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη 1 mg/kg/ημέρα ή, στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, μεθυλπρεδνιζολόνη 1 g/ημέρα επί 3 ημέρες), καθώς έχει βρεθεί ότι με τα κορτικοστεροειδή επέρχεται ταχύτερη και μεγαλύτερη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας^{12,13}, όπως παρατηρήσαμε και στην περίπτωση της δικής μας ασθενούς. Ασθενείς με πιο ήπια νεφρική προσβολή μπορούν να λαμβάνουν εμπειρικά σχήμα κορτικοστεροειδών για 4 εβδομάδες. Στην ΟΔΝ η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας τυπικά αρχίζει μέσα στις πρώτες 7 ημέρες και γρήγορα επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από 4-6 εβδομάδες θεραπείας με κορτικοειδή, μπορεί να δοκιμασθεί η κυκλοφωσφαμίδη (2 mg/kg/ημέρα) ή άλλα ανοσοκατασταλτικά (mycophenolate mofetil)⁷. Η αποτελεσματικότητα πάντως από τη χρήση

των ανοσοκατασταλτικών στην ΟΔΝ δεν είναι ακόμη καλά τεκμηριωμένη. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι γενικά 2-3 μήνες, με σταδιακή μείωση της δόσης μόλις η τιμή της κρεατινίνης του πλάσματος επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η πρόγνωση της φαρμακευτικής ΟΔΝ γενικά είναι πολύ καλή, καθώς σχεδόν όλοι οι ασθενείς βελτιώνονται με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και, εν ανάγκη, τη χρήση κορτικοειδών. Η βελτίωση εμφανίζεται επί το πλείστον μέσα στις πρώτες 6 έως 8 εβδομάδες¹⁴. Εντούτοις, η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να μην είναι πλήρης και να παραμείνει άλλοτε άλλου βαθμού χρόνια νεφρική ανεπάρκεια¹⁵. Οι παράγοντες κινδύνου για μετάπτωση σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι οι διάχυτες διαμεσωληνιακές κυτταρικές διηθήσεις, ο μεγάλος αριθμός κοκκιωμάτων του διαμέσου χώρου, η λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός μήνα, η καθυστερημένη απάντηση στην πρεδνιζόνη και η παρατεταμένη οξεία νεφρική ανεπάρκεια για περισσότερο από τρεις εβδομάδες^{15,16}.

Συμπερασματικά, η ΟΔΝ πρέπει να μπαίνει πάντα στην διαφορική διάγνωση της φαρμακευτικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδίως όταν έχει προηγηθεί λήψη κάποιου από τα φάρμακα που ενοχοποιούνται συχνότερα (ΜΣΑΦ, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, ριφαμπικίνη). Έχει συνήθως πολύ καλή πρόγνωση. Βασική προϋπόθεση για την καλή εξέλιξη της νόσου είναι να τίθεται νωρίς η υπόνοια για την πιθανή διάγνωση, ώστε να ξεκινήσει έγκαιρα η θεραπευτική αντιμετώπιση.

ABSTRACT

Ilonidis G, Akriviadis E, Moschou A, Papagianni A, Kirmizi S D, Alexopoulos E. Acute renal failure due to rifampin: diagnostic and therapeutic challenges. Hell Jatr 2003, 69: 320-323.

Rifampin is a well-known cause of acute interstitial nephritis. We describe a 64-year-old woman who was admitted for acute renal failure due to rifampin. The diagnosis of drug-induced acute interstitial nephritis was made on the grounds of the typical clinical and laboratory manifestations (fever, anuria, eosinophilia and eosinophiluria). The patient was treated with prednisolone and was supported with five sessions of dialysis. Her renal function rapidly recovered and finally reached normal levels after a two-month therapy with corticosteroids. We discuss the diagnostic and therapeutic challenges.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Richet G, et al.* La ponction biopsie renale dans les insuffisances renales aiguës. *Annales de Medicine Interne (Paris)*, 1978, 129: 445-7.
2. *Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B.* Les insuffisances renales aiguës associées à des médicaments ou à des produits de contrast iodés. Résultats d'une enquête cooperative multicentrique de la Societe de Nephrologie. *Nephrologie* 1986, 7: 41-6.
3. *Hirsch DJ, Bia FJ, Kashgarian M, Bia MJ.* Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. *Am J Nephrol* 1983, 3: 7-10.
4. *Kleinknecht D, Kanfer A, Morel-Maroger L, Mery JP.* Immunologically mediated drug-induced acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1978, 10: 42-52.
5. *Ten RM, Torres VE, Milliner DS, Schwab TR, Holley KE, Gleich GJ.* Acute interstitial nephritis: immunologic and clinical aspects. *Mayo Clin Proc* 1988, 63 (9): 921-30.
6. *Αλεξόπουλος Ε, Οικονομίδου Α, Συργκάνης Χ, Λεοντσίνη Μ, Παπαδημητρίου Μ.* Οξεία διάμεση νεφρίτιδα: παρατηρήσεις σε 17 περιπτώσεις. *Ελλην Νεφρολ* 1995, 7(2): 248-53.
7. *Neilson EG.* Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989, 35: 1257.
8. *Nolan CR, Anger MS, Kelleher SP.* Eosinophiluria- a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986, 315(24): 1516-9.
9. *Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM.* Clinical correlates of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 1985, 145(6): 1097-9.
10. *Kleinknecht D, Vanhille P, Morel-Maroger L, et al.* Acute interstitial nephritis due to drug hypersensitivity. An up-to-date review with a report of 19 cases. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1983, 12: 277-308.
11. *Alexopoulos E.* Drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Failure* 1998, 20 (6): 809-19.
12. *Kida H, Abe T, Tomosugi N, et al.* Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984, 22: 55-60.
13. *Clive DM, Stoff JS.* Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984, 310(9): 563-72.
14. *Laberke HG, Bohle A.* Acute interstitial nephritis: Correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980, 14: 263-73.
15. *Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, et al.* The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000, 54: 179-90.
16. *Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM.* Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000, 35: 433-47.

Αλληλογραφία:

Γ. Ηλονίδης
 Δημοκρατίας 33
 552 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Ilonidis
 33, Dimokratias Str.
 552 36 Thessaloniki, Greece

Γλυκογονίαση τύπου V (νόσος McArdle): Περιγραφή μιας περίπτωσης

Α. Σοφός¹, Π. Νικολαΐδης¹, Χ. Μελλίδης¹, Μ. Ιγνατιάδης¹,
Σ. Μεταλλίδης¹, Ν. Τάσκος¹, Γ. Καρκαβέλας¹, Α. Τουρκαντώνης¹

¹ Α' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Β' Νευρολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

³ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η γλυκογονίαση τύπου V ή νόσος του McArdle είναι κληρονομικό νόσημα του μεταβολισμού του γλυκογόνου που μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα. Οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου φωσφορυλάση. Παρουσιάζουμε ασθενή με ελεύθερο κληρονομικό ιστορικό, στον οποίο διαγνώστηκε η νόσος σε ηλικία

19 ετών με αφορμή την αιφνίδια εγκατάσταση μυϊκής αδυναμίας, μυαλγίας, με συνοδό μυοσφαιρινουρία. Συγχρόνως γίνεται ανασκόπηση των πρόσφατων δεδομένων που αφορούν στο γενετικό υπόβαθρο, τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και τις εξελίξεις στη θεραπεία.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 324 - 327.

Η έλλειψη φωσφορυλάσης (νόσος McArdle) είναι μια σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από δυσανεξία στην άσκηση, μυϊκές κράμπες και μυοσφαιρινουρία. Η πρώτη αναφορά της νόσου από τον McArdle αφορούσε μία σποραδική περίπτωση, ενώ οι αναφορές που ακολούθησαν υποδηλώνουν υψηλή οικογενή επίπτωση και σχετίζουν τη νόσο με υπολειπόμενη αυτοσωματική κληρονομικότητα. Η παρούσα μελέτη περιγράφει τα κλινικά, βιοχημικά και ιστολογικά ευρήματα σε νεαρό άνδρα 19 ετών με έλλειψη φωσφορυλάσης και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής ηλικίας 19 ετών προσέρχεται λόγω έντονης μυϊκής αδυναμίας κάτω άκρων – μυαλγιών με αιφνίδια εγκατάσταση από εξάωρου, μετά από μικρής εντάσεως μυϊκή προσπάθεια (έντονη βάρδια επί 15 λεπτά) συνοδευόμενη από δύο επεισόδια μακροσκοπικής αιματοουρίας στο διάστημα αυτό.

Κατά την εισαγωγή του ο ασθενής είχε Α.Π. 90/50 mmHg, καρδιακή συχνότητα 80/min και φυσιολογική θερμοκρασία. Η ακτινογραφία θώρακα και το Η.Κ.Γ. ήταν φυ-

σιολογικά. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν ο ακόλουθος: Hb 14,7 g/dL, λευκά 6.310/μl, πολυμορφοπύρηνα 63%, λεμφοκύτταρα 32%, μονοπύρηνα 3,2%, αιμοπετάλια 186.000/μl, TKE 8, ουρία 30 mg/dL, κρεατινίνη ορού 0,91 mg/dL, LDH 12.800 IU/L, CPK 3410 IU/L, SGOT 1280 IU/L, SGPT 280 IU/L, ALP 30 IU/L, γ-GT 15 IU/L, χολερυθρίνη 1,1 mg/dL, σάκχαρο 111 mg/dL, ολικά λευκώματα ορού 6,5 g/dL, αλβουμίνη 3,74 g/dL, K 3,6 mEq/L, Na 138 mEq/L, Ca 8,6 mEq/L, P 3,65 mEq/L, ουρικό οξύ 8,21 mg/dL, γενική ούρων: χροιά ανοιχτό πορτοκαλί, ερυθροκύτταρα 1-2 κ.ο.π., πυσφαιρία 2-3 κ.ο.π., ουροχολίνη+, μυοσφαιρίνη θετική. Με τα υψηλά επίπεδα CPK, τη συνοδό μυοσφαιρινουρία και τη μυϊκή αδυναμία τέθηκε η διάγνωση της ραβδομυόλυσης. Η αλδολάση ορού βρέθηκε παθολογικά αυξημένη 26,5 mU/ml (φ.τ. <7,6 mU/ml). Ο έλεγχος για λοιμώδη αίτια (CMV, herpes, EBV, Coxsackie, influenza, HIV) ήταν αρνητικός, όπως επίσης και για ηπατίτιδα Β και C.

Έγινε ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος ο οποίος κατέγραψε μη ειδικά ευρήματα: οι αισθητικές και κινητικές ταχύτητες αγωγιμότητας των άνω και κάτω άκρων καθώς και το κύμα «F» παραγόταν εντός φυσιολογικών ορίων. Καταγράφηκαν άτυπες μη ειδικές πολυφασικές μονάδες. Στους μύες, έσω και πρόσθιο κνημιαίο των κάτω άκρων, παρατηρήθηκε ήπια αυτόματη δραστηριότητα από ινδικές συστολές.



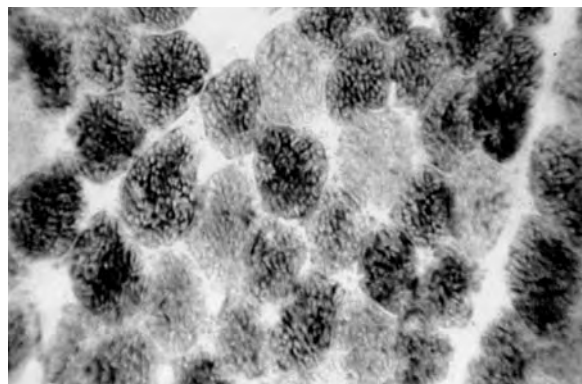
Εικ. 1. Πλήρης έλλειψη φωσφορυλάσης σε μυοσκελετικές ίνες του τετρακέφαλου μύος του ασθενούς.

Στην ιστολογική εξέταση βιοψίας μύος (τετρακέφαλου) αναγνωρίστηκε η παρουσία μυοπαθητικών αλλοιώσεων. Παρατηρήθηκε ποικιλία μεγέθους μυϊκών ινών, τόσο υπερτροφικών όσο και ατροφικών, καθώς και μυϊκές ίνες με σχάση. Σε μικρό αριθμό αναγνωρίστηκαν εκφυλισμένες και νεκρωμένες μυϊκές ίνες με μυοφαγία. Με ειδική χρώση για την παρουσία γλυκογόνου (PAS) παρατηρήθηκαν εναποθέσεις του σε περιφερικές θέσεις των μυϊκών ινών. Τέλος μετά από ειδική ενζυμική χρώση για παρουσία φωσφορυλάσης διαπιστώθηκε πλήρης έλλειψή της (Εικ. 1) σε σύγκριση με μάρτυρα με θετικότητα στην φωσφορυλάση (Εικ. 2). Τα μορφολογικά και ιστοχημικά ευρήματα είναι διαγνωστικά γλυκογονίασης τύπου V (νόσος McArdle).

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας η νεφρική λειτουργία παρέμεινε φυσιολογική, οι αρχικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές παρουσίασαν βελτίωση: LDH 699 IU/L, SGOT 73 IU/L, SGPT 110 IU/L. Η CPK παρουσίασε αρχικά αυξητική πορεία με μέγιστη τιμή 39688 IU/L και τιμή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο 802 IU/L. Κατά την παρακολούθηση 6 μήνες μετά, ο ασθενής βρίσκεται σε άριστη κλινική κατάσταση με διακύμανση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε τιμές υψηλότερες των φυσιολογικών. Ενδεικτικά αναφέρονται οι τιμές της CPK που κυμαίνονται από 3680 έως 6425 IU/L, LDH 475 IU/L, SGOT 46 IU/L, SGPT 68 IU/L, ουρικό οξύ 7,19 mg/dL.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γλυκογονίαση τύπου V ή νόσος του McArdle είναι ένα από τα κληρονομικά νοσήματα που αφορούν στο μεταβολισμό του γλυκογόνου, κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα κι οφείλεται στην έλλειψη της φωσφορυλάσης. Το ένζυμο αυτό καταλύει την παραγωγή γλυκοζο-1-φωσφατάσης από το γλυκογόνο κατά την αναερόβια γλυκόλυση (Εικ. 3) και εξασφαλίζει την απαραίτητη ενέργεια μέσω αύξησης της αιματικής ροής και της παροχής O₂ στις ασκούμενες μυϊκές ίνες, κυρίως σε συνθήκες που απαιτούν δραστηριότητα υψηλής έντασης, αντοχή και ισομετρική άσκηση (όπως άρση βάρους). Η ανάπτυξη



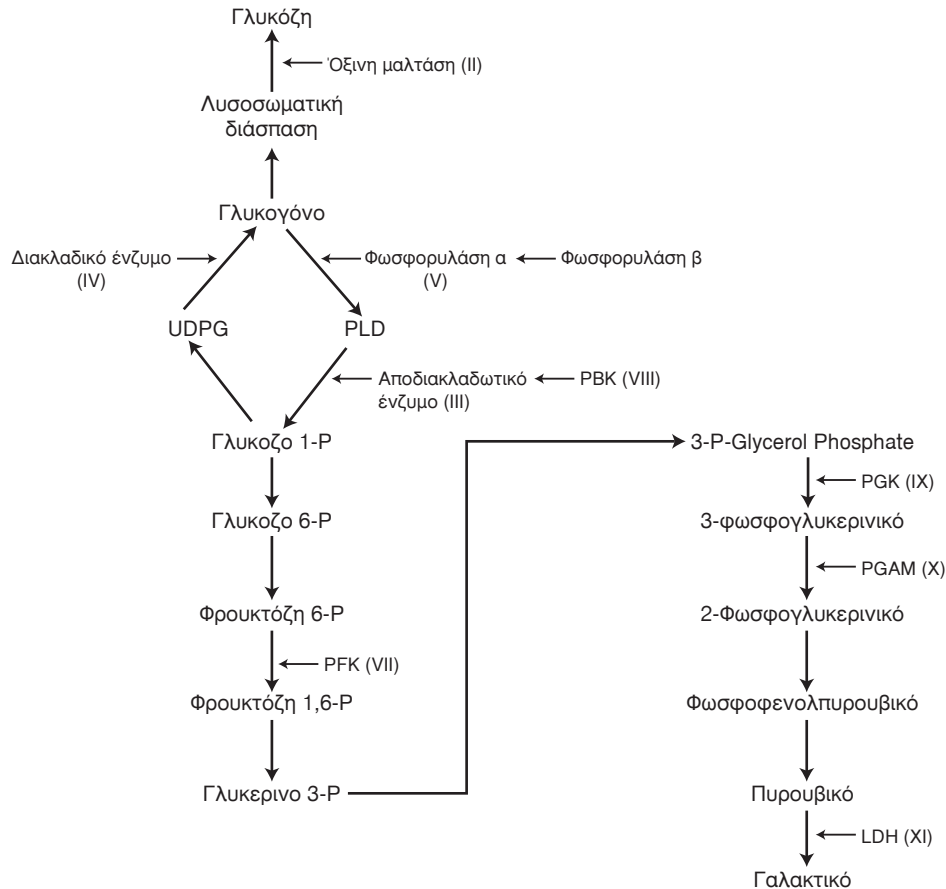
Εικ. 2. Μάρτυρες με θετικότητα στην φωσφορυλάση.

κόπωσης σχετίζεται με την αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού στις μυϊκές ίνες που προκαλεί οξέωση στα μυϊκά κύτταρα¹. Η συσσώρευση ανόργανου P, διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) καθώς και η μονοσθενής μορφή του οργανικού P, θεωρούνται επίσης σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην επέλευση της κόπωσης^{2,3}.

Η μοριακή ετερογένεια και οι φαινότυποι της νόσου έχουν καταδειχτεί από μελέτες σε ασθενείς που εμφάνισαν την ίδια κλινική εικόνα, αλλά διαφορετική έκφραση της φωσφορυλάσης και του mRNA. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν είχαν ανιχνεύσιμη φωσφορυλάση, ενώ σε μερικούς ασθενείς ανιχνεύτηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Φυσιολογικά επίπεδα φωσφορυλάσης ανιχνεύτηκαν σε δύο ασθενείς αλλά η πρωτεΐνη ήταν αδρανής. Ο συνδυασμός της φωσφορυλάσης με το mRNA (πλήρης έλλειψη, ελαττωμένο ή φυσιολογικό αντίστοιχα) καθορίζει τους μοριακούς φαινότυπους, η ανάλυση των οποίων δείχνει ότι με την επίδραση μεταλλάξεων (με συχνότερη την R49X) απορρυθμίζεται η πρωτεΐνη⁴.

Κλινικά η νόσος παρουσιάζεται συνήθως με δυσανεξία στην άσκηση, μυαλγίες, κράμπες, μυοσφαιρινουρία, ελαττωμένη αντοχή, οίδημα μυών και σταθερή αδυναμία. Η αδυναμία μπορεί να εμφανιστεί μετά από βραχείας διάρκειας αλλά έντονη ισομετρική άσκηση και άλλοτε μετά από μικρότερης έντασης άσκηση αντοχής.

Τα επίπεδα της CK είναι συνήθως αυξημένα από 50 έως 100 φορές υψηλότερα των φυσιολογικών στους περισσότερους ασθενείς και μπορεί να συνοδεύονται από αυξημένο ουρικό οξύ. Υπερφωσφαταιμία και υπασβεστιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά την αποδρομή της O.N.A. Τα επίπεδα CPK παραμένουν υψηλά και μεταξύ των επεισοδίων της μυοσφαιρινουρίας, σε αντίθεση με τα επί-



Εικ. 3. Μεταβολισμός γλυκογόνου και γλυκόλυση. Οι τύποι των γλυκογονιάσεων καταδεικνύονται με λατινικά γράμματα ανάλογα με τις ενζυμικές ελλείψεις: (II) όξινη μαλτάση, (III) αποδιακλαδωτικό ένζυμο, (IV) αποδιακλαδωτικό ένζυμο, (V) μυϊκή φωσφορυλάση, (VII) φωσφοφρουκτοκινάση (PFK), (VIII) κινάση της β φωσφορυλάσης (PBK), (IX) φωσφογλυκερινική κινάση (PGK), (X) φωσφογλυκερινική μοντάση (PGAM), (XI) γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH).

πεδα CPK κατά τη διάρκεια ξεκούρασης, που ανευρίσκονται φυσιολογικά σε ασθενείς με έλλειψη καρνιτίνης.

Διαγνωστικά το ηλεκτρομυογράφημα ηρεμίας είναι συνήθως παθολογικό και χαρακτηρίζεται από μυοτονικές διαταραχές, ινδικές συσπάσεις και θετικά κύματα, περίπου στους μισούς ασθενείς.

Το χαρακτηριστικό ιστολογικό γνώρισμα της νόσου είναι η απουσία της μυοφωσφορυλάσης από τις ώριμες σκελετικές μυϊκές ίνες με περιορισμένη μόνο έκφρασή της σε μικρό αριθμό αναγεννώμενων μυϊκών ινών. Αν και στις περισσότερες μυϊκές ίνες δεν παρατηρείται εμφανής παρουσία γλυκογόνου, εντούτοις είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε ορισμένες υποσαρκειληματική συγκέντρωσή του. Είναι δυνατόν επίσης, ιδίως μετά από άσκηση, να αναγνωριστούν νεκρωμένες μυϊκές ίνες⁵.

Όσον αφορά στο ερώτημα για το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας που πρέπει να ακολουθούν οι ασθενείς προτείνεται ότι φυσιολογική έως μέ-

τρια άσκηση βελτιώνει την ικανότητα άσκησης, αυξάνοντας τη χωρητικότητα της κυκλοφορίας⁶ και έτσι την προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκόζης, στα οποία βασίζεται ο μυϊκός μεταβολισμός, όταν μπλοκάρεται ο μεταβολισμός του γλυκογόνου⁷.

Σχετικά με τη θεραπεία, συμπλήρωμα γλυκόζης ή φρουκτόζης στη διατροφή δε φάνηκε να βοηθούν, ενώ προκάλεσε και σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Δίαιτες υψηλού λίπους και χαμηλών υδατανθράκων δεν επέφεραν επίσης τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Αναφέρεται μία περίπτωση ασθενούς που βελτιώθηκε με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών^{8,9}. Προτάθηκε ότι συμπλήρωμα βιταμίνης B₆ στην διατροφή πιθανώς βελτιώνει τη μυϊκή λειτουργία με αποτέλεσμα λιγότερη μυϊκή κόπωση. Αυτό σχετίζεται με το γεγονός ότι η βιταμίνη B₆ δημιουργεί σύμπλεγμα με τη φωσφορυλάση, έτσι ώστε η έλλειψη φωσφορυλάσης να συνοδεύεται από ελάττωση των επιπέ-

δων της βιταμίνης Β₆ στο μυϊκό ιστό κατά 20%^{10,11}. Λόγω της σπανιότητας της νόσου είναι δύσκολο να γίνει πιο εκτεταμένη έρευνα με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Ως θεραπευτική επιλογή στη δική μας περίπτωση εφαρμόστηκε δίαιτα υψηλής πρωτεϊνικής αξίας (50% υδατάνθρακες, 20% λίπος και 30% πρωτεΐνες) με περιοδική παρακολούθηση της φυσικής κατάστασης και των βιοχημικών παραμέτρων. Τα τελευταία μόλις χρόνια έγινε κατανοητή η παθογένεια σε γενετικό επίπεδο με την περιγραφή 20 μεταλλάξεων στο γονίδιο της φωσφορυλάσης στο χρωμόσωμα 11, γεγονός που ανοίγει τον ορίζοντα σε νέες θεραπευτικές επιλογές¹².

ABSTRACT

Sofos A, Nikolaidis P, Mellidis C, Ignatiadis M, Metallidis S, Taskos N, Karkavelas G, Tourkantonis A. Glycogen storage type V (McArdle's disease). Case report. Hell Iatr 2003, 69: 324-327.

Glycogen storage type V or McArdle's disease is an autosomal recessive disorder of glycogen metabolism due to the deficiency of the enzyme phosphorylase. We present the case of a patient 19 years old with this disease. He developed fatigue, myalgia and myoglobinuria and his family history was negative. The current developments on the genetic basis of the disorder, the clinical features, as well as the therapeutic interventions are reviewed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lurban MM. McArdle's disease: A review. *Ann Clin Lab* 1975, 5: 115-22.
2. Di Mauro S, Tonin P, Servidei S. Metabolic myopathies. In: *Handbook of clinical Neurology*, Rowland L, Di Mauro S, eds, Amsterdam, the Netherlands. Elsevier, 1992: 479.
3. Di Mauro S, Miranda A, Sakoda S, et al. Metabolic myopathies. *Am J Med Genet* 1986, 25: 635.

4. Bartram C, Edwards RHT, Beynon RJ. McArdle's disease – muscle glycogen phosphorylase deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1995, 1272: 1-13.
5. Carpenter S, Karpatis G. *Pathology of skeletal muscle*. Second Edition 2001. Oxford University Press Inc.
6. Haller RG, Wyrick P, Cavender D, Wall A, Vissing J. Aerobic Conditioning: an effective therapy in McArdle's disease (abstract). *Neurology* 1998, 50: 369.
7. Lewis SF, Haller RG. The pathophysiology of McArdle's disease: clues to regulation in exercise and fatigue. *J Appl Physiol* 1986, 61: 391-401.
8. Slohim A, Goans P. Myopathy in McArdle's syndrome: improvement with a high-protein diet. *N Engl J Med* 1985, 312: 355-9.
9. Improvement energy kinetics following high-protein diet in McArdle's syndrome: a P magnetic resonance spectroscopy study. *Acta Neurol Scand*. 1990, 81: 499-503.
10. Phoenix J, Hopkins P, Bartram C, et al. Effect of vitamin B supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromuscle Disord*. 1998, 8: 210-2.
11. Haller R, Dempsey W, Feit H, Cook J, Knochel J. Low muscle levels of pyridoxine in McArdle's syndrome. *Am J Med*. 1983, 74: 217-20.
12. Pari G, Shoubridge E, Gregar MM, et al. In vitro and in vivo adenovirus-mediated gene transfer in myophosphorylase deficiency (abstract). *Ann Neurol* 1998, 44: 989.

Αλληλογραφία:

A. Σοφός
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Sofos
A' Medical Department
AHEPA University Hospital
1, S.Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Γαλακτική οξέωση σε δύο ασθενείς με λοίμωξη από ιό επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Μ. Ιγνατιάδης, Γ. Μητελούδης, Δ. Βαλαγκούτη, Χ. Μελλίδης, Β. Κιοσές, Α. Τουρκαντώνης

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων (ΜΕΛ) - Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η γαλακτική οξέωση που παρουσιάζεται με αυξημένη συχνότητα είναι μια δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή της θεραπείας με τους αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) στα πλαίσια της υψηλής αποτελεσματικότητας αντιρετροϊκής αγωγής (HAART). Παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις που διαγνώστηκαν πρόσφατα στη ΜΕΛ του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Ένας ασθενής, 32 ετών με λοίμωξη HIV, εμφάνισε πριν από την εισαγωγή του επί μια εβδομάδα άτυπα κοιλιακά άλγη και ναυτία και τις τελευταίες 24 ώρες εμέτους. Κατά την εισαγωγή του παρουσίαζε κομβική βραδυκαρδία, εικόνα οξείας παγκρεατίτιδας και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Ο ασθενής ελάμβανε για τρεις μήνες σταβουδίνη, διδανοσίνη, ριτοναβίρη και νελφριναβίρη. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν μεταβολική οξέωση και γαλακτικό οξύ ορού 175 mg/dl. Ο ασθενής απεβίωσε σε 48 ώρες και ο θάνατος του αποδόθηκε σε προϊούσα γαλακτική οξέωση, οξεία παγκρεατίτιδα και τελικά ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Ένας άλλος ασθενής με HIV, 49 ετών, παρουσίασε σε διάστημα δέκα ημερών προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και

διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Ελάμβανε σταβουδίνη, διδανοσίνη και νεβιραπίνη για 29 μήνες. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε μεταβολική οξέωση και γαλακτικό οξύ ορού 58 mg/dl. Έγινε άμεση διακοπή των NRTIs και χορηγήθηκε υποστηρικτική αγωγή. Τα συμπτώματα υποχώρησαν και το γαλακτικό οξύ του ορού επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα σε πέντε ημέρες. Ο ασθενής κατέληξε ένα μήνα αργότερα από άλλη αιτία. Και στις δύο περιπτώσεις η γαλακτική οξέωση αποδόθηκε στα NRTIs με πιθανότερο ενοχοποιούμενο φάρμακο τη σταβουδίνη. Συμπερασματικά οι ιατροί των επειγόντων περιστατικών και οι ιατροί που θεραπεύουν HIV ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την προκαλούμενη από τα NRTIs γαλακτική οξέωση. Η διάγνωση της επιπλοκής αυτής, που είναι ιδιαίτερα δυσχερής, είναι δυνατό να επιτευχθεί από τη κλινική εικόνα και την ανεύρεση μεταβολικής οξέωσης και αυξημένου γαλακτικού οξέος του ορού η οποία δεν αποδίδεται σε άλλη αιτία. Η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή των NRTIs και υποστηρικτική αγωγή.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 328 - 331.

Τα NRTIs έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με λοίμωξη HIV¹. Συνδυασμοί δύο ή τριών NRTIs χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της υψηλής αποτελεσματικότητας αντιρετροϊκής αγωγής². Ειδικά σε περιπτώσεις HIV ασθενών στους οποίους συνυπάρχει λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ο αριθμός των χορηγούμε-

νων NRTIs αυξάνεται λόγω της συγχορηγούμενης ριμπαβιρίνης. Τα NRTIs έχουν ενοχοποιηθεί για ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μυοπάθεια, νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα, ηπατική στεάτωση, γαλακτική οξέωση^{3,4,5}. Για τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες ενοχοποιείται η μιτοχονδριακή τοξικότητα των NRTIs⁵. Η θνησιμότητα της γαλακτικής οξέωσης από τα NRTIs φαίνεται ότι είναι

ιδιαίτερα υψηλή. Από τα NRTIs, η σταβουδίνη έχει ενοχοποιηθεί περισσότερο για την πρόκληση γαλακτικής οξέωσης^{3,4,7,8}. Στην παρούσα εργασία περιγράφονται δύο περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαλακτική οξέωση ως αποτέλεσμα της αντιρετροϊκής αγωγής που ελάμβαναν.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση 1η

Άνδρας ηλικίας 32 ετών με HIV οροθετικότητα, γνωστή από εξαμήνου, και στάδιο νόσου C3 κατά CDC 1993 (πιθανολογούμενη μόλυνση προ δεκαετίας), προσήλθε παραπονόμενος για επιγαστραλγία με αντανάκλαση στην οσφή και εμέτους από 24 ώρες. Ο ασθενής είχε διάχυτα άτυπα κοιλιακά άλγη, ναυτία και προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης για διάστημα επτά ημερών. Από το ατομικό του ιστορικό διαπιστώθηκε ότι νοσηλεύθηκε για θρόμβωση της δεξιάς λαγονομηριαίας φλέβας τρεις μήνες πριν από την εισαγωγή του και για πνευμονία από πνευμονοκύστη *carinii* έξι μήνες πριν από την εισαγωγή του. Τα φάρμακα που ελάμβανε ημερησίως ήταν: φλουκοναζόλη 200 mg για προφύλαξη από μυκητιασικές λοιμώξεις, ατοβαζόνη 1500 mg για προφύλαξη από πνευμονοκύστη *carinii*, ακενοκουμαρόλη 4 mg για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων και αλλοπουρινόλη 100 mg. Ελάμβανε επίσης τρεις φορές εβδομαδιαίως ερυθροποιητίνη άλφα 5000 iu. Τους τελευταίους τρεις μήνες η αντιρετροϊκή αγωγή του περιλάμβανε σταβουδίνη 80 mg, διδανασίνη 400 mg, ριτοναβίρη 400 mg και νελφίναβιρη 2500 mg ημερησίως. Ο ασθενής έλαβε συνολικά έξι μήνες αντιρετροϊκή αγωγή με πολύ καλή ανταπόκριση και έτσι κατά την εισαγωγή του το ιικό φορτίο ήταν 297 cop/ml και τα CD4 120 cells/μl.

Η κλινική εξέταση έδειξε ταχύπνοια, αναπνοή, Cusmaul, βραδυκαρδία, ευαισθησία στο επιγάστριο και ήπια διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η ακρόαση των πνευμόνων ήταν χωρίς ερυθμάτα. Η θερμοκρασία ήταν 36,2°C, η αρτηριακή πίεση 120/80 mmHg και οι σφύξεις 50/min. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα έδειξε κομβική βραδυκαρδία. Τα αέρια του αρτηριακού αίματος έδειξαν μεταβολική οξέωση pH 7,257, pCO₂ 11,3 mmHg, pO₂ 135,1 mmHg, HCO₃ 4,9 mm/l, ABE -21,3 mm/l, SATO₂ 98,3% και το γαλακτικό οξύ του ορού ήταν 175,6 mg/dl. Τα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα των δύο πρώτων ημερών της νοσηλείας του καταγράφονται στον πίνακα 1.

Η μεταβολική οξέωση στο αρτηριακό αίμα, η αύξηση του γαλακτικού οξέος του ορού σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα οδήγησαν στη διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης που αποδόθηκε στη θεραπεία με NRTIs γιατί κατά την εισαγωγή δεν υπήρχαν σημεία ιστικής υποξίας (γαλακτική οξέωση τύπου A) ή οποιαδήποτε από τις αιτίες της γαλακτικής οξέωσης τύπου B.

Η αξονική τομογραφία άνω, κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου έδειξε ρύπανση του περιπαγκρεατικού λίπους και παρουσία υγρού, ευρήματα τα οποία σε συνδυασμό με την αύξηση της αμυλάσης του ορού και την κλινική εικόνα αποδόθηκαν σε οξεία παγκρεατίτιδα. Η οξεία παγκρεατίτιδα θεωρήθηκε ότι οφείλεται στη θεραπεία με NRTIs,

καθώς ο ασθενής δεν ήταν αλκοολικός, δεν είχε χολολιθίαση, υπερλιπιδαιμία, ούτε κάποιο άλλο αίτιο οξείας παγκρεατίτιδας.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση ήταν άμεση και περιλάμβανε διακοπή των αντιρετροϊκών και των υπολοίπων φαρμάκων που ελάμβανε ο ασθενής, ενυδάτωση με ηλεκτρολυτικά διαλύματα 4 l/24ωρο, χορήγηση διττανθρακικών και προφυλακτικής αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας με ιμιπενέμη-σιλαστατίνη 3 g το πρώτο 24ωρο και 2g το δεύτερο 24ωρο.

Η κλινική πορεία του ασθενούς εμφάνισε ραγδαία επιδείνωση με εγκατάσταση, 36 ώρες μετά την εισαγωγή του, υπότασης και συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (οξεία παγκρεατίτιδα, γαλακτική οξέωση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, shock). Ο ασθενής κατέληξε 48 ώρες μετά την εισαγωγή του.

Περίπτωση 2η

Άνδρας ηλικίας 49 ετών με HIV οροθετικότητα, γνωστή από επταετίας, και στάδιο νόσου B3 κατά CDC 1993 νοσηλεύεται στην ΜΕΑ για διερεύνηση εμπυρέτου συνδρόμου, πνευριτικής συλλογής και παγκρεοβιακή χημειοθεραπεία. Ο ασθενής μετά από τέσσερις ημέρες εμπειρικής θεραπείας με κεφεπίμη 6 g και θειική αμικασίνη 1 g ημερησίως απυρέτησε, ενώ η πνευριτική συλλογή παρέμεινε αμετάβλητη. Παρ' όλα αυτά ο ασθενής εμφάνισε σε διάστημα δέκα ημερών δύσπνοια, προοδευτικά επιδεινούμενη. Από το ατομικό ιστορικό ήταν γνωστό ότι ο ασθενής είχε αρτηριακή υπέρταση. Εκτός από την αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία ο ασθενής ελάμβανε ημερησίως ατενολόλη 50 mg, εναλαπρίλη 5 mg και GM-GCSF 400 μg. Ελάμβανε επίσης τρεις φορές εβδομαδιαίως ερυθροποιητίνη άλφα 10000 iu. Τους τελευταίους 29 μήνες η αντιρετροϊκή αγωγή του περιλάμβανε σταβουδίνη 80 mg, διδανασίνη 400 mg και νεβιραπίνη 400 mg. Ο ασθενής έλαβε συνολικά έξι μήνες αντιρετροϊκή αγωγή με ικανοποιητική ανταπόκριση και έτσι κατά την διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης το ιικό φορτίο ήταν 2470 cop/ml και τα CD4 200 cells/μl.

Η κλινική εξέταση έδειξε ταχύπνοια, οξεωτική αναπνοή και τελικά ελάττωση του επιπέδου συνείδησης. Η θερμοκρασία ήταν 36,5°C, η αρτηριακή πίεση 135/80 mmHg και οι σφύξεις 80/min. Τα αέρια του αρτηριακού αίματος έδειξαν μεταβολική οξέωση pH 7,19, pCO₂ 20 mmHg, pO₂ 68 mmHg, HCO₃ 7 mm/l, ABE-20 mm/l, SATO₂ 90% και το γαλακτικό οξύ του ορού ήταν 54,8 mg/dl. Τα αποτελέσματα των καλλιεργείων αίματος και πνευριτικού υγρού ήταν αρνητικά για κοινά αερόβια ή αναερόβια παθογόνα, για μύκητες και για το μυκοβακτηρίδιο της φυματώσεως. Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος καταγράφεται στον πίνακα 1. Η γαλακτική οξέωση από NRTIs θεωρήθηκε η πιθανότερη αιτία της κλινικής εικόνας του αρρώστου καθώς απουσίαζαν άλλες γνωστές αιτίες γαλακτικής οξέωσης.

Τα θεραπευτικά μέτρα ήταν η άμεση διακοπή της αντιρετροϊκής αγωγής και η ενυδάτωση. Η κλινική πορεία του ασθενούς ήταν η σταδιακή υποχώρηση της δύσπνοιας και η αποκατάσταση των διαταραχών συνείδησης. Μέσα σε πέντε ημέρες σημειώθηκε πλήρης επάνοδος στις φυσιολογικές τιμές των αερίων του αίματος και του γαλακτικού οξέος του ορού.

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και στα πλαίσια της

Πίνακας 1. Εργαστηριακά ευρήματα των δύο ασθενών

Εργαστηριακή εξέταση	Περίπτωση 1	Περίπτωση 2
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	11,9	7,1
Αιματοκρίτης (%)	36,4	22,8
Λευκά αιμοσφαίρια (μl)	7600	3890
Αιμοπετάλια (μl)	120000	44000
Γλυκόζη (mg/dl)	104	135
Ουρία (mg/dl)	42	61
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,98	0,67
Κάλιο ορού (mEq/l)	4,8	4,4
Νάτριο ορού (mEq/l)	131	129
SGOT (u/l)	56	27
SGPT (u/l)	24	15
LDH (u/l)	835	675
CPK (u/l)	196	—
Αμυλάση (u/l)	186	—
Χολερυθρίνη (mg/dl)	2,6	0,9

διερεύνησης της παγκυτταροπενίας ο έλεγχος με οστεομελική βιοψία έδειξε πιθανή κατάληψη του μυελού από *leishmania*. Ο ασθενής έλαβε είκοσι ημέρες θεραπείας με λιποσωμακή αμοφοτεριζίνη 1 mg/kg χωρίς όμως κλινική βελτίωση ούτε αποκατάσταση της πανκυτταροπενίας. Η θρομβοπενία (20000-40000/μl) δε βελτιώθηκε με τη χρήση ανθρωπίνης άνοσοσφαιρίνης σε δόση 400 mg/kg ημερησίως για δύο ημέρες. Τελικά ο ασθενής κατέληξε με αιτία θανάτου πιθανή σπλαγχνική λεισημανίαση σε έδαφος HIV λοίμωξης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στους δυο ασθενείς η γαλακτική οξέωση αποδόθηκε στη χρήση των NRTIs και κυρίως της σταβουδίνης. Η κλινική εικόνα ήταν προοδευτικά επιδεινούμενη μέσα σε μια με δύο εβδομάδες με συμπτωματολογία που περιελάμβανε άτυπα κοιλιακά άλγη, ναυτία-εμέτους, δύσπνοια-ταχύπνοια και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Στους ασθενείς αυτούς απουσίαζαν ενδείξεις ιστικής υποξίας ή άλλα αίτια γαλακτικής οξέωσης (Πίν. 2). Στον δεύτερο ασθενή μάλιστα η γαλακτική οξέωση υποχώρησε με τη διακοπή των NRTIs. Και οι δύο ασθενείς κατά τη διάγνωση της γαλακτικής οξέωσης εμφάνιζαν ικανοποιητική απάντηση στην αντιρετροϊκή θεραπεία. Στον πρώτο ασθενή η εξέλιξη ήταν ραγδαία και απεβίωσε σε 48 ώρες. Στον δεύτερο ασθενή με την υποστηρικτική αντιμετώπιση αποκαταστάθηκαν τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα της γαλακτικής οξέωσης σε πέντε ημέρες. Ο ασθενής ωστόσο κατέληξε ένα μήνα αργότερα από άλλη αιτία.

Η γαλακτική οξέωση αποδίδεται στην μιτοχονδριακή τοξικότητα των NRTIs⁵. Τα φάρμακα αυτά εκτός από την αναστολή της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού προκαλούν και αναστολή της

Πίνακας 2. Αίτια γαλακτικής οξέωσης

- Γαλακτική οξέωση τύπου A (οφειλόμενη σε ιστική υποξία): Καρδιακή ανεπάρκεια, shock, δηλητηρίαση από CO
- Γαλακτική οξέωση τύπου B (μη οφειλόμενη σε ιστική υποξία):
 - Ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεοπλασίες, επιληπτικοί σπασμοί
 - Φάρμακα, τοξίνες π.χ διγουανίδες, σαλικυλικά, αιθανόλη
 - Γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού των μιτοχονδρίων
- Γαλακτική οξέωση οφειλόμενη σε NRTIs*

* (Δεν έχει διευκρινιστεί αν η γαλακτική οξέωση που οφείλεται σε NRTIs είναι τύπου A ή τύπου B)

DNA πολυμεράσης-γ του κυττάρου ξενιστή, του ενζύμου που είναι απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό του μιτοχονδριακού DNA. Αποτέλεσμα της αναστολής της DNA πολυμεράσης-γ είναι η διαταραχή της παραγωγής ενέργειας του κυττάρου μέσω του συστήματος της οξειδωτικής φωσφορύλωσης. Αυξάνεται έτσι η σχέση NADH/NAD⁺, το γαλακτικό οξύ αλλά και η σχέση γαλακτικού/πυρροβικό⁵. Από τα NRTIs η σταβουδίνη έχει ενοχοποιηθεί περισσότερο για την πρόκληση γαλακτικής οξέωσης παρόλο που γαλακτική οξέωση έχει επιβεβαιωθεί και στα πλαίσια θεραπείας με άλλα NRTIs⁹. Άλλες εκδηλώσεις της μιτοχονδριακής τοξικότητας είναι η οξεία παγκρεατίτιδα, η ηπατική στεάτωση, μυοπάθεια και νευροπάθεια. Οι επιπλοκές αυτές οφείλονται σε διαταραχή της παραγωγής ενέργειας στα μιτοχόνδρια μέσω του συστήματος της οξειδωτικής φωσφορύλωσης⁵.

Η διάγνωση του συνδρόμου της γαλακτικής οξέωσης από NRTIs είναι ιδιαίτερα δυσχερής λόγω των ήπιων μη ειδικών συμπτωμάτων με τα οποία παρουσιάζεται συχνά στην αρχική φάση. Η διάγνωση παρουσιάζει δυσκολίες, ιδιαίτερα στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών επειδή πολλές φορές αποκρύπτεται από τους ασθενείς η αντιρετροϊκή αγωγή για κοινωνικούς λόγους. Ο ιατρός που θεραπεύει ασθενείς με HIV αλλά και ο ιατρός των επειγόντων περιστατικών θα πρέπει να έχει αυξημένο δείκτη κλινικής υποψίας για αυτή τη σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή της αντιρετροϊκής αγωγής. Η θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης από τα NRTIs περιλαμβάνει άμεση διακοπή των NRTIs που λαμβάνει ο ασθενής και υποστηρικτική αντιμετώπιση. Υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία για χρήση ριβοφλαβίνης σε μεμονωμένες περιπτώσεις στη θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης από NRTIs¹⁰, οι οποίες χρειάζονται επιβεβαίωση από τυχαιοποιημένες μελέτες.

ABSTRACT

Ignatiadis M, Miteloudis G, Valagouti D, Mellidis C, Kioses V, Tourkantonis A. Lactic acidosis in two HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Hell Iatr* 2003, 69: 328-331.

Lactic acidosis is a potentially fatal complication of treatment with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) is recognized with increased frequency. We are presenting two cases in the HIV/AIDS unit of AHEPA University Hospital. A 32 year old man HIV positive presented with one week history of abdominal pain and nausea and a 24 hour history of vomiting. On admission he had AV nodal bradycardia, confusion and signs of acute pancreatitis. He was taking stavudine, didanosine, zidovudine and nevirapine for three months. The laboratory evaluation demonstrated metabolic acidosis with lactic acid 175 mg/dl. The patient died within 48 hours and his death was attributed to lactic acidosis, acute pancreatitis and multiple organ failure. Another 49 year old HIV patient had worsening dyspnea and confusion during a 10 day period. He was taking stavudine, didanosine and nevirapine for 29 months. He had metabolic acidosis with lactic acid 58 mg/dl. NRTIs were immediately stopped and therapy was instituted. The patient became symptom free and lactic values returned to normal within 5 days, but he died one month later due to another cause. In both patients no other cause of lactic acidosis was found it was attributed to antiretroviral treatment containing the NRTI stavudine. In conclusion clinicians in the emergency department and clinicians treating HIV patients with NRTIs should be aware of the risk of lactic acidosis due to NRTIs. When this is suspected, all NRTIs must be stopped. The diagnosis can be made when elevated lactate levels are not attributed to other causes of lactic acidosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Pallela FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *New Engl J Med* 1998, 338: 853-60.

2. *Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al.* Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the international AIDS society-USA panel. *JAMA* 2000, 283: 381-90.
3. *Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanach Y, et al.* Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 2723-30.
4. *John M, Moore CB, James IR, et al.* Chronic hyperlactatemia in HIV infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15: 717-23.
5. *Brinkman K, Ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP.* Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998, 12: 1735-44.
6. *Loneragan JT, Havlir DV, Barber E, Mathews WC.* Incidence and outcome of hyperlactatemia associated with clinical manifestations in HIV infected adults receiving NRTI containing regimens. 8th Conference on retroviruses and opportunistic infections Chicago, 2001 Abstract 624.
7. *Lenzo NP, Garas BA, French MA.* Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in a HIV patient: a case report. *AIDS* 1997, 11: 1294-6.
8. *Bleeker-Rovers CP, Kadir SW, Van Leusen R, Richter C.* Hepatic steatosis and lactic acidosis caused by stavudine in an HIV infected patient. *Netherlands Journal of Medicine* 2000, 57,5: 190-3.
9. *Lewis W, Dalakas MC.* Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995, 1: 417-22.
10. *Luzzati R, Bravo P, Perri G, Luzzani A, Concia E.* Riboflavin and severe lactic acidosis. *The Lancet* 1999, 353(9156): 901-2.

Αλληλογραφία:

Μ. Ιγνατιάδης
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Ignatiadis
A' Medical Department
AHEPA University Hospital
1, S. Kyriakidi Str.
543 36, Thessaloniki
Greece