

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 71 • Τεύχος 3
Ιούλιος – Σεπτέμβριος 2005

Περιεχόμενα

<i>Στρογγυλή τράπεζα</i>	167	Χρήση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή
	167	Εισαγωγή <i>Θ. Γερασιμίδης</i>
	169	Γενικές αρχές χορήγησης αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή <i>Χ. Σπυρίδης</i>
	174	Η προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή <i>Α. Καμπαρούδης</i>
	183	Τα αντιβιοτικά στη θεραπεία της χειρουργικής λοίμωξης <i>Χ.Α. Παπανικολάου</i>
	192	Αντιβιοτικά στη μετεγχειρητική λοίμωξη του αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος <i>Π. Νικολαΐδης, Σ. Μεταλλίδης</i>
<i>Ενημερωτικό άρθρο</i>	198	Μυοσφαιρινουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια και άλλες μείζονες επιπλοκές της ραβδομυόλυσης <i>Γ.Δ. Γιαννόγλου, Ι.Σ. Χατζηζήσης</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	205	Προγνωστική αξία των μεταβολών του ινωδογόνου σε ασθενείς μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων <i>Α. Ζιάκας, Σ. Γαβριηλίδης, Γ. Γιαννόγλου, Δ. Καλαμπαλίκας, Σ. Χατζημιλιτιάδης, Σ. Παρασκευαΐδης, Α. Χατζητόλιος, Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά, Χ. Σαβόπουλος, Θ. Στεφανίδης, Ι. Γκουράσας, Δ. Κάρουλας, Γ. Παρχαρίδης, Γ. Λουρίδας</i>
	213	Ηθικοί και δεοντολογικοί προβληματισμοί φοιτητών ιατρικής για τις μεταμοσχεύσεις και το θεσμό της δωρεάς οργάνων <i>Θ. Δαρδαβέσης, Ι. Γκέκας, Κ. Κιντής, Α. Κόφφας, Α. Μαντέλου</i>
	221	Η επίδραση τερατογόνων ουσιών στη δραστηριότητα της κασπάσης 3 ήπατος κυφορούντων (Balb/c) μυών <i>Ε. Φράγκου, Ε. Εμμανουήλ-Νικολούση, Ε. Νικολούσης, Χ. Λικάρτσος, Σ. Μασουρίδου</i>
<i>Ενδιαφέρουσα περιήπτωση</i>	227	Θεραπεία συνδρόμου Guillain-Barré στα πλαίσια βαρέος συστηματικού ερυθματώδους λύκου <i>Μ. Ευσταθίου, Α. Σέττας, Τ. Σφέτσιος, Ι. Μαυρομάτης, Α. Θεοδωρίδου, Ε. Τριανταφυλλίδου, Ε. Γιαννούλης</i>

Helliniki Iatriki

Volume 71 • No 3
July – September 2005

Contents

<i>Round table</i>	167	Use of antibiotics in surgical patients
	167	Introduction <i>Gerasimidis Th.</i>
	169	General principles of antibiotic administration in surgical patients <i>Spyridis Ch.</i>
	174	Antibiotic prophylaxis in surgery <i>Kamparoudis A.</i>
	183	Antibiotic treatment in surgical infection <i>Papanikolaou Ch.</i>
	192	Antibiotics in postsurgical respiratory and urinary tract infections <i>Nikolaidis P, Metallidis S.</i>
<i>Brief review</i>	198	Myoglobinuric acute renal failure and other major complications of rhabdomyolysis <i>Giannoglou GD, Hatzizisis IS.</i>
<i>Investigative papers</i>	205	Predictive value of fibrinogen changes after percutaneous coronary stenting <i>Ziakas A, Gavriilidis S, Giannoglou G, Kalambalika D, Xatzimiltiadis S, Paraskevaidis S, Xatzitolios A, Arvanitidou-Vagiona M, Savopoulos Ch, Stefanidis Th, Gourasas I, Karoulas D, Parcharidis G, Louridas G.</i>
	213	Ethical and deontological dilemmas of medical students regarding transplantation and the institution of organ donation <i>Dardavessis Th, Gekas J, Kintis K, Koffas A, Mantelou A.</i>
	221	The effect of teratogenic substances in caspase 3 activity of pregnant mice liver (Balb/c) <i>Frangou H, Emmanouil-Nikoloussi E, Nikoloussis E, Likartsis Ch, Massouridou S.</i>
<i>Case report</i>	227	Treatment approach of Guillain-Barré syndrome in a patient with severe systemic lupus erythematosus <i>Efstathiou M, Settas L, Sfetsios T, Mavromatis J, Theodoridou A, Triantaphyllidou E, Giannoulis E.</i>

Χρήση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή

Συντονιστές: Θ. Γερασιμίδης, Α. Σακαντάμης

Εισηγητές: Χ. Σπυρίδης, Α. Καμπαρούδης, Χ. Παπανικολάου,
Π. Νικολαΐδης, Σ. Μεταλλίδης

Οργανώθηκε από την Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης στο 20ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 31 Μαρτίου - 2 Απριλίου 2005, Ξενοδοχείο «MACEDONIA PALACE», Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Θωμάς Γερασιμίδης

Καθηγητής Χειρουργικής - Αγγειοχειρουργικής Κλινικής,
Διευθυντής Ε Χειρουργικής Κλινικής Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικών Λοιμώξεων

Αναμφίβολα τα αντιμικροβιακά φάρμακα αποτελούν ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της σύγχρονης ανθρωπότητας. Η εμφάνισή τους, κυρίως με την ανακάλυψη της πενικιλίνης, συνοδεύθηκε από μεγάλο ενθουσιασμό και υπερβολική αισιοδοξία. Η ταχεία ανάπτυξη και παρουσία ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά στελεχών, αρχικά σταφυλοκόκκου και εν συνεχεία εντεροκόκκου και σήμερα πλέον Gram (-) βακτηριδίων οδήγησε σε έντονο σκεπτικισμό και προβληματισμό. Έγινε κατανοητό ότι η κατάχρηση και η λανθασμένη χορήγηση αυτών των φαρμάκων είναι οι κυριότεροι λόγοι που οδήγησαν σ' αυτή την κατάσταση.

Σήμερα, αν και υπάρχουν πάρα πολλές αναφορές στη σύγχρονη βιβλιογραφία για τη χρήση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή στα

πλαίσια τόσο της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης, όσο και της εμπειρικής ή αιτιολογικής θεραπείας των χειρουργικών λοιμώξεων ή των μετεγχειρητικών λοιμώξεων του αναπνευστικού και του ουροποιητικού, ο κλινικός γιατρός συχνά αντιμετωπίζει δυσκολίες στην επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού φαρμάκου και στον τρόπο χορήγησής του. Οι δυσκολίες αυτές επιτείνονται από τον μεγάλο αριθμό σκευασμάτων με την ίδια ή παρόμοια δράση που κυκλοφορούν και από την ασάφεια των πληροφοριών που παρέχονται ως προς τη φαρμακευτική αξία και χρήση των ουσιών που περιέχονται σ' αυτά τα σκευάσματα.

Κάθε προσπάθεια λοιπόν που στοχεύει - στη θέσπιση κανόνων χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων, και

– στην ελάττωση της κατάχρησής τους, θεωρούμε ότι προσθέτει άλλη μια σημαντική ψηφίδα στο κεφάλαιο της ορθής χρήσης των αντιβιοτικών. Πιστεύοντας ότι θα συμβάλουμε ουσιαστικά στην παροχή των σωστών γνώσεων ως προς την χορήγηση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή παρουσιάζουμε το θέμα:

«ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ»

με εισηγητές

– Τον κ. Χαράλαμπο Σπυρίδη, Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, που αναλύει « Τις γενικές αρχές που πρέπει να διέπουν τη χορήγηση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή»,

– Τον κ. Απόστολο Καμπαρούδη, Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, που αναφέρεται «Στην προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή»,

– Τον κ. Χρήστο Παπανικολάου, Χειρουργό, Επιμελητή Α' ΕΣΥ, που παρουσιάζει «Τη θέση των αντιβιοτικών στη θεραπεία της χειρουργικής λοίμωξης» και

– Τον κ. Παύλο Νικολαΐδη, Λοιμωξιολόγο, Καθηγητή Παθολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστη-

μίου Θεσσαλονίκης και τον κ. Συμεών Μεταλλίδη, Παθολόγο, Επιστημονικό Συνεργάτη του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης που παραθέτουν τις απόψεις τους για «Τη χρήση των αντιβιοτικών στη μετεγχειρητική λοίμωξη του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος».

ABSTRACT

Gerasimidis Th. Use of antibiotics in surgical patients. Introduction. Hell Iatr 2005, 71: 167-168.

Αλληλογραφία:

Θ. Γερασιμίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ

Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»

Αλ. Παπαναστασίου 50

544 54 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Th. Gerasimidis

E' Surgical Department

Aristotle University

«Hippokration» Hospital

50, Al. Papanastasiou Str.

544 54 Thessaloniki

Greece

Γενικές αρχές χορήγησης αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή

Χαράλαμπος Σπυρίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Όπως και η διαγνωστική σκέψη κατά τον ίδιο τρόπο και η οποιαδήποτε εφαρμογή θεραπευτικής στην ιατρική βασίζεται σε αρχές - θεμέλια που διευκολύνουν την επίλυση του εκάστοτε προβλήματος. Από αυτόν τον κανόνα δεν εξαιρείται και η αντιμικροβιακή θεραπεία, που επιπλέον διαθέτει το πλεονέκτημα της απομόνωσης του παθογόνου αιτίου και επομένως τη δυνατότητα κατευθυνόμενης επιλογής αντιβιοτικών. Ποιές λοιπόν πρέπει να είναι οι κατευθυντήριες αρχές στην πρακτική εφαρμογή της αντιμικροβιακής θεραπείας για τον Έλληνα ιατρό της οποιαδήποτε ειδικότητας και, ειδικότερα, για το χειρουργό που συνταγογραφεί σε μια χώρα που διαθέτει τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών, όταν ήδη ανακοινώνεται επίσημα ότι έχει ήδη φτάσει το τέλος των αντιβιοτικών^{1,2,4-6}.

Οι κυριότερες προτεινόμενες μέθοδοι κατευθυνόμενης χρήσης αντιβιοτικών στο νοσοκομειακό περιβάλλον είναι:

- A) Εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού
- B) Κλινική παρακολούθηση από ειδικό
- Γ) Αντιβιοτικά υπό περιορισμένη χρήση
- Δ) Περιορισμένο αντιβιογράμμα
- Ε) Πρόγραμμα τεχνητής νόησης
- Στ) Αναδρομική αξιολόγηση
- Z) Άλλες τεχνικές που έχουν προταθεί, αλλά δεν έχουν γίνει ευρέως αποδεκτές είναι ο έλεγχος

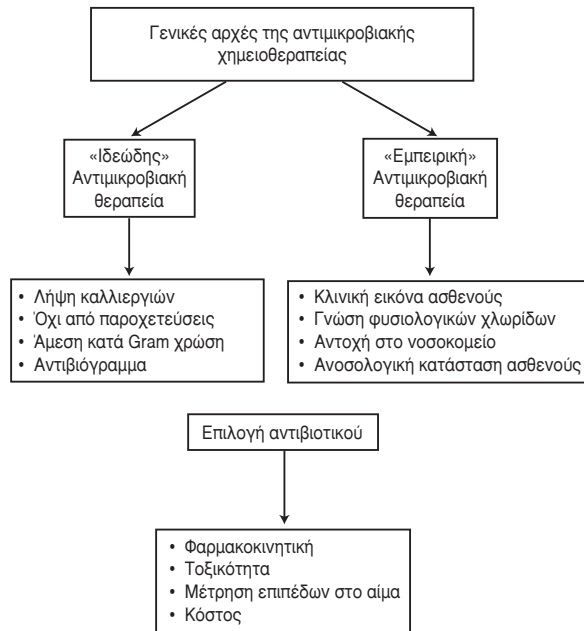
στην επικοινωνία μεταξύ του ιατρού και των φαρμακευτικών αντιπροσώπων, καθώς και η δημιουργία ειδικού συνταγολογίου αντιβιοτικών, διαφορετικού για κάθε νοσοκομείο ανάλογα με τις ανάγκες του. Το βασικό μειονέκτημα της κατευθυνόμενης χρήσης αντιβιοτικών θεωρείται από πολλούς η παρεμβολή στη θεραπευτική απόφαση του ιατρού ο οποίος γνωρίζει καλύτερα την ιδιομορφία κάθε ειδικού περιστατικού.

Για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των κανόνων κατευθυνόμενης χρήσης αντιβιοτικών απαραίτητη θεωρείται η καταγραφή της κατανάλωσης των αντιβιοτικών αμέσως πριν και μετά την εφαρμογή των μέτρων. Υπάρχουν ειδικά προγράμματα για υπολογιστές που βοηθούν στην καταχώρηση των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών σε ένα νοσοκομείο, καθώς και στην εκτίμηση του κόστους^{2,3,7,8}.

Στρατηγική στη χρήση των αντιβιοτικών ορίζεται ένα σύνολο προκαθορισμένων κανόνων και βασικών αρχών για τη θεραπεία και πρόληψη των λοιμώξεων^{1,4,7}.

Κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της συνταγογραφίας των αντιμικροβιακών σχημάτων έδειξαν ότι μη ορθή χρήση γίνεται στο 51% - 64% των χορηγούμενων αντιβιοτικών

Αναλυτικότερα, οι κυριότεροι λόγοι επιβολής μέτρων για τον έλεγχο της συνταγογραφίας των



Εικ. 1. Γενικές αρχές αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας.

αντιβιοτικών σήμερα θεωρούνται:

1. Η υπερβολική αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων αντιβιοτικών και η παράλληλη συνεχής εμφάνιση νέων αντιμικροβιακών ενώσεων.

2. Η ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής έναντι των κυκλοφορούντων αντιβιοτικών που προοδευτικά τα αχρηστεύει.

3. Το αυξημένο κόστος των νεότερων αντιβιοτικών, που κακώς χρησιμοποιούνται συχνά αντί των παλαιότερων.

4. Η αυξημένη χρήση των αντιβιοτικών που οδηγεί σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

5. Η αύξηση της χρήσης των αντιβιοτικών για πρόληψη λοιμώξεων ιδίως από τους ιατρούς των χειρουργικών ειδικοτήτων.

Η αντιμικροβιακή θεραπεία στην καθημερινή ιατρική πράξη μπορεί να είναι ιδεώδης εφόσον απομονωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός, ή εμπειρική εφόσον τελικά δεν ευρεθεί το παθογόνο αίτιο⁴⁻⁶ (Εικ. 1). Και στις δύο όμως περιπτώσεις μέχρι το τελικό αποτέλεσμα των καλλιιεργιών η αρχική θεραπευτική απόφαση θα είναι εμπειρική και οι στόχοι κοινοί αποσκοπώντας:

1. στην ανάγκη σωστής θεραπευτικής των λοιμώξεων χρησιμοποιώντας το καλύτερο διαθέσιμο για την κάθε περίπτωση αντιβιοτικό, στη σωστή

δόση και διάρκεια θεραπείας, με μειωμένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας,

2. στην αποφυγή της επικράτησης ανθεκτικών στελεχών μικροβίων ή στη μείωση των ήδη επικρατούντων, τόσο στην κοινότητα, όσο και στο νοσοκομειακό περιβάλλον,

3. στην “ιδανική” προσφορά υπηρεσιών υγείας με λογικό κόστος.

«ΙΔΕΩΔΗΣ» ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χαρακτηρίζεται από τα ακόλουθα:

A. Απομόνωση και ταυτοποίηση του παθογόνου αιτίου. Γίνεται με τη σωστή λήψη αξιόπιστων καλλιιεργειών από το αίμα και από κάθε πιθανή εστία λοίμωξης στον πάσχοντα. Ιδιαίτερη σημασία για το χειρουργό έχει η λήψη καλλιιεργειών μέσα στο χειρουργείο αμέσως μετά τη διάνοιξη και την αποκάλυψη της πάσχουσας περιοχής.

Είναι επείγουσα για τη λήψη θεραπευτικής απόφασης, η άμεση κατά Gram χρώση στο υλικό της καλλιιεργείας, που απαιτεί κατανάλωση χρόνου λιγότερη των 2 min αποβαίνει εξαιρετικά βοηθητική στη σωστή λήψη αποφάσεων για την επιλογή των αντιβιοτικών. Είναι ακόμη πιθανόν, λόγω προηγηθείσας χορήγησης αντιμικροβιακού φαρμάκου να μην αναπτυχθούν τελικά τα παθογόνα στις καλλιιεργείες, οπότε στην περίπτωση αυτή η κατά Gram χρώση να αποτελέσει τη μοναδική πηγή πληροφοριών.

B. Προσδιορισμό in vitro των ευαισθησιών των απομονωθέντων παθογόνων στις διάφορες αντιμικροβιακές ουσίες. Αφορά το “αντιβιογράμμα” που πρέπει να γίνεται με την “τυποποιημένη μέθοδο των δίσκων”.

Γ. Προδιορισμό των επιπέδων των αντιμικροβιακών ουσιών στο αίμα (“monitoring”). Η ανάγκη του “monitoring” αφορά στα δυνητικώς δόσοεξαρτώμενα ως προς την τοξικότητα αντιβιοτικά, όπως είναι οι αμινογλυκοσιδές και η βανκομυκίνη για την αποφυγή νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας.

E. Επιλογή του λιγότερο τοξικού αντιβιοτικού. Είναι γνωστή η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών, η νεφροτοξι-

κότητα της βανκομυκίνης και της αμφοτερικίνης Β, η ηπατοτοξικότητα της ισονιαζίδης και της ριφαμπικίνης και η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα η συνδεόμενη κυρίως με την κλινδαμυκίνη, την αμπικιλίνη και τις κεφαλοσπορίνες.

ΣΤ. Χαμηλότερο κόστος. Φαίνεται ότι επί ισαξιών στην επιλογή αντιμικροβιακών φαρμάκων, το κόστος θα πρέπει να αποτελέσει ένα σοβαρό κριτήριο επιλογής. Ασφαλώς όμως, το κριτήριο αυτό είναι δευτερεύον, εάν το ακριβότερο αντιβιοτικό πλεονεκτεί για τον οποιοδήποτε ασθενή.

«ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ» – ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όταν δεν υπάρχει η κατάλληλη εργαστηριακή υποδομή για την εφαρμογή “ιδεώδους αντιμικροβιακής θεραπείας”, ενώ ακόμη και όταν υπάρχουν οι προϋποθέσεις, η έναρξη θεραπείας είναι δυνατόν να επείγει, τότε πρέπει να εφαρμόζεται η αποκαλούμενη “εμπειρική”, αλλά συγχρόνως και “ορθολογική” θεραπεία. Είναι όμως γεγονός ότι η ανάγκη ταχείας εφαρμογής θεραπείας δε θα πρέπει να εμποδίσει τη λήψη καλλιέργειών πριν από την έναρξη χορήγησης των αντιβιοτικών “αίματος, πτυέλων, πύου...” ώστε η “εμπειρική” να μετατρέπεται με την απομόνωση του παθογόνου σε “ιδανική”.

Η “εμπειρική” – ορθολογική θεραπεία πρέπει να βασίζεται στους ακόλουθους κανόνες:

Α. Γνώση των φυσιολογικών χλωρίδων. Οι φυσιολογικές χλωρίδες είναι δυνατόν να δεχτούν διάφορες επιδράσεις. Η προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών έχει σαν αποτέλεσμα την ποιοτική αλλαγή στις χλωρίδες, εφόσον οι αντιμικροβιακές ουσίες επηρεάζουν όχι μόνο τα παθογόνα, αλλά εξαλείφουν και τους αντιπροσώπους των χλωρίδων που είναι ευαίσθητοι σε αυτές.

Β. Γνώση της αντοχής των μικροβίων που επικρατούν στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Η παραμονή στο νοσοκομειακό περιβάλλον συνεπάγεται ιδιαίτερα για τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, τα νεογνά, τους ασθενείς των Μ.Ε.Θ όπως και τους υπερήλικες, αποικισμό των χλωρίδων τους με τους πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς που επικρατούν σε αυτό.

Γ. Γνώσεις φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής

Δ. Συνεχή προσδιορισμό των επιπέδων των αντιμικροβιακών ουσιών στο αίμα

Ε. Αποφυγή τοξικών αντιβιοτικών

ΣΤ. Χαμηλότερο κόστος

Στη θεραπευτική των λοιμώξεων είτε εφαρμόζεται “ιδανική” είτε εμπειρική θεραπεία, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τον συνταγογραφούντα χειρουργό και τα ακόλουθα^{1,3,6}:

1. Προσεκτική και λεπτομερής λήψη του ιστορικού που οδηγεί στην αναγνώριση τυπικών κλινικών εικόνων

2. Η προσεκτική αλλά και συχνή φυσική εξέταση για την τυχόν ανεύρεση παθογνωμονικών σημείων που κατευθύνουν στον παθογόνο μικροοργανισμό (π.χ. κρηγμός στα μαλακά μόρια).

3. Η προέλευση της λοίμωξης, δηλαδή από την κοινότητα ή το νοσοκομείο. Στην τελευταία περίπτωση ως νοσοκομειακή χαρακτηρίζεται η λοίμωξη που εκδηλώνεται 48 ώρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο, έως και πέντε ημέρες μετά την έξοδο του ασθενούς. Εν τούτοις, ειδικότερα για τη λοίμωξη του εγχειρητικού πεδίου, η αξιολόγηση πρέπει να επεκτείνεται 30 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

4. Η χορήγηση των μεγίστων επιτρεπόμενων δόσεων και η βραχύτερη κατά το δυνατόν διάρκεια θεραπείας, ώστε να μειώνεται η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής, ενώ συγχρόνως να μεγιστοποιείται το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

5. Η διαφύλαξη των αντιβιοτικών από την ανάπτυξη αντοχής, όπως και η δυνατότητα μείωσης των ήδη επικρατούντων ποσοστών αντοχής.

Η δυνατότητα της μείωσης της αντοχής βασίζεται στην κατά το δυνατόν επιλογή παλαιότερων και περιορισμένου φάσματος αντιβιοτικών για τις λοιμώξεις της κοινότητας, σε νοσηλευόμενους ή μη ασθενείς, όπως και επί νοσοκομειακών λοιμώξεων ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Η άρση της πίεσης επιλογής στις φυσιολογικές χλωρίδες που ασκούν υποχρεωτικά τα χορηγούμενα αντιβιοτικά, στην οποία οφείλεται η επικράτηση ανθεκτικών στελεχών, έχει αποδεδειγμένα οδηγήσει στη μείωση ή ακόμη και στην εξαφάνιση των πολυαν-

θεκτικών νοσοκομειακών κλώνων σε μεγάλα τριτοβάθμια νοσοκομεία, τόσο της Ευρώπης όσο και των Η.Π.Α.

Με ποιούς τρόπους όμως είναι δυνατόν να αρθεί η πίεση επιλογής; Αφορούν δραστηριότητες της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων κάθε νοσοκομείου και περιλαμβάνουν^{1,5}:

1. Καθορισμό “συναινετικών συμφωνιών” με ομάδες ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων και τη συναίνεσή τους σε ότι αφορά στο είδος και στη διάρκεια της θεραπείας όπως και την προφύλαξη από λοίμωξη.

2. Χρησιμοποίηση ειδικών εντύπων παραγγελίας για όλα τα αντιβιοτικά ή κατηγορίες, στα οποία δικαιολογείται επιστημονικά το αίτημα για τη συνταγογραφία τους.

3. Έγκριση για τα προωθημένα αντιβιοτικά από τους κλινικούς λοιμωξιολόγους ιατρούς, άλλως αυτά δε χορηγούνται από το φαρμακείο του νοσοκομείου.

4. Στρατηγική περιορισμού η οποία αποκαλείται “κυκλική πολιτική” (rotation policy).

5. Εφαρμογή περιορισμένου αντιβιογράμματος από τα κεντρικά μικροβιολογικά εργαστήρια των νοσοκομείων.

6. Η πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ διαφορετικών ομάδων ή κλάσεων αντιβιοτικών. Π.χ. ανάπτυξη αντοχής σε κεφαλοσπορίνη της γ' ή δ' γενεάς συνεπάγεται αντοχή και στην α' και β' γενεά, όπως και στις άλλες παλαιότερες β-λακτάμες, περιλαμβανομένων και των αναστολέων των β-λακταμασών.

Υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης πολυαντοχής, στην περίπτωση που άστοχα συνταγογραφούνται ως πρώτη επιλογή τα προωθημένα αντιβιοτικά.

7. Η εμπειρική χορήγηση της βανκομυκίνης ή της τεϊκοπλανίνης δεν έχει θέση παρά μόνο και εφόσον έχει απομονωθεί staphylococcus aureus ανθεκτικός στη μεθικιλίνη στις αιμοκαλλιέργειες, σε καλλιέργειες πύου ή στο άκρο κεντρικών καθετήρων.

Επιπλέον, ο χειρουργός έχει θεραπευτικές ευθύνες που αφορούν στην τροποποίηση των συνθηκών του περιβάλλοντος, ώστε να είναι αφιλόξενο για την επιβίωση των αναερόβιων με την παροχέτευση του πύου, την αποσυμπίεση των

ιστών κάτωθεν των περιτονιών, την άρση των αποφράξεων και του εγκλωβισμένου αέρα, όπως και την αφαίρεση των νεκρωμάτων, ώστε να βελτιωθεί η κυκλοφορία και η οξυγόνωση των ιστών. Μόνο με αυτόν τον τρόπο θα γίνει δυνατή μέσω της μικροκυκλοφορίας και η μεταφορά στον τόπο της λοίμωξης των χορηγούμενων αντιβιοτικών.

Στην ερώτηση αν ένα νεότερο αντιβιοτικό πρέπει να προτιμάται έναντι των παλαιότερων αντιμικροβιακών φαρμάκων, από κλινικές μελέτες διαφαίνεται ότι οι παραδοσιακοί συνδυασμοί (γενταμικίνη-κλινδαμικίνη, γενταμικίνη-μετρονιδαζόλη) καταλήγουν στο ίδιο επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα, έναντι της χρησιμοποίησής, ως μονοθεραπεία, τόσο έναντι των αναερόβιων όσο και των αερόβιων (κεφοξιτίνη, ιμιπενένη, μεροπενέμη).

Εκτός από την εφαρμογή των διαφόρων στρατηγικών συνταγογραφίας των αντιμικροβιακών φαρμάκων είναι βέβαιο ότι απαιτείται συγχρόνως και η αυστηρή τήρηση σωστών κανόνων υγιεινής (πλύσιμο χεριών, χρησιμοποίηση αντισηπτικού στα χέρια, σωστή χρήση γαντιών κ.ά.)^{1,3,8}.

ABSTRACT

Spyridis Ch. General principles of antibiotic administration in surgical patients. *Hell Iatr* 2005, 71: 169-173.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πισιώτης Χ, Κομπορόζος Β. Χειρουργικές Λοιμώξεις. Πρακτικά 2ου Πανελληνίου Συμποσίου. Αθήνα 1990.
2. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992, 257: 1064-73.
3. Γερασμίδης Θ, Καμπαρούδης Α. Μυκητιακές μικροβιακές χειρουργικές λοιμώξεις – Σύγχρονες απόψεις στην αντιμετώπισή τους. Θεσσαλονίκη 2003.
4. Βώρος Δ, Βουτσινάς Δ, Στεργιόπουλος Σ. Η χρήση των αντιβιοτικών στη Χειρουργική. Βασικές Αρχές. Αθήνα 2003.
5. Βώρος Δ. Χειρουργικές λοιμώξεις. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνος, 2003.

6. Γερασιμίδης Θ, Καμπαρούδης Α. Χειρουργικές λοιμώξεις – Σύγχρονες απόψεις στην αντιμετώπισή τους. Θεσσαλονίκη 2004.
7. Giamairellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. Wiley, Chichester, Ciba Foundation Symposium 1997, 207: 76-92.
8. Nichols RL, et al. Parenteral antibiotic usage for surgical infections: Report of a selective survey, 1996, 5 (suppl 1): 26-31.

Αλληλογραφία:

Χ. Σπυρίδης
Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»
Αλ. Παπαναστασίου 50
544 54 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ch. Spyridis
E' Surgical Department
Aristotle University
«Hippokration» Hospital
50, Al. Papanastasiou Str.
544 54 Thessaloniki
Greece

Η προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή

Απόστολος Καμπαρούδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό παράγοντα αύξησης της μετεγχειρητικής νοσηρότητας, του κόστους νοσηλείας και συχνά της θνητότητας του χειρουργικού αρρώστου.

Η κατανόηση σε μεγάλο βαθμό του τρόπου δράσης των μικροβίων, η εξέλιξη της ασηψίας στις χειρουργικές τεχνικές που εφαρμόζονται, η αναγνώριση της σημασίας του ανοσολογικού συστήματος στην επούλωση του τραύματος, αλλά και στην αντιμετώπιση μιας οποιασδήποτε λοίμωξης είναι οι παράγοντες που συνέβαλαν σημαντικά στη σωστή προσέγγιση των ασθενών με λοίμωξη και στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που τη συνοδεύουν.

Η ανακάλυψη πριν από εξήντα περίπου χρόνια των πρώτων αντιβιοτικών θεωρήθηκε επανάσταση στη θεραπεία των λοιμώξεων και πολλοί πίστεψαν ότι αυτές θα αποτελέσουν παρελθόν ή καταστάσεις που αντιμετωπίζονται εύκολα στην ιατρική καθημερινότητα.

Γρήγορα όμως η άποψη αυτή ανατράπηκε και με την πάροδο του χρόνου φάνηκαν οι πραγματικές δυνατότητες και ωφέλειες από τη χρήση των αντιβιοτικών, οι κίνδυνοι που προκύπτουν από την κατάχρησή τους και οι περιορισμοί που πρέπει να τεθούν στη χρησιμοποίησή τους. Κατά τα πρώτα χρόνια εισαγωγής των αντιβιοτικών στη θεραπευτική, η παρουσία μικροβιακών στελεχών ανθεκτικών στις αντιμικροβιακές ουσίες ήταν ασήμητος φαινόμενο. Σταδιακά διαπιστώθηκε ότι τα μικρόβια αναπτύσσουν μια καταπληκτική ικανό-

τητα στο να αποφεύγουν, να αντιμετωπίζουν ή να εξουδετερώνουν την αντιμικροβιακή δράση των αντιβιοτικών.

Έτσι η μορφή των λοιμώξεων και ιδιαίτερα των νοσοκομειακών και αυτών του τραύματος παρουσίασε ουσιαστικές αλλαγές, στις οποίες εκτός από την εφαρμογή νέων πιο εκτεταμένων και ριζικών επεμβάσεων, τη χρήση πλέον σύνθετων και περίπλοκων συσκευών και εργαλείων, τη χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν την φυσική ικανότητα ενός ασθενούς έναντι μιας λοίμωξης, σπουδαίο ρόλο έπαιξε και η εκτεταμένη χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών¹⁻⁶.

Είναι λοιπόν επιβεβλημένη η καθιέρωση συγκεκριμένων κανόνων στη χρησιμοποίηση των αντιμικροβιακών φαρμάκων, ιδιαίτερα τώρα που φαίνεται να είναι πολύ περιορισμένη έως αδύνατη η σύνθεση νέων αντιβιοτικών αποτελεσματικών έναντι πολυανθεκτικών μικροβιακών στελεχών.

Στη χειρουργική τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται είτε για την προφύλαξη του ασθενούς από μετεγχειρητική λοίμωξη, είτε για τη θεραπεία εγκατεστημένης λοίμωξης σε συνδυασμό με τη χειρουργική αντιμετώπιση του λοιμογόνου αιτίου. Η προφυλακτική χρήση διακρίνεται στην Περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη που είναι η εφάπαξ ή βραχείας διάρκειας χορήγηση καθορισμένης δόσης αντιβιοτικού πριν από τον ενδεχόμενο ενοφθαλμισμό των μικροβίων στον οργανισμό, με σκοπό την αποτροπή ανάπτυξης λοίμωξης και στην Περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειομεταφύλαξη που είναι η χορήγηση αντιβιο-

τικού μετά τον ενοφθαλμισμό των μικροβίων στον οργανισμό, αλλά πριν από την εμφάνιση σημείων λοίμωξης με σκοπό την αναστολή της^{4,7,8}.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Καλά τεκμηριωμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη έχει μειώσει σημαντικά την επίπτωση των μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Αυτό προκύπτει από τη μείωση του κόστους χορήγησης των αντιβιοτικών και της πιθανότητας ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών με σύγχρονη διατήρηση του βαθμού δραστηκότητας των αντιμικροβιακών ουσιών και από την ελάττωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας από σηπτικές καταστάσεις. Συνήθως αυτά μπορεί να επιτευχθούν και μόνο με τη χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, σε δόση που να προκαλεί θεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα και στους ιστούς.^(4,7,8)

Από τα συμπεράσματα αυτών των μελετών έχουν τεθεί με ικανοποιητική σαφήνεια και ακρίβεια οι βασικές αρχές της Περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης που δίνουν απαντήσεις και στα εξής ερωτήματα.

Α) Ποιός είναι ο χρόνος έναρξης αλλά και ποιά η διάρκεια της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης;

Η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να παρέχει αντιμικροβιακή προστασία καθ' όλη τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, δηλαδή κατά τις πρώτες 6-24 μετεγχειρητικές ώρες. Ως εκ τούτου το αντιβιοτικό που έχει επιλεγεί πρέπει να χορηγείται κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, δηλαδή 10-30 λεπτά της ώρας πριν από την έναρξη της εγχείρησης. Η χορήγηση του αντιβιοτικού μία ή και περισσότερες ώρες πριν από την έναρξη της επέμβασης, ή μετά την έναρξη είναι λιγότερο αποτελεσματική. Συνήθως η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού είναι αρκετή για την πλειονότητα των προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων. Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη που χορηγείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών, όχι μόνο δεν προσφέρει καλύτερη προστασία αλλά μπορεί να αυξήσει και το βαθμό επικινδυνότητάς της, γιατί αυξάνει τον

κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών και την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών τοξικής ή αλλεργικής φύσεως, χωρίς να παραγνωρίζεται η πιθανή ανοσοκατασταλτική της δράση^{3,4,7,9}.

Β) Πρέπει όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις να καλύπτονται με περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη;

Οι άσηπτες ή καθαρές επεμβάσεις εμφανίζουν μετεγχειρητική λοίμωξη σε ποσοστό 1-3%. Η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών από το χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό και ο βαθμός κινδύνου επίδρασής του στην ενδογενή μικροβιακή χλωρίδα ξεπερνά το προσδοκώμενο καλό αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου σ' αυτές τις επεμβάσεις δε χρειάζεται περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη και είναι αρκετή η σωστή και σχολαστική τήρηση των αρχών της περιεγχειρητικής ασηψίας – αντισηψίας. Εξαιρούνται του κανόνα επεμβάσεις στις οποίες τοποθετείται ξένο σώμα ή επεμβάσεις στις οποίες η εμφάνιση λοίμωξης απειλεί άμεσα την ζωή. Οι δυνητικά μολυσμένες επεμβάσεις χωρίς την περιεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών συνοδεύονται από κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής λοίμωξης σε ποσοστό 9 – 40%. Η εφαρμογή περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης έχει μειώσει αυτόν τον κίνδυνο στο 5 – 8%. Ως εκ τούτου σ' αυτού του είδους τις εγχειρήσεις η περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη θεωρείται επιβεβλημένη. Στις μολυσμένες και στις ρυπαρές επεμβάσεις ο κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικής λοίμωξης, εφόσον δε χορηγηθούν περιεγχειρητικά τα κατάλληλα αντιβιοτικά μπορεί να ξεπεράσει το 40%. Σ' αυτές τις περιπτώσεις λοιπόν είναι απαραίτητη όχι η περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη αλλά η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία διάρκειας τεσσάρων ημερών τουλάχιστον^{1,3,4,7,8,10,11}.

Γ) Πώς θα γίνει η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού;

Η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος οφείλεται:

– Στις καθαρές επεμβάσεις σε εξωγενή μόλυνση κυρίως από μικροβιακά στελέχη που ανήκουν στην χλωρίδα του δέρματος,

– Στις δυνητικά μολυσμένες επεμβάσεις σε εξωγενή μόλυνση από τη χλωρίδα του δέρματος αλλά και σε ενδογενή μόλυνση από τη χλωρίδα της περιοχής της εγχείρησης, και

– Στις μολυσμένες και στις ρυπαρές επεμβάσεις σε μόλυνση από την ενδογενή χλωρίδα. Ως εκ τούτου η επιλογή των αντιβιοτικών στα σχήματα της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης εξαρτάται από το είδος της επέμβασης. Τα επιλεγέντα αντιβιοτικά θα πρέπει να κατευθύνονται έναντι των μικροοργανισμών που είναι οι πιο πιθανοί για την πρόκληση λοίμωξης στο χειρουργικό τραύμα και δεν είναι υποχρεωτικό να καλύπτουν το σύνολο των δυνητικά παθογόνων μικροβίων. Αρκεί η μείωση του πληθυσμού τους, η οποία θα δώσει την ευκαιρία στις αμυντικές δυνάμεις του οργανισμού να αναπτύξουν ασπίδα προστασίας.

Εκτός από την αποτελεσματικότητα του αντιβιοτικού έναντι των συγκεκριμένων ομάδων μικροβίων, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή της αντιμικροβιακής ουσίας στα σχήματα της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης, ο βαθμός τοξικότητάς της, το κόστος της, η κλινική εμπειρία που υπάρχει από την χρήση της και οι φαρμακοκινητικές της ιδιότητες, ιδιαίτερα σε ότι αφορά στην πυκνότητά της στο αίμα και στους ιστούς του χειρουργικού πεδίου κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Τούτο σημαίνει ότι τα ωφέλη που προκύπτουν από την αντιμικροβιακή περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη θα πρέπει πάντα να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων της. Δηλαδή, αν υποθέσουμε ότι η πιθανότητα μετεγχειρητικής λοίμωξης είναι 15%, τα αντιβιοτικά χορηγούνται για να προστατέψουν μόνο τους 15 ασθενείς από τους 100 που υποβλήθηκαν στην ίδια χειρουργική επέμβαση. Οι υπόλοιποι 85 ασθενείς δεν χρειάζονται την χημειοπροφύλαξη. Όμως αυτή χορηγείται σ' όλους, γιατί δεν υπάρχει τρόπος να διαχωριστούν με βεβαιότητα εκ των προτέρων αυτοί που θα εμφανίσουν λοίμωξη. Άρα και στην περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη γίνεται κατάχρηση αντιβιοτικών. Κατάχρηση όμως που θεωρείται αναγκαίο κακό και γι' αυτό πρέπει να συνοδεύεται από αυξημένη ασφάλεια και χαμηλό κόστος.

Όταν η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη γίνεται σε μια περιεγχειρητική δόση, η πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών ή τοξικών παρενεργειών είναι πολύ μικρή. Αυξάνεται όμως η πιθανότητα αυτή όταν αυξάνεται ο αριθμός των χορηγούμενων αντιβιοτικών και η διάρκεια χορήγησής τους. Επιπλέον η χορήγηση περισσοτέρων του ενός αντιβιοτικών, ή η παρατεταμένη χορήγησή τους ή η χρήση αυξημένης τοξικότη-

τας αντιβιοτικών προκαλεί μεταβολές στη μικροβιακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα, του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπερλοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικροβιακά στελέχη, ή την καθυστέρηση εμφάνισης μιας λοίμωξης, ή την τροποποίηση της κλινικής της εικόνας, που οδηγεί στην καθυστερημένη διάγνωσή της και στην καθυστερημένη και με πολλούς κινδύνους αντιμετώπιση του ασθενή. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, θεραπευτικά επίπεδα του επιλεγέντος αντιβιοτικού στο αίμα και στους ιστούς πρέπει να υπάρχουν καθ' όλη τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Αν λοιπόν μια εγχείρηση διαρκέσει περισσότερο χρόνο, θα χρειαστεί την επαναχορήγηση και δεύτερης αντιβιοτικής δόσης. Η επαναχορήγηση αυτή κατά τη διάρκεια της εγχείρησης εξαρτάται από τη φαρμακοκινητική του αντιβιοτικού. Γενικός κανόνας, εάν η χειρουργική επέμβαση διαρκεί περισσότερο από το διπλάσιο του χρόνου ημισείας ζωής του αντιβιοτικού, τότε είναι απαραίτητη και η χορήγηση δεύτερης διεγχειρητικής δόσης. Επανάληψη της διεγχειρητικής χορήγησης θα απαιτηθεί και στις περιπτώσεις αιμορραγικών εγχειρήσεων εκτός και αν το αντιβιοτικό που χορηγήθηκε έχει υψηλή δεσμευτική ικανότητα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και των ιστών^{1,3,4,7,8,12-15}.

Δ) Μπορούν όλα τα αντιβιοτικά να χορηγούνται σε σχήματα περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης;

Η απάντηση είναι αρνητική. Ορισμένα αντιβιοτικά υψηλής δραστηριότητας και εξειδίκευσης πρέπει να διαφυλάσσονται και να χορηγούνται σε ειδικές απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις^{7,8,16}.

Ε) Πόσο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χλωρίδα του νοσοκομείου;

Ο τρόπος χρήσης των αντιβιοτικών μπορεί να επηρεάσει έντονα τη μικροβιακή χλωρίδα ενός νοσοκομείου μεταβάλλοντας τον ποιοτικό και ποσοτικό της χαρακτήρα, με την εμφάνιση και ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Ως εκ τούτου κάθε 3-6 μήνες πρέπει να ελέγχεται η νοσοκομειακή μικροβιακή χλωρίδα ως προς τη σύνθεσή της. Στις περιπτώσεις που διαπιστωθεί η εμφάνιση νέων ανθεκτικών στελεχών πρέπει να γίνει και επανεκτίμηση των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στα διάφορα σχήματα περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης. Μια άκριτη και άσκοπη χορήγηση ευνοεί ακό-

μη περισσότερο την τροποποίηση της ενδονοσοκομειακής μικροβιακής χλωρίδας^{2,17-19}.

Με βάση λοιπόν τα δεδομένα που αναφέρθηκαν παραπάνω, τα σχήματα της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης που προτείνονται για τις προγραμματισμένες επεμβάσεις της χειρουργικής είναι τα εξής:

1. Χειρουργική των μαλακών μοριών του τραχήλου, του θυρεοειδούς και των παραθυρεοειδών

Η συχνότητα μετεγχειρητικής λοίμωξης είναι 1-3% με υπεύθυνα παθογόνα στελέχη το στρεπτόκοκκο, το σταφυλόκοκκο και τα αναερόβια του στοματοφάρυγγα. Στις επεμβάσεις αυτές δεν απαιτείται αντιμικροβιακή περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη^{7-9,20}.

2. Χειρουργική των πνευμόνων

Μετεγχειρητική λοίμωξη μπορεί να συμβεί στο 4-17% των περιπτώσεων από Gram (-) βακτηρίδια, Gram (+) κόκκους (στρεπτόκοκκους, σταφυλόκοκκους, εντερόκοκκους), αναερόβια του στοματοφάρυγγα και πολύ σπανιότερα από μύκητες. Στις επεμβάσεις αυτές απαραίτητη είναι κατά την εισαγωγή στην αναισθησία η ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ διπλής δόσης μιας κεφαλοσπορίνης β' γενιάς ή αμινοπενικιλίνης – κλαβουλανικού οξέος⁷⁻⁹.

3. Χειρουργική του μαστού

Μετεγχειρητική λοίμωξη παρατηρείται στο 0,5-3% των χειρουργημένων ασθενών και οφείλεται κατά κανόνα σε στελέχη σταφυλοκόκκου. Αντιμικροβιακή περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη συνήθως δεν απαιτείται, εκτός και εάν ο ασθενής είναι σε ανοσοκαταστολή από προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, ή πρόκειται να επαναχειρουργηθεί για υποτροπή της νόσου, ή να υποβληθεί σε εκτεταμένη εκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης, ή να υποστεί εμφύτευση ξένου σώματος, ή πάσχει από φλεγμονώδες καρκίνωμα. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση αμινοπενικιλίνης – κλαβουλανικού οξέος ή διπλής δόσης μιας κεφαλοσπορίνης β' γενιάς^{7,8,21}.

4. Χειρουργική του οισοφάγου

Σε ασθενείς που χειρουργούνται για καλοήγη νόσο του οισοφάγου το ποσοστό μετεγχειρητικής λοίμωξης είναι πάρα πολύ χαμηλό σε αντίθεση με τη συχνότητά της σε αυτούς που χειρουργούνται για καρκίνο του οισοφάγου. Μικροβιακά στελέχη που ευθύνονται γ' αυτές τις λοιμώξεις εί-

ναι Gram(-) βακτηρίδια (E.Coli, κλεμψιέλλα, εντεροβακτηρίδια), Gram(+) κόκκοι (σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι) και αναερόβια του στοματοφάρυγγα. Η εφάπαξ χορήγηση ενδοφλεβίως κατά την εισαγωγή στην αναισθησία διπλής δόσης κεφαλοσπορίνης β' γενιάς, ή αμοξικιλίνης – κλαβουλανικού οξέος ή αμπικιλίνης – σουλμπακτάμης συνήθως είναι αρκετή. Εάν υπάρχουν αυξημένοι παράγοντες κινδύνου μπορεί η χορήγηση των αντιμικροβιακών να παραταθεί για 24-48 ώρες⁷⁻⁹.

5. Χειρουργική του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου

Σε ασθενείς με μειωμένη έκκριση υδροχλωρικού οξέος, ή μειωμένη κινητικότητα του στομάχου, ή με έλκος που προκαλεί απόφραξη ή με καρκίνο του στομάχου, ή με χρόνια λήψη ανασταλτών των H₂, η συχνότητα μετεγχειρητικής λοίμωξης μπορεί να φθάσει και το 25%, με συχνότερα παθογόνα μικροβιακά στελέχη τα Gram (-) βακτηρίδια (E. Coli, κλεμψιέλλα, εντεροβακτηρίδια), τους Gram (+) κόκκους (στρεπτόκοκκοι) και τα αναερόβια (πεπτοστρεπτόκοκκοι, βακτηριοειδές). Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία διπλής δόσης μιας κεφαλοσπορίνης β' γενιάς με ή χωρίς νιτροϊμιδαζόλη ή ημισυνθετικής πενικιλίνης με αναστολέα της β-λακταμάσης^{7,8,12}.

6. Χειρουργική του λεπτού εντέρου

Η συχνότητα των μετεγχειρητικών λοιμώξεων αγγίζει το 25% με κύριους επιβαρυντικούς παράγοντες τη μεγάλη ηλικία (> 70 ετών), την παχυσαρκία, τη μεγάλη αιμορραγία και τον καρκίνο. Υπεύθυνα παθογόνα μικροβιακά στελέχη είναι Gram (-) βακτηρίδια (E.Coli, κλεμψιέλλα, εντεροβακτηρίδια), Gram (+) κόκκοι και αναερόβια (πεπτοστρεπτόκοκκοι, βακτηριοειδές). Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία διπλής δόσης μιας κεφαλοσπορίνης β' γενιάς με ή χωρίς νιτροϊμιδαζόλη ή ημισυνθετικής πενικιλίνης με αναστολέα της β-λακταμάσης^{7,8,12}.

7. Χειρουργική του παχέος εντέρου και του πρωκτού

Η συχνότητα μετεγχειρητικής λοίμωξης κυμαίνεται από 20-40%. Με τη χορήγηση της ενδεικνυόμενης περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης το ποσοστό αυτό ελαττώνεται στο 6%. Συχνότερα παθογόνα μικροβιακά στελέχη είναι τα Gram (-) βακτηρίδια (E. Coli),

τα αναερόβια (βακτηριοειδή) και οι εντερόκοκκοι.

– Στις προγραμματισμένες επεμβάσεις απαιτείται:

α) προεγχειρητικός μηχανικός καθαρισμός του εντέρου με υποκλυσμούς ή με τη χορήγηση υπακτικών από του στόματος

β) χορήγηση από του στόματος νεομυκίνης ή μη απορροφήσιμης ερυθρομυκίνης 18, 12 και 6 ώρες πριν από την εγχείρηση και

γ) περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη με κεφαλοσπορίνη β' ή γ' γενιάς σε συνδυασμό με νιτροϊμιδαζόλη, που χορηγείται ενδοφλέβια εφάπαξ κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Μετεγχειρητική συνέχιση της αντιμικροβιακής αγωγής δεν είναι απαραίτητη, αν και από τους περισσότερους χειρουργούς επαναλαμβάνεται η ενδοφλέβια χορήγηση για τις πρώτες 6 έως 12 μετεγχειρητικές ώρες^{7,8,12,22-24}.

8. Χειρουργική των χοληφόρων

Τα Gram (-) βακτηρίδια (E.Coli), οι Gram (+) κόκκοι (εντερόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι) και τα κλωστηρίδια είναι τα μικροβιακά στελέχη που απομονώνονται συχνότερα στις λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος επί εγχειρήσεων στα χοληφόρα. Η απλή χολοκυστεκτομή έχει πολύ μικρό κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος. Ως εκ τούτου δε χρειάζεται περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, εκτός και αν υπάρχουν παράγοντες αυξημένου κινδύνου, όπως η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία ή το πρόσφατο (προ 3-4 εβδομάδων) επεισόδιο οξείας χολοκυστίτιδας. Η μολυσμένη χολή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος στο 30-40%. Περιεγχειρητική προφυλακτική χορήγηση μιας δόσεως κεφαλοσπορίνης β' γενιάς ή ημισυνθετικής πενικιλίνης με αναστολέα της β-λακταμάσης ελαττώνει αυτόν τον κίνδυνο στο 5-10%. Στις προγραμματισμένες λοιπόν επεμβάσεις των χοληφόρων, συνιστάται από τους περισσότερους η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία διπλής δόσης μιας κεφαλοσπορίνης β' γενιάς. Όμως οι κεφαλοσπορίνες δεν καλύπτουν τον εντερόκοκκο και γι' αυτό πολλοί χειρουργοί προτείνουν τη χορήγηση αμοξυκιλλίνης – κλαβουλανικού οξέος ή ουρεϊδοπενικιλίνης^{7,8,26-28}.

9. Χειρουργική κηλών των κοιλιακών τοιχωμάτων

Μετεγχειρητική λοίμωξη παρατηρείται περίπου στο 1% των ασθενών που υποβάλλονται σε

εγχειρητική αποκατάσταση κηλών των κοιλιακών τοιχωμάτων. Ως εκ τούτου οι επεμβάσεις αυτές δε χρειάζονται περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, εκτός και αν υπάρχουν παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης, όπως η περιεσφιγμένη κήλη, η τοποθέτηση συνθετικού υλικού, η ανοσοκαταστολή, η σύγχρονη προστατεκτομή, η παχυσαρκία και η επανεγχείρηση. Σταφυλόκοκκοι (χρυσίζων ή κοαγκουλάση αρνητικός) και Gram (-) βακτηρίδια (E. Coli) είναι συνήθως τα μικροβιακά στελέχη που ευθύνονται για τη λοίμωξη αυτών των χειρουργικών τραυμάτων. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία διπλής δόσης μιας κεφαλοσπορίνης β' γενιάς ή αμπικιλίνης – σουλμπακτάμης ή αμοξυκιλλίνης – κλαβουλανικού οξέος^{7,8,11,26,29}.

10. Λαπαροσκοπική χειρουργική

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα στοιχεία ικανά να αποδείξουν την αναγκαιότητα της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Αν και η τεχνική αυτή φαίνεται ότι συνοδεύεται από πολύ χαμηλό ποσοστό μετεγχειρητικών λοιμώξεων, μέχρι την παρουσίαση πειστικών στοιχείων από καλά προγραμματισμένες μελέτες, προτείνεται η χρήση των ίδιων σχημάτων περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης με αυτά που χρησιμοποιούνται στις αντίστοιχες επεμβάσεις της κλασικής ανοικτής χειρουργικής^{7,8,30,31}.

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΜΕΤΑΦΥΛΑΞΗ

Στα απλά τραύματα του θώρακος και της κοιλίας, η επιμόλυνσή τους είναι εξωγενής και προέρχεται από τη χλωρίδα του δέρματος. Συνήθως στα τραύματα αυτά δεν απαιτείται η χορήγηση αντιβιοτικών.

Τα διαμπερή τραύματα του θώρακα συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύματος, πνευμονικού αποστήματος ή πνευμονίας. Οι συχνότερα υπεύθυνοι μικροοργανισμοί στις περιπτώσεις αυτές είναι ο σταφυλόκοκκος aureus, οι στρεπτόκοκκοι της ομάδος A, τα κλωστηρίδια και αναερόβια στελέχη. Θεραπευτικά θα χορηγηθεί κεφαλοσπορίνη β' γενιάς ή συνδυασμός αμπικιλίνης – σουλμπακτάμης ή αμοξυκιλλίνης – κλαβουλανικού οξέος για 1-3 ημέρες.

Τα διαμπερή τραύματα της κοιλίας συχνά συνοδεύονται από κάκωση του εντέρου και περιτονίτιδα από Gram (-) βακτηρίδια και αναερόβια στελέχη. Στις περιπτώσεις αυτές, και ειδικότερα όταν η προσέλευση του ασθενούς είναι καθυστερημένη (>24 ώρες), είναι απαραίτητη η αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία με:

- κεφαλοσπορίνη β' γενιάς σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη ή νιτροϊμιδαζόλη ή

- κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς ως μονοθεραπεία.

Στα **τραύματα των μαλακών μορίων** που προέρχονται από *αιχμηρά αντικείμενα* ή από *τέμνοντα όργανα* συνήθως είναι αρκετός ο χειρουργικός καθαρισμός και δε χρειάζεται η χορήγηση αντιβιοτικών, παρά μόνο εάν στην συνέχεια εμφανιστούν σημεία φλεγμονής, η οποία οφείλεται στον αποικισμό από σταφυλόκοκκο ή στρεπτόκοκκο κατά την ώρα του τραυματισμού. Εάν το θλαστικό τραύμα οφείλεται σε *τέμνοντα όργανα κρεοπωλείου*, τότε μπορεί να αποικισθεί από αναερόβια στελέχη και από στελέχη της ομάδας A του στρεπτοκόκκου, καθώς και από εντεροβακτηρίδια. Στις περιπτώσεις αυτές κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση του συνδυασμού αμοξυκιλλίνης - κλαβουλανικού οξέος ή αμπικιλλίνης - σουλμπακτάμης για διάστημα 2-5 ημερών. Σε εκτεταμένα τραύματα η επιμόλυνση προκαλείται συνήθως από σταφυλόκοκκους ή εντεροβακτηρίδια, ή όταν έχουν εκτεθεί στο νερό από ψευδομονάδα. Τα τραύματα αυτά πρέπει να καλύπτονται με την χορήγηση κεφαλοσπορίνης β' γενιάς για 2-5 ημέρες.

Στα τραύματα από *πυροβόλο όπλο*, εφόσον είναι επιπόλαια, δεν απαιτείται η χορήγηση αντιβιοτικών και αρκεί ο καλός χειρουργικός καθαρισμός, ενώ όταν είναι βαθιά και εκτεταμένα εκτός του ευρέως χειρουργικού καθαρισμού και της παραμονής του τραύματος ανοιχτού, λόγω του πιθανού αποικισμού από στελέχη χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου, στρεπτοκόκκου και κλωστηριδίων είναι απαραίτητη η χορήγηση για 1-3 ημέρες βενζυλοπενικιλίνης ή του συνδυασμού αμοξυκιλλίνης - κλαβουλανικού οξέος ή αμπικιλλίνης - σουλμπακτάμης. Εάν ο ασθενής προσέλθει μετά την πάροδο δώδεκα ωρών από τον τραυματισμό, τότε η χορήγηση των αντιβιοτικών πρέπει να παραταθεί για 5-7 ημέρες.

Τα τραύματα των μαλακών μορίων που προέρχονται από *δήγματα ζώων ή ανθρώπων* θεωρούνται μολυσμένα. Ως εκ τούτου πρέπει να παραμέ-

νουν ανοικτά και να γίνεται καλός χειρουργικός καθαρισμός τους. Τα μικρόβια που αποικίζουν τέτοια τραύματα συνήθως προέρχονται από τη χλωρίδα του στόματος του ζώου ή του ανθρώπου που προκάλεσε το δήγμα ή του δέρματος του ασθενούς. Η αντιμικροβιακή κάλυψη του ασθενούς εξαρτάται:

- από την έκταση και το βάθος των δηγμάτων,

- από τη γενική κατάσταση του ασθενούς,

- από την παρουσία παραγόντων αυξημένου κινδύνου,

- από την εκτίμηση της ποιότητας της μικροβιοφορίας αυτού που προκάλεσε το δήγμα, και του ασθενούς

και είτε είναι *προληπτική* οπότε τα επιλεγόμενα αντιβιοτικά χορηγούνται μέσα στις πρώτες δώδεκα ώρες μετά το δήγμα, ή είναι *θεραπευτική* και η χορήγηση των αντιβιοτικών ξεκινά, όταν και εάν εκδηλωθούν σημεία λοίμωξης. Εάν δεν υποχωρήσουν τα τοπικά σημεία λοίμωξης επιβάλλεται εκ νέου χειρουργικός καθαρισμός των τραυμάτων, η λήψη πολλαπλών καλλιιεργειών και η τροποποίηση του αντιμικροβιακού σχήματος που χρησιμοποιείται, με βάση πλέον τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών. Σε *δήγματα ανθρώπων* τα μικροβιακά στελέχη που ευθύνονται για την πρόκληση λοίμωξης είναι ο στρεπτόκοκκος *viridans*, ο στρεπτόκοκκος της ομάδας A και ο πεπτοστρεπτόκοκκος, ο χρυσίζων και ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος, τα βακτηριοειδή και το κορηνοβακτηρίδιο. Εφόσον κριθεί απαραίτητη η αντιμικροβιακή κάλυψη του ασθενούς, τα αντιβιοτικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι ο συνδυασμός αμπικιλλίνης - σουλμπακτάμης ή αμοξυκιλλίνης - κλαβουλανικού οξέος για 3-5 ημέρες. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις και εφόσον απαιτηθεί νοσηλεία μπορεί να χορηγηθεί κεφαλοσπορίνη β' γενιάς ή ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης - ταζομπακτάμης. Στις περιπτώσεις που η λοίμωξη ακολουθεί δήγμα νοσοκομειακού ασθενούς, προτείνεται η σύγχρονη χορήγηση και αμινογλυκοσίδης για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικών στελεχών εντεροβακτηριοειδών. Η χορήγηση διαρκεί 3-5 ημέρες ή μέχρις ότου υποχωρήσουν τα σημεία της λοίμωξης. Σε *δήγματα σκύλων* τα μικροβιακά στελέχη που αποικίζουν τα τραύματα και ευθύνονται για πιθανή λοίμωξή τους είναι ο πρασινίζων στρεπτόκοκκος, ο σταφυλόκοκκος, τα βακτηριοειδή η παστερέλλα *multocida*, και στελέχη *fusobacterium*, *E. Corrodens*, *Capno-*

cytophaga canimorsus. Σε επιφανειακά δήγματα συνήθως είναι αρκετός ο χειρουργικός καθαρισμός, ενώ σε βαθύτερα ή εκτεταμένα τραύματα προτείνεται η χορήγηση για 3-5 ημέρες του συνδυασμού αμπικιλίνης – σουλμπακτάμης ή αμοξυκιλλίνης – κλαβουλανικού οξέος, ή επί υπάρξεως αλλεργίας στις πενικιλίνες, η χορήγηση κλινδαμυκίνης ή κινολόνης. Σε δήγματα γάτας η λοίμωξη του τραύματος ξεπερνά το 80% με υπεύθυνους μικροοργανισμούς την παστερέλλα multocida και σπανιότερα τον χρυσίζοντα ή επιδερμικό σταφυλόκοκκο. Ακόμα πιο σπάνια μπορεί να προκληθεί τουλαραιμία από τον ενοφθαλμισμό Francisella tularensis ή νόσος εξ ονύχων γαλής από τον ενοφθαλμισμό Bartonella henselae. Η αντιμικροβιακή μεταφύλαξη γίνεται με την χορήγηση Πενικιλίνης V ή του συνδυασμού αμοξυκιλλίνης – κλαβουλανικού οξέος για 3-5 ημέρες. Στις περιπτώσεις που απαιτείται νοσηλεία λόγω συνοδού λεμφαγγειίτιδας ή λεμφαδενίτιδας, χορηγείται κεφτριαξόνη ή κινολόνη. Σε δήγματα χοίρων η λοίμωξη του τραύματος είναι συχνή, πολλές φορές σοβαρή και κατά κανόνα πολυμικροβιακή από Gram (+), Gram (-) και αναερόβια μικρόβια. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγείται για την προστασία του ασθενούς αμοξυκιλλίνη – κλαβουλανικό οξύ ή αμπικιλίνη – σουλμπακτάμη. Σε εκτεταμένες λοιμώξεις που χρειάζονται νοσηλεία χορηγείται κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς ή πιπερακιλλίνη – ταζομπακτάμη. Σε δήγμα από ποντίκι η λοίμωξη οφείλεται σε streptobacillus moniliformis και spirillum minor και αντιμετωπίζεται με την χορήγηση αμοξυκιλλίνης – κλαβουλανικού οξέος ή αμπικιλίνης – σουλμπακτάμης. Σε δήγματα φιδιών της μεσογείου η πιθανή λοίμωξη των τραυμάτων οφείλεται σε ψευδομονάδα, σε επιδερμικό σταφυλόκοκκο, σε εντεροβακτηριοειδή και σε κλωστηρίδια και αντιμετωπίζεται με την χορήγηση κεφτριαξόνης. Σε δήγματα εντόμων δεν χορηγείται αντιβίωση. Εάν όμως τα δήγματα αυτά επιπλακούν από λεμφαδενίτιδα ή λεμφαγγειίτιδα επιβάλλεται η αντιμικροβιακή κάλυψη.

Η **εγκαυματική επιφάνεια** κατά την πρώτη χρονική περίοδο δεν έχει αποικιστεί από μικροβιακά στελέχη. Ως εκ τούτου κατά την περίοδο αυτή δεν είναι απαραίτητη και η χορήγηση αντιβιοτικών. Σε μεταγενέστερο χρόνο είναι δυνατός ο αποικισμός και η ανάπτυξη Gram (+) κόκκων και μετά από 10-15 ημέρες Gram (-) βακτηριδίων. Εφόσον η πυκνότητα των μικροβίων μετά τον αποικισμό είναι μεγαλύτερη των 10^5 CFU/g ιστού, τότε συνιστάται η αιτιολογική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία^{1,7,8}.

Σ' όλες τις παραπάνω περιπτώσεις (τραύματα, εγκαύματα), εκτός από την αντιμικροβιακή χημειομεταφύλαξη απαιτείται και αντιτετανική προφύλαξη.

Συμπερασματικά, αν και οι κανόνες κυρίως της περιεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης, αλλά και γενικά της χρήσης των αντιβιοτικών έχουν διαμορφωθεί εδώ και δύο τουλάχιστον δεκαετίες, στην καθημερινή πράξη συνεχίζουν και γίνονται πολλές παραλήψεις και υπερβολές και πολλά λάθη. Το φαινόμενο αυτό δεν είναι μόνο ελληνικό, αλλά παγκόσμιο. Σε μια μελέτη του κ. Βώρου οι αιτίες λανθασμένης χορήγησης αντιβιοτικών ήταν:

- Ο λανθασμένος χαρακτηρισμός των επεμβάσεων σε καθαρές ή μολυσμένες,
- Ο σωστός χαρακτηρισμός της επέμβασης αλλά λάθος χορήγηση ή όχι αντιβιοτικών,
- Η χορήγηση σε σχήμα προφύλαξης αμινογλυκοσιδών ακόμη και σε ηλικιωμένα άτομα,
- Η χορήγηση σε σχήμα προφύλαξης κινολόνης ή κεφαλοσπορίνης γ' γενιάς,
- Η παράταση της προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών για «10-15» ημέρες και
- Η χορήγηση από τους αναισθησιολόγους ισχυρών φαρμάκων σε πάγια τακτική ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης.

Οι κυριότερες δικαιολογίες από πλευράς χειρουργών για όλες αυτές τις παραλήψεις ήταν οι μη ιδανικές συνθήκες ασηψίας των χειρουργείων και οι χρόνιες λοιμώξεις του αναπνευστικού σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Όμως η κακή ασηψία – αντισηψία και προπάντων η κακή χειρουργική τεχνική και ο μη σεβασμός των ιστών δεν υποκαθίσταται με κανένα τρόπο από τα αντιβιοτικά, ενώ η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια χρειάζεται τη δική της ειδική περιεγχειρητική φροντίδα. Πρέπει από όλους να γίνει κατανοητό ότι η περιεγχειρητική αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σκοπεύει μόνο στην πρόληψη της λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος^{1,6,9,15}. Για να γίνει λοιπόν κτήμα όλων των ιατρών η σωστή διαχείριση και χρήση των αντιβιοτικών απαιτείται:

- Η διδασκαλία των γενικών αρχών χορήγησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στο προπτυχιακό επίπεδο,

- Η διδασκαλία των γενικών αρχών χορήγησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στο προπτυχιακό επίπεδο,

- Η συστηματική διδασκαλία των εφαρμογών των αντιβιοτικών στη διάρκεια της ειδικότητας και
- Η ορθή ενημέρωση δια βίου όλων των ειδικών.

ABSTRACT

Kamparoudis A. Antibiotic prophylaxis in surgery.
Hell Iatr 2005, 71: 174-182.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βώρος Δ. Χειρουργικές Λοιμώξεις. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνος Α.Ε, 2002
2. Σιγάλας Ι. Η επιβάρυνση του κόστους των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων από την κατάχρηση των αντιμικροβιακών ουσιών. Αντιμετώπιση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Κεντρική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, 1992.
3. Νικολαΐδης Π. Πολιτική χρήσης των αντιβιοτικών. Αντιμετώπιση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Κεντρική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, 1992.
4. Χαρολάυτης Ν. Η προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών και το πρόβλημα των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων στις χειρουργικές κλινικές. Αντιμετώπιση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Κεντρική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, 1992.
5. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical – site infections in the 1990's: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999, 20: 725-30.
6. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996, 9: 499-511.
7. Μιχαλόπουλος Α, Τζελέπης Γ, Γερούλανος Στ. Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη και θεραπεία στην χειρουργική και επείγουσα ιατρική. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Χ. Τζεβελεκάκη, 1997.
8. Pissiotis Ch, Geroulanos St, Leaper D, Nystrom PO. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surgical Infection Society of Europe* 1992.
9. Kuhn JF, Polk HC, Cheadle WG. What's new in wound infections? *Current Surgery* 1999, 56(6): 322-7.
10. Lizan-Garcia M, Garcia-Caballero J, Asensio-Vegas A. Risk factors for surgical-wound infection in general surgery: a prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997, 18: 310-5.
11. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DS. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001, 358: 876-80.
12. Κεντρική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Οδηγός Αντιμικροβιακής Θεραπείας και Προφύλαξης για το νοσηλευόμενο ασθενή. Αθήνα 2001.
13. McDonald M, Grabsch E, Marshall C. Single – versus multiple dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust NZJ Surg* 1998, 68: 388-96.
14. Mercer-Jones MA, Hadjiminias DJ, Heinzelmann M. Continuous antibiotic treatment for experimental abdominal sepsis: effects on organ inflammatory cytokine expression and neutrophil sequestration. *Br J Surg* 1998, 85: 385-9.
15. Classen DC, Evans RS, Pestontrik SL, Horn SD, Menlove RL, Burk JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical – wound infection. *N Engl J Med* 1992, 326: 281-6.
16. Smith TC, Pierson ML. The emergence of vancomycin resistance in staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 1999, 340: 493-501.
17. Lark R, Chenoweth C, Saint S. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000, 38: 131-40.
18. Rogers Th R. Optimal use of existing and new antifungal drugs. *Current Opinion in Critical Care* 2001, 7:238-41.
19. Lafreniere R, Bohnen S, Pasieka J, Spry C. Infection control in the operating room: Current practices or sacred cows? *J Am Coll Surg* 2001, 193: 407-16.
20. Rahmy AE. Perioperative antibiotic prophylaxis in abdominal surgery for hernia repair: Retrospective study of 1524 consecutive patients. *J Chemother* 1998, 10: 248-53.
21. Gupta R, Sinnott D, Carpenter R, Preece PE, Royle GT. Antibiotic prophylaxis for post-operative wound infections in clean elective breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000, 26: 363-6.
22. Rau HG, Mittelkoetter U, Zimmermann A, Lachmann A, Koehler L, Kullmann KH. Perioperative infection prophylaxis and risk factor impact in colon surgery. *Chemotherapy* 2000, 46: 353-63.
23. Καμπαρούδης Απ. Χειρουργική αντιμετώπιση ενδοκοιλιακών αποστημάτων. Χειρουργική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος – Συνεχής Χειρουργική Μετεκπαίδευση 1997: 308-14.
24. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998, 85: 1232-41.
25. Καμπαρούδης Απ, Καρακάντζας Δ, Καζδοβασιλή Π. Χημειοπροφύλαξη. Είναι ή όχι απαραίτητη στην επέμβαση της σκοληκοειδεκτομής; *Ιατρική Επικοινωνία* 1990, 2: 33-6.
26. Καμπαρούδης Απ, Παπαβασιλείου Χρ, Φαροδέλλας Ι, Σμπαρούνης Χ. Λοίμωξη χειρουργικού τραύματος. Πρακτικά 6ου Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου Θεσσαλονίκη 1991: 206-15.
27. Καμπαρούδης Απ, Καρβουνάρης Δ, Σμπαρούνης Χ. Απλή χολοκυστεκτομή και φλεγμονή του χειρουργικού τραύματος. *Ιατρική Επικοινωνία* 1990, 2: 213-6.
28. Καμπαρούδης Απ, Καρακάντζας Δ, Καζδοβασιλή Π. Προβληματισμοί από την μη χρησιμοποίηση χημειοπροφύλαξης σε εγχειρήσεις των χοληφόρων. *Ιατρική*

- Επικοινωνία 1989, 1: 219-22.
29. Taylor EW, Byrne DJ, Leaper DJ, Karran SJ, Kennedy-Browne M, Mitchell KS. Antibiotic prophylaxis and open groin hernia repair. *World J Surg* 1997, 21:811-5.
 30. den-Hoed PT, Boelhouwer RU, Veen HF, Hop WCS, Bruining HA. Infections and bacteriologic data after laparoscopic gallbladder surgery. *J Hosp Infect* 1999, 39: 27-37.
 31. Illig KA, Schmidt E, Cavanaugh J, Krusch D, Sax HC. Are prophylactic antibiotics required for elective laparoscopic cholecystectomy? *J Am Coll Surg* 1997, 184: 353-6.
 32. Σακαντάμης Α, Καμπαρούδης Απ, Μεταξάς Θ, Μανρουδής Ν. Ενδοκοιλιακή σηπτική συλλογή. Εξελίξεις και προβληματισμοί. *Ελληνική Χειρουργική* 2001, 73: 88-95.

Αλληλογραφία:

Α. Καμπαρούδης
Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»
Αλ. Παπαναστασίου 50
544 54 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Kamparoudis
Ε' Surgical Department
Aristotle University
«Hippokration» Hospital
50, Al. Papanastasiou Str.
544 54 Thessaloniki
Greece

Τα αντιβιοτικά στη θεραπεία της χειρουργικής λοίμωξης

Χρήστος Α. Παπανικολάου

Α' Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Χειρουργική λοίμωξη θεωρείται αυτή που είτε απαιτεί χειρουργική επέμβαση για την οριστική θεραπεία της (οξεία σκωληκοειδίτιδα, απόστημα), είτε εγκαθίσταται μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση (διαπύση χειρουργικού τραύματος, μετεγχειρητικό ενδοκοιλιακό απόστημα, περιτονίτιδα, κλπ.)¹. Η χρήση των αντιβιοτικών στο χειρουργικό ασθενή, εκτός από την λεγόμενη αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, που εφαρμόζεται όπως ήδη έχει περιγραφεί και αποσκοπεί στην πρόληψη της λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος, σημαίνει επιπλέον και θεραπευτική χορήγηση σε εγκατεστημένη χειρουργική λοίμωξη. Η γνώση της μικροβιακής χλωρίδας των επιμέρους περιοχών – οργάνων όπου έχει προηγηθεί ή όχι χειρουργική επέμβαση (π.χ. περιτονίτιδα μετά διάτρηση κοίλου σπλάχνου, νεκρωτική λοίμωξη μαλακών μορίων, λοίμωξη αγγειακού μοσχεύματος, επιπλεγμένα κατάγματα) αποτελεί σημαντικό προαπαιτούμενο για την ορθή εφαρμογή σε πρώτο στάδιο της λεγόμενης εμπειρικής αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας. Βέβαια, η γνώση της μικροβιακής αντοχής νοσοκομειακών στελεχών, της ανοσολογικής κατάστασης του ασθενούς, της φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής και δυνητικής τοξικότητας των χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών, η δυνατότητα προσδιορισμού των επιπέδων τους στο αίμα σε συνδυασμό με χαμηλό κόστος αποτελούν βασικούς κανόνες στην αντιμετώπιση της χειρουργικής λοίμωξης, παράλληλα με τη χειρουργική παρέμβαση (διάνοιξη και καθαρισμός χειρουργικού τραύμα-

τος, παροχέτευση αποστήματος, αντιμετώπιση πρωτοπαθούς εστίας). Η απομόνωση, ταυτοποίηση και ο καθορισμός της ευαισθησίας του παθογόνου αιτίου, είτε με λήψη αξιόπιστων καλλιέργειών από την πάσχουσα περιοχή στο χειρουργείο, είτε με παρακέντηση κλειστής αποστηματικής κοιλότητας, οδηγεί στη λεγόμενη ιδεώδη αιτιολογική αντιμικροβιακή θεραπεία με επιλεκτική χρήση δραστικού αντιβιοτικού, στην οποία οι παραπάνω αναφερόμενοι βασικοί κανόνες εξακολουθούν να ισχύουν²⁻⁵.

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανάγκη ταχείας εφαρμογής αντιμικροβιακής θεραπείας, ιδίως όταν δεν υπάρχει η κατάλληλη εργαστηριακή υποδομή για την εφαρμογή της ιδεώδους αντιμικροβιακής θεραπείας, οδηγεί στην εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία η οποία όμως πρέπει να είναι και ορθολογική. Επομένως, ως εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία ορίζεται η διαδικασία κατά την οποία χορηγούνται αντιβιοτικά σε ενεργό λοίμωξη (στην οποία δεν έχει ταυτοποιηθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός), λαμβάνοντας υπόψη τα εμπειρικά στοιχεία που έχουν προκύψει από ανάλογες περιπτώσεις και με στόχο τα μικροβιακά στελέχη που συνήθως απομονώνονται σε παρόμοιες καταστάσεις.⁶ Οι κανόνες στους οποίους βασίζεται αυτή πρέπει να είναι οι ακόλουθοι:

1) Γνώση των μικροβιακών χλωρίδων (Πίν. 1)

Περισσότερα από 400 είδη μικροοργανισμών εποικίζουν το δέρμα και τους βλεννογό-

Πίνακας 1. Ενδογενής μικροβιακή χλωρίδα

Περιοχή	Αερόβια	Αναερόβια	Αερόβια	Αναερόβια
Στοματο- Φάρυγγας	10^4 - 10^5	10^4 - 10^5	Streptococcus Haemophilus Neisseria Diphtheroids	Peptostreptococcus Fusobacterium Bacteroides melaninogenicus Bacteroides oralis Peptococcus
Οισοφάγος	10^4 - 10^5	10^5 - 10^7	Streptococcus Haemophilus Neisseria	Peptostreptococcus Fusobacterium Bacteroides melaninogenicus Bacteroides oralis Peptococcus
Στομάχι	Ελάχιστα ή ανύπαρκτα σε φυσιολογική οξύτητα και κινητικότητα		Streptococcus E. Coli, Klebsiella, Enterococcus, Enterobacter	Peptostreptococcus Bact. Melaninogenicus Bact. Oralis
Χοληφόρα	Δεν υπάρχουν σε φυσιολογικά άτομα		E. Coli, Klebsiella, Enterococcus, Enterobacter	Clostridium, Bact. Fragilis
Κεντρικό Λεπτό έντερο	10^2	10 - 10^2	Streptococcus E. Coli, Klebsiella, Enterococcus,	Peptostreptococcus Bact. Melaninogenicus Bact. Oralis
Τελικός ειλεός	10^4 - 10^6	10^5 - 10^7	Enterobacter E. Coli, Klebsiella, Enterococcus, Enterobacter	Clostridium, Bact.Fragilis Peptostreptococcus
Παχύ έντερο	10^5 - 10^6	10^9 - 10^{11}	E. Coli, Klebsiella, Enterococcus, Enterobacter	Clostridium, Bact. Fragilis Peptostreptococcus
Κόλπος	Δύσκολη η ακριβής μέτρηση		E. Coli Lactobacillus	Clostridium Bact. Melaninogenicus Bifidobacterium
Δέρμα			Staph. Aureus Strept. pyogenes	

νους από τη γέννηση και μετά, σε πυκνότητες που κυμαίνονται από 10^7 /ml σιέλου, μέχρι 10^{12} /ml κοπράνων⁶. Στείροι μικροβίων είναι το επιθήλιο του αναπνευστικού κάτω από το επίπεδο της γλωττίδας (βρόγχοι, βρογχιόλια, κυψελίδες), οι παραρρινικοί κόλποι, ο υπεζωκότας, το περιτόναιο, η μήτρα, και ο ενδοτράχηλος καθώς και το ουροποιητικό από το έσω στόμιο της ουρήθρας και άνω. Η προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών έχει σαν αποτέλεσμα την ποιοτική αλλαγή στις χλωρί-

δες, εφόσον επηρεάζονται όχι μόνο τα παθογόνα, αλλά και μικρόβια ευαίσθητα στα χορηγούμενα αντιβιοτικά. Παράδειγμα η χορήγηση αμπικιλίνης που μπορεί να προκαλέσει εποικισμό της στοματικής κοιλότητας από *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτική στην αμπικιλίνη καθώς και του εντερικού βλεννογόνου με κλώνο *Escherichia coli* ανθεκτικού στην αμπικιλίνη². Εκείνο το οποίο έχει σημασία να επισημανθεί σε ότι αφορά στη φυσιολογική χλωρίδα, είναι ο ταχύς εποικισμός των ασθενών,

ιδίως των ανοσοκατασταλμένων και ουδετεροπενικών με ανθεκτικά στελέχη που επικρατούν στο Νοσοκομειακό περιβάλλον. Οι μικροοργανισμοί αυτοί δυνατόν να εισέλθουν σε περιοχές στείρες μικροβίων και με την πολυανθεκτικότητα που τους χαρακτηρίζει ή με την εντονότερη λοιμογόνο δράση τους σε σχέση με τα άλλα ευαίσθητα στα αντιβιοτικά στελέχη να δημιουργήσουν δυσίατες νοσοκομειακές λοιμώξεις^{2,6}.

Η γνώση της μικροβιακής χλωρίδας επιτρέπει την κατά προσέγγιση γνώση του πιθανού παθογόνου παράγοντα και επομένως την κατά προσέγγιση επιλογή του καταλληλότερου αντιβιοτικού. Παράδειγμα η περίπτωση περιτονίτιδας όπου τα αναμενόμενα παθογόνα είναι η *E. Coli* και η ομάδα *Bacteroides fragilis*, που αποτελούν τους κύριους εκπροσώπους της εντερικής χλωρίδας².

2) Γνώση της αντοχής των μικροβίων που επικρατούν στο νοσοκομειακό περιβάλλον

Η παραμονή στο νοσοκομείο συνεπάγεται τον εποικισμό με πολυανθεκτικούς παθογόνους μικροοργανισμούς όπως *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, *serratia spp*, ώστε η επιλογή αντιβιοτικού να επηρεάζεται από τη γνώση της αντοχής σε κάθε νοσοκομείο. Σε σχέση με το αντικείμενό μας, θα πρέπει οι ασθενείς με νεοπλάσματα συμπαγών οργάνων ή καρκίνο του πεπτικού, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε ακτινοθεραπεία ή αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία να μη θεωρούνται εξ ορισμού ανοσοκατασταλμένοι^{2,4,5}.

Η γνώση επιπλέον της φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής, της δυνητικής τοξικότητας των χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών, της δυνατότητας προσδιορισμού των επιπέδων στο αίμα, αλλά και του κόστους, αποτελούν βασικούς κανόνες στην αντιμετώπιση της χειρουργικής λοίμωξης όπως ήδη προαναφέρθηκε².

Ακόμη και η προσεκτική και λεπτομερής λήψη του ιστορικού, η επιμελής κλινική εξέταση για την ανεύρεση παθολογικών σημείων που θα κατευθύνουν στον παθογόνο μικροοργανισμό, η διάπιση της προέλευσης της λοίμωξης (από την κοινότητα ή νοσοκομειακή, >48-72 ώρες από την είσοδο στο νοσοκομείο έως και 5 μέρες μετά την έξοδο), η χορήγηση των μεγίστων επιτρεπομένων δόσεων για βραχύ χρονικό διάστημα, η διαφύλαξη των αντιβιοτικών από την ανάπτυξη αντοχής, αλλά και η προσπάθεια μείωσης της αντοχής αυτής απο-

τελούν βασικές αρχές της αντιμικροβιακής θεραπείας^{2,4,5}.

Στις περιπτώσεις όπου η λήψη θεραπευτικής απόφασης είναι επιτακτική, η άμεση χρώση του υλικού καλλιέργειας κατά Gram η οποία και απαιτεί ελάχιστο χρόνο, αποτελεί σημαντική βοήθεια, όχι μόνο για το θετικό ή αρνητικό της χρώσης, αλλά και για το ότι σε ορισμένα μικρόβια η μορφολογία τους είναι αρκετά χαρακτηριστική (*Bacteroides fragilis*, *clostridium spp*. κ.λπ.). Ακόμη και στην περίπτωση που προηγήθηκε χορήγηση αντιβιοτικού με αποτέλεσμα τη μη ανάπτυξη παθογόνου στην καλλιέργεια, η χρώση κατά Gram αποτελεί τη μοναδική πηγή πληροφοριών^{2,5}.

Με βάση τα όσα έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα, η χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με χειρουργική λοίμωξη, ιδίως ενδοκοιλιακή, προϋποθέτει απάντηση συγκεκριμένων ερωτημάτων^{2,4,5}:

α) Ποιός άρρωστος θα λάβει θεραπευτική αντιμικροβιακή αγωγή λόγω εγκατεστημένης λοίμωξης και όχι προφυλακτική λόγω μόλυνσης προερχόμενης από την κοινότητα;

Ασθενείς με ενδοκοιλιακή διασπορά αποτόκου τραυματικής ή ιατρογενούς βλάβης του εντέρου, που αποκαταστάθηκε σε 12 ώρες ή γαστροδωδεκαδακτυλικής διατροφής μικρότερης των 24 ωρών, δε θεωρούνται ότι έχουν εγκατεστημένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη και πρέπει να αντιμετωπίζονται με προφυλακτική θεραπεία για 24 ώρες ή λιγότερο. Το ίδιο και ασθενείς με πλήρη αντιμετώπιση της λοιμογόνου εστίας (οξεία γαγγραινώδης αλλά όχι διατρηθείσα σκωληκοειδίτις, νέκρωση εντέρου ή απόφραξη χωρίς διάτρηση ή περιτονίτιδα). Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις που η κατάσταση είναι πιο εκτεταμένη από τις ήδη περιγραφείσες, θεωρείται εγκατεστημένη χειρουργική λοίμωξη η οποία και απαιτεί αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία μεγαλύτερη των 24 ωρών²⁻⁵.

β) Ποιό είναι το χρονικό διάστημα χορήγησης των αντιμικροβιακών χημειοθεραπευτικών σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή λοίμωξη;

Έχουν γίνει κατά καιρούς πολλές συζητήσεις για τη διάρκεια της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας. Δεν έχει τόσο σημασία η παράταση της διάρκειας θεραπείας, όσο η έγκαιρη αναζήτηση, ανεύρεση και αντιμετώπιση της εστίας της λοίμωξης. Γενικά όμως το χρονικό διάστημα δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 5-7 ημέρες και να βασίζεται κυ-

ρίως στα εγχειρητικά ευρήματα. Διακοπή σε απυρεξία και επάνοδο του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο φυσιολογικό. Παράταση κλινικών ενδείξεων φλεγμονής σημαίνει περαιτέρω έρευνα εντοπισμού της εστίας, παρά παράταση της χορηγούμενης αγωγής²⁻⁵.

γ) Ποιές αντιμικροβιακές ουσίες απαιτούνται για τη θεραπεία ασθενών με ενδοκοιλιακή λοίμωξη; Υπάρχουν περισσότερο ή λιγότερο δραστικές ουσίες;

Οι αντιμικροβιακές ουσίες για ενδοκοιλιακές λοιμώξεις θα πρέπει να καλύπτουν την αερόβιο και αναερόβιο εντερική χλωρίδα. Οι ακόλουθοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών ή μόνα αντιβιοτικά είναι δραστικά στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις χωρίς να υπερτερεί το ένα του άλλου²⁻⁵.

Μονοθεραπεία: αμπικιλίνη-σουλβακτάμη, κεφοξιτίνη, ερταπενέμη, ιμιπενέμη-σιλαστατίνη, μεροπενέμη,

πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη, τικαρσιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ

Συνδυασμός: Αμινογλυκοσίδη (αμικασίνη, γενταμυκίνη, νετιλμυκίνη, τομπραμυκίνη) με ένα αντιαναερόβιο,

άζτρεονάμη με κλινδαμυκίνη, κεφουροξίμη με μετρονιδαζόλη, σιπροφλοξασίνη με μετρονιδαζόλη,

Κεφαλοσπορίνη τρίτης ή τέταρτης γενιάς (κεφεπίμη, κεφοταξίμη, κεφατζιδίμη, κεφτιζοξίμη, κεφτριαξόνη) με αντιαναερόβιο (μετρονιδαζόλη, κλινδαμυκίνη).

Σε ασθενείς με λοιμώξεις της κοινότητας (χωρίς πρόσφατη νοσηλεία ή λήψη αντιβιοτικών) οι κεφαλοσπορίνες β' γενιάς (κεφουροξίμη, κεφμανδόλη, κεφορανίδη, κεφοξιτίνη), οι αμινοπενικιλίνες με αναστολέα της β-λακταμάσης (αμπικιλίνη-σουλβακτάμη, αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό), η τικαρσιλλίνη και η πιπερακιλλίνη προτιμώνται από ευρύτερου φάσματος αντιβιοτικά τα οποία ενέχουν και τον κίνδυνο τοξικότητας. Η μετρονιδαζόλη, η κλινδαμυκίνη ή η τικαρσιλλίνη-κλαβουλανικό επαρκούν για αντιαναερόβια κάλυψη. Η εφάπαξ ημερήσια δόση αμινογλυκοσίδης σε οξείες βαρειές καταστάσεις έχει θέση εφόσον το επιτρέπει η νεφρική λειτουργία και υπάρχει δυνατότητα ελέγχου επιπέδων στο αίμα. Η κάλυψη έναντι του εντεροκόκκου δεν είναι απαραίτητη σε λοι-

μώξεις της κοινότητας. Σε ασθενείς οι οποίοι σιτίζονται, η συμπλήρωση της αγωγής με σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη ή αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό από του στόματος είναι αποδεκτή^{2,3,7-10}.

δ) Ποιοί παράγοντες επικινδυνότητας μπορούν να αναγνωριστούν (ασθενείς υψηλού κινδύνου) και ποιές δυνατότητες τροποποίησης-ενίσχυσης της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας μπορεί να υπάρξουν, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα αποτυχίας στην αντιμετώπιση της χειρουργικής λοίμωξης;

Παράγοντες κινδύνου συνδεδόμενοι με τον ασθενή, όπως προχωρημένη ηλικία, κακή διατροφική κατάσταση με χαμηλή λευκωματίνη ορού, προχωρημένα καρδιοαναπνευστικά προβλήματα, συνδέονται με υψηλά ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας και θανατηφόρα έκβαση ενδοκοιλιακών φλεγμονών. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη νόσο αλλά και τη χορηγούμενη αγωγή, συμπεριλαμβανομένης και της νοσοκομειακής προέλευσης της λοίμωξης, η παρουσία ανθεκτικών παθογόνων, η αποτυχία εντοπισμού και αντιμετώπισης της λοίμογόνου εστίας είναι παράγοντες αποτυχίας με συνέπεια το θάνατο. Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με λοίμωξη μη προερχόμενη από την κοινότητα, η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει αντιμικροβιακά ευρύτερου φάσματος για Gram αρνητικά αερόβια και αναερόβιους μηχανισμού²⁻⁶.

Μονοθεραπεία: ιμιπενέμη-σιλαστατίνη, μεροπενέμη, πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη.

Συνδυασμός: Αμινογλυκοσίδη (αμικασίνη, γενταμυκίνη, νετιλμυκίνη, τομπραμυκίνη) με ένα αντιαναερόβιο,

άζτρεονάμη με κλινδαμυκίνη, σιπροφλοξασίνη με μετρονιδαζόλη,

Κεφαλοσπορίνη τρίτης-τέταρτης γενιάς (κεφεπίμη, κεφοταξίμη, κεφατζιδίμη, κεφτιζοξίμη, κεφτριαξόνη) με αντιαναερόβιο (μετρονιδαζόλη, κλινδαμυκίνη).

Η προσθήκη αμινογλυκοσίδης σε άλλα φάρμακα που έχουν ευρύ φάσμα έναντι Gram αρνητικών, όπως ιμιπενέμη-σιλαστατίνη, πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη ή κεφαλοσπορίνη γ' ή δ' γενιάς, δεν έχει πρακτικό όφελος¹⁰.

Υψηλού κινδύνου ασθενείς (προχωρημένη ηλικία, μετεγχειρητική νοσοκομειακή λοίμωξη, εστία φλεγμονής εκτός σκωληροειδούς, APACHE

score άνω του II) με πρόβλημα *Enterococcus*, θα πρέπει να καλύπτονται και έναντι αυτού^{7,8}.

Η εμπειρική χορήγηση αντιμυκητιασικής αγωγής με *fluconazole* έχει λόγο σε ασθενείς με μετεγχειρητική ενδοκοιλιακή λοίμωξη και υψηλό κίνδυνο για *candida*. Σε ασθενείς με εγκατεστημένη περιτονίτιδα από *candida* είναι προτιμότερη η χορήγηση *amphotericin B* αλλά η εκλογή της θεραπείας εκτιμάται από τον κίνδυνο τοξικότητας στον συγκεκριμένο άρρωστο^{2,11}.

Τέλος, ασθενείς με τριτοπαθή περιτονίτιδα

μπορεί να φιλοξενούν μικρόβια δύσκολα να εξαλειφθούν όπως *Staphylococci coag.* αρνητικοί, *enterococci* (συμπεριλαμβανόμενοι και οι *Enterococci* ανθεκτικοί στην βανκομυκίνη) πολλαπλώς ανθεκτικοί *Gram (-)* βάκιλλοι, *Pseudomonas aer.* και σπόροι. Η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να έχει στόχο οργανισμούς των οποίων η παρουσία πιθανολογείται από το ιστορικό, την προηγηθείσα αντιμικροβιακή θεραπεία, την τοπική χλωρίδα και να τροποποιείται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών¹²⁻¹⁵.

Πίνακας 2. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα σε χειρουργικές λοιμώξεις

Χολοκυστίτιδα	Αμοξυκιλλίνη+Κλαβουλανικό Αμπικιλίνη+Σουλβακτάμη	5-6 ημέρες
Χολαγγειίτιδα	Αμοξυκιλλίνη+Κλαβουλανικό Αμπικιλίνη+Σουλβακτάμη Πιπερακιλλίνη+Ταζοβακτάμη ± πιθανώς αμινογλυκοσίδη	5-7 ημέρες
Εκκολπωματίτιδα	Κεφαλοσπορίνες β' γενεάς ή αμινογλυκοσίδη+μετρονιδαζόλη ή Αμοξυκιλλίνη+Κλαβουλανικό Αμπικιλίνη+Σουλβακτάμη	5-7 ημέρες
Απόστημα ήπατος	Αμοξυκιλλίνη+Κλαβουλανικό ή Αμπικιλίνη+Σουλβακτάμη ή Πιπερακιλλίνη+Ταζοβακτάμη ή + πιθανά Μετρονιδαζόλη	Μέχρι την παροχέτευση ή για αρκετές εβδομάδες στα πολλαπλά
Αμοιβαδικό Απόστημα ήπατος	Μετρονιδαζόλη	Μέχρι και δύο μήνες
Απόστημα σπληνός	Αμοξυκιλλίνη+Κλαβουλανικό ή Αμπικιλίνη+Σουλβακτάμη ή Πιπερακιλλίνη+Ταζοβακτάμη ή + πιθανά Μετρονιδαζόλη	Μέχρι την παροχέτευση ή για αρκετές εβδομάδες στα πολλαπλά
Απόστημα σπληνός από ενδοκαρδίτιδα	Φάρμακα ενδοκαρδίτιδας + αντιαναιρόβιο	
Αποφρακτικός ειλεός	Β-λακταμικά με αναστολέα ή Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς με αντιαναιρόβιο	
Σκωληκοειδίτις Ορώδης	Κεφοξιτίνη	1 δόση προεγχειρητικά
Σκωληκοειδίτιδα (Γαγγραινώδης)	Κεφοξιτίνη + Μετρονιδαζόλη	2-3 ημέρες
Σκωληκοειδίτιδα (Διάτρηση)	Κεφοξιτίνη + Μετρονιδαζόλη	5-6 ημέρες
Ισχαμία εντέρου	Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς με αντιαναιρόβιο	
Ορώδης οξεία παγκρεατίτιδα	Δεν απαιτούνται αντιβιοτικά	
Νεκρωτική οξεία παγκρεατίτιδα	Ιμιπενέμη ή Σιπροφλοξασίνη + μετρονιδαζόλη	2-3 εβδομάδες

Πίνακας 3. Συνήθη μικρόβια σε χειρουργικές λοιμώξεις και ευαισθησία σε αντιβιοτικά

Μικρόβια	Αντιβιοτικά
Acinetobacter	Πιπερακιλλίνη-Ταζοβακτάμη
Αναερόβια-Βακτηριοειδή	Μετρονιδαζόλη ή Κλινδαμυκίνη
Citrobacter	Ιμιπενένη ή Μεροπενέμη
Clostridium perfringens	Πενικιλίνη G+Κλινδαμυκίνη
» difficile	Βανκομυκίνη
» Tetani	Ιμιπενένη ή Μεροπενέμη
Enterobacter	Ιμιπενένη ή Μεροπενέμη ή Πιπερακιλλίνη-Ταζοβακτάμη
Enterococci	Αμοξικιλίνη ή Αμπικιλίνη και Αμινογλυκοσίδη
Escherichia Coli και Klebsiella	Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς ή Πιπερακιλλίνη-Ταζοβακτάμη
Pastereulla Multocida	Πενικιλίνη G
Peptostreptococci	Πενικιλίνη G ή Βανκομυκίνη
Proteus mirabilis	Αμπικιλίνη
» vulgaris, providencia	Κινολόνη ή Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς
» rettgeri, morbuganella,morgani	Κινολόνη ή Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς
Providencia stuarti	Αμικασίνη ή Κινολόνη ή Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς
Pseudomonas aeruginosa	Πιπερακιλλίνη-Ταζοβακτάμη ή Κεφταζιδίμη ή Ιμιπενένη ή Μεροπενέμη
» cepacia	Ιμιπενένη ή Μεροπενέμη ή Κινολόνη
» pseudomallei	Πιπερακιλλίνη-Ταζοβακτάμη ή Κεφταζιδίμη ή Ιμιπενένη ή Μεροπενέμη
Rickettsiae	Τετρακυκλίνη
» conorii	Κινολόνη
Serratia	Αμικασίνη ή Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς ή Ιμιπενένη ή Μεροπενέμη ή Κινολόνη
Shigella	Κινολόνη
Staphylococci	
- δεν παράγουν πενικιλινάση	Πενικιλίνη G
- παράγουν πενικιλινάση	Βανκομυκίνη, Κλινδαμυκίνη
- ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη	Βανκομυκίνη, Τεϊκοπλανίνη
Streptococci	
- πυογόνος (ομάδες A, C, G)	Πενικιλίνη V ή G
- bovis	Πενικιλίνη G
- ομάδας B	Πενικιλίνη G
- ανθεκτικός στη μεθικιλίνη	Βανκομυκίνη
Yersinia enterocolitica	Κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς ή Αμινογλυκοσίδη

ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα σε συνήθεις χειρουργικές λοιμώξεις. Ακολουθεί αναλυτικότερη παρουσίαση εμπειρικής αντιμετώπισης χειρουργικών λοιμώξεων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος (Πίν. 3).

1. Λοίμωξη χειρουργικού τραύματος

Η επιπολής αφορά το 2-30% επεμβάσεων ΓΕΣ και συνήθως οφείλεται σε *Gram (+)* κόκκους (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*) και *Gram (-)* βακτηρίδια (*Pseudomonas*, *Enterobacter*). Απαιτείται καλός χειρουργικός καθαρισμός και η αντι-

μικροβιακή χημειοθεραπεία επιφυλάσσεται μόνο για εξειδικευμένες περιπτώσεις.

Η εν τω βάθει αφορά το 2-40% επεμβάσεων ΓΕΣ οφείλεται σε *Gram (+)* κόκκους (*Staphylococcus aur. Streptococcus*), *Gram (-)* βακτηρίδια (*Pseudomonas, Enterobacter*) καθώς και Αναερόβια. Η διαδεσμική παροχέτευση ενδοκοιλιακού αποστήματος ή επανεπέμβαση συνοδεύεται από αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία με Πιπερασιλλίνη-Ταζοβακτάμη ή αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό με κλινδαμυκίνη ή νιτροϊμιδαζόλη ή συνδυασμό Ιμιπενέμης-σιλαστατίνης ή Μεροπενέμη^{1-3,6}.

2. Νεκρωτικές φλεγμονές κοιλιακού τοιχώματος, μαλακών μορίων και περινέου

Οι νεκρωτικές φλεγμονές κοιλιακού τοιχώματος και περινέου (γάγγραινα Fournier) αποτελούν επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς καταστάσεις οι οποίες οφείλονται συνήθως σε *clostridium perfringens, staphylococcus aureus, streptococcus pyogen. (group A)*, αναερόβιους κόκκους και *Gram (-)* βακτηρίδια (*E. Coli*), απαιτούν ευρύ χειρουργικό καθαρισμό, ιδίως οι εν τω βάθει. Σε προέλευση από την κοινότητα, η πενικιλίνη *G* με κλινδαμυκίνη και κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ή κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς με μετρονιδαζόλη ή β-λακταμικά με αναστολέα, ίσως με προσθήκη αμινογλυκοσίδης, αποτελούν αντιμικροβιακά εκλογής. Σε μετατραυματικές ή μετεγχειρητικές – νοσοκομειακής προελεύσεως νεκρωτικές φλεγμονές, σημαντική βοήθεια μπορούν να προσφέρουν οι κινολόνες ή οι καρβαπενέμες σε συνδυασμό με πενικιλίνη *G* και αντιαναερόβιο, ίσως και στην περίπτωση αυτή με προσθήκη αμινογλυκοσίδης. Η ερυθρομυκίνη ή η βανκομυκίνη αποτελούν στην περίπτωση αυτή εναλλακτικές λύσεις σε αλλεργία στην πενικιλίνη *G*^{1,2,6,16,17}.

3. Λοίμωξη στην αγγειοχειρουργική (σε ασθενείς με παρακαμπτήριο μόσχευμα)

Αποτελεί ιδιαίζουσα κατάσταση και διακρίνεται σε άμεση (1 μήνα από την επέμβαση), σε πρώιμη (1-4 μήνες) και όψιμη ή αψώτερη λοίμωξη με χρονικό όριο τους 4 και πλέον μήνες από την επέμβαση. Στην πρώιμη λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος εμπλέκεται ο *staphylococcus aureus*

(40-50%), το *E. Coli* (30-35%), η *Pseudomonas* (20%), ο *Proteus* (15%) και ο *staphylococcus epid.* (15%). Πολυμικροβιακή μπορεί να είναι σε ποσοστό 25-60%. Στην όψιμη λοίμωξη εμπλέκεται ο *staphylococcus epid.* (60-100%) ή άλλοι κόκκοι. Στα κεντρικά μοσχεύματα το *Bacteroides fr.*, είδη *peptostreptococcus spp*, το *propionibacterium acnes* και η *candida* σε ανοσοκατασταλμένους αποτελούν τα συνήθη αίτια. Η εμπειρική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία, μετά τη λήψη καλλιέργειών, περιλαμβάνει στην μεν πρώιμη την βανκομυκίνη με κεφαλοσπορίνη β' ή γ' γενιάς ή πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη ή σιπροφλοξασίνη. Σε έλεγχο της λοίμωξης η αγωγή συνεχίζεται για 6 εβδομάδες. Στην όψιμη λοίμωξη η χορήγηση βανκομυκίνης μόνης ή ο συνδυασμός βανκομυκίνης με ριφαμπικίνη ακολουθείται για 2 εβδομάδες και σε έλεγχο της κατάστασης συνεχίζεται για 6 εβδομάδες. Ο χειρουργικός καθαρισμός, ιδίως σε περιφερικά μοσχεύματα, η διατήρηση ή η αφαίρεση του μοσχεύματος και η εγκατάσταση εξωανατομικής παράκαμψης από άσηπτη περιοχή αποτελούν επιπλέον χειρουργικούς χειρισμούς, όταν αυτό απαιτείται.

4. Περιτονίτιδα

Σε δευτεροπαθή περιτονίτιδα από πρόσφατη διάτρηση γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους (<12 ώρες) όπου συνήθως απομονώνονται εντεροβακτηρίδια, αναερόβια της στοματικής κοιλότητας και το κολοβακτηρίδιο, αρκεί η χορήγηση κεφαλοσπορίνης β' ή γ' γενιάς κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, ενώ σε καθυστερημένη διάτρηση (>12 ώρες) και σε συνύπαρξη παραγόντων αυξημένου κινδύνου απαιτείται αγωγή διάρκειας 5-7 ημερών με αντιβιοτικά εκλογής σε αυτές τις περιπτώσεις τα ακόλουθα: Ιμιπενέμη-Σιλαστατίνη, Μεροπενέμη, Πιπερακιλλίνη-Ταζοβακτάμη, κεφαλοσπορίνες β' ή γ' γενιάς σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη. Τα αντιβιοτικά αυτά θεωρούνται επίσης εκλογής σε περίπτωση δευτεροπαθούς περιτονίτιδας μετά διάτρηση λεπτού εντέρου (αναερόβια, εντερόκοκκοι, *Gram (-)* βακτηρίδια), διάτρηση παχέος εντέρου (αναερόβια – *bact. fragillis*, εντερόκοκκοι, *Gram (-)* βακτηρίδια – *E. Coli*), ή διάτρηση χοληδόχου κύστεως (εντερόκοκκοι, εντεροβακτηρίδια και σπανιό-

τερα κλωστηρίδια). Στη **μετεγχειρητική περιτονίτιδα** (εντερόκοκκοι, εντεροβακτηρίδια, αναερόβια βακτηρίδια και σπανιότερα κλωστηρίδια σε προηγηθείσα επέμβαση στα χοληφόρα) η Πιπερακιλλίνη-Ταξοβακτάμη, η Τικαρσιλλίνη-Κλαβουλανικό, κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς και η Ιμιπενέμη-Σιλαστατίνη ή η Μεροπενέμη, σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη και μετρονιδαζόλη, θεωρούνται αντιβιοτικά εκλογής. Στην **τριτοπαθή περιτονίτιδα** η αντισταφυλοκοκκική αντιψευδομοναδική ως και αντιμυκητιασική κάλυψη θεωρούνται απαραίτητες^{2,6,12,13,19-21}.

ΙΔΑΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ιδανική ή αιτιολογική αντιμικροβιακή θεραπεία σημαίνει επιλεκτική χρήση δραστικού αντιβιοτικού μετά απομόνωση, ταυτοποίηση και καθορισμό της ευαισθησίας του παθογόνου αιτίου από υλικό το οποίο έχει ληφθεί από την περιοχή της λοίμωξης είτε στο χειρουργείο, σε ανοικτή επέμβαση, είτε με παρακέντηση κλειστής αποστηματικής κοιλότητας (καλλιέργεια, αντιβιογράμμα-test ευαισθησίας).

Εκείνο το οποίο πρέπει να επισημανθεί είναι ότι η άποψη ότι δεν είναι απαραίτητες οι αναερόβιες καλλιέργειες πρέπει να θεωρείται λανθασμένη, δομένου ότι αρκετά αναερόβια παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αντοχής και η ευαισθησία τους θα πρέπει να εξακριβώνεται. Επομένως η συνεργασία χειρουργού και μικροβιολογικού εργαστηρίου είναι επιτακτική για την ταχύτερη και ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η πορεία του ασθενούς αποτελεί τον καλύτερο δείκτη αντιμετώπισης της χειρουργικής λοίμωξης. Η αποτυχία ελέγχου μετά από επτά ημέρες αιτιολογικής αντιμικροβιακής θεραπείας σημαίνει ή πλημμελή χειρουργική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας, (οπότε η αναθεώρηση των χειρουργικών δεδομένων όσο και αν είναι δυσάρεστη για το χειρουργό, είναι επιβεβλημένη), είτε αναντιστοιχία *in vitro* και *in vivo* ευαισθησίας, είτε επιμολυσμένη καλλιέργεια^{1-6,15}.

ABSTRACT

Papanikolaou Ch. Antibiotic treatment in surgical infection. *Hell Iatr* 2005, 71: 183-191.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καπά ΑΜ. Χειρουργικές λοιμώξεις. Στο Λαζαρίδη Δ (εκδ.) Μεταπτυχιακή Χειρουργική Τόμος Α'. Θεσσαλονίκη: University Studio Press 1993: 194-245.
2. Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικών λοιμώξεων. Η χρήση των αντιβιοτικών στη χειρουργική. Βασικές αρχές. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., 2003.
3. Καμπαρούδης Απ. Η χρήση των αντιβιοτικών στη χειρουργική. Στο Γερασιμίδη Θ, Καμπαρούδη Απ. (Επιμ), Μυκητιακές, μικροβιακές χειρουργικές λοιμώξεις. Σύγχρονες απόψεις στην αντιμετώπισή τους. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2003: 53-84.
4. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. An executive summary. *Surgl Inf* 2002, 3: 161-73.
5. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Treatment guidelines for intra-abdominal infections 2003, 37: 997-1005.
6. Βώρος Δ. Χειρουργικές λοιμώξεις. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., 2002.
7. Wells CL, Juni BA, Cameron SB, et al. Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis*. 1995, 21: 45-50.
8. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on Nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci antimicrobial agents and chemotherapy 2002, 46: 1619-28.
9. Farber MS, Abrams JH. Antibiotics for the acute abdomen *Am Surg* 2000, 66: 138-44.
10. Fry DE. Third generation cephalosporin antibiotics in surgical practice. *Am J Surg* 1986,151: 306-13.
11. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999, 27: 1066-72.
12. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991, 214: 543-9.
13. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: Clinical Features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998, 22: 158-63.
14. Wells GR, Taylor EW, Lindsay G, Morton L. Relationship between bile colonization, high-risk factors and postoperative sepsis in patients undergoing biliary tract operations while receiving a prophylactic antibiotic. West of Scotland Surgical Infection Study Group. *Br J Surg* 1989, 76: 374-7.
15. Papanikolaou Ch, Hadzis Th, Hadzitheoharis G, Kyrou A, Sbarounis Ch. Microbial population and in vitro efficacy of antimicrobial chemotherapeutics (Results of statistical analysis of 1832 cultured materials of a general surgical clinic). *Medical Journal* 1996, 33 (LXIII):

- 19-21.
16. *Benizri E, Fabiani P, Migliori G, et al.* Gangrene of the perineum. *Urol* 1996, 47: 935-9.
17. *Jarrett P, Rademaker M, Duffill M.* The clinical spectrum of necrotising fasciitis. A review of 15 cases. *Aust N Z J Med* 1997, 27: 29-34.
18. *Γερασιμίδης Θ.* Λοιμώξεις μοσχευμάτων στην αγγειοχειρουργική. *Ελλην Ιατρ* 2003, 69: 202-11.
19. *Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH.* Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982,195: 19-24.
20. *Patterson JE.* Antibiotic utilization: Is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest.* 2001, 119: 426-30.
21. *Lillemoe KD.* Surgical treatment of biliary tract infections. *Am Surg* 2000, 66: 138-44.

Αλληλογραφία:

Χ. Παπανικολάου
Α' Χειρουργική Κλινική
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»
Αλ. Παπαναστασίου 50
544 54 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ch. Papanikolaou
A' Surgical Department
«Hippokration» Hospital
50, Al. Papanastasiou Str.
544 54 Thessaloniki
Greece

Αντιβιοτικά στη μετεγχειρητική λοίμωξη του αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος

Παύλος Νικολαΐδης, Συμεών Μεταλλίδης

Τμήμα λοιμώξεων, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

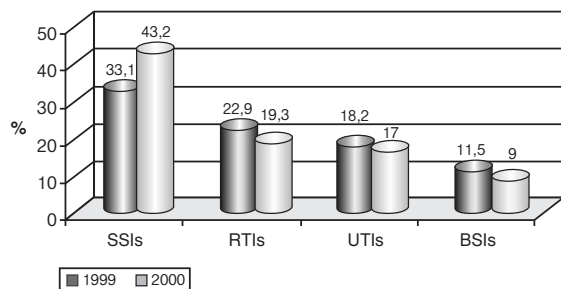
Οι λοιμώξεις εξακολουθούν να αποτελούν μείζον πρόβλημα στους χειρουργικούς ασθενείς. Έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας, της θνητότητας, της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο καθώς και της αύξησης του κόστους νοσηλείας.

Τα κύρια είδη των νοσοκομειακών λοιμώξεων (ΝΛ) φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κύρια είδη νοσοκομειακών λοιμώξεων¹

Είδος Λοίμωξης	Ποσοστό
Ουροποιητικού	30-46 %
Αναπνευστικού	15-26 %
Χειρουργικών τραυμάτων	15-25 %
Βακτηριαμίες	2-5 %
Διάφορες	20 %

Στο χειρουργικό τομέα τα ποσοστά των λοιμώξεων μπορεί να διαφοροποιούνται όπως φαίνεται στην εικόνα 1, το οποίο αφορά σε μια μελέτη σε πανελλαδικό επίπεδο².



Εικ. 1. Νοσοκομειακές λοιμώξεις ανά είδος σε ασθενείς με τουλάχιστον μια χειρουργική επέμβαση². SSIs=χειρουργική λοίμωξη, RTIs=Λοίμωξη αναπνευστικού, UTIs=Λοίμωξη ουροποιητικού, BSIs=Σηψαιμία.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η νοσοκομειακή πνευμονία είναι μια κοινή νόσος. Υποτροπιάζοντα επεισόδια δεν είναι ασυνήθη σε ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό (VAP). Η συχνότητα της υπολογίζεται σε 0,8 ανά 1000 ημέρες νοσηλείας. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς των μονάδων και σε χειρουργικούς ασθενείς³.

Η θνητότητα κυμαίνεται από 20-70%. Τα χαμηλότερα ποσοστά στους ασθενείς που δεν χρειάζονται μηχανικό αερισμό, ενδιάμεσα στους διασωληνωμένους χωρίς ARDS και τα υψηλότερα σε ασθενείς με VAP και ARDS.

Η θνητότητα εξαρτάται επίσης και από το είδος του παθογόνου. Έτσι για gram (+) λοιμώξεις κυμαίνεται στο 20-25% ενώ για gram (-) λοιμώξεις στο 50-70%.

Στον πίνακα 2 γίνεται μια προσπάθεια ανάλυσης των παραγόντων κινδύνου για νοσοκομειακή πνευμονία σε ασθενείς κοινών θαλάμων και σε ασθενείς των ΜΕΘ^{4,5}.

Γίνεται κατανοητό ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν από μόνες τους παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη λοίμωξης του αναπνευστικού.

Στον πίνακα 3 φαίνεται η συσχέτιση της προεγχειρητικής νοσηλείας και της διάρκειας της επέμβασης με την επίπτωση της μετεγχειρητικής πνευμονίας. Τα στοιχεία είναι από μια μελέτη του Garibaldi και συνεργατών το 1981.

Όπως είναι φανερό, η διάρκεια της επέμβασης και της προεγχειρητικής νοσηλείας αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανά-

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για νοσοκομειακή πνευμονία

Κατηγορία	Ασθενείς κοινών θαλάμων	Ασθενείς ΜΕΘ
Ξενιστής	Μεγάλη ηλικία Βαρύτητα νόσου Τραύμα ή ΚΕΚ Κακή θρέψη Κώμα Διαταραχή των αναπνευστικών κατάποσης Νευρομυϊκές διαταραχές	Μεγάλη ηλικία Χρόνια πνευμονική νόσος Βαρύτητα της νόσου Κώμα Οργανική ανεπάρκεια Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις Shock Έλκη stress
Συσκευές	Τραχεισωλήνας Ρινογαστρικός καθετήρας Βρογχοσκόπηση	Διάρκεια μηχανικού αερισμού Επαναδιασωλήνωση Επείγουσα διασωλήνωση μετά τραύμα Θετική τελο-εκπνευστική πίεση Τραχειοστομία
Φάρμακα	Ανοσοκατασταλτικά	Προηγούμενη αντιβιοτική αγωγή Αντιόξινα ή αντιεγκωτικά Θεραπεία με βαρβιτουρικά
Διάφορα	Εγχειρήσεις θώρακα ή άνω κοιλίας Διάρκεια επέμβασης Διάρκεια νοσηλείας Εισρόφηση	Εγχειρήσεις θώρακα ή άνω κοιλίας Εισρόφηση

Πίνακας 3. Συσχέτιση της προεγχειρητικής νοσηλείας και της διάρκειας της επέμβασης με την επίπτωση της μετεγχειρητικής πνευμονίας

	Αριθμός ασθενών	Πνευμονία
Προεγχειρητική νοσηλεία		
< 1 ημέρα	231	21 (9%)
2-7 ημέρες	254	50 (22%)
> 7 ημέρες	52	18 (35%)
Διάρκεια εγχείρησης		
< 2 ώρες	203	17 (8%)
2-4 ώρες	199	28 (14%)
> 4 ώρες	115	46 (40%)

πτυξη πνευμονίας. Από την ίδια μελέτη προκύπτει και μια άλλη σημαντική παρατήρηση που αφορά στο είδος των επεμβάσεων (Πίν. 4).

Όσον αφορά στην αιτιολογία θα πρέπει να στηριζόμαστε σε διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα,

Πίνακας 4. Συσχέτιση του είδους των επεμβάσεων με την επίπτωση της μετεγχειρητικής πνευμονίας

Θέση εγχείρησης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό πνευμονίας
Θώρακας	102	41 (40%)
Άνω κοιλία	201	35 (17%)
Κάτω κοιλία	208	11 (5%)

τα οποία πρέπει πάντα να φιλτράρονται μέσα από το πρίσμα της τοπικής επιδημιολογίας.

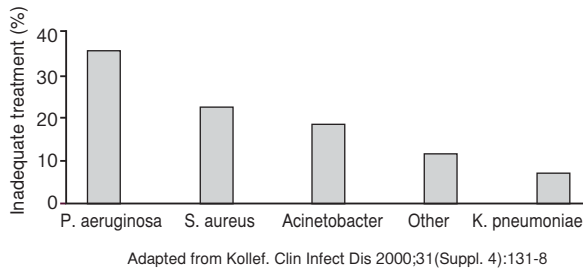
Στον πίνακα 5 φαίνονται τα επιδημιολογικά στοιχεία από το National Nosocomial Infection Surveillance System για τα έτη 1990-1996. Αφορούν στελέχη που απομονώθηκαν από περιστατικά με πνευμονία, τόσο σε ασθενείς κοινών θαλάμων όσο και σε ασθενείς των ΜΕΘ.

Στον ελλαδικό χώρο παρατηρούνται παρόμοια ποσοστά, με τα gram (-) να κυριαρχούν, ενώ από τα gram (+) ο χρυσίζοντας σταφυλόκοκκος αποτελεί τον κύριο παράγοντα.

Στο νοσοκομειακό χώρο πρέπει πάντα να λαμβάνουμε υπόψη την πιθανότητα ύπαρξης πολυανθεκτικών gram (-), του ανθεκτικού στην μεθικιλίνη σταφυλόκοκκου, του ανθεκτικού στην βανκομυκίνη εντεροκόκκου και των ανθεκτικών μυκήτων.

Πίνακας 5. Απομονωθέντα μικροβιακά στελέχη σε μετεγχειρητική πνευμονία

Οργανισμός	Ποσοστό απομόνωσης
Staphylococcus aureus	19
Haemophilus spp	5
Enterobacteriaceae	31
Pseudomonas spp	17
Acinetobacter spp	4
Other enteric gram (-)	1
Fungi	7



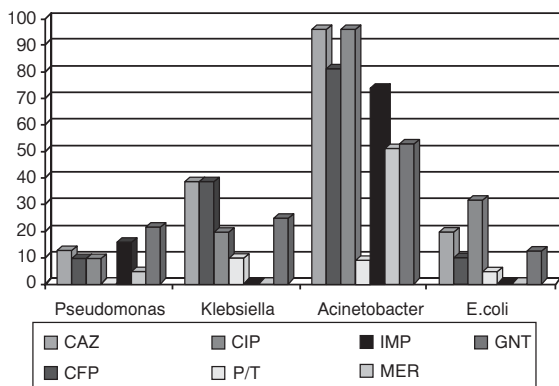
Εικ. 2. Συσχέτιση μη αποτελεσματικής θεραπείας με το λοιμογόνο μικροοργανισμό ⁶.

Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθούμε στη μικροβιακή αντοχή, γιατί είναι αυτή που οδηγεί σε αναποτελεσματική θεραπεία.

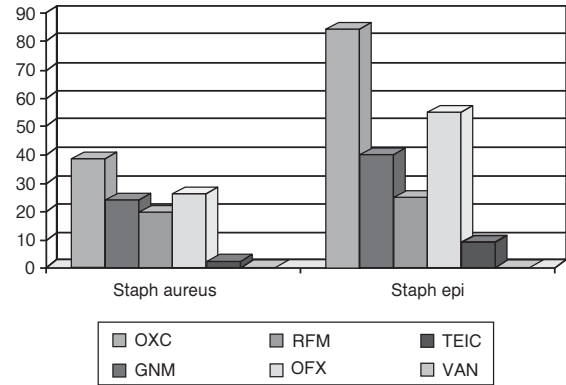
Στην εικόνα 2 από την μελέτη του Kollef γίνεται σαφές ότι το μεγαλύτερο ποσοστό μη αποτελεσματικής θεραπείας παρατηρείται σε ασθενείς που έχουν λοίμωξη από στελέχη ψευδομονάδας, σταφυλοκόκκου χρυσιζόντα και ακινετοβακτηριδίου.

Προϋπόθεση για την ορθή επιλογή αντιβιοτικών σε μια πνευμονία αποτελεί η γνώση της τοπικής επιδημιολογίας και η γνώση των ποσοστών μικροβιακής αντοχής. Με γνώμονα αυτές τις δυο παραμέτρους μπορούμε να επιλέξουμε ορθά την αρχική εμπειρική θεραπεία. Στην συνέχεια θα μπορέσουμε με βάση τα αποτελέσματα των καλλιέργειών να κάνουμε διορθωτικές παρεμβάσεις στο αρχικό εμπειρικό σχήμα.

Στην εικόνα 3 φαίνονται τα ποσοστά αντοχής από καλλιέργειες αίματος για τα πιο βασικά gram (-) μικρόβια, όπως αυτά έχουν καταγραφεί από την επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Νο-



Εικ. 3. Ποσοστά αντοχή από καλλιέργειες αίματος για τα πιο βασικά gram (-) μικρόβια. CAZ=Κεφταζιδίμη, CEP=Κεφπιρόνη, CIP=Κιπροφλοξασίνη, P/T= Πιπερακιλλίνη/Ταζοβακτάμη, IMP=Ιμιπενέμη, MER=Μεροπενέμη, GNT=Γενταμυκίνη.



Εικ. 4. Ποσοστά αντοχής από καλλιέργειες αίματος των gram (+) μικροβίων. OXC=οξακιλλίνη, GNM=Γενταμυκίνη, RFM=ΡΙφαμυκίνη, OFX=Οφλαξασίνη, TEIC=Τεϊκοπλανίνη, VAN=Βανκομυκίνη.

σοκομείου ΑΧΕΠΑ για το έτος 2005.

Είναι γνωστό το πρόβλημα της αντοχής του Acinetobacter παγκοσμίως και όπως φαίνεται και από τα στοιχεία του νοσοκομείου μας, το μικρότερο ποσοστό αντοχής το έχει η πιπερακιλλίνη ταζομπακτάμη ακολουθούμενη από την μεροπενέμη και την ιμιπενέμη. Με τη γνώση αυτών των στοιχείων γίνεται κατανοητό ότι περιορίζεται η αρχική επιλογή των αντιβιοτικών, όταν υποψιαζόμαστε λοίμωξη από Acinetobacter, π.χ. σε έναν ασθενή με πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα.

Στην εικόνα 4 φαίνονται τα ποσοστά αντοχής των gram (+) από καλλιέργειες αίματος του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ για το έτος 2005.

Φαίνεται ότι το ποσοστό των ανθεκτικών στην μεθικιλίνη χρυσιζόντων σταφυλοκόκκων (MRSA) είναι πάνω από 28% και το ποσοστό των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη επιδερμικών σταφυλοκόκκων (MRSE) είναι πάνω από 52%. Τα ποσοστά αυτά οδηγούν στην χρήση της βανκομυκίνης ή τεκοπλανίνης σαν πρώτη επιλογή σε υποψία λοίμωξης από gram (+).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic Society του 1995, οι ασθενείς με πνευμονία χωρίζονται σε ομάδες ανάλογα με την βαρύτητα, την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου και το χρόνο έναρξης. Αυτός ο διαχωρισμός επέτρεψε τη διαστρωμάτωση των ασθενών, δίνοντας πληροφορίες για τους κύριους οργανισμούς που είναι υπεύθυνοι σε κάθε ομάδα και την προτεινόμενη θεραπεία⁷⁻⁹.

Όπως φαίνεται στους πίνακες 6-8 στους ασθενείς με ήπιας-μέσης βαρύτητας πνευμονία χωρίς παράγοντες κινδύνου δεν είναι είναι απα-

Πίνακας 6. Ασθενείς με ήπια-μέσης βαρύτητας ΝΠ χωρίς παράγοντες κινδύνου, ανεξαρτήτως χρόνου έναρξης ή σοβαρή ΝΠ πρώιμης έναρξης (<7 ημέρες)¹⁰

Κύριοι μικροοργανισμοί	Θεραπεία
<ul style="list-style-type: none"> - Εντερικοί gram(-) βάκิลλοι - Enterobacter sp. - Klebsiella sp. - Proteus sp. - Serratia marcescens - Hemophilus influenzae - Methicillin sensitive staphylococcus aureus - Streptococcus pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> - Συνδυασμός β-λακτάμης με αναστολέα - Κεφαλοσπορίνες - 2ης γενιάς - 3ης γενιάς (μη αντιψευδομοναδικές) - Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη - Κινολόνη αναπνευστικού

Πίνακας 7. Ασθενείς με ήπια-μέσης βαρύτητας ΝΠ με παράγοντες κινδύνου, ανεξαρτήτως χρόνου έναρξης¹⁰

Κύριοι μικροοργανισμοί και επιπλέον	Αντιβιοτικά πυρήνα και επιπλέον
<ul style="list-style-type: none"> - Αναερόβια (πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, πιθανή εισρόφηση) - Staphylococcus aureus (κώμα, ΚΕΚ, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια) - Legionella (υψηλές δόσεις στεροειδών) - Pseudomonas aeruginosa (παρατεταμένη νοσηλεία σε ΜΕΘ, στεροειδή, αντιβιοτικά, δομικές πνευμονικές βλάβες) 	<ul style="list-style-type: none"> - κλινδαμυκίνη - Βανκομυκίνη ± (μέχρι να αποκλεισθεί ο MRSA) - Ερυθρομυκίνη ± ριφαμπικίνη - Όπως στη σοβαρή πνευμονία

Πίνακας 8. Ασθενείς με σοβαρή ΝΠ με παράγοντες κινδύνου, πρώιμης έναρξης ή ασθενείς με σοβαρή ΝΠ καθυστερημένης έναρξης (>7 ημέρες)¹⁰

Κύριοι μικροοργανισμοί και επιπλέον	Θεραπεία συνδυασμού
<ul style="list-style-type: none"> - Acinetobacter sp. - Acinetobacter sp. - P. aeruginosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Αμινογλυκοσίδη ή σιπροφλοξασίνη - και ένα από τα παρακάτω: - Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη/αναστολέας - Κεφταζιδίνη - Ιμπενέμη, Μεροπενέμη - Βανκομυκίνη ±

ραίτητο να καλύψουμε την ψευδομονάδα στο αρχικό εμπειρικό σχήμα. Στους αντίστοιχους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να καλύψουμε την ψευδομονάδα, τα αναερόβια και τους MRSA.

Όσον αφορά στη διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με πνευμονία, αυτή εξαρτάται κύρια από τον παθογόνο μικροοργανισμό¹¹. Έτσι για λοιμώξεις από *S. aureus* και *Haem. Influenzae*, η διάρκεια θεραπείας είναι 7-14 ημέρες, ενώ για λοιμώξεις από *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, η διάρκεια είναι 14-21 ημέρες σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic Society¹⁰.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι παράγοντες κινδύνου για ουρολοιμώξεις είναι:

- Το θήλυ φύλο
- Μεγάλη ηλικία
- Βαριά υποκείμενη νόσος
- Αποφρακτική ουροπάθεια
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Καθετηριασμός της κύστης.

Το κλινικό φάσμα των ουρολοιμώξεων περιλαμβάνει:

- Οξεία κυστίτιδα
- Οξεία πυελονεφρίτιδα

- Συνοδός μικροβιαϊμία
- Ασυμπτωματική μικροβιουρία
 - Συνοδός καθετηριασμός κύστεως 70-80%.

Κάθε χρόνο εκατομμύρια καθετήρες τοποθετούνται σε ασθενείς στα νοσοκομεία. Όλες οι επιπλοκές του καθετηριασμού της κύστης πηγάζουν από την ανάπτυξη μικροβιουρίας.

Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη μικροβιουρίας:

- Διάρκεια καθετηριασμού
- Μικροβιακός αποικισμός του σάκου συλλογής
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Απουσία χρήσης αντιβιοτικών
- Θήλυ φύλο
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Λάθη στην περιποίηση του καθετήρα

Η διάρκεια του καθετηριασμού είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη βακτηριουρίας που σχετίζεται με τον καθετήρα. Οι χειρουργικοί ασθενείς ανήκουν στην ομάδα που χειράζονται καθετηριασμό για το μικρότερο χρονικό διάστημα (1-7 ημέρες) γεγονός που εξηγεί το μικρότερο ποσοστό των ουρολοιμώξεων σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Οι οργανισμοί που απομονώνονται από λοιμώξεις ουροποιητικού φαίνονται στον πίνακα 9.

Τόσο στους εξωνοσοκομειακούς όσο και στους νοσοκομειακούς ασθενείς, το πρώτο κατά σειρά συχνότητας μικρόβιο είναι το κολοβακτηρίδιο. Στους νοσοκομειακούς ασθενείς όμως το ποσοστό απομόνωσης του μειώνεται από 89% σε 52%, ενώ παράλληλα αυξάνεται η συχνότητα απομόνωσης άλλων μικροβίων όπως της *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*^{12,13}.

Είναι σημαντικό να παρατηρήσουμε την αλλαγή της μικροβιολογίας των ουρολοιμώξεων σε

Πίνακας 9. Απομονωθέντες μικροοργανισμοί σε λοιμώξεις του ουροποιητικού¹⁴

	Εξωνοσοκομειακοί ασθενείς (%)	Ενδονοσοκομειακοί ασθενείς (%)
<i>Escherichia coli</i>	89,2	52,7
<i>Proteus mirabilis</i>	3,2	2,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,4	9,3
<i>Enterococci</i>	2,0	7,3
<i>Enterobacter aer.</i>	0,8	4,0
<i>Pseudomonas aer.</i>	0,4	6,0
<i>Proteus (+) indole</i>	0,4	3,3
<i>Serratia</i>	0,0	3,3
<i>Staph. epiderm.</i>	1,6	0,7
<i>Staph. aureus</i>	0,0	0,7

Πίνακας 10. Αλλαγή της μικροβιολογίας των ουρολοιμώξεων σε ασθενείς με καθετήρα, υπό την επίδραση αντιβιοτικών

Μικρόβια	Αντιβιοτικά	Χωρίς αντιβιοτικά
<i>E. Coli</i>	37%	68%
<i>Enterococci</i>	30%	14%
<i>Pseudomonas</i>	13%	5%
<i>Enterobacter</i>	13%	0%
<i>Proteus</i>	0%	5%
<i>Klebsiella</i>	7%	9%

ασθενείς με καθετήρα υπό την επίδραση αντιβιοτικών. Στον πίνακα 10 φαίνεται η κλασική μελέτη του Garibaldi και συνεργατών το 1974.

Αποτέλεσμα της χορήγησης των αντιβιοτικών είναι η αύξηση της απομόνωσης του εντεροκόκκου και της ψευδομονάδας με παράλληλη μείωση της απομόνωσης του κολοβακτηριδίου.

Πρέπει να γίνει ξεκάθαρο ότι για την ασυμπτωματική μικροβιουρία παρουσία καθετήρα **δε χρειάζεται θεραπεία**. Η αφαίρεση του καθετήρα οδηγεί σε ίαση¹⁵.

Ενδείξεις θεραπείας ασυμπτωματικής μικροβιουρίας:

- Έγκυες γυναίκες
- Ασθενείς με ανωμαλίες ουροποιητικού
- Ασθενείς με ανοσοκαταστολή
- Υπερήλικες.

Η θεραπεία της κυστίτιδας και της πυελονεφρίτιδας θα πρέπει να γίνεται με βάση το αντιβιογράμμα. Αντιβιοτικά που μπορεί να χρησιμοποιηθούν είναι:

- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό
- Τικαρσιλλίνη/κλαβουλανικό
- Πιπερακιλλίνη/ταζομιπακτάμη
- Κεφαλοσπορίνες β', γ' και δ' γενιάς
- Κινολόνες
- Καρβαπενέμες.

Πιο σημαντική από τη θεραπεία είναι πάντα η πρόληψη και για αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή της βακτηριουρίας και των επιπλοκών της. Τέτοια μέτρα είναι:

- Η διατήρηση κλειστού κυκλώματος
- Δεν πρέπει να αλλάζεται ο σάκος συλλογής αλλά να αδειάζει από την κάνουλα του γιατί κύριος παράγοντας κινδύνου για τη μόλυνση είναι η αλλαγή του σημείου σύνδεσης.
- Μείωση της διάρκειας καθετηριασμού
- Ο καλύτερος τρόπος είναι η καθημερινή αξιολόγηση της αναγκαιότητας της χρήσης του καθετήρα.

– Χρήσιμη επίσης είναι η ετικέτα που αναγράφει τις ημέρες καθετηριασμού.

Επιπρόσθετα μέτρα:

– Χρήση καθετήρων από σιλικόνη λόγω του μικρότερου κινδύνου αποικισμού

– Προσεκτική περιποίηση της περιοχής της ουρήθρας που αποτελεί την κύρια πύλη εισόδου.

ABSTRACT

Nikolaidis P, Metallidis S. Antibiotics in postsurgical respiratory and urinary tract infections. *Hell Iatr* 2005, 71: 192-197.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993, 14(2): 73-80.
2. Gikas A, Roubelaki M, Padiaditis J, et al. Hellenic Infection Control Network. Prevalence of nosocomial infections after surgery in Greek hospitals: results of two nationwide surveys. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004, 25(4): 319-24.
3. DiPiro JT, Martindale RG, Bakst A, Vacani PF, Watson P, Miller MT. Infection in surgical patients: effects on mortality, hospitalization, and postdischarge care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 55(8), 777-81.
4. Corona A, Raimondi F. Prevention of nosocomial infection in the ICU setting. *Minerva Anesthesiol* 2004, 70(5): 329-37.
5. Fagon JY. Hospital-acquired pneumonia: diagnostic strategies: lessons from clinical trials. *Infect Dis Clin North Am* 2003, 17(4): 717-26.
6. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000, 31 (Suppl 4): S131-8.
7. Rello J, Lorente C, Diaz E, Bodi M, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 2003, 124(6): 2239-43.
8. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for

ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003, 290(19): 2588-98.

9. Bouza E, Perez A, Munoz P, et al. Cardiovascular Infection Study Group Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med* 2003, 31(7): 1964-70.
10. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Crit Care Med* 1995, 153: 1711-25.
11. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH. VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002, 122(6): 2115-21.
12. Horii T, Muramatsu H, Morita M, Maekawa M. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with urinary tract infections during antibiotic therapy. *Microb Drug Resist* 2003, 9(2): 223-9.
13. Herruzo-Cabrera R, Lopez-Gimenez R, Cordero J, Munuera L. Urinary infection after orthopedic procedures. *Int Orthop* 2001, 25(1): 55-9.
14. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant. Proc* 1988, 20 (6 Suppl 8): 12-8.
15. Geffers C, Gastmeier P, Brauer H, Daschner F, Ruden H. Surveillance of nosocomial infections in ICUs: is postdischarge surveillance indispensable? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001, 22(3): 157-9.

Αλληλογραφία:

Π. Νικολαΐδης
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

P. Nikolaidis
A' Medical Department
Aristotle University
1, St. Kyriakidi Str.
Thessaloniki
Greece

Μυοσφαιρινουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια και άλλες μείζονες επιπλοκές της ραβδομύλωσης

Γεώργιος Δ. Γιαννόγλου, Ιωάννης Σ. Χατζηζήσης

Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ραβδομύλωση είναι η τραυματική, ισχαιμική, φαρμακευτική, τοξική, μεταβολική, φλεγμονώδης ή λοιμώδης βλάβη του σκελετικού μυϊκού κυττάρου, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση τοξικού ενδοκυττάριου περιεχομένου στη συστηματική κυκλοφορία. Κύρια επιπλοκή της είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που οφείλεται στη νεφρική ισχαιμία, στο σχηματισμό κυλίνδρων μυοσφαιρίνης και την τοξική δράση της μυοσφαιρίνης και των συστατικών της στους νεφρούς. Άλλες κύριες επιπλοκές είναι καρδιακές αρρυθμίες λόγω υπερκαλιαι-

μίας, το σύνδρομο διαμερίσματος και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Η αντιμετώπιση της μυοσφαιρινουρικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβάνει την επιθετική χορήγηση υγρών με σκοπό τη διόρθωση της υποβολαιμίας, παράλληλα με αλκαλοποίηση των ούρων. Οι επακόλουθες ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές πρέπει επίσης να αντιμετωπιστούν. Η έγκαιρη διάγνωση και η επιθετική χορήγηση υγρών καθιστούν καλή την πρόγνωση του συνδρόμου.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 198 - 204.

Ως ραβδομύλωση ορίζεται η τραυματική, ισχαιμική, φαρμακευτική, τοξική, μεταβολική, φλεγμονώδης ή λοιμώδης βλάβη του σκελετικού μυϊκού κυττάρου, η οποία επηρεάζει την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και οδηγεί στην απελευθέρωση τοξικού ενδοκυττάριου περιεχομένου στη συστηματική κυκλοφορία¹⁻³. Οι κύριες αιτίες της ραβδομύλωσης είναι η κατάχρηση αλκοόλ, η κατανάλωση φαρμάκων (υπολιπιδαιμικά, αμφεταμίνες, αντιψυχωσικά, διουρητικά), οι σπασμοί καθώς και το σύνδρομο καταχώσεως σε περιπτώσεις μεγάλων φυσικών καταστροφών⁴. Παρά το γεγονός ότι τα αίτια της ραβδομύλωσης είναι πάρα πολλά, η τελική παθοφυσιολογική οδός είναι κοινή και χαρακτηρίζεται από την ενδοκυττάρια αύξηση του ελεύθερου ιονισμένου ασβεστίου, το οποίο πυροδοτεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων που οδηγεί στη λύση του μυϊκού κυττάρου. Αποτέλεσμα της λύσης του μυϊκού κυττάρου είναι η απελευθέρωση στη συστηματική κυκλοφορία διαφόρων ουσιών (μυοσφαιρίνη, κρεατινική φωσφοκινάση, κάλιο,

οργανικά οξέα, και άλλες πρωτεΐνες και ηλεκτρολύτες), στις οποίες οφείλεται η κλινική εικόνα του συνδρόμου^{5,6}. Η βαρύτητα της ραβδομύλωσης κυμαίνεται από την ασυμπτωματική αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης μέχρι την βαριά οξεία νεφρική ανεπάρκεια και την ολιγαυμική καταπληξία. Η συνήθης κλινική της εκδήλωση περιλαμβάνει την εμφάνιση έντονου μυϊκού πόνου με συνοδό αδυναμία και αποβολή καστανέρυθρων ούρων.

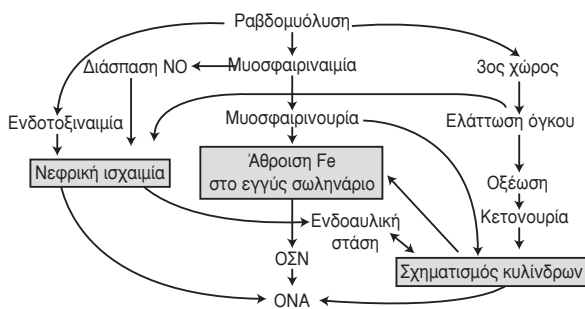
1. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η συχνότερη επιπλοκή της ραβδομύλωσης είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ). Άλλες επιπλοκές είναι η καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, το σύνδρομο διαμερίσματος και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.

1.1. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Η οφειλόμενη σε ραβδομύλωση οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) περιγράφηκε για πρώτη φορά

το 1941 από τους Baywaters και Beall, οι οποίοι παρακολούθησαν την εξέλιξη τεσσάρων θυμάτων του βομβαρδισμού του Λονδίνου, κατά τη διάρκεια της Μάχης της Αγγλίας το 1940 και διαπίστωσαν ότι εμφάνισαν ONA⁷. Οι συγγραφείς απέδωσαν την ONA στη ραβδομύλωση λόγω καταχώσεως, χωρίς ωστόσο να ερμηνεύσουν παθοφυσιολογικά το φαινόμενο. Λίγες δεκαετίες αργότερα διατυπώθηκε η άποψη ότι η νεφρική βλάβη οφείλεται στη νεφροτοξική δράση της μυοσφαιρίνης, που εκλύεται από το μυϊκό κύτταρο κατά την εξέλιξη της ραβδομύλωσης⁵. Υπολογίζεται ότι περίπου το 10-40% των περιστατικών ραβδομύλωσης καταλήγει σε ONA, ενώ βρέθηκε ότι η ραβδομύλωση αποτελεί αιτία ONA στο 5-15% των περιπτώσεων^{4,8,9}. Κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της ONA λόγω ραβδομύλωσης διαδραματίζει η μυοσφαιρίνη. Τρεις είναι οι βασικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της μυοσφαιρινουρικής ONA⁵, οι οποίοι παρουσιάζονται αναλυτικά στην εικόνα 1: α. Η νεφρική αγγειοσύσπαση, β. Ο ενδοαυλικός σχηματισμός κυλίνδρων μυοσφαιρίνης στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και γ. Η άμεση κυτταροτοξική δράση της μυοσφαιρίνης στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η συνυπάρχουσα υποογκαιμία και το όξινο pH των ούρων λόγω της μεταβολικής οξέωσης αποτελούν βασικούς ρυθμιστικούς παράγοντες, οι οποίοι επιτείνουν την νεφροτοξική δράση



Εικ. 1. Η νεφρική ισχαιμία, ο σχηματισμός κυλίνδρων μυοσφαιρίνης στα άπω εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια και η κυτταροτοξική δράση του Fe στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων αποτελούν τους βασικούς, αλληλένδετους, παθογενετικούς μηχανισμούς της μυοσφαιρινουρικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ). Απαραίτητη προϋπόθεση για τη δράση τους είναι η υποογκαιμία και το όξινο pH των ούρων. Τελικά, η ΟΝΑ επέρχεται από το συνδυασμό της μειωμένης παροχής οξυγόνου στα σωληναρικά κύτταρα, της σωληναριακής απόφραξης και της οξείας σωληναριακής νέκρωσης (ΟΣΝ).

της μυοσφαιρίνης.

α. Νεφρική αγγειοσύσπαση: Η ραβδομύλωση συμβάλλει στη νεφρική αγγειοσύσπαση και ισχαιμία με τους εξής μηχανισμούς:

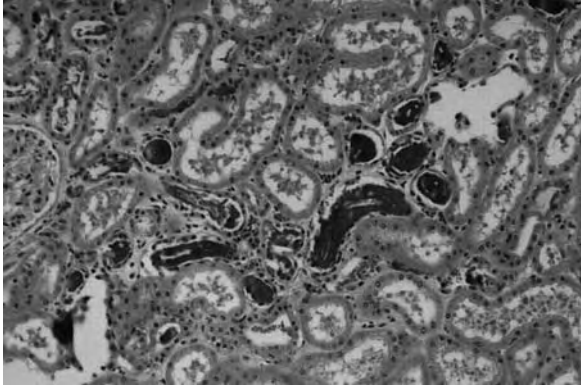
1. Η νέκρωση του μυϊκού ιστού δημιουργεί ένα “τρίτο χώρο”, όπου συγκεντρώνονται σημαντικές ποσότητες ενδοαγγειακού υγρού με συνέπεια την υποογκαιμία^{5,10}. Αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αυξάνει την παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), ελαττώνει τη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και αυξάνει την παραγωγή ενδοθηλίνης I, η οποία αποτελεί ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία.¹¹ Οι ουσίες αυτές προκαλούν αγγειοσύσπαση και επακόλουθη νεφρική ισχαιμία.

2. Η μυϊκή βλάβη προκαλεί την απελευθέρωση ενδοτοξινών και κυτταροκινών στη συστηματική κυκλοφορία, οι οποίες δρουν αγγειοσυσπαστικά^{12,13}.

3. Η μυοσφαιρίνη αποσυνθέτει το μονοξειδίο του αζώτου (NO), το οποίο αποτελεί την κατεξοχήν ενδογενή αγγειοδιασταλτική ουσία¹⁴⁻¹⁶.

Αποτέλεσμα της νεφρικής ισχαιμίας είναι η μειωμένη παραγωγή ATP στα σωληναριακά κύτταρα με αποτέλεσμα το σχηματισμό κυλίνδρων μυοσφαιρίνης στα άπω εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια και την τοξική επίδραση της μυοσφαιρίνης στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων.

β. Σχηματισμός κυλίνδρων (casts) μυοσφαιρίνης: Η ύπαρξη κυλίνδρων μυοσφαιρίνης στο εσωτερικό των άπω εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων αποτελεί σταθερό εύρημα στη μυοσφαιρινουρική ONA (Εικ. 2). Ο σχηματισμός τους εξαρτάται άμεσα από τη συγκέντρωση της διηθηόμενης μυοσφαιρίνης και το pH των ούρων^{5,10}. Πιο συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση της μυϊκής βλάβης, τόσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης στο πλάσμα και επομένως τόσο μεγαλύτερη η ποσότητα της μυοσφαιρίνης που διηθείται στα νεφρικά σπειράματα. Η αυξημένη συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης στο πρόουρο σε συνδυασμό με το όξινο pH των ούρων προκαλεί ενδοσωληναριακή καθίζηση της μυοσφαιρίνης στα άπω εσπειραμένα ουροφόρα σωληνάκια με αποτέλεσμα το σχηματισμό κυλίνδρων. Η απόφραξη του αυλού του άπω εσπειραμένου σωληναρίου από τους κυλίνδρους μυοσφαιρίνης, αφενός επιτείνει τη στάση ενισχύοντας τον περαιτέρω σχηματισμό κυλίνδρων, αφετέρου αυξάνει την ενδοσωληναριακή συγκέντρωση της νεφροτοξικής μυοσφαιρίνης.



Εικ. 2. Χρώση αιματοξυλίνης εωσίνης νεφρικού ιστού στη φάση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω ραβδομυόλυσης. Το βέλος υποδεικνύει τους κυλίνδρους μυοσφαιρίνης που σχηματίζονται στον αυλό των άπω εσπειραμένων σωληναρίων.

ρίνης με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφησή της από τα σωληναριακά κύτταρα και την πρόκληση οξείας σωληναριακής νέκρωσης (ΟΣΝ).

γ. Άμεση κυτταροτοξικότητα της μυοσφαιρίνης: Η μυοσφαιρίνη πέρα από το σχηματισμό κυλίνδρων αυξάνει το οξειδωτικό stress των σωληναριακών κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου ουροφόρου σωληναρίου και επομένως δρα κυτταροτοξικά.^{5,10} Όπως προαναφέρθηκε, όταν η συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης που διηθείται στο αγγειώδες σπείραμα υπερβεί το φυσιολογικό, τότε τα σωληναριακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου ουροφόρου σωληναρίου αυξάνουν την επαναρροφητική τους ικανότητα, προσπαθώντας να περιορίσουν την αποβολή της μυοσφαιρίνης στα ούρα και να προστατεύσουν το νεφρό από τη νεφροτοξική της δράση. Η αυξημένη επαναρρόφηση της μυοσφαιρίνης, που πραγματοποιείται με ενδοκυττώση, και η επακόλουθη ενδοκυττάρια αποδόμησή της, η οποία κατά κύριο λόγο συντελείται σε pH ούρων μικρότερο του 5,6, προκαλούν υπερφόρτωση του σωληναριακού κυττάρου με ελεύθερο σίδηρο. Ο σίδηρος, δεδομένου ότι είναι ένα μέταλλο μετάπτωσης που δέχεται και δίνει ηλεκτρόνια, διευκολύνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών υδροξειδίου (OH⁻) ή μπορεί και ο ίδιος να δράσει ως ελεύθερη ρίζα.^{17,18}



Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων οξειδώνουν τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και το DNA τους με τελικό αποτέλεσμα την οξεία σωληναριακή νέκρωση.^{5,10,18,19} Επιπλέον, σύμφωνα με νεότερα δεδο-

μένα, η αίμη που προέρχεται από το μόριο της μυοσφαιρίνης είναι δυνατόν να προκαλέσει από μόνη της οξειδωτικό stress, ανεξάρτητα από την απελευθέρωση κατιόντων σιδήρου.²⁰⁻²¹

Αν και η μυοσφαιρίνη διαδραματίζει τον πρωτεύοντα ρόλο στην ΟΝΑ λόγω ραβδομυόλυσης, ωστόσο υπάρχει ένα πλήθος άλλων ουσιών που εκλύονται από το κατεστραμμένο μυϊκό κύτταρο και συμβάλουν στην παθογένεση της ΟΝΑ. Ειδικότερα, η υπερουριχαιμία σε συνδυασμό με το όξινο pH του αίματος και των ούρων, προκαλεί την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέως στον αυλό των άπω εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων, επιτείνοντας την σωληναριακή απόφραξη.^{5,10} Επίσης, η έκλυση ιστικής θρομβοπλαστίνης από το μυϊκό κύτταρο είναι δυνατόν να πυροδοτήσει τον καταρράκτη της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης με συνέπεια τον σχηματισμό πολλαπλών μικροθρόμβων στο νεφρικό παρέγχυμα και την πρόκληση ισχαιμίας.⁵

1.2. Καρδιακές αρρυθμίες

Η υπερκαλιαιμία ($\text{K}^+ > 5 \text{ mEq/l}$) προκαλεί τη γένεση σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών, οι οποίες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή. Η συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση επιδεινώνει την υπερκαλιαιμία προάγοντας την έξοδο του καλίου από τα κύτταρα.²² Δεδομένου ότι το αυξημένο ασβέστιο περιορίζει τη δράση του καλίου, η αρχική υπασβεστιαϊμία που παρατηρείται κατά τη ραβδομυόλυση διευκολύνει την καρδιοτοξικότητα του καλίου ακόμα και σε μικρές μεταβολές της συγκέντρωσής του. Για το λόγο αυτό το κάλιο δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται ως αυτόνομος δείκτης καρδιοτοξικότητας, αλλά σε συνδυασμό με το ασβέστιο.²² Υπερκαλιαιμία μικρότερη από 6 mEq/l συνήθως είναι ασυμπτωματική, ενώ αν τα επίπεδα καλίου ξεπεράσουν τα 6,5 mEq/L απαιτείται επείγουσα αντιμετώπιση. Η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση θεωρείται επιβεβλημένη. Οι συνήθεις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές που παρατηρούνται είναι οξεία, υψίκορφα κύματα T, βράχυνση του διαστήματος QT και σε πιο προχωρημένη υπερκαλιαιμία χαμηλά κύματα P, διεύρυνση του διαστήματος QRS και κοιλιακές αρρυθμίες.

1.3. Σύνδρομο διαμερίσματος

Το σύνδρομο διαμερίσματος (compartment syndrome) παρατηρείται αρκετά συχνά στη ραβδομυόλυση.^{3,4} Οι περισσότεροι γραμμωτοί μύες περικλείονται μέσα σε κλειστά, ανένδοτα, διαμερίσμα-

τα που δημιουργούνται από τα οστά, τις περιτονίες και άλλες δομές. Το σύνδρομο παρατηρείται συχνότερα στα διαμερίσματα που περιέχουν τον πρόσθιο κνημιαίο μυ, τον περνιαίο, τον γαστροκνήμιο, τον υποκνημίδιο, τον πλάγιο μηριαίο, τον μείζονα γλουτιαίο, τον δελτοειδή και τους μύς του αντιβραχίου. Όπως προαναφέρθηκε, η λύση του μυϊκού κυττάρου δημιουργεί έναν “τρίτο χώρο”, όπου αποθηκεύονται μεγάλες ποσότητες εξωκυτταρίου υγρού, με αποτέλεσμα την δημιουργία τοπικού οιδήματος και την αύξηση της ενδομυϊκής πίεσης. Η αυξημένη ενδομυϊκή πίεση αφενός δυσχεραίνει την αιμάτωση της περιοχής, αφετέρου εμποδίζει τη φλεβική απαγωγή του αίματος και επιτείνει το οίδημα. Η ισχαιμία αυξάνει τη διαπερατότητα του τοιχώματος των τριχοειδών επιδεινώνοντας το οίδημα, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει περαιτέρω την ενδοδιαμερισματική πίεση και έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος.

Κλινικά παρατηρείται έντονος πόνος, τοπική ωχρότητα και ψυχρότητα, ελάττωση ή και πλήρης εξάλειψη των σφύξεων και σε σοβαρή ισχαιμία περιορισμός της αισθητικότητας και κινητικότητας. Το σύνδρομο διαμερίσματος αποτελεί μια πολύ σοβαρή επιπλοκή και γι’ αυτό απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση.

1.4. Άλλες επιπλοκές

Η απελευθέρωση από το κατεστραμμένο μυϊκό κύτταρο διάφορων προθρομβωτικών ουσιών (κυρίως θρομβοπλαστίνης) ενεργοποιεί τον πηκτικό μηχανισμό προκαλώντας σύνδρομο διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, το οποίο στις περισσότερες περιπτώσεις διαδράμει ασυμπτωματικά²³. Η διάγνωση τίθεται από τα εργαστηριακά ευρήματα. Τέλος, εκτός από το μυοκάρδιο, η προσβολή των αναπνευστικών μυών κατά την εξέλιξη της ραβδομυόλυσης μπορεί να οδηγήσει σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια²⁴.

2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Οι κύριες θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση της γενεσιουργού αιτίας, την αποτροπή της ONA, την έγκαιρη διόρθωση ορισμένων δυνητικά θανατηφόρων ηλεκτρολυτικών διαταραχών (π.χ υπερκαλιαιμία) και της μεταβολικής οξέωσης και την αντιμετώπιση πιθανότατα άλλων επιπλοκών, αν υπάρχουν. Σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας και επί εγκατάστασης ONA επιβάλλεται η αιμοκάθαρση (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Αντιμετώπιση της μυοσφαινουρικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και των άλλων επιπλοκών της ραβδομυόλυσης

1. Γενικά μέτρα
2. Αποτροπή ONA
 - α. Αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου
 - β. Αλκαλική διούρηση
3. Διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υπερκαλιαιμία) και μεταβολικής οξέωσης
4. Αιμοκάθαρση
5. Αντιμετώπιση άλλων επιπλοκών

2.1. Γενικά μέτρα

Οι ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να αναφέρουν στο γιατρό τους κάθε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα αν συνοδεύεται από πυρετό ή κακουχία. Ο γιατρός οφείλει να γνωρίζει ότι η κλινική υποψία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της ραβδομυόλυσης.

2.2. Αποτροπή της ONA

α. Αντιμετώπιση της υποογκαιμίας: Σύμφωνα με πειραματικά και κλινικά δεδομένα η επιθετική και κυρίως πρώιμη ενδοφλέβια χορήγηση NaCl 0,9% (πριν από το σχηματισμό κυλίνδρων μυοσφαιρίνης, την αυξημένη ενδοκυττάρωση της μυοσφαιρίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και την ανάπτυξη ΟΣΝ) αποτελεί την υπ’ αριθμόν ένα θεραπευτική παρέμβαση για την αποφυγή της μυοσφαιρουρικής ONA^{5,10}. Η αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου αυξάνει την νεφρική αιματική ροή και κατ’ επέκταση την σπειραματική διήθηση και διούρηση. Ο ρυθμός της αναπλήρωσης των υγρών εξαρτάται από την σοβαρότητα της μυοσφαιρουρίας. Στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη ωριαίας αποβολής τουλάχιστον 300 ml ούρων^{4,24}.

β. Αλκαλοποίηση των ούρων: Η αλκαλοποίηση των ούρων επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση διττανθρακικού νατρίου (NaHCO₃) και φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αποφυγή της ONA^{5,10}. Το αλκαλικό pH των ούρων, αφενός αυξάνει τη διαλυτότητα της μυοσφαιρίνης και του ουρικού οξέος περιορίζοντας τον σχηματισμό κυλίνδρων και κρυστάλλων αντίστοιχα, αφετέρου αποτρέπει τη διάσπαση της μυοσφαιρίνης σε αίμη και ελεύθερο σίδηρο, τα οποία δρουν νεφροτοξικά^{4,10,11,19}. Επιπρόσθετα, η χορήγηση NaHCO₃ διορθώνει τη μεταβολική οξέωση και ως εκ τούτου την υπερκαλιαιμία. Στόχος εί-

να η επίτευξη pH ούρων πάνω από 6,5 και pH ορού μεταξύ 7,4-7,45⁵. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κύρια ανεπιθύμητη δράση της χορήγησης NaHCO_3 , η οποία είναι αρκετά σπάνια, είναι η ενίσχυση της ήδη υπάρχουσας υπασβεστιαιμίας.

γ. Διούρηση: Αφού διορθωθεί η υποογκαιμία και επιτευχθεί ικανοποιητική ωριαία αποβολή ούρων ο ασθενής υποβάλλεται σε διούρηση, η οποία επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χορήγηση μανιτόλης και/ ή ενός διουρητικού της αγκύλης του Henle όπως φουροσεμίδη ή βουμετανίδη. Η μανιτόλη είναι ένα ωσμωτικό διουρητικό και δρα με τρεις μηχανισμούς:⁵

1. Η αγγειοδιασταλτική της δράση στο νεφρικό παρέγχυμα βελτιώνει την νεφρική αιμάτωση και την σπειραματική διήθηση.

2. Δρώντας στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο συμβάλλει στην απέκκριση της μυσφαιρίνης, της αίμης και του σιδήρου της αίμης. Κατά συνέπεια ελαχιστοποιεί την πιθανότητα του σχηματισμού κυλίνδρων μυσφαιρίνης και της άμεσης κυτταροτοξικής δράσης της στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.

3. Με την αντιοξειδωτική της δράση ελαττώνει το οξειδωτικό stress που αναπτύσσεται στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων. Η φουροσεμίδη προκαλεί εντονότερη διούρηση αναστέλλοντας την καθίζηση της μυσφαιρίνης στα άπω εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια, έχει όμως το μειονέκτημα ότι προκαλεί όξινα ούρα⁶.

Ωστόσο, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη η χορήγηση του συνδυασμού NaCl 0,9% με μανιτόλη δεν είχε καμία διαφορά στην αποφυγή της ONA σε σχέση με την χορήγηση μόνο NaCl 0,9%²⁵. Άρα υπάρχει έντονος σκεπτικισμός γύρω από το αν χρειάζεται να χορηγείται μανιτόλη κατά τη ραβδομύτωση. Ωστόσο όταν υπάρχει υποψία συνδρόμου διαμερίσματος η χορήγησή της θεωρείται επιβεβλημένη.

δ. Άλλα μέτρα: Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η desferrioxamine (χημική ουσία που δεσμεύει τον νεφροτοξικό ελεύθερο σίδηρο), η γλουταθειόνη και η βιταμίνη E θα μπορούσαν να προστατεύσουν το νεφρικό επιθήλιο^{5,25,26}. Προστατευτικά θα μπορούσε να δράσει και η αλλοπουρινόλη, η οποία περιορίζει την παραγωγή κρυστάλλων ουρικού οξέως.⁶ Σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η χημική ουσία dantrolene, που αποκλείει τους διαύλους ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη εξέλιξη της ραβδομύτωσης^{7,27}.

2.3. Αντιμετώπιση ηλεκτρολυτικών διαταραχών και μεταβολικής οξέωσης

α. Υπερκαλιαιμία: Όπως προαναφέρθηκε, όταν το επίπεδο καλίου ξεπεράσει το 6,5 mEq/L απαιτείται επείγουσα αντιμετώπιση. Η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος γλυκόζης και κρυσταλλικής ινσουλίνης (12-14 IU ινσουλίνης σε 1000 ml Dextrose 5%) ή η χορήγηση NaHCO_3 σε συνολική ημερήσια δοσολογία 50-100 mmol καταφέρνουν να επαναφέρουν το κάλιο στο εσωτερικό των κυττάρων.²⁸ Ωστόσο, έχουν παροδική δράση, και ειδικά στην περίπτωση που συνυπάρχει ONA, καλό είναι να συνοδεύονται από πιο δραστικές θεραπευτικές στρατηγικές όπως η χορήγηση per os ή per anus διαλύματος σορβιτόλης που περιέχει την κατιοντοανταλλακτική ρητίνη disodium polystyrene sulphonate, η οποία προάγει τη δέσμευση του διαθέσιμου K^+ στο έντερο^{4,6,22}. Η χορήγηση γλυκονικού ή χλωριούχου ασβεστίου καλό είναι να αποφεύγεται, εκτός αν είναι απολύτως αναγκαία, όπως συμβαίνει στην περίπτωση θανατηφόρων καρδιακών αρρυθμιών (κοιλιακή μαρμαρυγή).^{6,22} Τέλος, η αιμοκάθαρση, που αποτελεί την τελική λύση, ενδείκνυται συνήθως σε απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαιμία^{4,6,22}.

β. Υπερφωσφαταιμία: Η διόρθωση της υπερφωσφαταιμίας επιτυγχάνεται με την per os χορήγηση παραγόντων που δεσμεύουν τον φώσφορο όπως calcium carbonate ή calcium hydroxide²⁸. Παράλληλα με την διόρθωση της υπερφωσφαταιμίας αντιμετωπίζεται η υπασβεστιαιμία.

γ. Υπασβεστιαιμία: Συνήθως η υπασβεστιαιμία διορθώνεται αυτόματα από τον οργανισμό, γι' αυτό και δεν απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση. Η χορήγηση χλωριούχου ή γλυκονικού ασβεστίου θα ενίσχυε την εναπόθεση ασβεστίου στο μυϊκό ιστό και επομένως θα επανατροφοδοτούσε το μηχανισμό της ραβδομύτωσης^{4,10}. Οι κύριες ενδείξεις χορήγησης ασβεστίου είναι η διόρθωση της υπερκαλιαιμίας ($\text{K}^+ > 6,5$ mEq/l) στην περίπτωση θανατηφόρων καρδιακών αρρυθμιών (κοιλιακή μαρμαρυγή) και η αντιμετώπιση των έντονων μυϊκών σπασμών^{6,28,29}.

δ. Μεταβολική οξέωση: Η μεταβολική οξέωση δε συνιστάται να αντιμετωπίζεται, εκτός αν η συγκέντρωση των διπτανθρακικών του ορού είναι μικρότερη από 15 mmol/l ή το pH μικρότερο του 7,2^{10,30}. Στην περίπτωση αυτή η διόρθωση της οξέωσης επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χορήγηση NaHCO_3 και επί αποτυχίας της συντηρητικής θε-

ραπείας με αιμοκάθαρση. Κατά τη χορήγηση NaHCO_3 ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για την ανάπτυξη πιθανών επιπλοκών, όπως υπερογκαιμία, μεταβολική αλκάλωση, υποκαλιαιμία και υπασβεστιαιμία.

2.4. Αιμοκάθαρση

Ενδείξεις αιμοκάθαρσης αποτελούν η σοβαρή και ανθιστάμενη υπερχαλιαιμία, η απότομη αύξηση του καλίου, η σοβαρή και ανθιστάμενη μεταβολική οξέωση και η εμμένουσα ΟΝΑ παρά τη συντηρητική αντιμετώπιση^{3-5,10,22}.

2.5. Αντιμετώπιση άλλων επιπλοκών

α. Σύνδρομο διαμερίσματος: Συνιστάται η παρακολούθηση της ενδοδιαμερισματικής πίεσης είτε επεμβατικά με ειδικό καθετήρα ή μη επεμβατικά με υπερήχους Doppler για την αποφυγή του ενδεχόμενου της λοίμωξης. Σε περίπτωση που αυτή ξεπεράσει τα 40 mmHg επιβάλλεται η άμεση χειρουργική αποσυμπίεση με διατομή της περιτονίας προκειμένου να αποφευχθεί η νέκρωση της περιοχής και ο ακρωτηριασμός³⁻⁵. Η ενδοφλέβια χορήγηση μανιτόλης συμβάλλει επίσης στην μείωση της ενδοδιαμερισματικής πίεσης⁵.

β. Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη: Η γενικότερη αντιμετώπιση της ραβδομυόλυσης αποτελεί την απαραίτητη προϋπόθεση για τη θεραπεία της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Σε περίπτωση αιμορραγικής διάθεσης απαιτείται χορήγηση fresh frozen plasma¹¹.

3. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σε γενικές γραμμές η πρόγνωση του συνδρόμου της ραβδομυόλυσης είναι σχετικά καλή εφόσον αρχίσει έγκαιρα και επιθετική χορήγηση υγρών σε συνδυασμό με διπτανθρακικά. Οι κυριότερες επιπλοκές, που δυσχεραίνουν την πρόγνωση, είναι η ΟΝΑ και η υπερχαλιαιμία, γι' αυτό και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ΟΝΑ είναι πλήρως αναστρέψιμη^{4,22,23,31}.

ABSTRACT

Giannoglou GD, Hatzizisis IS. Myoglobinuric acute renal failure and other major complications of rhabdomyolysis. Hell Iatr 2005, 71: 198-204.

Rhabdomyolysis is the traumatic, ischemic, pharmaceutical, toxic, metabolic or infectious skeletal muscle cell damage, which leads to release of

toxic intracellular material in systemic circulation. Its main complication is acute renal failure, which is evoked by renal ischemia, myoglobin cast formation and the direct renal toxic effect of myoglobin and its components. Other major complications include cardiac arrhythmias due to hyperkalemia, compartment syndrome and disseminated intravascular coagulopathy. The management of myoglobinuric acute renal failure includes aggressive fluid administration in order to restore hypovolemia along with alkaline diuresis. The concomitant electrolytic and metabolic disorders should also be treated. Upon early diagnosis and initiation of fluid administration the disease has good prognosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993, 5: 725-31.
2. Poels PJE, Gabriels FJM. Rhabdomyolysis: A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993, 95: 175-92.
3. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 1553-6.
4. Larbi EB. Drug-induced rhabdomyolysis. *Ann Saud Med* 1998, 18: 525-30.
5. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996, 49: 314-26.
6. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000, 37: 581-7.
7. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1941, 1: 427-32.
8. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1995, 17: 467-74.
9. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982, 61: 141-53.
10. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001, 27: 803-11.
11. Prendergast BD, George CF. Drug induced rhabdomyolysis, mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993, 69: 333-6.
12. Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, Brenner BM. Role for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1986, 43: 1397-401.
13. Zager RA, Prior RB. Gentamycin and gram negative bacteremia: a synergism for the development of experimental nephrotoxic acute renal failure. *J Clin Invest* 1986, 78: 196-204.
14. Furchgot RF, Jothianandan D. Endothelial dependent and independent vasodilation involving cGMP: relaxation induced by NO, CO and light. *Blood Vessels* 1991, 28: 52-61.
15. Neto LM, Nascimento OR, Tabak M, Caracelli I. The

- mechanism of reaction of nitrosyl with met and oxymyoglobin: An ESR study. *Biochem Biophys Acta* 1988, 956: 189-96.
16. *Sharma VS, Taylor TG, Gardiner R.* Reaction of nitric oxide with heme proteins and model compounds of hemoglobin. *Biochemistry* 1987, 26: 3837-43.
 17. *Halliwell B, Gutteridge JMC.* Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Meth Enzymol* 1990, 186: 1-85.
 18. *Zager RA.* Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int* 1996, 49: 741-51.
 19. *Moore KP, Holt SG, Patel RP, et al.* A causative role for redox cycling and its inhibition by alkalisation in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis induced renal failure. *J Biol Chem* 1998, 273: 31731-7.
 20. *Holt S, Moore K.* Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis. The role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000, 8: 72-6.
 21. *Holt S, Reeder B, Wilson M, et al.* Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999, 353: 1241.
 22. *Russel TA.* Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis and collaborative management. *Nephrol Nurs J* 2000, 27: 567-75.
 23. *Bonventre J, Shah S, Walker P, Humphrey SM.* Rhabdomyolysis induced acute renal failure. In H. Jacobson, G. Striker, S. Klahr (Eds), *The principles and practice of nephrology* (2nd Ed). Mosby, St. Louis, 1995: 569-73.
 24. *Curry SC, Chang D, Connor D.* Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1989, 18: 1068-84.
 25. *Zager RA.* Combined mannitol and deferoxamine therapy for myoglobinuric renal injury and oxidant stress. Mechanistic and therapeutic implications. *J Clin Invest* 1992, 90: 711-9.
 26. *Zager RA, Burkhardt K, Conrad DS, Gmur DJ.* Iron, heme oxygenase and glutathione: Effects on myoglobinuric proximal tubular injury. *Kidney Int* 1995, 48: 1624-34.
 27. *Lopez JR, Rojas B, Gonzales MA, Terzic A.* Myoplasmic Ca²⁺ concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet* 1995, 345: 424-5.
 28. *Knochel JP.* Pigment nephropathy. In A Greenberg (Ed), *Primer on kidney diseases* (2nd Ed). Academic Press, Boston, 1998: 273-6.
 29. *Gozal Y.* Calcium administration in rhabdomyolysis may be detrimental. *Anesth Analg* 1996, 82: 185-6.
 30. *Brady HR, Brenner BM.* Acute renal failure. In AS Fauci, E Braunwald, KJ Isselbacher, JD Wilson, JB Martin, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo (Eds). *Harrison's principles of internal medicine* (14th Ed). McGraw-Hill, 1998: 1505-13.
 31. *David WS.* Myoglobinuria. *Neurol Clin* 2000, 18: 215-43.
- Αλληλογραφία:*
Γ.Δ. Γιαννόγλου
Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
ΣΤ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
G.P. Giannoglou
A' Department of Cardiology
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Προγνωστική αξία των μεταβολών του ινωδογόνου σε ασθενείς μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων

Α. Ζιάκας, Σ. Γαβριηλίδης, Γ. Γιαννόγλου, Δ. Καλαμπαλίκας, Σ. Χατζημιλιτιάδης, Σ. Παρασκευαΐδης, Α. Χατζητόλιος, Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά, Χ. Σαβόπουλος, Θ. Στεφανίδης, Ι. Γκουράσας, Δ. Κάρουλας, Γ. Παρχαρίδης, Γ. Λουρίδας

Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα επίπεδα του ινωδογόνου μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίου πλέγματος (stent) έχουν συσχετισθεί με την επαναστένωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιορισθεί η πορεία των επιπέδων του ινωδογόνου μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, και να συσχετισθεί με την πρόγνωση κατά τη διάρκεια 12μηνια παρακολούθησης. Τα επίπεδα του ινωδογόνου προσδιορίστηκαν σε 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, πριν από την αγγειοπλαστική και μετά 6,12,24,48,72 ώρες και 6 μήνες. Ασθενείς με άλλες παθήσεις που επηρεάζουν την τιμή του ινωδογόνου αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Κατά τη διάρκεια της 12μηνια παρακολούθησης όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως στους 1,3,6 μήνες. Εάν οι ασθενείς παρουσίαζαν νέα συμβάματα (οξύ έμφραγμα, στηθάγχη, θετική δοκιμασία κοπώσεως) υποβάλλονταν σε νέα στεφανιογραφία για να πιστοποιηθεί η τυχόν επαναστένωση ή στένωση σε κάποιο άλλο τμήμα του στεφανιαίου δικτύου. Τα επίπεδα του ινωδογόνου προσδιορίστηκαν ακόμη σε 20 άτομα που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία (μάρτυ-

ρες). Τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων πριν από την αγγειοπλαστική (379 ± 97 mg/dl), αυξήθηκαν στατιστικώς σημαντικά στις 48 ώρες (453 ± 122 mg/dl, $p < 0,01$) και απέκτησαν την μέγιστη τιμή της στις 72 ώρες (498 ± 163 mg/dl). Τα επίπεδα του ινωδογόνου επανήλθαν εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες (339 ± 95 mg/dl). Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία τα επίπεδα του ινωδογόνου δεν μεταβλήθηκαν (354 ± 63 mg/dl πριν από τη στεφανιογραφία, 376 ± 68 mg/dl στις 24 ώρες, $p > 0,05$). Κατά τη διάρκεια της εξάμηνια παρακολούθησης 24 ασθενείς δεν παρουσίασαν επιπλοκές (ομάδα Α) και 6 παρουσίασαν συμβάματα (ομάδα Β, όλοι επαναστένωση). Ενώ η χρονική πορεία των τιμών του ινωδογόνου ήταν παρόμοια στην ομάδα Α και Β, τα επίπεδα αυτού ήταν υψηλότερα στην ομάδα Β, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Συμπεραίνεται ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αυξάνονται σημαντικά μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, αλλά δεν συσχετίζονται με την πρόγνωση.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 205 - 212.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου². Φλεγμονώδη κύτταρα συμμε-

τέχουν στην αθηρογένεση και σε ραγείσες αθηροσκληρωτικές πλάκες που προκάλεσαν έμφραγμα του μυοκαρδίου¹. Είναι επίσης γνωστό ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι ένας σημαντικός προ-

γνωστικός παράγοντας τόσο σε υγιή άτομα²⁻⁴, όσο και σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα⁵⁻⁷, καθώς υψηλές τιμές αυτού αυξάνουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ακόμη υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του ινωδογόνου και την αγγειογραφική έκταση της στεφανιαίας νόσου⁸⁻¹⁰. Όσον αφορά στη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ) των στεφανιαίων αγγείων, τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη επαναστενώσεως μετά από αγγειοπλαστική με μπαλόνι¹¹⁻¹³, αλλά υπάρχουν ελάχιστα κλινικά δεδομένα για τη σημασία των επιπέδων του ινωδογόνου στη ΔΣΠ με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (ΕΣΠ)^{14,15}.

Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκαν οι μεταβολές των τιμών του ινωδογόνου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και η τυχόν ύπαρξη προγνωστικής αξίας αυτών. Έτσι καταγράφηκαν οι μεταβολές του ινωδογόνου σε 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ, και συσχετίστηκαν με την πορεία-εξέλιξη των ασθενών, τόσο κατά τη νοσηλεία τους, όσο και σε ένα διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς μελέτης

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ με τοποθέτηση ΕΣΠ στο αιμοδυναμικό εργαστήριο της κλινικής μας και στη συνέχεια νοσηλεύθηκαν για 72 ώρες στην ενδιάμεση στεφανιαία μονάδα αυτής. Οι ασθενείς αυτοί έπασχαν στην πλειονότητα τους από σταθερή στηθάγχη, ενώ σε όσους έπασχαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ΔΣΠ γινόταν τουλάχιστον ένα μήνα μετά το επεισόδιο. Το βασικότερο κριτήριο για ένταξη ενός ασθενούς στην μελέτη ήταν ότι η αγγειοπλαστική αφορούσε φυσικά στεφανιαία αγγεία. Αποκλείστηκαν ασθενείς με παλαιά αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι περισσότεροι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ενός μόνο αγγείου, ελάχιστοι δε σε περισσότερα (2 ή 3) αγγεία. Ακόμη μελετήθηκαν και 20 άτομα που υποβλήθηκαν σε απλή στεφανιογραφία και οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου της μελέτης. Αυτό έγινε για διαχωρισμό των ενδεχόμενων μεταβολών του ινωδογόνου που θα οφείλονται στην αγγειοπλαστική (και προκαλούνται από τη διαστολή με μπαλόνι του αγγείου, την καταστροφή της αθηροσκληρωτικής βλάβης ή/και την τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων πλεγμάτων), από τις ενδεχόμενες μεταβολές που θα οφείλονται στην απλή στεφανιογραφία (και προκαλούνται από τους χειρισμούς κατά την είσοδο του καθετήρα στην αορτή και στο στόμιο του στεφανιαίου αγγείου).

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής ή είχαν και άλλες παθήσεις π.χ. ρευματοπάθειες που επηρέαζαν το ινωδογόνο και καθιστούσαν δυσχερή την παρακολούθησή του.

Τεχνική στεφανιογραφίας και διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης

Η μηριαία αρτηρία χρησιμοποιήθηκε ως οδός προσπέλασης τόσο στις στεφανιογραφίες, όσο και στις ΔΣΠ. Όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ είχαν υποβληθεί αρχικά σε στεφανιογραφία και η ΔΣΠ γίνονταν σε δεύτερο χρόνο. Στις περισσότερες περιπτώσεις (27 ασθενείς), πριν την τοποθέτηση της ΕΣΠ, γίνονταν προδιαστολή των βλαβών με μπαλόνι και μόνο σε 3 ασθενείς έγινε απευθείας τοποθέτηση ΕΣΠ (direct stenting). Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκαν γυμνές (bare metal) ΕΣΠ. Σε περιπτώσεις που χρειαζόταν καλύτερη διάνοιξη του stent γίνονταν και περαιτέρω διαστολές με μπαλόνι. Κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής οι ασθενείς ελάμβαναν 10.000 μονάδες ηπαρίνης ενδοφλεβίως, και νέες bolus δόσεις ηπαρίνης για να διατηρείται το ACT > 250 δευτερόλεπτα. Το σκιαγραφικό μέσο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ιοπεντόλη (imaqoraque, 227±92 ml ανά ασθενή). Όσον αφορά στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ασπιρίνη (100 mg ημερησίως) και τικλοπιδίνη (250 mg δις ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως), 27 ασθενείς ελάμβαναν β-αναστολέα, 28 ασθενείς νιτρώδη, 17 ασθενείς ανταγωνιστές ασβεστίου και 10 ασθενείς αναστολείς του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη) για ένα μήνα μετά την αγγειοπλαστική. Ως αγγειογραφική επιτυχία ορίστηκε η επίτευξη υπολειπόμενης στένωσης <30% με TIMI III ροή, ενώ ως επιτυχής αγγειοπλαστική η αγγειογραφική επιτυχία χωρίς επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ως αγγειογραφική επαναστενώση ορίστηκε η στένωση >50% στο σημείο της προηγούμενης ΕΣΠ στην επαναληπτική στεφανιογραφία.

Παρακολούθηση ασθενών

Όλοι οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη δέχθηκαν να συμμετάσχουν μετά τη σχετική τους ενημέρωση, και ήταν πρόθυμοι να συμμερφωθούν στις «απαιτήσεις» αυτής, δηλαδή την υποβολή τους σε νέες εξετάσεις, και ιδιαίτερα την προσέλευσή τους σε ακριβείς χρόνους για επανελέγχο.

Η παρακολούθηση περιλάμβανε δύο περιόδους: την πρώτη που αφορούσε την ενδο νοσοκομειακή νοσηλεία και τη δεύτερη, που αφορούσε τη μετέπειτα εξωνοσοκομειακή πορεία, διάρκειας 12 μηνών. Στην πρώτη περίοδο καταγράφηκε η επιτυχία της αγγειοπλαστικής και η κλινική πορεία των ασθενών μετά από αυτή. Στην δεύτερη περίοδο γίνονταν επανεκτίμηση των ασθενών με λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση και διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης στους 1, 3, και 6 μήνες, ενώ στους 12 μήνες γινόταν μόνο κλινική αξιολόγηση. Κατά την παρακολούθηση καταγράφονταν η εμφάνιση συμβαμάτων και συγκεκριμένα: στηθάγχης (σταθερής ή ασταθούς), εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή θανάτου. Εάν κάποιος ασθενής παρουσίαζε νέο καρδιακό σύμβαμα ή θετική δοκιμασία κόπωσης, υποβάλλονταν σε νέα στεφανιογραφία για να διαπιστωθεί η ενδεχόμενη επαναστενώση του διανοιγέντος αγγείου ή εμφάνιση νέων βλαβών σε άλλα σημεία του ίδιου αγγείου ή σε άλλα στεφανιαία αγγεία.

Λήψη δειγμάτων αίματος και μέθοδος μέτρησης του ινωδογόνου

Οι λήψεις των δειγμάτων αίματος για την παρακολούθηση των μεταβολών του ινωδογόνου γίνονταν λίγο πριν την έναρξη της αγγειοπλαστικής (χρόνος 0), μετά 6, 12, 24, 48 και 72 ώρες από τη διενέργειά της, και τέλος στους 6 μήνες.

Τα δείγματα του αίματος για τη μέτρηση του ινωδογόνου λαμβάνονταν σε σωληνάκια που περιείχαν αντιπηκτικό (EDTA), τα οποία υποβάλλονταν σε φυγοκέντρηση στις 20.000 στροφές για 20' και μετά γινόταν λήψη του υπερκείμενου πλάσματος. Η μέτρηση του ινωδογόνου γινόταν όχι πέραν των έξι ωρών, διότι ως γνωστόν μετά η μέτρηση είναι ανακριβής. Ο προσδιορισμός του ινωδογόνου γινόταν στο πλάσμα με μια τροποποίηση της πηκτικής μεθόδου του Clauss και σε συσκευή τύπου COAG-A-MATE RA4 της ORGANON ΤΕΚΝΙΚΑ.

Στη μελέτη αυτή προσδιορίζονταν με τις κλασικές μεθόδους και άλλες παράμετροι, όπως τα λευκά αιμοσφαίρια και ο τύπος αυτών, η MB-CPK, τα λιπίδια του αίματος κ.ά.

Στατιστική Ανάλυση

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm σταθερές αποκλίσεις. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 10 for Windows. Οι συγκρίσεις των ποσοτικών μεταβολών του ινωδογόνου στις διάφορες χρονικές φάσεις έγινε με τη δοκιμασία paired t-test. Για τον έλεγχο ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των υποομάδων χρησιμοποιήθηκε το student's t-test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η πιθανότητα $p < 0.05$.

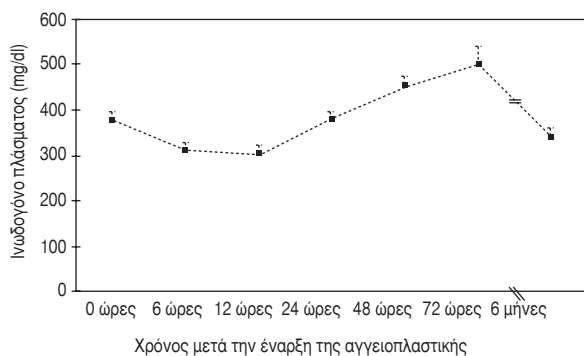
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Από τα στοιχεία του πίνακα φαίνεται ότι η αναλογία των ανδρών προς τις γυναίκες ήταν μεγαλύτερη (77% και 23% αντίστοιχα). Η ΔΣΠ έγινε σε ασθενείς που έπασχαν από σταθερή στηθάγχη, είτε πρωτοπαθή (63%), είτε δευτεροπαθή σε έδαφος παλαιού εμφράγματος μυοκαρδίου (37%). Το αγγείο στο οποίο έγινε συχνότερα ΔΣΠ, ήταν ο πρόσθιος κατιών κλάδος (60%) και ακολουθούσε η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (23%). Στους ασθενείς ανευρέθηκαν από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε μεγάλη συχνότητα η αρτηριακή υπέρταση (60%) και η υπερλιπιδαιμία (57%) και ακολουθούσε το κάπνισμα (40%).

1. Μεταβολές του ινωδογόνου στους ασθενείς με ΔΣΠ. Στη μελέτη αυτή η φυσιολογική τιμή του ινωδογόνου υπολογίστηκε μετά από επανειλημμένες μετρήσεις του, που αφορούσαν επαρκή αριθμό (30) φυσιολογικών ατόμων της ίδιας ηλικίας με τους ασθενείς μας. Έτσι η φυσιολογική τιμή ινωδογόνου ανέρχονταν σε 350 ± 100 mg/dL (διακύμανση 250-450 mg/dL), οποία και συνέπιπτε με αυτή που δίνεται ως φυσιολογική, με βάση τη μέθοδο μέτρησής της και τα αντιδραστήρια που χρησιμο-

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων,

Γενικά χαρακτηριστικά	αριθμός	%
Αριθμός ασθενών	30	
Ηλικία (έτη) / εύρος διακύμανσης	58,6 \pm 9,8	38-73
Φύλο: Άνδρες	23	77
Γυναίκες	7	23
Δείκτης μάζας σώματος (BMI kg/m ²)	27,5 \pm 3,9	22-42
Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου (ΣΝ)		
Κάπνισμα	12	40
Αρτηριακή υπέρταση	18	60
Σακχαρώδης διαβήτης	5	17
Υπερλιπιδαιμία	17	57
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	6	20
Ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου		
Σταθερή στηθάγχη	19	63
Παλαιό εμφραγμα μυοκαρδίου	11	37
Προηγούμενη αγγειοπλαστική (PTCA)	1	3
Προηγούμενη αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG)	0	0
Είδος αγγειοπλαστικής		
Αγγειοπλαστική σε ένα αγγείο	26	87
Αγγειοπλαστική σε δύο αγγεία	3	10
Αγγειοπλαστική σε τρία αγγεία	1	3
Αγγείο που έγινε αγγειοπλαστική (PTCA)		
πρόσθιος κατιών κλάδος (LAD)	18	60
περισπώμενη αρτηρία (LCX)	5	16,6
δεξιά στεφανιαία αρτηρία(RCA)	7	23,3



Εικ. 1. Γραφική επεικόνιση των μεταβολών του ινωδογόνου του πλάσματος στους ασθενείς με αγγειοπλαστική.

ποιούνται.

1. Στον πίνακα 2 και στην εικόνα 1 παρουσιάζονται οι μεταβολές του ινωδογόνου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (=72 ώρες) των ασθενών στην κλινική, αλλά και στους 6 μήνες μετά την έξοδό τους.

Από τα στοιχεία του πίνακα 2 φαίνεται ότι η τιμή του ινωδογόνου πριν την έναρξη της ΔΣΠ (379 ± 97 mg/dL) κυμαίνονταν στα φυσιολογικά όρια. Οι τιμές του ινωδογόνου παρουσίασαν στις 6 και 12 ώρες μετά την αγγειοπλαστική (313 ± 102 και 304 ± 101 mg/dL αντίστοιχα) σημαντική ελάττωση σε σχέση προς την αρχική, ($p \leq 0,0001$ και $p \leq 0,0001$ αντίστοιχα), αλλά όχι και μεταξύ τους ($p \leq 0,47$). Στις 24 ώρες η τιμή του ινωδογόνου (380 ± 97 mg/dL) αυξήθηκε και επανήλθε περίπου στην αρχικά επίπεδα ($p \leq 0,9$). Η αύξηση του ινωδογόνου εξακολούθησε στις 48 και στις 72 ώρες όπου και απέκτησε τη μέγιστη τιμή του (498 ± 163 mg/dL)

χωρίς όμως οι τιμές να διαφέρουν μεταξύ τους σημαντικά ($p \leq 0,46$). Στους έξι μήνες η τιμή του ινωδογόνου (339 ± 95 mg/dL) κυμαίνονταν στα φυσιολογικά επίπεδα, και ήταν παρόμοια της αντίστοιχης αρχικής ($p \leq 0,12$).

2. Εξέλιξη των ασθενών με ΔΣΠ και μεταβολές του ινωδογόνου.

Πρέπει να αναφερθεί ότι και στους 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ υπήρξε επιτυχής διάνοιξη του εστενωμένου αγγείου και ομαλή, χωρίς επιπλοκές ενδονοσοκομειακή πορεία. Κατά συνέπεια η αξιολόγηση τους αφορά στην εξωνοσοκομειακή εξέλιξη. Στη διάρκεια της 12μηνιας παρακολούθησης, 24 ασθενείς είχαν ομαλή πορεία (ομάδα α1), ενώ 6 (ομάδα α2) παρουσίασαν συμβάματα. Και οι 6 ασθενείς παρουσίασαν επαναστένωση του διανοιγέντος αγγείου που διαγνώσθηκε είτε από την επανεμφάνιση στηθάγχης είτε από την παρουσία θετικής δοκιμασίας κοπώσεως και επιβεβαιώθηκε με νέα στεφανιογραφία.

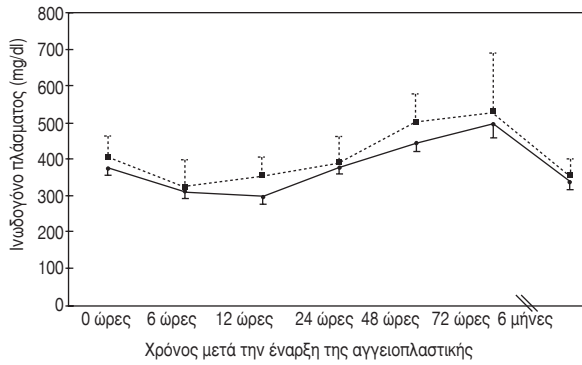
Στον πίνακα 3 και στην εικόνα 2 παρουσιάζονται οι μεταβολές του ινωδογόνου στις υποομάδες α1 και α2. Από την ανάλυση των στοιχείων του πίνακα 3 είναι φανερό ότι και στις δύο υποομάδες ασθενών (α₁ και α₂) οι αρχικές τιμές του ινωδογόνου κυμαίνονται στα φυσιολογικά όρια, ενώ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ($p \leq 0,68$). Και στις δύο υποομάδες ασθενών οι τιμές του ινωδογόνου κατά την ενδονοσοκομειακή τους νοσηλεία παρουσίασαν την ίδια περίπου πορεία, όπως και το σύνολο των ασθενών. Τέλος, οι τιμές του ινωδογόνου σε όλους τους χρόνους που προσδιορίστηκαν, ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με συμβά-

Πίνακας 2. Μεταβολές του ινωδογόνου στους 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων, κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και στους έξι μήνες.

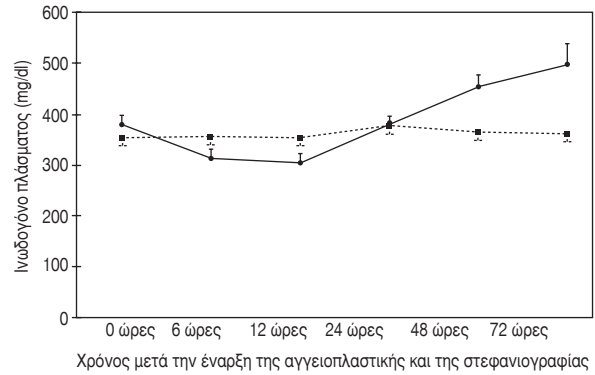
Λήψη δείγματος	0 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	24 ώρες	48 ώρες	72 ώρες	6 μήνες
Ινωδογόνο	379 ± 97	313 ± 102	304 ± 101	380 ± 97	453 ± 122	498 ± 163	339 ± 95
		$p \leq 0,0001$	$p \leq 0,47$	$p \leq 0,0001$	$p \leq 0,0001$	$p \leq 0,46$	$p \leq 0,0001$

Πίνακας 3. Μεταβολές του ινωδογόνου στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και στους έξι μήνες, στις ομάδες α₁ (=χωρίς επιπλοκές) και α₂ (με επιπλοκές).

Λήψη δείγματος	0 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	24 ώρες	48 ώρες	72 ώρες	6 μήνες
Ομάδα α ₁ 24 ασθενείς	374 ± 95	311 ± 96	296 ± 101	379 ± 91	444 ± 119	495 ± 142	337 ± 99
Ομάδα α ₂ 6 ασθενείς	409 ± 117	322 ± 153	352 ± 106	390 ± 145	503 ± 148	527 ± 371	354 ± 80
Σχέση β ₁ /β ₂	$p \leq 0,51$	$p \leq 0,85$	$p \leq 0,32$	$p \leq 0,84$	$p \leq 0,38$	$p \leq 0,80$	$p \leq 0,77$



Εικ. 2. Γραφική επεικόνιση των μεταβολών του ινωδογόνου στους ασθενείς με αγγειοπλαστική στις ομάδες α₁ (=χωρίς επιπλοκές, —) και α₂ (=με επιπλοκές, - - -).



Εικ. 3. Γραφική επεικόνιση των μεταβολών του ινωδογόνου πλάσματος στους ασθενείς με αγγειοπλαστική (—) ή απλή στεφανιογραφία (- - -).

Πίνακας 4. Μεταβολές του ινωδογόνου στους ασθενείς με αγγειοπλαστική (ΑΠΣ) ή απλή στεφανιογραφία (ΣΓΦ)

Λήψη δείγματος	0 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	24 ώρες	48 ώρες	72 ώρες
ΑΠΣ						
30 ασθενείς	379±97	313±102	304±101	380±97	453±122	498±163
ΣΓ						
20 ασθενείς	354±63	356±62	354±69	376±68	364±65	362±54
ΑΠΣ/ΣΓ	p≤0,32	p≤0,20	p≤0,11	p≤0,85	p≤0,01	p≤0,01

ματα (α₂) αλλά δε διέφεραν ποτέ σημαντικά από τους ασθενείς χωρίς συμβάματα (α₁).

3. Μεταβολές του ινωδογόνου στην απλή στεφανιογραφία

Όπως αναφέρθηκε, στη μελέτη περιλήφθηκαν και 20 ασθενείς (με τα ίδια γενικά χαρακτηριστικά), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλή στεφανιογραφία. Οι μεταβολές του ινωδογόνου στους ασθενείς αυτούς παρουσιάζονται στον πίνακα 4 και στην εικόνα 3, όπου και συσχετίζονται με τις αντίστοιχες μεταβολές στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ.

Από τα στοιχεία του πίνακα 4 προκύπτει ότι κατά την στεφανιογραφία οι τιμές του ινωδογόνου σε όλους τους χρόνους που προσδιορίστηκαν (πριν και 6, 12, 24 και 48 ώρες μετά) παρέμειναν στα ίδια περίπου αρχικά και φυσιολογικά όρια (354-376mg/dL). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα η τιμή του ινωδογόνου στους ασθενείς με ΔΣΠ να είναι σημαντικά υψηλότερη στις 48 και 72 ώρες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Α. Γενικές μεταβολές του ινωδογόνου

Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του ινω-

δογόνου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ με τοποθέτηση ΕΣΠ παρουσίασαν μεταβολή. Συγκεκριμένα, η τιμή του ινωδογόνου ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά τις πρώτες 6 και 12 ώρες μετά την αγγειοπλαστική, στις 24 ώρες αυξήθηκε και επανήλθε περίπου στα αρχικά επίπεδα, ενώ στις 48 και 72 ώρες παρουσίασε σημαντική αύξηση και απέκτησε τη μέγιστη τιμή. Στους 6 μήνες μετά την αγγειοπλαστική η τιμή του ινωδογόνου κυμαίνονταν στα φυσιολογικά επίπεδα και ήταν παρόμοια της αντίστοιχης αρχικής. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστες μελέτες στις οποίες να γίνεται παρακολούθηση των μεταβολών του ινωδογόνου του πλάσματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΣΠ. Όσον αφορά την αρχική ελάττωση του ινωδογόνου, το εύρημα μας συμφωνεί με την εργασία των Peltonen και συν.¹⁶, οι οποίοι σε 21 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ έλεγξαν την τιμή του ινωδογόνου πριν την έναρξη και 30 λεπτά μετά τη τελευταία διαστολή στο στεφανιαίο αγγείο και διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση. Αυτή αποδόθηκε σε εναπόθεση του ινωδογόνου στο τραυματισμένο τοίχωμα του στεφανιαίου αγγείου μετά την διαστολή με το μπαλόνι. Αντίθετα οι Lehmann και συν.¹⁷ σε 14 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγει-

οπλαστική δε διαπίστωσαν σημαντική μεταβολή μεταξύ των τιμών του ινωδογόνου πριν την αγγειοπλαστική και 30 λεπτά μετά την λήξη αυτής.

Στη μελέτη μας η τιμή του ινωδογόνου 24 ώρες μετά την αγγειοπλαστική ήταν παρόμοια της αρχικής, εύρημα που συμφωνεί με την εργασία των Six και συν.¹⁸ οι οποίοι σε 7 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική δε διαπίστωσαν διαφορά μεταξύ των τιμών του ινωδογόνου πριν την αγγειοπλαστική και την επομένη ημέρα. Όσον αφορά τέλος την άνοδο της τιμής του ινωδογόνου που διαπιστώσαμε στις 48 και 72 ώρες μετά την αγγειοπλαστική, δεν υπάρχει ανάλογη εργασία στη βιβλιογραφία. Σε μια εργασία των Schillinger και συν.¹⁹ όπου γίνονταν αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε λαγόνιες αρτηρίες διαπιστώθηκε στις 48 ώρες μετά την αγγειοπλαστική άνοδος της τιμής του ινωδογόνου. Η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας, μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι η αγγειοπλαστική κινητοποιεί μια αντίδραση οξειάς φάσης, λόγω του τραυματισμού του τοιχώματος του στεφανιαίου αγγείου και της καταστροφής της αθηροσκληρωτικής βλάβης που προκαλούνται από τη διαστολή με το μπαλόνι και την τοποθέτηση της ΕΣΠ.

Όπως είναι γνωστό σε κάθε αντίδραση οξειάς φάσης μεταξύ των πρωτεϊνών που αυξάνουν είναι και το ινωδογόνο²⁰. Η πορεία της αύξησης του ινωδογόνου χρονικά ήταν αυτή που περιγράφεται γενικά σε κάθε αντίδραση οξειάς φάσης^{20,21}. Είναι γνωστό ότι η έναρξη της αύξησης του ινωδογόνου στο πλάσμα που οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση του στο ήπαρ, μέσω διέγερσης κυρίως από την ιντερλευκίνη-6 (IL-6)^{20,22} είναι σχετικά βραδεία^{20,21}, και παρατηρείται προοδευτική αύξηση αυτού ως τις 14 ημέρες, για να ακολουθήσει πάλι προοδευτική ελάττωση του στα φυσιολογικά όρια στις 21 περίπου ημέρες²⁰.

Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή στεφανιογραφία οι τιμές του ινωδογόνου παρέμειναν αμετάβλητες. Το εύρημα μας αυτό συμφωνεί με την εργασία των Six και συν.¹⁸ οι οποίοι σε 5 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία δεν διαπίστωσαν διαφορά μεταξύ των τιμών του ινωδογόνου πριν την εξέταση και την επομένη ημέρα.

B. Μεταβολές του ινωδογόνου και πρόγνωση μετά την ΔΣΠ

Είναι γνωστό ότι το κύριο πρόβλημα της αγγειοπλαστικής είναι η επαναστένωση της διανοιγείας

στεφανιαίας αρτηρίας. Η τοποθέτηση ΕΣΠ έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα άμεσα αποτελέσματα και μειώνει το ποσοστό της επαναστένωσης σε σχέση με την απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι^{23, 24}. Γι' αυτό η χρήση των ΕΣΠ έχει αυξηθεί σημαντικά. Η τοποθέτηση των ΕΣΠ, όμως, δεν έχει εξαλείψει την επαναστένωση, η οποία συνεχίζει να εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 20-30% των ασθενών^{23, 24}. Στην επιπλοκή αυτή, που εμφανίζεται συνήθως στους πρώτους έξι μήνες μετά την ΔΣΠ, αν και ο τραυματισμός του αγγείου παίζει κυρίαρχο ρόλο²⁵, εξίσου σημαντική θεωρείται και η συμμετοχή των διαφόρων παραγόντων της θρόμβωσης, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται και το ινωδογόνο του πλάσματος. Στο πλαίσιο αυτό κινήθηκε το ενδιαφέρον της μελέτης μας για τις μεταβολές του ινωδογόνου και την τυχόν σχέση τους με την πρόγνωση μετά την ΔΣΠ.

Με δεδομένο ότι και στους 30 ασθενείς της μελέτης μας διανοίχθηκε επιτυχώς το εστενωμένο αγγείο και η ενδονοσοκομειακή τους πορεία ήταν καλή, το ενδιαφέρον μας εστιάστηκε στην πορεία τους, τους επόμενους 12 μήνες και στην ενδεχόμενη συσχέτιση αυτής προς τις μεταβολές του ινωδογόνου. Κατά τη 12μηνη παρακολούθηση, 24 ασθενείς εμφάνισαν ομαλή πορεία ενώ 6 ασθενείς παρουσίασαν επαναστένωση του διανοιγέντος αγγείου. Οι τιμές του ινωδογόνου σε όλους τους χρόνους που προσδιορίστηκαν δε διέφεραν σημαντικά στους ασθενείς με και χωρίς επαναστένωση. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει παρόμοια σχεδιασμένη μελέτη, ενώ γενικά ο αριθμός των σχετικών εργασιών είναι ιδιαίτερα μικρός, τα δε ευρήματά τους αντιφατικά. Τα δικά μας ευρήματά είναι σε συμφωνία με αυτά της μελέτης των Benchimol και συν.¹², στην οποία δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην τιμή του ινωδογόνου του πλάσματος που προσδιορίστηκε λίγο μετά την αγγειοπλαστική μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν επαναστένωση του αγγείου και εκείνων που είχαν καλή εξέλιξη. Η ίδια αρνητική συσχέτιση διαπιστώθηκε και σε άλλη μελέτη, η οποία διέφερε από την προηγούμενη, στο ότι ο προσδιορισμός του ινωδογόνου (που πάλι μετρήθηκε μόνο μία φορά) έγινε λίγο πριν την έναρξη της αγγειοπλαστικής¹³. Τελειώς αντίθετα είναι τα ευρήματα μεταγενέστερης μελέτης¹¹ στην οποία το ινωδογόνο του πλάσματος προσδιορίστηκε τρεις φορές, δηλαδή πριν την αγγειοπλαστική, αμέσως μετά και στους έξι μήνες. Ειδικότερα, οι συγγραφείς αυτοί, ενώ δε διαπίστωσαν καμιά διαφορά στις τιμές του ινωδογόνου

του πλάσματος πριν και αμέσως μετά την αγγειοπλαστική μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν επαναστένωση, διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ινωδογόνου στους έξι μήνες στους ασθενείς με επαναστένωση. Για το λόγο αυτό και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ανεύρεση αυξημένου ινωδογόνου πλάσματος σε χρόνο μακράν της αγγειοπλαστικής, αποτελεί ένα ισχυρό προγνωστικό δείκτη μιας μελλοντικής επαναστένωσης του αγγείου. Και οι τρεις αυτές μελέτες όμως αφορούσαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Όσον αφορά την ΔΣΠ με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης-stent, σε δύο σχετικές εργασίες διαπιστώθηκε συσχέτιση των τιμών του ινωδογόνου με την πρόγνωση. Συγκεκριμένα, οι Otsuka και συν.¹⁴ διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου που προσδιορίστηκαν πριν την έναρξη της ΔΣΠ με stent έχουν θετική συσχέτιση με την εμφάνιση επαναστένωσης, ενώ οι Germing και συν.¹⁵ διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου πριν την αγγειοπλαστική έχουν θετική συσχέτιση γενικά με την εμφάνιση μελλοντικών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, δηλαδή νέου εμφράγματος, καρδιακού θανάτου ή ανάγκης για επαναδιάνοιξη του αγγείου στο οποίο έγινε η ΔΣΠ. Πρέπει επίσης να αναφερθεί μια ενδιαφέρουσα εργασία, στην οποία οι Schillinger και συν. προσδιόρισαν τα επίπεδα του ινωδογόνου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε λαγόνιες αρτηρίες¹⁹, και συγκεκριμένα πριν την έναρξη της αγγειοπλαστικής, και στις επόμενες 8, 24 και 48 ώρες. Ενώ, όπως προαναφέρθηκε, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου μετά την ΔΣΠ, μόνον τα επίπεδα του ινωδογόνου πριν την έναρξη της αγγειοπλαστικής παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με την επαναστένωση.

Τελικά, με βάση τα ευρήματά μας, αλλά και τα αντίστοιχα σχετικών μελετών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, όσον αφορά στην ύπαρξη ή μη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του ινωδογόνου του πλάσματος και της μετέπειτα εξέλιξης των ασθενών που υποβάλλονται σε ΔΣΠ, είτε αυτό προσδιορίζεται πριν, ή μετά την ΔΣΠ, ή και αργότερα στους έξι μήνες. Γι' αυτό θεωρούμε ότι πρέπει να γίνουν προς την κατεύθυνση αυτή και άλλες μελέτες, αφού η ανίχνευση ασθενών επιρρεπών προς την επιπλοκή αυτή της ΔΣΠ, δια μέσου αναγνώρισης διαφόρων προδιαθεσικών παραγόντων, μεταξύ των οποίων πιθανόν και το ινωδογόνο, θα ήταν ιδιαίτερα επωφελής.

ABSTRACT

Ziakas A, Gavriilidis S, Giannoglou G, Kalambalika D, Xatzimiliadis S, Paraskevaides S, Xatzitolios A, Arvanitidou-Vagiona M, Savopoulos Ch, Stefanidis Th, Gourasas I, Karoulas D, Parcharidis G, Louridas G. Predictive value of fibrinogen changes after percutaneous coronary stenting. Hell Iatr 2005, 71: 205-212.

Plasma fibrinogen levels after coronary stenting have been related to restenosis. Aim of our study was to assess the time-course of fibrinogen levels after successful coronary stent implantation, and to relate them to prognosis during a 12 month follow up period. Fibrinogen levels were determined in 30 patients, before and 6, 12, 24, 48, 72 hours and 6 months after successful coronary stent implantation. All other causes for increased fibrinogen levels were also excluded. During the 12 month follow up period all patients underwent a treadmill exercise test at the 1st, 3rd and 6th month. In case an adverse event was recorded (myocardial infarction, recurrent angina or a positive EXT) a repeat angiogram was performed to confirm restenosis, or stenosis in a different coronary segment. Fibrinogen levels were also measured in 20 patients who underwent routine angiography (controls) Plasma fibrinogen levels were normal before the procedure (379 ± 97 mg/dL), increased significantly 48 hours after stent implantation (453 ± 122 mg/dL, $p < 0.01$), and reached peak value at 72 hours (498 ± 163 mg/dL). At six months fibrinogen levels were back to normal pre-procedural levels (339 ± 95 mg/dL). Fibrinogen levels remained unchanged in patients undergoing coronary angiography (354 ± 63 at 0 hours, 376 ± 68 mg/dl at 24 hours, $p > 0.05$). During follow up, 24 patients had an uneventful course (Group A), and 6 had complications (Group B- all had restenosis). Although the time course of fibrinogen levels were similar in group A and B, the mean values were higher in group B, without however achieving statistical significance. It is concluded that fibrinogen levels increase significantly after coronary stent implantation, but they are not related to prognosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340: 115-26.
2. Wilhelmsen L.S.K., Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984, 311: 501-5.

3. Kannel W.B.W.P., Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1987, 258: 1183-6.
4. Yarnell JW, Baker LA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991, 83: 836-44.
5. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997, 96: 4204-10.
6. Haines AP, Howarth D, North WR, et al. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983, 50: 800-3.
7. Cristal N, Slonim A, Bar-Ilan I, Hart A. Plasma fibrinogen levels and the clinical course of acute myocardial infarction. *Angiology* 1983, 34: 693-8.
8. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993, 14: 8-17.
9. Broadhurst P, Kelleher C, Hughes L, Imeson JD, Raftery EB. Fibrinogen factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990, 85: 169-73.
10. Handa K, Kono S, Saku K, et al. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989, 77: 209-13.
11. Montalescot G, Ankri A, Vicaud E, Drobinski G, Grosgeat Y, Thomas D. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995, 92: 31-8.
12. Benchimol D, Bonnet J, Benchimol H, et al. Biological risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1993, 38: 7-18.
13. Shah PK, Amin J. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation* 1992, 85: 1279-85.
14. Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, Imazu M, Kohno N. Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis* 2002, 164(2): 371-8.
15. Gerning A, Von Dryander S, Machraoui S, et al. *Heart Vessels*. 2000, 15(6): 263-7.
16. Peltonen S, Lassila R, Heikkila J. Activation of coagulation and fibrinolysis despite heparinization during successful elective coronary angioplasty. *Thromb Res* 1996, 82(6): 459-68.
17. Lehman K, Gonzales E, Tri B, Vaziri N, Calif I, Wash S. Systemic and translesional activation of coagulation, fibrinolytic, and inhibitory systems in candidates for coronary angioplasty: basal state and effect of successful dilatation. *Am Heart J* 1999, 137: 274-83.
18. Six AJ, Tjon RM, Buys EM, et al. The influence of coronary angiography and angioplasty on parameters of hemostasis and fibrinolysis. *Thromb haemost* 1990, 64(1): 113-6.
19. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Fibrinogen predicts restenosis after endovascular treatment of the iliac arteries. *Tromb Haemost* 2002, 87(6): 959-65.
20. Sigal LH, Ron Y. The acute phase response to inflammation: Immunology and Inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences. International Editions 1994, 16: 287-301.
21. Carr WP. Acute-phase proteins: Clinics in Rheumatic diseases. 9: 227-239, Saunders, London 1983.
22. Volanakis JE. Acute-phase proteins in rheumatic disease. *Arthritis and Allied Conditions*. Koopman W.J Ed 13th ed, Williams and Wilkins, Baltimore 1997.
23. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994, 331: 496-501.
24. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994, 331: 489-95.
25. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 224-30.

Αλληλογραφία:

A. Ζιάκας
 Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
 Στ. Κυριακίδη 1
 546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Ziakas
 Α' Department of Cardiology
 Aristotle University
 AXEPA Hospital
 1, St. Kyriakidi Str.
 546 36 Thessaloniki
 Greece

Ηθικοί και δεοντολογικοί προβληματισμοί φοιτητών ιατρικής για τις μεταμοσχεύσεις και το θεσμό της δωρεάς οργάνων

Θ. Δαρδαβέσης, Ι. Γκέκας, Κ. Κιντής, Α. Κόφφας, Α. Μαντέλου

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή και η αξιολόγηση ηθικών και δεοντολογικών προβληματισμών φοιτητών ιατρικής για τις μεταμοσχεύσεις και το θεσμό της δωρεάς ιστών και οργάνων. Ομάδα εργασίας διένειμε 600 ανώνυμα επιδημιολογικά δελτία σε δείγμα φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. Τα δελτία περιλάμβαναν τα στοιχεία, φύλο και εξάμηνο σπουδών φοίτησης, καθώς και ερωτήσεις οι οποίες αφορούσαν σε πτυχές της ηθικής και δεοντολογίας των μεταμοσχεύσεων. Συμπληρώθηκαν 558 έγκυρα δελτία (άνδρες 52,3%, γυναίκες 47,7%), τα αποτελέσματα των οποίων έδειξαν ότι: α) Η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος (71,7%) θεωρεί ότι τα ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας των μεταμοσχεύσεων και του θεσμού της δωρεάς οργάνων δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί στη χώρα μας. β) Το 81,5% πιστεύει, ότι κάθε άτομο έχει το δικαίωμα να διαθέτει μετά θάνατο ιστούς, όργανα και όλο του το σώμα για θεραπευτικούς, ερευνητικούς και εκπαιδευτικούς σκοπούς, παρά το γεγονός ότι δεν υφίσταται δίκαιο ιδιοκτησίας επί του ανθρωπίνου σώματος. γ) Το 77,2% θεωρεί, ότι το πτώμα, στις πτωματικές μεταμοσχεύσεις, πρέπει

να αντιμετωπίζεται ως ένα "οίκημα" με μεγάλη ηθική αξία και σημασία για τους συγγενείς του νεκρού. δ) Η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος (88,7%) πιστεύει ότι η σημασία που δίνει ο Έλληνας για την ακεραιότητα του σώματος του προσφιλους νεκρού του, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τις πτωματικές μεταμοσχεύσεις. ε) Θετική στάση υπέρ των μεταμοσχεύσεων γεννητικών αδένων και εγκεφάλου από άνθρωπο σε άνθρωπο, εάν αυτές θα ήταν εφικτές, δείχνουν το 41,6% και 34,8% αντίστοιχα των φοιτητών. στ) Η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος (93,6%) τάσσεται υπέρ των μεταμοσχεύσεων, όμως μόλις 32 (5,7%) φοιτητές δήλωσαν ότι είναι δωρητές οργάνων. Συμπεραίνεται η ανάγκη μεθοδικότερης προσέγγισης ηθικών και δεοντολογικών ζητημάτων, τα οποία άπτονται των μεταμοσχεύσεων, ώστε να αρθούν οι υφιστάμενες επιφυλάξεις και να επιτευχθεί ευρεία και έμπρακτη αποδοχή του θεσμού της μετά θάνατο δωρεάς ιστών, οργάνων και σώματος προς όφελος του κοινωνικού συνόλου, της επιστημονικής έρευνας και της ιατρικής εκπαίδευσης.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 213 - 220.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι εξελίξεις των χειρουργικών τεχνικών, οι κατακτήσεις της βιοϊατρικής τεχνολογίας, η συσσώρευση γνώσεων για τους μηχανισμούς των ανοσολογικών αντιδράσεων και η χρήση αποτελεσματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, έχουν αναγάγει τις μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων ως

μια από τις κορυφαίες κατακτήσεις της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης, που προσφέρει όχι μόνο παρηράταση, αλλά κυρίως ποιότητα ζωής σε μεγάλο αριθμό χρονίως πασχόντων^{1,2}.

Προϋπόθεση για την πραγματοποίηση μεταμοσχεύσεων είναι η διαθεσιμότητα μοσχευμάτων τα οποία προέρχονται από ζώντες και, κατά κύριο λόγο, από πτωματικούς δότες. Σε κάθε περίπτωση

η εξασφάλιση της επάρκειάς τους σε μια χώρα συναρτάται αφενός από το βαθμό αποδοχής του θεσμού της δωρεάς οργάνων στην κοινωνία και αφετέρου από την αποτελεσματικότητα της γενικότερης πολιτικής, που εφαρμόζεται στον τομέα των μεταμοσχεύσεων³.

Πρέπει όμως να επισημανθεί, ότι ποικίλες πτυχές που άπτονται των μεταμοσχεύσεων, έχουν εγείρει ηθικούς προβληματισμούς, δεοντολογικά ζητήματα και έντονες αντιπαραθέσεις απόψεων, των οποίων η αποσαφήνιση και διευθέτηση επιχειρείται με ιστορικά στοιχεία, φιλοσοφικές αναλύσεις, νομικές προσεγγίσεις, θεολογικές θεωρήσεις και κυρίως με ιατρικά δεδομένα⁴⁻⁸.

Έχοντας ως ερέθισμα τα προαναφερθέντα και συνεκτιμώντας, ότι οι αποδέκτες της προπτυχιακής ιατρικής εκπαίδευσης αποτελούν ένα ιδανικό πεδίο διερεύνησης στάσεων και απόψεων επί διαφόρων υγειονομικών θεμάτων αιχμής, αποφασίστηκε η εκπόνηση της εργασίας αυτής. Σκοπός της ήταν η καταγραφή και η αξιολόγηση ηθικών και δεοντολογικών προβληματισμών φοιτητών Ιατρικής για τις μεταμοσχεύσεις και το θεσμό της δωρεάς ιστών και οργάνων.

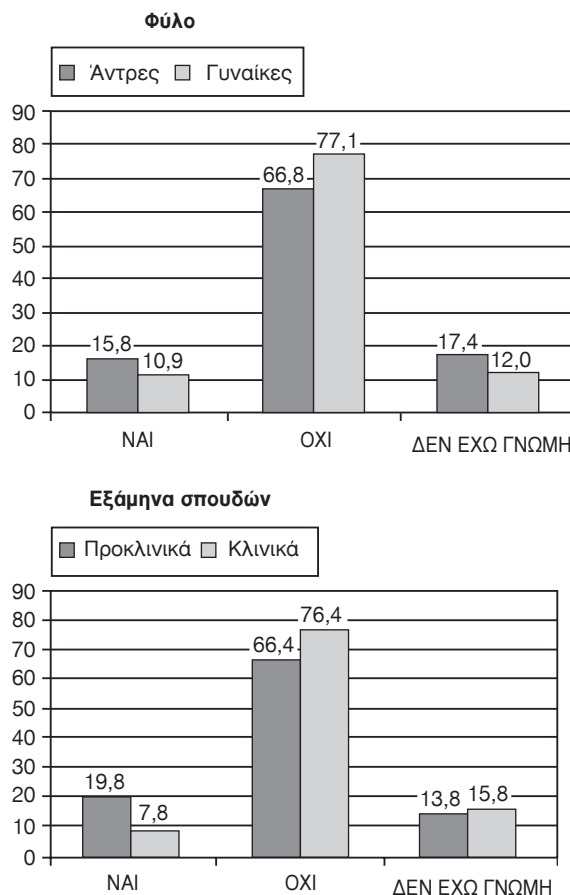
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στα πλαίσια μιας ευρείας ερευνητικής προσπάθειας, που αφορούσε στις μεταμοσχεύσεις στη χώρα μας, μοιράστηκαν 600 ανώνυμα επιδημιολογικά δελτία σε δείγμα φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. Τα δελτία περιλάμβαναν τα στοιχεία φύλο και εξάμηνο σπουδών φοίτησης, καθώς και σειρά ερωτήσεων με προκαθορισμένες απαντήσεις προς επίλυση (Πίν. 1).

Συμπληρώθηκαν 558 έγκυρα δελτία από 292 (52,3%) άνδρες και 266 (47,7%) γυναίκες, εκ των οποίων οι 262 (47,0%) φοιτούσαν σε προκλινικά και οι 296 (53,0%) σε κλινικά εξάμηνα σπουδών. Ο έλεγχος της ανεξαρτησίας των αποτελεσμάτων κάθε ερώτησης σε σχέση με το φύλο και το εξάμηνο σπουδών φοίτησης πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή του test χ^2 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι φοιτητές της Ιατρικής που αποτέλεσαν το δείγμα της έρευνάς μας δήλωσαν, στη συντριπτική τους πλειοψηφία (71,7%), ότι τα ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας, τα οποία άπτονται των μεταμοσχεύσεων και του θεσμού της δωρεάς ιστών, οργάνων και σώματος δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς στη χώρα μας (Εικ. 1). Τη συγκεκριμένη θέση διατύπωσαν 195 (66,8%) φοιτητές και 205 (77,1%) φοιτήτριες ($p < 0,05$), εκ των οποίων οι 174 (66,4%) φοιτούσαν σε προκλινικά και οι 226 (76,4%) σε



Εικ. 1. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στη ερώτηση «Πιστεύετε ότι τα ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας, τα οποία άπτονται των μεταμοσχεύσεων και του θεσμού της δωρεάς ιστών, οργάνων και σώματος, έχουν επαρκώς διερευνηθεί στη χώρα μας;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών.

κλινικά εξάμηνα σπουδών ($p < 0,01$). Στην ίδια ερώτηση, 83 (14,9%) από τους ερωτηθέντες, εμφανίζονται χωρίς γνώμη επί του θέματος.

Στην ερώτηση περί του δικαιώματος ενός ατόμου να διαθέτει κάποιο όργανο ή και όλο του το σώμα, μετά θάνατο, για μεταμοσχεύσεις και ερευνητικούς ή εκπαιδευτικούς σκοπούς 455 (81,5%) άτομα απάντησαν θετικά (Εικ. 2). Τα ποσοστά των θετικών απαντήσεων τόσο ως προς το φύλο [άνδρες 234 (80,1%), γυναίκες 221 (83,1%), $p > 0,05$], όσο και ως προς τα εξάμηνα σπουδών φοίτησης [προκλινικά 213 (81,3%), κλινικά 242 (81,8%), $p < 0,05$] δεν παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις.

Στον πίνακα 2 απεικονίζονται τα αποτελέσματα των απαντήσεων στην ερώτηση περί του τρόπου αντιμετώπισης του πτώματος στις πτωματικές μεταμοσχεύσεις. Η πλειοψηφία του δείγματος

Πίνακας 1. Ερωτήσεις επιδημιολογικού δελτίου

1. Πιστεύετε ότι τα ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας, τα οποία άπτονται των μεταμοσχεύσεων και του θεσμού της δωρεάς ιστών, οργάνων και σώματος, έχουν επαρκώς διερευνηθεί στη χώρα μας;
- ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ
2. Με το δεδομένο ότι το ανθρώπινο σώμα είναι υπεράνω ιδιοκτησίας και κατά συνέπεια δεν υφίσταται δίκαιο ιδιοκτησίας πάνω σ' αυτό, έχει ένα άτομο το δικαίωμα να διαθέτει κάποιο όργανο ή και όλο του το σώμα μετά θάνατο για μεταμοσχεύσεις και ερευνητικούς ή εκπαιδευτικούς σκοπούς;
- ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ
3. Στις πτωματικές μεταμοσχεύσεις, το πτώμα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως:
- α. Ένα άψυχο αντικείμενο με μικρή υλική αξία:
- β. Ένα «οίκημα» με μεγάλη ηθική αξία και ανυπολόγιστη σημασία για το οικογενειακό περιβάλλον του νεκρού:.....:
- γ. Δεν έχω γνώμη:
4. Πιστεύετε, ότι η σημασία την οποία δίνει ο Έλληνας για την ακεραιότητα του σώματος του προσφιλιούς νεκρού του, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τις πτωματικές μεταμοσχεύσεις;
- ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ
5. Θα εγκρίνατε, σε περίπτωση κατά την οποία θα ήταν δυνατή, μεταμόσχευση γεννητικών αδένων από άνθρωπο σε άνθρωπο;
- ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ
6. Θα εγκρίνατε, σε περίπτωση κατά την οποία θα ήταν δυνατή, μεταμόσχευση εγκεφάλου από άνθρωπο σε άνθρωπο;
- ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ
7. Είστε υπέρ των μεταμοσχεύσεων ιστών και οργάνων;
- ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΕΧΩ ΓΝΩΜΗ
8. Είστε δωρητής ιστών και οργάνων;
- ΝΑΙ ΟΧΙ

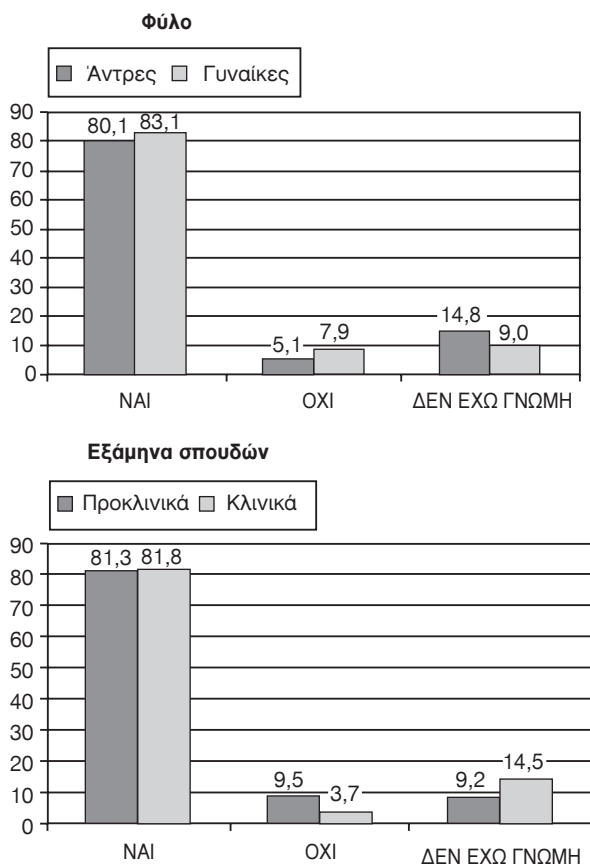
Πίνακας 2. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση περί του τρόπου αντιμετώπισης του πτώματος στις πτωματικές μεταμοσχεύσεις, κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών φοίτησης.

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		Αριθμ. %	
	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%
Άψυχο αντικείμενο με μικρή υλική αξία	31	10,6	22	8,3	25	9,5	28	9,5	53	9,5
«Οίκημα» με μεγάλη ηθική αξία και σημασία για τους συγγενείς του νεκρού	217	74,3	214	80,5	213	81,3	218	73,6	431	77,2
Δεν έχω γνώμη	44	15,1	30	11,2	24	9,2	50	16,9	74	13,3
Σύνολο	292	100,0	266	100,0	262	100,0	296	100,0	558	100,0

(77,2%) δήλωσε, ότι πρέπει να αντιμετωπίζεται ως «οίκημα» με μεγάλη ηθική αξία και σημασία για τους συγγενείς του νεκρού. Τη συγκεκριμένη άποψη υποστήριξαν 217 (74,3%) άνδρες και 214 (80,5%) γυναίκες ($p > 0,05$), εκ των οποίων οι 213 (81,3%) φοιτούσαν σε προκλινικά και οι 218 (73,6%) σε κλινικά εξάμηνα σπουδών ($p < 0,05$).

Στην ίδια ερώτηση 53 (9,5%) άτομα δήλωσαν ότι το πτώμα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως άψυχο αντικείμενο με μικρή υλική αξία, ενώ 74 (13,3%) δεν εξέφρασαν άποψη επί του θέματος.

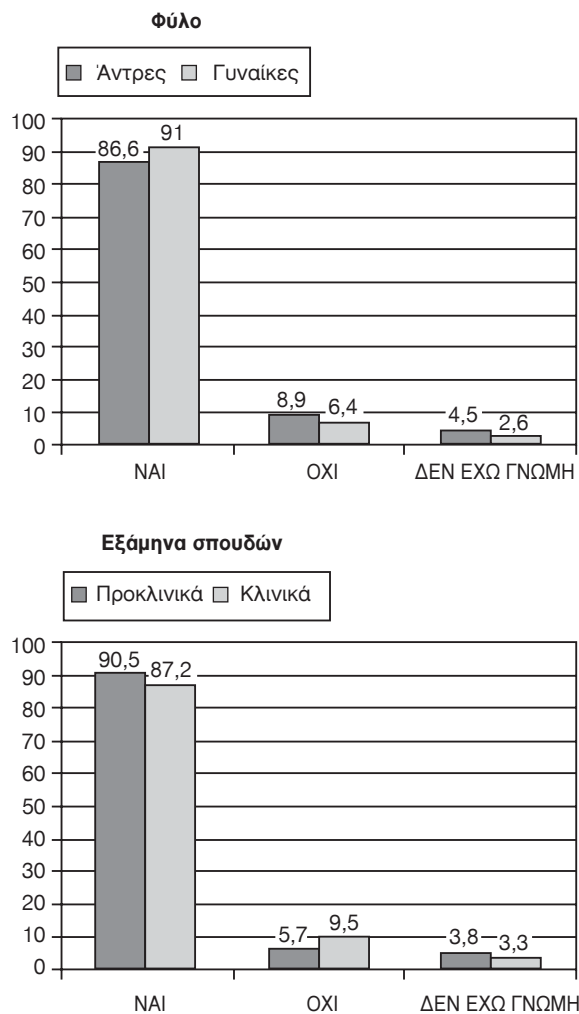
Στην ερώτηση «Πιστεύετε ότι η σημασία, την οποία δίδει ο Έλληνας για την ακεραιότητα του σώματος του προσφιλιούς νεκρού του, αποτελεί α-



Εικ. 2. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Με το δεδομένο ότι το ανθρώπινο σώμα, είναι υπεράνω ιδιοκτησίας και κατά συνέπεια δεν υφίσταται δίκαιο ιδιοκτησίας πάνω σε αυτό, έχει ένα άτομο το δικαίωμα να διαθέτει κάποιο όργανο ή και όλο του το σώμα μετά θάνατο για μεταμοσχεύσεις και ερευνητικούς ή εκπαιδευτικούς σκοπούς ;», κατά φύλο και εξάμηνο σπουδών φοίτησης.

νασταλτικό παράγοντα για τις πνευματικές μεταμοσχεύσεις;» 495 (88,7%) φοιτητές απάντησαν θετικά, 43 (7,7%) αρνητικά και 20 (3,6%) δήλωσαν ότι δεν έχουν γνώμη επί του θέματος (Εικ. 3). Ως προς το φύλο τα ποσοστά των θετικών απαντήσεων των γυναικών (91,0%) υπερτερούν, αναλογικά, των ανδρών (86,6%), ($p > 0,05$), όπως επίσης υπερτερούν, αναλογικά, τα ποσοστά των θετικών απαντήσεων των φοιτητών των προκλινικών (90,5%), έναντι των φοιτητών των κλινικών εξαμήνων σπουδών (87,2%), ($p > 0,05$).

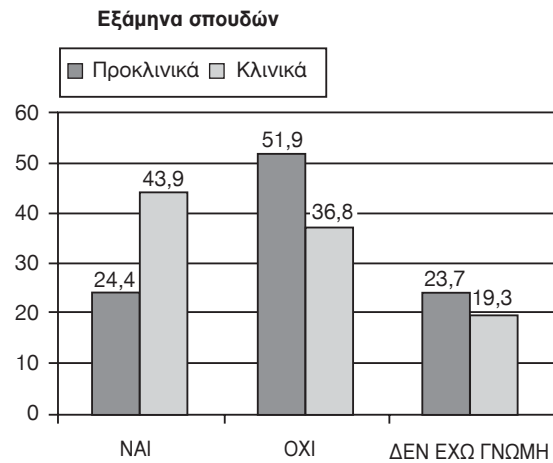
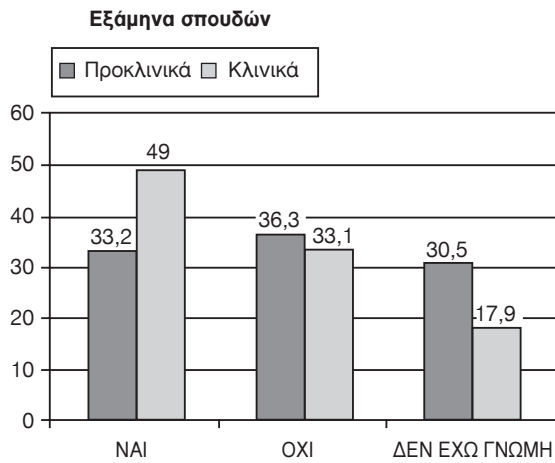
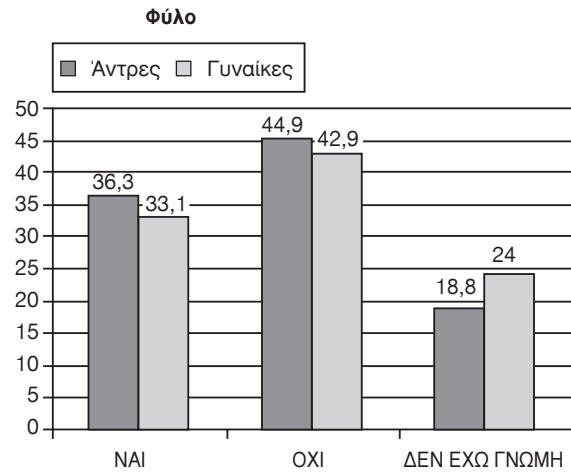
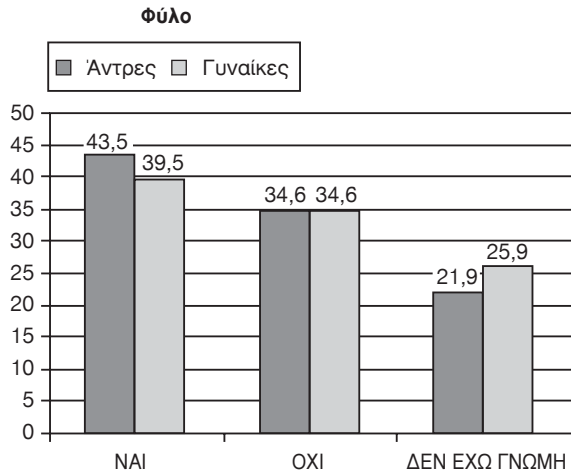
Οι απαντήσεις των φοιτητών του δείγματος, στην ερώτηση που τέθηκε, για να καταγραφεί η θέση τους ως προς τις μεταμοσχεύσεις γεννητικών αδένων από άνθρωπο σε άνθρωπο, σε περίπτωση που αυτή θα ήταν εφικτή (Εικ. 4), παρουσιάζουν



Εικ. 3. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Πιστεύετε, ότι η σημασία την οποία δίνει ο Έλληνας για την ακεραιότητα του σώματος του προσφιλούς νεκρού του, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τις πνευματικές μεταμοσχεύσεις ;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών φοίτησης.

αξιοσημείωτα υψηλά ποσοστά άρνησης (34,6%) και χωρίς γνώμη επί του θέματος (23,8%). Θετική απάντηση στην ερώτηση διατύπωσαν 127 (43,5%) από τους άνδρες και 105 (39,5%) από τις γυναίκες ($p > 0,05$), από τους οποίους οι 87 (33,2%) φοιτούσαν σε προκλινικά και οι 145 (49,0%) σε κλινικά εξάμηνα σπουδών, ($p < 0,01$).

Στην εικόνα 5 απεικονίζονται τα αποτελέσματα των απαντήσεων στην ερώτηση «Θα εγκρίνατε, σε περίπτωση κατά την οποία θα ήταν δυνατή μεταμόσχευση εγκεφάλου από άνθρωπο σε άνθρωπο;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών φοίτησης. Θετικές απαντήσεις έδωσαν 106 (36,3%) από τους άνδρες και 88 (33,1%) από τις γυναίκες



Εικ. 4. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Θα εγκρίνατε, σε περίπτωση κατά την οποία θα ήταν δυνατή, μεταμόσχευση γεννητικών αδένων από άνθρωπο σε άνθρωπο ;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών φοίτησης.

και αρνητικές 131 (44,9%) από τους άνδρες και 114 (42,9%) από τις γυναίκες ($p > 0,05$). Από τους φοιτούντες σε προκλινικά εξάμηνα σπουδών οι 64 (24,4%) απάντησαν θετικά, οι 136 (51,9%) αρνητικά και οι 62 (23,7%) δε διατύπωσαν γνώμη. Από τους φοιτούντες σε κλινικά εξάμηνα σπουδών οι 130 (43,9%) απάντησαν θετικά, οι 109 (36,8%) αρνητικά και οι 57 (19,3%) δε διατύπωσαν γνώμη επί του θέματος ($p < 0,01$).

Υπέρ των μεταμοσχεύσεων δήλωσε ότι τάσσεται η συντριπτική πλειοψηφία (93,9%) του δείγματος (Πίν. 3). Ως προς το φύλο τα ποσοστά των θετικών απαντήσεων δε διαφοροποιούνται (άνδρες: 93,5%, γυναίκες: 94,4%), ($p > 0,05$), ενώ ως προς τα εξάμηνα σπουδών των φοίτησης τα ποσοστά των θετικών απαντήσεων των φοιτούντων σε κλινι-

Εικ. 5. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Θα εγκρίνατε, σε περίπτωση κατά την οποία θα ήταν δυνατή, μεταμόσχευση εγκεφάλου από άνθρωπο σε άνθρωπο ;», κατά φύλο και εξάμηνο σπουδών φοίτησης.

κά εξάμηνα (96,0%) υπερτερούν, σχετικά, των αντίστοιχων ποσοστών των φοιτούντων σε προκλινικά εξάμηνα (91,6%), ($p > 0,05$).

Μετά θάνατο δωρητές ιστών και οργάνων δήλωσαν ότι είναι μόνο 32 (5,7%) φοιτητές (Πίν. 4). Τη συγκεκριμένη δήλωση έκαναν 21 (7,2%) από τους άνδρες και 11 (4,1%) από τις γυναίκες ($p > 0,05$), από τους οποίους οι 19 (7,3%) φοιτούσαν σε προκλινικά και οι 13 (4,4%) σε κλινικά εξάμηνα σπουδών, ($p > 0,05$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αξιολογημένη αποτελεσματικότητα και η ευρεία εφαρμογή της χειρουργικής των μεταμοσχεύσεων

Πίνακας 3. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Είστε υπέρ των μεταμοσχεύσεων ιστών και οργάνων;», κατά φύλο και κατά εξάμηνα σπουδών φοίτησης.

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Λινικά		Αριθμ.	%
	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%		
Ναι	273	93,5	251	94,4	240	91,6	284	96	524	93,9
Όχι	9	3,1	7	2,6	10	3,8	6	2	16	2,9
Δεν έχω γνώμη	10	3,4	8	3	12	4,6	6	2	18	3,2
Σύνολο	292	100,0	266	100,0	262	100,0	296	100,0	558	100,0

Πίνακας 4. Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση «Είστε δωρητής ιστών και οργάνων;», κατά φύλο και κατά εξάμηνο σπουδών φοίτησης.

Απαντήσεις	Φύλο				Εξάμηνα σπουδών				Γενικό σύνολο	
	Άνδρες		Γυναίκες		Προκλινικά		Κλινικά		Αριθμ.	%
	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%	Αριθμ.	%		
Ναι	21	7,2	11	4,1	19	7,3	13	4,4	32	5,7
Όχι	271	92,8	255	95,9	243	92,7	283	96	526	94,3
Σύνολο	292	100,0	266	100,0	262	100,0	296	100,0	558	100,0

τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, είχε ως αποτέλεσμα την αλματώδη αύξηση της ζήτησης μοσχευμάτων και τη δημιουργία σοβαρών ελλειμμάτων στο ισοζύγιο ζήτησης και προσφοράς⁹. Επιπρόσθετα, τα οφέλη στην υγεία και την ποιότητα ζωής, τα οποία αποκομίζει ο λήπτης, συναρτώμενα με το θάνατο του δότη, σε περιπτώσεις πτωματικών μεταμοσχεύσεων ή και την αναγκαστική επέμβαση προς λήψη μοσχεύματος, σε περιπτώσεις ζωντανού δότη, δημιουργούν σοβαρά ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα τα οποία επιζητούν λύση^{5,10}. Τα ζητήματα αυτά άπτονται της ιατρικής επιστήμης, της νομολογίας, της ψυχολογίας, της φιλοσοφίας και της θεολογίας, γεγονός που συνεπάγεται την ανάγκη συστηματικής μελέτης τους, διεξοδικών συζητήσεων και σύνθεσης πορισμάτων, τα οποία, σαφώς διατυπωμένα και συνοδευόμενα από τεκμηριωμένα επιχειρήματα, πρέπει να αποτελούν τη βάση μεθοδικής ενημέρωσης για τη διάδοση του θεσμού της δωρεάς οργάνων και για την ανάδειξη της σημασίας των μεταμοσχεύσεων.

Στην Ελλάδα έχουν αναληφθεί σχετικές πρωτοβουλίες, οι οποίες αφορούν, κυρίως, σε επιστημονικές εκδηλώσεις και σε δημοσιεύσεις ειδικών άρθρων, που όμως δε φαίνεται να έχουν γίνει ευρύτερα γνωστές και να έχουν εμπεδωθεί τα συμπεράσματά τους. Συνέπεια του γεγονότος αυτού είναι να κυριαρχεί η άποψη, ότι τα ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας που άπτονται των μεταμο-

σχεύσεων και του θεσμού της δωρεάς ιστών, οργάνων και σώματος δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί στη χώρα μας. Η συγκεκριμένη άποψη έχει υιοθετηθεί από το 71,7% των φοιτητών Ιατρικής, που περιλήφθησαν στην έρευνά μας, επιβεβαιώνοντας την ανάγκη ανάπτυξης σχετικών πρωτοβουλιών.

Γενικότερα, οι ηθικοί και οι δεοντολογικοί προβληματισμοί που αναφύονται σε σχέση με τις μεταμοσχεύσεις έχουν ως επίκεντρο το γεγονός, ότι για πρώτη φορά στην ιστορία της ιατρικής επιστήμης η ζωή ενός ανθρώπου εξαρτάται απόλυτα από το θάνατο ή τη βούληση για προσφορά ενός άλλου. Έχοντας, όμως, ως δεδομένο, ότι το ανθρώπινο σώμα υπερβαίνει τις έννοιες της ιδιοκτησίας και του δικαίου που το αφορούν, γεννάται το ερώτημα, εάν έχει το δικαίωμα ένα άτομο να διαθέτει ιστούς, όργανα ή και όλο του το σώμα μετά θάνατο για μεταμόσχευση ή για ερευνητικούς και εκπαιδευτικούς σκοπούς. Στο ερώτημα αυτό, στο οποίο το 81,5% των φοιτητών της έρευνάς μας απάντησε θετικά, οι όποιες αμφισβητήσεις θα μπορούσαν να αρθούν, έχοντας υπόψη, ότι για να τεθεί ένδειξη προς μεταμόσχευση, το όργανο υπό αντικατάσταση πρέπει οριστικά να είναι ανίκανο να εξασφαλίσει την αυτόνομη λειτουργία του και ως εκ τούτου η μόνη ή η καλύτερη λύση για την επιβίωση του ασθενούς αφορά σε μεταμόσχευση. Επιπρόσθετα, πολλές ερευνητικές προσπάθειες με αντίκτυπο στην υγεία του κοινωνικού συνόλου, κα-

θώς και η άρτια προπτυχιακή και μεταπτυχιακή εκπαίδευση, που συνεπάγεται συγκροτημένους γιατρούς με γνώσεις και εμπειρίες, έχουν ανάγκη τη μετά θάνατο δωρεά σώματος για ερευνητικούς και εκπαιδευτικούς σκοπούς.

Ο τρόπος αντιμετώπισης και ο επιδεικνυόμενος σεβασμός απέναντι στο πτώμα ποικίλλει στις διάφορες χώρες του κόσμου ανάλογα με τις θρησκευτικές πεποιθήσεις και το πολιτιστικό επίπεδο των λαών, καθώς και τα ήθη και τα έθιμα που επικρατούν. Στην Ελλάδα είναι βαθιά εμπεδωμένος ο σεβασμός προς το νεκρό σώμα, το οποίο οι συγγενείς θεωρούν μεγάλης ηθικής αξίας και σημασίας, ενώ η Ορθόδοξη Εκκλησία το χαρακτηρίζει ως "Οίκο Θεού"^{7,11}. Με τη θέση αυτή συμφωνεί το 77,2% των φοιτητών της έρευνας, πιθανό παρελκόμενο της οποίας είναι η άποψη, ότι η σημασία την οποία αποδίδει ο Έλληνας για την ακεραιότητα του σώματος του προσφιλούς νεκρού του, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τις πτωματικές μεταμοσχεύσεις. Πέρα όμως από τις απόψεις αυτές το μεγάλο ανθρωπιστικό, κοινωνικό, ιατρικό και οικονομικό όφελος που προκύπτει από τις μεταμοσχεύσεις είναι αναμφισβήτητο, ενώ η χριστιανική ηθική όχι μόνο δεν τις απεμπολεί, αλλά τις θεωρεί "εκδηλώσεις αγάπης προς τον πάσχοντα συνάνθρωπο και γι' αυτό τις αξιώνει της εγκρίσεως και της ευλογίας της"¹².

Το μόνο όργανο του οποίου η προοπτική της μεταμόσχευσής του από άνθρωπο σε άνθρωπο έχει εγείρει εντονότερες αντιδράσεις, είναι ο εγκέφαλος, του οποίου η λειτουργία συνδέεται με τη συνείδηση και χαρακτηρίζει την προσωπικότητα του κάθε ατόμου. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι απέναντι σε μια τέτοια προοπτική το 34,8% των φοιτητών της Ιατρικής απάντησαν θετικά, ενώ σε ακόμα υψηλότερα ποσοστά (41,6%) δήλωσαν ότι θα ενέκριναν μεταμόσχευση γεννητικών αδένων από άνθρωπο σε άνθρωπο, η οποία έχει τύχει στο παρελθόν αξιοσημείωτου επιστημονικού ενδιαφέροντος¹³. Οι συγκεκριμένες θέσεις των φοιτητών της έρευνάς μας, ως προς τις μεταμοσχεύσεις εγκεφάλου και γεννητικών αδένων, θα μπορούσαν να αποδοθούν στην περιορισμένη ανάπτυξη προβληματικής επί του θέματος και ίσως στη λανθασμένη εκτίμηση για τις μεγάλες ηθικές και κοινωνικές επιπτώσεις, που αυτές ενδέχεται να δημιουργήσουν. Οι διάφοροι πειραματισμοί που έχουν γνωστοποιηθεί κατά καιρούς, αποδεικνύουν πως για τους επιστημονικούς κινδύνους, που απειλούν καμιά φορά την ανθρωπότητα, ποτέ δεν ευθύνεται η βιοϊατρική

προόδος, αλλά η κακομεταχείρισή της¹⁴.

Εκτός όμως των προαναφερθέντων, κάποια άλλα από τα ζητήματα και τους προβληματισμούς που άπτονται των μεταμοσχεύσεων θα μπορούσαν, αδρά να συνοψιστούν ως εξής:

1. Η λήψη μοσχεύματος από ζωντανό δότη εντάσσεται στην κατηγορία των σοβαρών επεμβάσεων δεν έχει για τον ίδιο θεραπευτικό χαρακτήρα και, κατά συνέπεια, αποτελεί αναμφισβήτητη βλάβη με την έννοια του ποινικού κώδικα. Ως εκ τούτου οι δότες πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς για την όλη διαδικασία και για τους λίγους, αλλά υφιστάμενους κινδύνους¹⁵.

2. Η μεταμόσχευση, δίδοντας τη δυνατότητα να παραταθεί η ζωή χρονίως πασχόντων είναι πιθανό να τους οδηγήσει στη φυσική, ίσως, θέση, αλλά αντίθετη με τους κανόνες της ηθικής, να εύχονται να πεθάνει κάποιος, για να ζήσουν οι ίδιοι¹⁰.

3. Ο χαρακτηρισμός, με συγκεκριμένα κριτήρια διάγνωσης, ενός ασθενούς ως εγκεφαλικά νεκρού και κυρίως η απόφαση για αναστολή της καρδιοαναπνευστικής του υποστήριξης προς λήψη οργάνου για μεταμόσχευση, είναι πιθανό να δημιουργήσει ηθικά και συνειδησιακά διλήμματα στο γιατρό που εμπλέκεται με την όλη διαδικασία^{16,17}.

Οι γενικότερες διαπιστώσεις που προέκυψαν από την έρευνά μας και ιδιαίτερα ο χαμηλός αριθμός των φοιτητών (5,7%), που δήλωσαν ότι είναι δωρητές οργάνων, αναδεικνύουν την ανάγκη μεθοδικότερης προσέγγισης των ηθικών και των δεοντολογικών ζητημάτων, τα οποία άπτονται των μεταμοσχεύσεων, ώστε να αρθούν οι υφιστάμενες επιφυλάξεις και να επιτευχθεί ευρεία και έμπρακτη αποδοχή του θεσμού της μετά θάνατο δωρεάς ιστών, οργάνων και σώματος προς όφελος του κοινωνικού συνόλου, της επιστημονικής έρευνας και της ιατρικής εκπαίδευσης.

ABSTRACT

Dardavessis Th, Gekas J, Kintis K, Koffas A, Mantelou A. Ethical and deontological dilemmas of medical students regarding transplantation and the institution of organ donation. Hell Iatr 2005, 71: 213-220.

The aim of this study was to register and access ethical and deontological dilemmas of medical students regarding both transplantation and organ-tissue donation. A working group distributed 600 anonymous epidemiological bulletins in a sample of medical students of Aristotle University of Thessaloniki. The bulle-

tins included data such as sex and semester of studies as well as a number of questions concerning moral and deontological aspects of transplantations. 558 valid bulletins were completed (male: 52.3%, female: 47.7%) and results pointed at that: a) The vast majority of the sample (71.7%) considers that moral and deontological issues of transplantations and organ donation are not sufficiently scrutinized in our country. b) 81.5% believe that every single person has the right to dispose his/her body, organs and tissues after death for therapeutical, scientific or educational purpose despite the fact that the right of personal property upon the human body doesn't exist. c) 77.2% considers that the dead body in cadaveric transplantations should be considered as a "temple" with great moral value and importance to the relatives of the dead. d) The vast majority of the sample (88.7%) believes that the importance given by the Greeks for the bodily integrity of a beloved person constitutes negative factor for cadaveric transplantations. e) A positive opinion in favour of genital glands and brain transplantations from human to human if ever possible is expressed by 41.6% and 34.8% respectively. f) The vast majority of the sample (93.6%) is posted in favour of transplantations, but only 32 (5.7%) stated to be organ donors. The need for a more systematic approach of the moral and deontological issues concerning transplantations in order to overcome the current reservations and to accomplish institution of after death body and tissue donation for the benefit of the society scientific research and medical education is concluded.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Blumstein JF, Sloan FA.* Organ transplantation policy, issues and prospects. London: Duke University Press, 1990.
2. *Δαρδαβέσης Θ, Ευσταθίου Μ.* Η ιστορία των μεταμοσχεύσεων. *Μεταμόσχευση* 1991, 2, 1: 53-63.
3. *Δαρδαβέσης Θ.* Οργάνωση προγράμματος πτωματικών μεταμοσχεύσεων και διάδοσης του θεσμού της δωρεάς οργάνων. *Μεταμόσχευση* 1990, 1,1: 67-73.
4. *Brazier M.* Medicine, patients and the law. Middlesex: Penguin Books Ltd, 1987.
5. *Icleiman I, Lowy FH.* Cadaveric organ donation: Ethical considerations for a new approach. *Can Med Assoc J* 1989, 141: 107-13.
6. *Harvey J.* Playing organ donors. *J Med Ethics* 1990, 16: 117-22.
7. *Παρασκευαΐδης Χρ.* (Μακαριώτατος Αρχιεπίσκοπος). Διαθηρησκευτική θεώρηση των μεταμοσχεύσεων. Αθήνα, 1991.
8. *Βάρκα-Αδάμη Α, Ανδρουλιδάκη-Δημητριάδη Ι.* Το δίκαιο των μεταμοσχεύσεων. Αθήνα: Σάκκουλας, 1999.
9. *Δαρδαβέσης Θ, Γρηγοριάδου Α, Ευσταθίου Μ, Κωνσταντινίδης ΘΧ.* Ανάλυση δημογραφικών χαρακτηριστικών 3186 δωρητών οργάνων. *Γαληνός* 1990, 32, 6: 583-92.
10. *Επιβατιανός Π.* Ιατρικό δίκαιο, δεοντολογία, προβληματική. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1984.
11. *Μαντζουνέας ΕΑ.* Μεταμοσχεύσεις εις την Ελλαδικήν Ορθόδοξον Εκκλησίαν. Αθήνα: Graphic Arts, 1985.
12. *Μητροπολίτης Δημητριάδος Χριστόδουλος.* Οι μεταμοσχεύσεις από ιατρική άποψη. *Ιατρικό Βήμα* 1989, 2: 40-45.
13. *Δαρδαβέσης Θ, Ασβέστης Χ, Ιωαννίδης Α, Επιβατιανός Π.* Ο ιατρός Σκεύος Ζερβός και οι πρώτες μεταμοσχεύσεις γεννητικών αδένων. *Μεταμόσχευση* 1991, 2,1: 70-75.
14. *Μαρχέτος Σπ.* Το "Ευ Ζειν" Αθήνα: Εκδόσεις Δωδώνης, 1979.
15. *Κότσιανος Σ.* Η ιατρική ευθύνη. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Τριανταφύλλου, 1977.
16. *Truog RD, Feckler JC.* Rethinking brain death. *Crit Care Med* 1992, 20: 1705-13.
17. *Shewmon DA.* Recovery from "Brain Death": A neurologist's apologia. *Linacre Quarterly*, 1997: 31- 96.

Αλληλογραφία:

Θ. Δαρδαβέσης
Αλ. Μιχαηλίδου 1
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Th. Dardavessis
1, Al. Michaelidou Str.
546 40 Thessaloniki
Greece

Η επίδραση τερατογόνων ουσιών στη δραστηριότητα της κασπάσης 3 ήπατος κυοφορούντων (Balb/c) μυών

Ε. Φράγκου¹, Ε. Εμμανουήλ-Νικολούση², Ε. Νικολούσης²,
Χ. Λικάρτσης², Σ. Μασουρίδου¹

¹ Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.

² Εργαστήριο Ιστολογίας, Εμβρυολογίας και Ανθρωπολογίας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.

Περίληψη. Στην ερευνητική αυτή εργασία μελετήθηκε η επίδραση της υδροξουρίας (HU), All-trans-R-A, θαλιδομίδης (Th) και 13-Cis-R-A στη δραστηριότητα της κασπάσης 3 (τελεστή της απόπτωσης), στα υποκυτταρικά κλάσματα ήπατος κυοφορούντων ποντικών, με σκοπό τον προσδιορισμό ενζυμικής - βιοχημικής παραμέτρου κυτταρικής απόπτωσης στο ήπαρ. Θήλεα ποντίκια (Balb/c) ~30 g διαμοιράστηκαν σε έξι ομάδες (Α, Β, Γ, Δ, Ε, ΣΤ). Σε όλα τα πειραματόζωα χορηγήθηκαν τρεις φορές οι παρακάτω ουσίες ως ακολούθως. Στην ομάδα Α (πειραματόζωα ελέγχου) ενέθηκε NaCl 9‰. Στην ομάδα Β χορηγήθηκε διαοισοφαγικά αραβοσιτέλαιο, στην ομάδα Γ ενέθηκε ενδομυϊκά Th (15,45 mg/χ.β.σ.), στην ομάδα Δ χορηγήθηκε διαοισοφαγικά All-trans-R-A (50 mg/χ.β.σ.), στην ομάδα Ε ενέθηκε ενδομυϊκά HU (4,56 mg/χ.β.σ.), και στην ομάδα ΣΤ χορηγήθηκε διαοισοφαγικά 13-Cis-R-A (50 mg/χ.β.σ.). Η δραστηριότητα της κασπάσης 3 προσδιορίσθηκε στα υποκυτταρικά κλάσματα ήπατος, τα

οποία ελήφθησαν σύμφωνα με τη μέθοδο Nordlie, με φωτομετρική μέθοδο που βασίζεται στην υδρόλυση του πεπτιδικού υποστρώματος acetyl-Asp-Glu-Val-Asp p-nitroaniline (pNA) σε p-nitroaniline (pNA), με kit (Sigma). Στο ηπατοκυτταρικό κλάσμα των πυρήνων των ηπατοκυττάρων, καθώς και του κυτταροπλάσματος μαζί με τα ριβοσωμάτια βρέθηκε αυξημένη δραστηριότητα της κασπάσης 3 υπό την επίδραση της HU. Αντίθετα, σε όλα τα υποκυτταρικά κλάσματα βρέθηκε στατιστικά σημαντική πτώση της δραστηριότητας του αποπτωτικού αυτού ενζύμου, με όλες τις υπόλοιπες ουσίες που μελετήθηκαν. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας προτείνουμε ότι η απόπτωση που επάγεται από την HU στο ήπαρ, πρέπει να επιτελείται μέσω της πορείας των κασπασών, ωστόσο για τις υπόλοιπες ουσίες που μελετήθηκαν θεωρούμε ότι δεν παρατηρείται το ίδιο αποτέλεσμα.

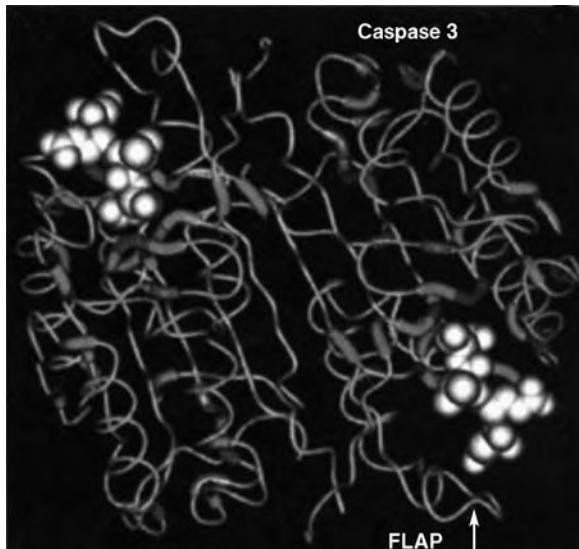
Ελλην Ιατρ 2005, 71: 221 - 226.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η απόπτωση αποτελεί έναν κρίσιμο μηχανισμό με τον οποίο οι πολυκυτταρικοί οργανισμοί ρυθμίζουν τον αριθμό των κυττάρων και επιτυγχάνουν την απομάκρυνση των κατεστραμμένων ή δυνητικά βλαβερών κυττάρων¹. Ποικίλοι εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες επάγουν την απόπτωση, όπως κυταροτοξικές ουσίες² και ελεύθερες ρίζες³.

Οι κασπάσες ανήκουν σε μια οικογένεια πρωτεασών της κυστεϊνης (aspartate-specific cysteine

proteases) και μετέχουν σε καταρράκτη αντιδράσεων κατά τις δύο πορείες της απόπτωσης: τη μιτοχονδριακή και την πορεία των υποδοχέων θανάτου. Προϋπάρχουν στο κυτταρόπλασμα, ως μονόκλωνες αλυσίδες αδρανών ζυμογόνων^{4,5}. Με την πρωτεολυτική διαδικασία κατά τη διάρκεια της απόπτωσης μετατρέπονται σε δραστικά ετεροδιμερή ένζυμα. Η κασπάση-3 (Εικ. 1) είναι μια δραστική κασπάση «τελεστής», η οποία με τη σειρά της διασπά ενδοκυττάρια υποστρώματα, με αποτελέ-



Εικ. 1. Τριτοταγής δομή του αποπτωτικού ενζύμου κασπάσης 3 (<http://www.123bio.net/revues/jericci/fig3.html>).

σμα τις δραματικές μορφολογικές και βιοχημικές μεταβολές της απόπτωσης⁴.

Η υδροξυουρία (HU, $H_2NCONHOH$) και η θαλιδομίδη (Th, $C_{13}H_{10}N_2O_4$) θεωρούνται τερατογόνες ουσίες και βρέθηκε ότι επάγουν την απόπτωση^{6,7}. Η τερατογόνος δράση της HU αποδόθηκε με *in vitro* πειράματα στον σχηματισμό ελεύθερων δραστικών ριζών στα βιολογικά υγρά. Η πορεία αυτή αρχίζει με τον σχηματισμό H_2O_2 , ενδιάμεσο σχηματισμό ελεύθερων ριζών, απόπτωση και τερατογένεση³. Επιπλέον, η HU χρησιμοποιείται ως χημειοθεραπευτική ουσία και παρουσιάζει γονοτοξικές και κυτταροτοξικές δράσεις⁸. Εμποδίζει τη δράση του κυτταρικού ενζύμου ρεδουκτάση των νουκλεοτιδίων, το οποίο μετέχει στην παραγωγή των νουκλεοτιδίων, που απαιτούνται για τον σχηματισμό του DNA⁹.

Η Th μελετάται, εκτός από την τερατογόνο ιδιότητα της, και ως ουσία με αντι-αγγειογόνο δράση στη θεραπεία των όγκων και των καρκίνων, καθώς και ως αναστολέας της παραγωγής του TNF- α (Tumor Necrosis Factor), ο οποίος εκτός του ότι διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα,^{10,11} επάγει και την απόπτωση.

Το ρετινοϊκό οξύ, φυσικό παράγωγο της βιταμίνης A, επηρεάζει βιολογικές πορείες όπως την ανάπτυξη, την κυτταρική αύξηση και τη διαφοροποίηση. Υπάρχει σημαντική ένδειξη ότι τα ρετινοϊκά, ειδικά το All-trans-R-A, δύναται να επάγει την απόπτωση σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές όγκου και κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου¹².

Στην εργασία μας αυτή μελετήθηκε η επίδραση της HU, του All-trans-R-A, της Th και του 13-Cis-R-A στη δραστικότητα της κασπάσης 3 (τελεστή της απόπτωσης), στα υποκυτταρικά κλάσματα ήπατος κυοφορούντων ποντικών, με σκοπό τον προσδιορισμό ενζυμικής - βιοχημικής παραμέτρου κυτταρικής απόπτωσης στο ήπαρ.

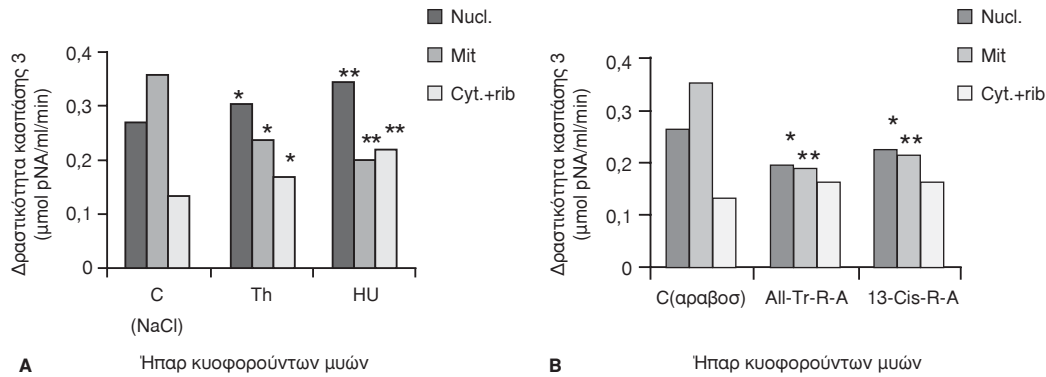
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Θήλεα ποντίκια (Balb/c) ~30 g διαμοιράστηκαν σε έξι ομάδες (A, B, Γ, Δ, E, ΣΤ). Σε όλα τα πειραματόζωα χορηγήθηκαν τρεις φορές οι παρακάτω ουσίες ως ακολούθως. Στην ομάδα A (πειραματόζωα ελέγχου) ενέθηκε NaCl 9%. Στην ομάδα B χορηγήθηκε διαοισοφαγικά αραβοσιτέλαιο, στην ομάδα Γ ενέθηκε ενδομυϊκά Th (15,45 mg/χ.β.σ.), στην ομάδα Δ χορηγήθηκε διαοισοφαγικά All-trans-R-A (50 mg/χ.β.σ.), στην ομάδα E ενέθηκε ενδομυϊκά HU (4,56 mg/χ.β.σ.), στην ομάδα ΣΤ χορηγήθηκε διαοισοφαγικά 13-Cis-R-A (50 mg/χ.β.σ.). Επιπρόσθετα, μια τέταρτη δόση των ουσιών, η τελευταία, χορηγήθηκε μία ώρα πρό της θυσίας τους.

Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν τη 18^η ημέρα της κησεώς τους, αφού παρέμειναν για 24 ώρες χωρίς τροφή. Το ήπαρ απομακρύνθηκε με γρήγορους χειρισμούς και ομογενοποιήθηκε σε διάλυμα σουκρόζης 8,5% με ομοιογενοποιητή χειρός Potter Elvehjem. Η δραστικότητα της κασπάσης 3 προσδιορίστηκε στα υποκυτταρικά κλάσματα ήπατος, τα οποία ελήφθησαν σύμφωνα με τη μέθοδο Nordlie και Lardy¹³, με φωτομετρική μέθοδο¹⁴⁻¹⁷ που βασίζεται στην υδρόλυση του πεπτιδικού υποστρώματος acetyl-Asp-Glu-Val-Asp p-nitroaniline (pNA) σε p-nitroaniline (pNA), με kit (Sigma) και εκφράζεται σε $\mu\text{mol/ml/min}$, ύστερα από επώαση 90' λεπτών των δειγμάτων των υποκυτταρικών κλασμάτων του ιστού στους 37^ο C. Οι αριθμοί παριστάνουν τους μέσους όρους από 5 πειραματόζωα \pm το σταθερό σφάλμα. Στατιστικά σημαντικά σύμφωνα με τη δοκιμασία «t» όπου: *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,002$, * $p \leq 0,01$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο υποκυτταρικό κλάσμα των πυρήνων του ήπατος κυοφορούντων μυών, καθώς και στο υποκυτταρικό κλάσμα του κυτταροδιαλύματος που περιείχε ριβοσωμάτια βρέθηκε αυξημένη δραστικότητα της κασπάσης 3 υπό την επίδραση της HU και Th (Σχ. 1. A). Αντίθετα, υπό την επίδραση του All-trans-R-A και του 13-Cis-R-A βρέθηκε μειωμένη δραστικότητα της κασπάσης 3 στους πυρήνες των ηπατοκυττάρων, καθώς και στα μιτοχόνδρια (Ιστόγραμμα 1. B). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στη δραστικότητα του αποπτωτικού αυτού ενζύμου στο κυτταροδιάλυμα που περιείχε ριβοσωμάτια, υπό την επίδραση του All-trans-R-A και του 13-Cis-R-A (Εικ. 1. B).



Εικ. 1. Η επίδραση της HU, Th (A), του All-trans-R-A και 13-Cis-R-A (B) στη δραστικότητα της κασπάσης 3, στα υποκυτταρικά κλάσματα ήπατος κυτοχρώμων μύων. Οι τιμές παριστάνουν τους μέσους όρους από 5 πειράματα \pm το σταθερό σφάλμα. Στατιστικά σημαντικά σύμφωνα με τη δοκιμασία “t” όπου *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,002$, * $p \leq 0,01$. NuCl: κλάσμα πυρηνικών πρωτεϊνών, Mit: κλάμα μιτοχονδρίων, Cyt.+rib: κλάσμα κυτταροδιαλύματος και ριβοσωματίων.

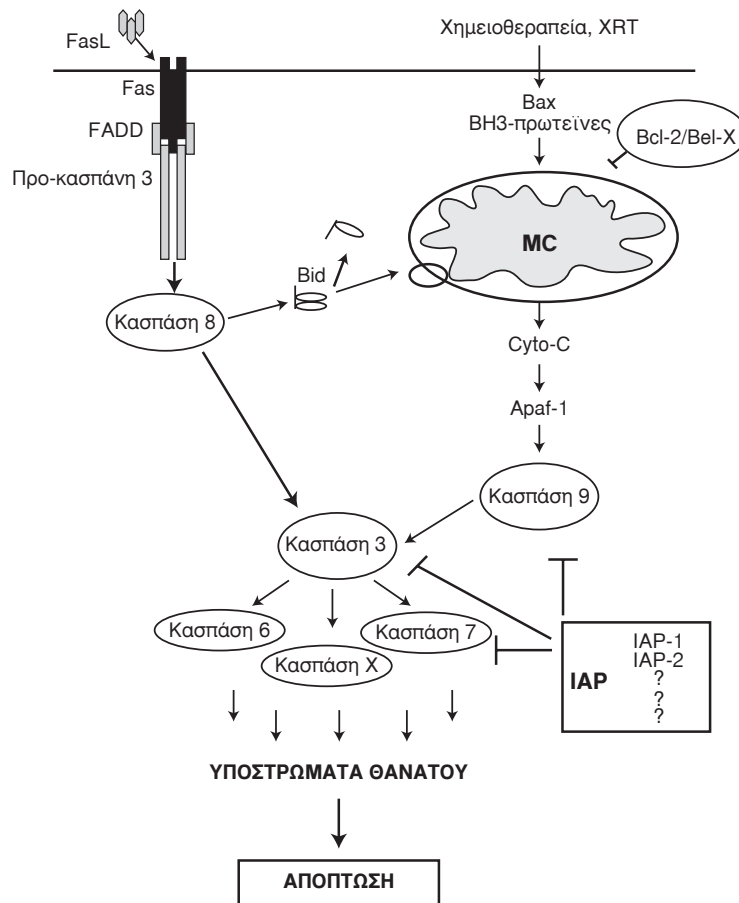
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τη μελέτη του φαινομένου της απόπτωσης φαίνεται ότι το ήπαρ είναι ένα προνομοιούχο σύστημα μελέτης του φαινομένου αυτού. Πράγματι, αν και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η απόπτωση συμβαίνει σε ασήμαντο βαθμό στο ήπαρ (1-5 αποπτωτικά ηπατοκύτταρα / 10.000 ηπατοκυττάρων)^{18,19} το όργανο αυτό εκτίθεται σταθερά σε μια ποικιλία εν δυνάμει αποπτωτικών, άνοσο-φλεγμονωδών, και μεταβολικών διεγέρσεων. Η απόπτωση στο ήπαρ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία παρατηρήθηκε κάτω από φυσιολογικές, παθολογικές, και πειραματικές συνθήκες²⁰.

Το φαινόμενο της απόπτωσης επιτελείται με δύο διακριτές πορείες (Εικ. 2), τη μιτοχονδριακή πορεία και την πορεία των υποδοχέων-θανάτου, οι οποίες καταλήγουν στην ενεργοποίηση των «τελεστών» κασπασών, όπως της κασπάσης 3¹⁷. Κατά τη διάρκεια της απόπτωσης, οι κασπάσες τελεστές αναγνωρίζουν και πρωτεολύουν εκλεκτικά ένα μεγάλο αριθμό πυρηνικών και κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών, όπως τις πυρηνικές λαμίνες (lamins), την πυρηνική πρωτεΐνη PARP (poly-ADP-ribose-polymerase) και τη ρυθμιστική πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού της ακτίνης, γελσολίνη (gelsolin)²¹. Στα πειράματα μας βρέθηκε ότι έχουμε ανηφορική ρύθμιση της δραστικότητας της κασπάσης 3 στο υποκυτταρικό κλάσμα των πυρήνων, καθώς και του κυτταροδιαλύματος μαζί με τα ριβοσωμάτια (Εικ. 1. A) υπό την επίδραση της HU και Th. Προφανώς οι ουσίες αυτές επηρεάζουν το ένζυμο κασπάση 3, καθώς σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα επάγουν την απόπτωση.

Απώλεια ηπατοκυττάρων δια μέσου της απόπτωσης παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια φυσιολογικής ανανέωσης του ήπατος. Επίσης, η μείωση (regression) του ήπατος κατά τη διάρκεια νηστείας συνοδεύεται από αυξημένο βαθμό απόπτωσης.²² Πρέπει να αναφερθεί ότι στα κύτταρα Kupffer προάγεται η απόπτωση δια μέσου οξειδωτικού στρες²³. Αναφέρεται ότι η HU μετατρέπεται *in vivo* σε οξείδιο του αζώτου (NO)²⁴. Το NO εμποδίζει την απόπτωση σε ηπατοκύτταρα, αναστέλλοντας άμεσα ή έμμεσα την ενεργοποίηση αποπτωτικού ενζύμου που προσομοιάζει με την κασπάση-3 (caspase-3-like), δια μέσου του cGMP-εξαρτώμενου μηχανισμού, καθώς και με άμεση αναστολή της δραστικότητας του ενζύμου που προσομοιάζει με την κασπάση-3, δια μέσου της S- νιτροσυλίωσης των πρωτεϊνών²⁵. Στην πειραματική αυτή εργασία η HU και Th αυξάνουν τη δραστικότητα του αποπτωτικού ενζύμου κασπάση-3 στα ηπατοκύτταρα (Εικ. 1. A). Η μετατροπή όμως της HU όχι μόνον σε NO, αλλά και σε ελεύθερες ρίζες³, προφανώς επηρεάζει ανηφορικά την απόπτωση και κατά συνέπεια τη δραστικότητα του πρωτεολυτικού ενζύμου κασπάση 3, το οποίο θεωρείται τελεστής της απόπτωσης. Αναφέρεται ότι η Th εμφανίζει σε ορισμένες καταστάσεις αντι-TNF επίδραση^{10,11}, οπότε επηρεάζεται η απόπτωση μέσω του TNF-α και στη συνέχεια η δραστικότητα της κασπάσης 3²⁴.

Η υδροξυουρία (HU) επάγει την απόπτωση σε εμβρυϊκούς ιστούς και πρέπει να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών σε ορισμένους ιστούς εμβρύων και νεογνών²⁵. Η θαλιδομίδη (Th) επίσης θεωρείται τερατογόνος ουσία. Ειδικά η υδροξυουρία (HU), θεωρείται



Εικ. 2. Δύο διακριτές πορείες της απόπτωσης. Η μιτοχονδριακή πορεία και η πορεία των υποδοχών θανάτου.

αναστολέας της ρεδουκτάσης των ριβονουκλεοτιδίων, και βρέθηκε ότι επάγει μορφολογικές ανωμαλίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στην κρανιογναθοπροσωπική περιοχή, στις μυελικές ακρολοφίες του εμβρύου και στις πλάγιες εμβρυϊκές εκβλαστήσεις των υπό διαφοροποίηση άνω και κάτω άκρων. Επίσης, αιτιολογείται για την αναπνευστική δυσχέρεια νεογνών (neonatal respiratory distress) στον άνθρωπο²⁵.

Η Th προτάθηκε ως φάρμακο που επηρεάζει την αγγειογένεση²⁶, αλλά και με αντι-TNF επίδραση^{10,11}. Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι η Th μειώνει την κυκλοφορία του TNF-α σε ασθενείς με ENL (Erythema Nodosum Leprosus), αλλά την αυξάνει σε ασθενείς οι οποίοι είναι HIV-οροθετικοί²⁷. Υπάρχει ένδειξη ότι ο παράγοντας TNF-α μετέχει στην πορεία της απόπτωσης²⁸. Αναστολή του NF-κB ειδική των ηπατοκυττάρων οδηγεί σε απόπτωση μετά από επεξεργασία με TNF παράγοντα²⁹, όχι όμως μετά από ηπατεκτομή^{30,28}.

Στους μοριακούς μηχανισμούς της δράσης των ρετινοϊκών οξέων μετέχουν κυρίως η δέσμευ-

ση και ενεργοποίηση ειδικών υποδοχών του πυρήνα, υποδοχείς των ρετινοϊκών οξέων και άλλοι υποδοχείς (retinoid X), οι οποίοι τροποποιούν την έκφραση των γονιδίων³¹. Επιπλέον πρόσφατα βρέθηκε ότι το All-trans-R-A δεσμεύεται και ρυθμίζει τη δραστηριότητα του PKC³². Το γεγονός αυτό δείχνει ότι τα ρετινοϊκά οξέα μπορούν να μετέχουν σε πολλές λειτουργίες πορειών εναυσμάτων. Εκτός από τις λειτουργίες αυτές, τα ρετινοϊκά φαίνεται ότι ρυθμίζουν ορισμένες μιτοχονδριακές πορείες. Έχει παρατηρηθεί ότι τα φυσικά ρετινοϊκά μπορούν επίσης να επάγουν την διόγκωση των μιτοχονδρίων δια μέσου της επαγωγής της MPT (Mitochondrial Permeability Transition) τουλάχιστον στα μιτοχόνδρια του ήπατος³³. Και ακόμη, τα ρετινοϊκά μπορούν να ρυθμίζουν τόσο την ενεργητική, όσο και την αποπτωτική μιτοχονδριακή πορεία^{34,35}, καθώς και να συμμετέχουν στην πρόκληση πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών³⁶⁻³⁹.

Στα πειράματα μας παρατηρήθηκε πτώση της δραστηριότητας της κασπάσης 3 σε όλα τα υποκυτταρικά κλάσματα που μελετήσαμε (Εικ 1. Β) γεγο-

νός που αποδεικνύει ότι προφανώς με τις δικές μας πειραματικές συνθήκες δεν πρέπει να επηρεάζεται το αποπτωτικό αυτό ένζυμο και κατά συνέπεια δεν προκαλείται κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) μετά από τη χορήγηση αυτών του All-trans-R-A και του 13-Cis-R-A.

Σύμφωνα με τα ευρήματα μας προτείνουμε ότι η απόπτωση που επάγεται από την HU στο ήπαρ, πρέπει να επιτελείται μέσω της πορείας των κασπασών, δεν μπορούμε να προτείνουμε το ίδιο για τις υπόλοιπες ουσίες που μελετήθηκαν.

ABSTRACT

Frangou H, Emmanouil-Nikoloussi E, Nikoloussis E, Likartsis Ch, Massouridou S. The effect of teratogenic substances in caspase 3 activity of pregnant mice liver (Balb/c). *Hell Iatr* 2005, 71: 221-226.

We have studied the effect of Hydroxyurea (HU), All-trans-R-A, Thalidomide (Th) and 13-Cis-R-A in caspase 3 activity (effector of apoptosis), in order to determine the enzymic-biochemical parameter of cell death (apoptosis) on pregnant mice liver. Female mice (Balb/c) ~ 30 g were paired and after pregnancy confirmation divided into six groups (A, B, C, D, E, F). All animals were treated three times during pregnancy with the following drugs: Group A (Control) was injected with NaCl 9%. Group B was administrated with corn oil by gastric intubation. Group C was injected intramuscularly with Th (15.45 mg/b. weight), group D by gastic intubation with All-trans-R-A (50 mg/b.w.). Group E was injected intramuscularly with HU (4.56 mg/b.w.), while group F by gastric intubation with 13-Cis-R-A (50 mg/b.w.). Caspase 3 activity was determined in subcellular fractions of mice liver, which we obtained by the method of Nordlie and Lardy. The activity of this apoptotic enzyme was calculated by a photometric method (kit, Sigma), which is based on hydrolysis of peptide substrate acetyl-Asp-Glu-Val-Asp p-nitroaniline (pNA) into p-nitroaniline (pNA). From our results we have identified increased caspase 3 activity under the influence of HU in nuclear fraction of hepatocytes, as well as in cytosol plus ribosomes. In contrast, there was decreased activity of this apoptotic enzyme in all subcellular fractions we have examined after the administration of other drugs. We suggest that, apoptosis, which is induced by HU may follow the process of caspase cascade, while, for the rest of the drugs that we have tested, we consider that the same process occurred in minor degree.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Arends MJ, Wyllie AH.* Apoptosis: mechanisms and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol* 1999, 32: 223-54.
2. *Litvak DA, Hwang KO, Evers BM, Townsend CMI.* Induction of apoptosis in human gastric cancer by sodium butyrate. *Anticancer Res* 2000, 29: 779-84.
3. *DeSesso JM.* Cell death and free radicals: a mechanism for hydroxyurea teratogenesis. *Med Hypotheses* 1979, 9: 937-51.
4. *Cohen GM.* Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem J* 1997, 326: 1-16.
5. *Nicholson DW, Thornberry NA.* Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci* 1997, 22: 299-306.
6. *Frangou-Massourides H, Kotsis A.* Hydroxyurea and Thalidomide – mediated regulation of caspase-3 activity on rat spleen and intestinal apithelia. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki* 2004, 31(2): 9-11.
7. *Frangou-Massourides H.* The role of lysosomal proteases in apoptosis induced by hydroxyurea and thalidomide in rat lymph nodes. *Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology. Proceedings of the 56th Meeting, Larissa 2004, Vol 51, http://www.adobe.com/acrobat.*
8. *Severin I, Padieu M, Lhuguenot J-C, Chagnon M-C.* Toxic interaction between hydroxyurea and 1-β-D-arabino-furanosyl-cytosine on the DNA of a human hepatoma cell line (HEPG2). *Toxicology Letters* 2003, 145(3): 303-31.
9. *AIDS Medical Glossary, 1997.*
10. *Keesal N, Wasserman MJ, Bookman A, Lapp V, Weber DA, Keystone EC.* Thalidomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999, 26: 2344-7.
11. *Krensky AM, Strom TB, Bluestone JA.* Drugs used for immunomodulation. In: *Hardman JG, Limbird LE, (eds). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1461-84.*
12. *De Luca LM.* Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis and neoplasia. *FASEB J* 1991, 14: 2924-33.
13. *Nordlie RC, Lardy HA.* Subcellular distribution of rat liver PPIase activity. *Biochim Biophys Acta* 1961, 50: 189-91.
14. *Nicholson DW, Ali A, Thornberry NA, et al.* Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis. *Nature* 1995, 376: 37-43.
15. *Sakahira H, Enari M, Nagata S.* Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature* 1998, 391: 96-9
16. *Kamada S, Kusano H, Fujita H, Ohtsu M, Koya RC, Kuzamaki N, Tsujimoto Y.* A cloning method for caspase substrates that uses the yeast two-hybrid system: cloning of the antiapoptotic gene gelsolin. *Proc Natl Acad Sci* 1998, 95: 8532-7.
17. *Reed JC.* Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol* 2000,

- 157: 1415-30.
18. *Bursch W, Taper HS, Laver B, Schulte-Hermann R.* Quantitative histological and histochemical studies on the occurrence and stages of controlled cell death (apoptosis) during regression of liver hyperplasia. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1985, 50: 153-66.
 19. *James SJ, Muskhelishvili L.* Rates of apoptosis and proliferation vary with caloric intake and may influence incidence of spontaneous hepatoma C57 BL/6 x C3HF1 mice. *Cancer Res* 1994, 54: 5508-10.
 20. *Schulte-Hermann R, Bursh W, Grasi-Kraupp B.* Active cell death (apoptosis) in liver biology and disease. In: *Progress in liver disease.* Boyor JL, Ockner RK (EDS). Philadelphia, WB Saunders Co 1995, 1-35.
 21. *Earnshaw WC, et al.* Mammalian caspases: Structure, activation, substrates and functions during apoptosis. *Ann Rev Biochem* 1999, 68: 383-424.
 22. *Bursch W, Oberhammer FA, Schulte-Hermann R.* Cell death by apoptosis and its protective role against disease. *Trend Pharmacol Sci* 1992, 13: 245-51.
 23. *Pagliari P, Carla EC, Caforio S, et al.* Kupffer cells promote lead nitrate-induced hepatocyte apoptosis via oxidative stress. *Comparative Hepatology* 2003, 2: 8.
 24. *Goodman & Gilman's.* The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York McGraw-Hill, 2001: 1381-460.
 25. *Kim Y-M, Talanian RV, Billiar TR.* Nitric Oxide Inhibits Apoptosis by Preventing Increases in Caspase-3-like Activity via Two Distinct Mechanisms. *J Biol Chem* 1997, 272(49): 31138-48.
 26. *Woo GH, Katayama K, Bak EJ, et al.* Effects of prenatal hydroxyurea-treatment on mouse offspring. *Exp Toxicol Pathol* 2004, 56(1-2): 1-7.
 27. *Miller MT, Stromland K.* Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology* 1999, 60: 306-21.
 28. *Job CK, Jacobson RR, Hastings RC.* Simultaneous upgrading reaction and erythema nodosum leprosum in a patient with lepromatous leprosy. *Int. J. LEPR Other Mycobact Dis* 1988, 56(3): 437-42.
 29. *Chaisson ML, Brooling JT, Ladiges W, Tsai S, Fausto N.* Hepatocyte-specific inhibition of NF- κ B leads to apoptosis after TNF treatment, but not after partial hepatectomy. *J Clin Invest* 2002, 110(2): 193-202.
 30. *Cressman DE, Greenbaum LE, Haber BA, Taub R.* Rapid activation of post-hepatectomy factor/nuclear kappa B in hepatocytes, a primary response in the regenerating liver. *J Biol Chem* 1994, 269: 30429-35.
 31. *Fitzgerald MJ, Webber EM, Donovan JR, Fausto N.* Rapid DNA binding by nuclear factor kappa B in hepatocytes at the start of liver regeneration. *Cell Growth Differ* 1995, 6(4): 417-27.
 32. *Chambon PA.* Decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996, 10(9): 940-54.
 33. *Radomska-Pandya A, Chen G, Czernik PJ, et al.* Direct interaction of all-trans-retinoic acid with protein kinase C (PKC). *J Biol Chem* 2000, 275: 22324-30.
 34. *Miliaras D, Emmanouil-Nikoloussi E.-N.* Molecular mechanisms controlling cell apoptosis. *Greek Medical Annals* 2001, 67(5-6): 8-17.
 35. *Emmanouil-Nikoloussi E-N, Miliaras D.* Light and Ultrastructural Morphological Analysis of Cell Apoptosis. *Greek Medical Annals* 2001, 67(5-6): 1-7.
 36. *Emmanouil-Nikoloussi E-N, Goret-Nicaise M, Kerameos-Foroglou Ch, Dhem A.* Anterior neural tube malformations induced after all-trans retinoic acid administration in white rat embryos. I. Macroscopical observation. *Morphologie* 2000, 84(264): 4-11.
 37. *Emmanouil-Nikoloussi E-N, Nikoloussi E, Papadopoulou A, Goret-Nicaise M, Kerameos-Foroglou Ch.* Morphological Study of cranio-maxillo-mandibulo-facial dysmorphism manifestations induced by Retinoic Acid in balb-C mice embryos and by correlation of them with the morphological expression of Treacher-Collins and Nager Syndromes outbreak at the human embryo. *Stoma* 2003, 31: 193-201.
 38. *Emmanouil-Nikoloussi E-N, Goret-Nicaise M, Foroglou P, et al.* Histological observations of palatal malformations in rat embryos induced by retinoic acid treatment. *Exp Toxic Pathol* 2000, 52: 437-44.
 39. *Emmanouil Nikoloussi E-N, Goret-Nicaise M, Foroglou Ch, et al.* Craniofacial abnormalities induced by retinoic acid: a preliminary histological and scanning electron microscopic (SEM) study. *Exp Toxic Pathol* 2000, 52: 445-53.

Αλληλογραφία:

Ε. Φράγκου
Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ,
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ε. Frangou
Laboratory of General Biology
Faculty of Medicine
Aristotle University
541 24 Thessaloniki
Greece

Θεραπεία συνδρόμου Guillain-Barré στα πλαίσια βαρέος συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου

Μ. Ευσταθίου¹, Λ. Σέττας¹, Τ. Σφέτσιος¹, Ι. Μαυρομάτης²,
Α. Θεοδωρίδου¹, Ε. Τριανταφυλλίδου¹, Ε. Γιαννούλης¹

¹ Ρευματολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

² Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση της θεραπευτικής αντιμετώπισης συνδρόμου Guillain-Barre σε ασθενή με βαρύ Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) σε έξαρση από τριμήνου. Περιγράφεται η περίπτωση νέου άνδρα, 19 ετών με υψηλό πυρετό, ορογονίτιδα, φωτοευαίσθητο εξάνθημα, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία και ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Από την κλινική εικόνα, τον εργαστηριακό και τον ανοσολογικό έλεγχο (υψηλός τίτλος ANA, anti-DNA) τέθηκε η διάγνωση του ΣΕΛ. Η νευρολογική εξέταση και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος έδειξαν οξεία φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (σύνδρομο Guillain-Barre). Η θεραπευτική αγωγή ήταν πρεδνι-

ζολόνη από του στόματος σε συνδυασμό με iv. ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και κυκλοφωσφαμίδης. Η εμμένουσα νευρολογική σημειολογία οδήγησε στην αντιμετώπιση του συνδρόμου Guillain-Barre με ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης (IVIg) 400 mg/kg ημερησίως για 10 μέρες και στη συνέχεια με 20 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης (plasma-exchange), με αποτέλεσμα τη σταδιακή βελτίωση της νευρολογικής εικόνας του ασθενούς. Συμπεραίνεται η δυσκολία αντιμετώπισης σπάνιας περίπτωσης συνδρόμου Guillain-Barre σε βαρύ ΣΕΛ και η επιτυχημένη ανταπόκριση στη συνδυασμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, IVIg και πλασμαφαίρεσεις. *Ελλην Ιατρ 2005, 71: 227 - 232.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μια φλεγμονώδη πολυσυστηματική πάθηση αγνώστου αιτιολογίας, με μεγάλη ποικιλία κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων. Ανοσολογικές παρεκκλίσεις οδηγούν στην ανεξέλεγκτη παραγωγή αυτοαντισωμάτων, μερικά από τα οποία έχουν κυτταροτοξική βλάβη, ενώ άλλα συμμετέχουν στο σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων με αποτέλεσμα φλεγμονή και νέκρωση.

Οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ είναι συχνές, εμφανίζονται στο 25% έως 75% των περιπτώσεων της νόσου και αναφέρονται ως δεύτερη αιτία θανάτου μετά τη νεφρική βλάβη^{1,2}. Κατά κανόνα παρουσιάζονται σε συνδυασμό με άλλους κλινικούς χαρακτήρες διαγνωστικούς για τη νόσο, ενώ σπανιότερα αποτελούν πρωταρχική εκδήλωση αυτής^{3,4}.

Η παρουσία οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής νευροπάθειας ή συνδρόμου Guillain-Barre σε ασθενή με Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο αποτελεί, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, σπάνια περίπτωση. Μια τέτοια περίπτωση, με ιδιαίτερη έμφαση στη θεραπευτική αντιμετώπισή της, περιγράφεται στην παρούσα εργασία.

Η παρουσία οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής νευροπάθειας ή συνδρόμου Guillain-Barre σε ασθενή με Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο αποτελεί, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, σπάνια περίπτωση. Μια τέτοια περίπτωση, με ιδιαίτερη έμφαση στη θεραπευτική αντιμετώπισή της, περιγράφεται στην παρούσα εργασία.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας ηλικίας 19 ετών, προσήλθε στο Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α. με υψηλό πυρετό από τριμήνου, με φωτοευαίσθητο εξάνθημα, με επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια νυ-

πτερινού ύπνου, με αρθρίτιδα ποδοκνημικών, κατά γόνυ και μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων. Στην ανωτέρω συμπτωματολογία προστέθηκε προοδευτικά μυϊκή αδυναμία και αιμωδίες κάτω άκρων, εντοπιζόμενες κυρίως στις κνήμες, καθώς και αδυναμία στη ραχιαία ή πελματιαία κάμψη των άκρων ποδών. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρθηκε επεισόδιο επιληπτικής κρίσης προ έτους, για τον έλεγχο του οποίου ελάμβανε αντιεπιληπτική αγωγή.

Ο ασθενής διακομίστηκε από άλλο νοσοκομείο της Θεσσαλονίκης, στο οποίο νοσηλεύτηκε για ένα μήνα ως εμπύρετο άγνωστης αιτιολογίας.

Κατά την πρώτη κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν ωχρότης δέρματος και επιπεφυκότων, από το αναπνευστικό σύστημα τρίζοντες δεξιές βάσης, από το κυκλοφορικό σύστημα σφύξεις 75/min, ΑΠ: 120/80 mmHg, καρδιακοί τόνοι ευκρινείς χωρίς φυσημάτα και από το πεπτικό σύστημα κοιλιά μαλακή, ανώδυνη, με αφηλάφητα ήπαρ και σπλήνα.

Κατά τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκαν ήπια μείωση της μυϊκής ισχύος στα άνω άκρα (-1) με απουσία τενόντιων αντανάκλαστικών. Στα κάτω άκρα υπήρχε χαλαρή παράλυση, με ελαττωμένη ισχύ στα περιφερικά τμήματα των κάτω άκρων και καταργημένα τενόντια αντανάκλαστικά. Ο ασθενής δεν ήταν σε θέση να ορθοστατήσει. Η αισθητικότητα δεν ήταν σαφώς επηρεασμένη· μόνο η παλλαιοσθησία παρουσίαζε μείωση στα κάτω άκρα. Ο ασθενής δεν είχε παρεγκεφαλιδική σημειολογία, οι παρεγκεφαλιδικές δοκιμασίες ήταν αρνητικές και δεν είχαν επηρεαστεί τα κρανιακά νεύρα.

Από το γενικό εργαστηριακό έλεγχο, που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας του ασθενούς, διαπιστώθηκαν αναιμία, τριψήφια ΤΚΕ, αυξημένη C-

Πίνακας 1. Αποτελέσματα γενικών εργαστηριακών εξετάσεων

Γενική αίματος		Γενική ούρων	
Ht	21,4%	Αντίδραση	όξινη
Hb	7,1%	E.B.	1010
Λευκά	3800/mm ³	Πυοσφαίρια	4-5
Πολυμορ.	82,9%	Ερυθρά	0-2
Λεμφοκ.	11,5%		
Ηωσινόφιλα	0,4%	ΣΥΛΛΟΓΗ ΟΥΡΩΝ 24ώρου	
Αιμοπετάλια	224.000	Λεύκωμα	(-)
ΤΚΕ	125	Clearance	Cc:189 ml/min

Πίνακας 2. Αποτελέσματα βιοχημικών εξετάσεων

Εξέταση	Τιμή	Φυσιολογικές τιμές	Εξέταση	Τιμή	Φυσιολογικές τιμές
Σάκχαρο	93 mg/dl	70-110	Ουρικό οξύ	4,67 mg/dl	2,40-7
Ουρία	46 mg/dl	10-50	Αлк. φωσφ.	54 U/L	3,0-117
Κρεατινίνη	0,68 mg/dl	0,50-1,30	γ-GT	51 U/L	7-49
K ⁺	3,8 mmol/L	3,5-5,5	SGOT	35 U/L	0-37
Na ⁺	137 mmol/L	135-150	SGPT	95 U/L	7-49
Ca	8,6 mg %	8,1-10,4	CPK	26 U/L	24-155
Λευκώματα	5,94 % g/dl	8,70	LDH	336 U/m	230-460
Αλβουμίνη	2,8 g/dl	3,50-5,00	αλδολάση	3,6 mU/mL	<7,6
Σφαιρίνη	3,14 g/dl	2,80-4,30	PT	12,6"/11"	
			PTT	25"/25"	

αντιδρώσα πρωτεΐνη, ενώ από τον ανοσολογικό έλεγχο παρατηρήθηκε αύξηση του RF, αύξηση της IgG ανοσοσφαιρίνης, χαμηλά C3, C4, παρουσία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων σε τιμές μεγαλύτερες του φυσιολογικού, υψηλή τιμή ANA με ομοιογενή ανοσοφθορισμό, θετικά anti-DNA και acL αντισώματα (IgG ή IgM) αυξημένα σε μεσαία επίπεδα (Πίν. 1-3).

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) έδειξε κύτταρα 2-3/mm³, λεύκωμα 95 mg/dl (φυσιολογικές τιμές <50 mg/dl) και σάκχαρο 45 mg/dl (τιμή στον ορό 93 mg/dl).

Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε άμβλυνση δεξιάς πνευροδιαφραγματικής γωνίας. Το ECHO καρδιάς έδειξε φυσιολογική λειτουργία βαλβίδων, αριστερή κοιλία με φυσιολογική διάσταση και καλή σφαιρική συσπαστικότητα, καθώς και μικρή συλλογή περικαρδιακού υγρού, χωρίς σημεία επιπωματισμού. Το ΗΜΓ - ταχύτητες αγωγιμότητας νεύρων έδειξαν απουσία αισθητικών δυναμικών στα άνω και κάτω άκρα. Μειωμένες ή οριακές οι ταχύτητες αγωγιμότητας στα κινητικά νεύρα των άνω άκρων. Ενδεικτικά, οι τιμές των κινητικών ταχυτήτων αγωγής στα άνω και κάτω άκρα είχαν ως εξής: Δεξιό μέσο νεύρο: 49 m/sec με εύρος δυναμικού 6,0 mV. Δεξιό ωλένιο νεύρο: 47 m/sec με εύρος δυναμικού 5,5

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ανοσολογικών εξετάσεων

Εξέταση	Τιμή	Φυσιολογικές τιμές
CRP	10,2 mg %	< 0,8 mg%
RF (νεφελόμετρο)	48 IU/L	< 20 IU/ml
RF (ELISA)	443 IU/L	< 25 IU/ml
IgG	20,3 g/L	6,94 - 16,18 g/L
IgA	1 gr/L	0,68 - 3,78 g/L
IgM	1,22 g/L	0,60 - 2,68 g/L
C3	0,69 g/L	0,88 - 2,0 g/L
C4	0,10 g/L	0,16 - 0,47 g/L
CIC	>10 μg g/ml	< 0,96
ANA	800 IU	
	(ομοιογενής	
	ανοσοφθορισμός)	
anti-DNA	Θετικά (+ +)	
a CL IgG	15 GPL	15-100 GPL
a CL IgM	8 MPL	6-60 MPL
anti-Sm	92 U/L	< 50 U/L
anti-RNP	100 U/L	< 50 U/L

mV. Δεξιό περονιαίο νεύρο: 32 m/sec με εύρος δυναμικού 1,2 mV. Δεξιό κνημιαίο νεύρο: 30,5 m/sec με εύρος δυναμικού 0,8 mV. Αραιό διάγραμμα στους μυς των κάτω άκρων, χωρίς την παρουσία αυτόματης δραστηριότητας. Υπήρχε μειωμένη συχνότητα εμφάνισης των κυμάτων F στα κάτω άκρα. Η γενική διαπίστωση από τους προαναφερθέντες ελέγχους αφορά σε ευρήματα συμβατά με οξεία πολυριζονευροπάθεια με προσβολή αισθητικών και κινητικών ινών και περισσότερο ευρήματα στα κάτω άκρα.

Το MRI εγκεφάλου έδειξε απουσία παθολογικού MR σήματος από τις δομές των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και του οπισθίου κρανιακού βόθρου, καθώς και απουσία παθολογικού εμπλουτισμού μετά την i.v. χορήγηση σκιαστικού. Το MRI ΘΜΣΣ έδειξε, ότι στο ύψος Θ7 - Θ8 παρατηρείται διαταραχή της φυσιολογικής απεικόνισης της φαιάς ουσίας σε πρόσθια και οπίσθια κέρατα. Αντ' αυτής παρατηρείται περιοχή αυξημένου σήματος υπό μορφή δακτυλίου και ελαφρά αύξηση του μεγέθους. Τα προαναφερθέντα ευρήματα θα μπορούσαν να παρατηρηθούν σε απομυελινωτικά νοσήματα, σε αγγειίτιδα και σε μυελίτιδα από αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις παθήσεις.

Το σύνολο των στοιχείων, που προέκυψαν από το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική - νευρολογική εξέταση, το νευροφυσιολογικό έλεγχο και τα ευρήματα από το ΕΝΥ, οδήγησαν στο συμπέρασμα, ότι ο ασθενής πάσχει από οξεία φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια (σύνδρομο Guillain-Barré) σε έδαφος ΣΕΛ.

Το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθήθηκε είχε ως εξής:

α. Αγωγή από του στόματος: Πρεδνιζολόνη 60 mg σε 3 ημερήσιες δόσεις για ένα μήνα, με στόχο τη σταδιακή μείωσή της.

β. Αγωγή ενδοφλέβια: Μεθυλπρεδνιζολόνη 1 g σε 3 συνεχείς ώσεις, κυκλοφωσφαμίδη 1 g σε δύο ώσεις με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας και γ-σφαιρίνη (IVIg) 400 mg/ kg/ ημέρα μετά τις πρώτες 15 ημέρες νοσηλείας, για διάστημα δέκα ημερών.

Παρά τη βελτίωση των εργαστηριακών παραμέτρων (Πίν. 4) η εμμονή της νευρολογικής εικόνας, που αφορούσε σε δυσκολία βάδισης και αδυναμία ραχιαίας και πελματιαίας κάμψης οδήγησε στην επανεισαγωγή του ασθενή στο νοσοκομείο.

Πίνακας 4. Αναθεωρημένα (1982) κριτήρια ταξινόμησης του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου, κατά την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία

1. Εξάνθημα παρειών
2. Δισκοειδές εξάνθημα
3. Φωτοευαισθησία
4. Στοματικά έλκη
5. Αρθρίτιδα
6. Ορογονίτιδα
7. Νεφρική νόσος (λευκωματουρία, κυλινδρουρία)
8. Νευρολογική νόσος (επιληψία, ψυχωσικές εκδηλώσεις)
9. Αιματολογική νόσος (αιμολυτική αναμία ή λευκοπενία ή λεμφοπενία ή θρομβοκυτταροπενία)
10. Ανοσολογικές διαταραχές (Le κύτταρα ή anti-DNA, ή anti-Sm ή ψευδώς θετικές αντιδράσεις για σύφιλη)
11. Αντιπυρηνικά αντισώματα

Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε πολύ μικρή βελτίωση ως προς την αισθητικότητα των κάτω άκρων, ενώ η κινητικότητα των περιφερικών τμημάτων παρέμεινε καταργημένη.

Το νέο θεραπευτικό σχήμα διαμορφώθηκε ως εξής: Αγωγή από του στόματος με πρεδνιζολόνη 40 mg σε τρεις δόσεις ημερησίως με σταδιακή μείωση έως 15 mg, ενώ για την αντιμετώπιση της νευρολογικής συνδρομής αποφασίστηκε η πλασμαφαίρεση (plasma exchange). Έγιναν δέκα συνεδρίες και εφαρμόστηκε διπλή «θεραπευτική πλασμαφαίρεση» (πλασμοθεραπεία) 2 lt πλάσματος του ασθενούς, συγκράτηση των ανοσοσυμπλεγμάτων με φίλτρο φαινυλανίνης και επαναφορά του «κεκαθαρισμένου» πλάσματος στον ασθενή.

Στα μεσοδιαστήματα της πλασμαφαίρεσης έγιναν ώσεις με μεθυλπρεδνιζολόνη (2,5 g σε 3 ώσεις) και κυκλοφωσφαμίδη (2,5 g σε 3 ώσεις). Μετά το πέρας της πλασμαφαίρεσης παρατηρήθηκε μικρή βελτίωση στην κινητικότητα των κάτω άκρων, η οποία συνεχίστηκε και μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Η βελτίωση αυτή επιβεβαιώθηκε με νέο ΗΜΓ στο οποίο διαπιστώθηκε βελτίωση της πολυνευροπάθειας, καλύτερες ταχύτερες αγωγιμότητας και παραγωγή αισθητικών δυναμικών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία μόνο η ψύχωση και η επιληψία από τις νευρολογικές εκδηλώσεις αποτελούν κριτήρια που θέτουν τη διάγνωση στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο⁵. Παραταύτα, οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου παρουσιάζουν μεγάλο εύρος, μπορούν να ταξινομηθούν σε 19 διαφορετικά σύνδρομα, τα οποία εντάσσονται στο γενικότερο ορισμό του νευροψυχιατρικού ΣΕΛ⁴ και αφορούν στα ακόλουθα:

Από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

- Άσηπτη μηνιγγίτιδα
- Αγγειακή εγκεφαλική πάθηση
- Απομυελινωτικό σύνδρομο
- Κεφαλαλγία (περιλαμβάνει την ημικρανία και την καλοήγη ενδοκρανία υπέρταση)
- Κινητικές διαταραχές (χορεία)
- Μυελοπάθεια
- Επιληπτικές διαταραχές
- Οξεία συγγυτική κατάσταση
- Αγχώδης διαταραχή
- Γνωστική δυσλειτουργία
- Διαταραχή διάθεσης
- Ψύχωση

Από το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

- Οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια (σύνδρομο Guillain-Barré)
- Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Μονονευροπάθεια, μονή ή πολλαπλή

- Μυασθένεια *gravis*
- Νευροπάθεια κρανιακών νεύρων
- Πλεξοπάθεια
- Πολυνευροπάθεια

Η παρουσία του συνδρόμου Guillain-Barré ή της οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρεται πολύ σπάνια και χαρακτηρίζεται κατ' αρχήν από περιφερική παραισθησία με προοδευτική αδυναμία, κατάργηση των αντανακλαστικών και ελάχιστη αισθητική απώλεια. Σε βαριές περιπτώσεις περιορίζονται οι αναπνευστικές κινήσεις και επηρεάζονται οι αυτόνομες νευρικές λειτουργίες.

Το σύνδρομο Guillain-Barré, το οποίο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Landry το 1859 και από τους Guillain, Barré και Strohl το 1916, έχει θνησιμότητα 3-8%, ενώ αναφέρεται πλήρης αποκατάσταση στο 15% των ασθενών. Στο 2/3 των περιπτώσεων υπάρχει ιστορικό λοίμωξης με ιούς (κυρίως μυκόπλασμα, CMV, Epstein - Barr και *Campylobacter*)⁶.

Από το 1948 έχουν αναφερθεί περίπου 40 περιπτώσεις ασθενών με ΣΕΛ και φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια και η κλινική εικόνα μπορεί να είναι οξεία, προσομοιάζουσα με σύνδρομο Guillain-Barré ή χρόνια προσομοιάζουσα με χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια⁷.

Σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Τορόντο, στην οποία καταγράφονται οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις επί 647 ασθενών με ΣΕΛ, το σύνδρομο Guillain-Barré αναφέρεται σε ποσοστό < 1%¹.

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση τόσο του ΣΕΛ σε ορισμένες περιπτώσεις, όσο και του συνδρόμου Guillain-Barré αναφέρονται τρεις εναλλακτικές θεραπευτικές στρατηγικές, κάθε μια από τις οποίες έχει έναν ιδιαίτερο ρόλο, όταν οι προαναφερθείσες παθήσεις συνυπάρχουν. Οι θεραπευτικές αυτές στρατηγικές είναι τα κορτικοστεροειδή, η γ-σφαιρίνη και η πλασμαφαίρεση⁸.

Η χρησιμοποίηση πρεδνιζολόνης, είτε από του στόματος, είτε ενδοφλεβίως, δεν φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain-Barré⁹⁻¹¹. Ωστόσο, τα κορτικοστεροειδή έχουν σημαντική θέση στη θεραπεία του ΣΕΛ. Από βιβλιογραφικές αναφορές ΣΕΛ με Guillain-Barré, προκύπτει, ότι η νευροπάθεια ανταποκρίνεται στα στεροειδή σε ποσοστό περίπου 50%.

Η πλασμαφαίρεση, η οποία έχει χρησιμοποιη-

θεί σε περιπτώσεις ασθενών με ΣΕΛ και νεφρίτιδα ή βαριά νευρολογική σημειολογία αναφέρεται, εδώ και πολλά χρόνια, ότι αποτελεί θεραπεία εκλογής στο σύνδρομο Guillain-Barré σε 4 ερευνητικές μελέτες. Μία από αυτές, που πραγματοποιήθηκε στη Βρετανία, αναφέρει μικρή βελτίωση σε 14 ασθενείς που έκαναν πλασμαφαίρεση έναντι 15 ασθενών της ομάδας ελέγχου, 4 θανάτους στην ομάδα ελέγχου και 2 στους ασθενείς που έκαναν πλασμαφαίρεση¹². Η θνησιμότητα αυτή, που είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με πορίσματα άλλων ερευνών, αποδίδεται στη βαρύτητα της νόσου και στην εφαρμογή θεραπείας, 14 ημέρες περίπου μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Σε τρεις άλλες πολυκεντρικές έρευνες, που πραγματοποιήθηκαν στη Σουηδία, Γαλλία και Β. Αμερική, τα αποτελέσματα ήταν περισσότερο ενθαρρυντικά για τη θεραπευτική αντιμετώπιση συνδρόμου Guillain-Barré με πλασμαφαίρεση¹³⁻¹⁵. Από τις τρεις αυτές έρευνες η πλέον εκτεταμένη ως προς το δείγμα των ασθενών ήταν αυτή της Β. Αμερικής, όπου εφαρμόστηκε πλασμαφαίρεση επί 245 τυχαίως επιλεγμένων ασθενών με σύνδρομο Guillain-Barré¹⁴.

Η φτωχή πρόγνωση των ασθενών με σύνδρομο Guillain-Barré, στους οποίους έγινε πλασμαφαίρεση φαίνεται να εξαρτάται από τους εξής παράγοντες: 1) τη μέση τιμή εύρους δυναμικού στο ΗΜΓ όταν αυτή είναι ίση ή μικρότερη του 20% της φυσιολογικής, 2) τη μεγάλη ηλικία, 3) το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων σε λιγότερο από 7 ημέρες και 4) από την ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη¹⁶. Σε πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές προκύπτει, ότι η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται σήμερα για τη θεραπεία του συνδρόμου Guillain-Barré μόνη της ή σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης με ικανοποιητικά αποτελέσματα¹⁷⁻²⁰.

Η ενδοφλέβια χορήγηση της γ-σφαιρίνης (IVIg) σε δόσεις 400 mg/kg βάρους ημερησίως σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain-Barré, σύμφωνα με μελέτη της ομάδας Dutch παρουσιάζει εξίσου καλά και σε ορισμένες περιπτώσεις καλύτερα αποτελέσματα, σε σχέση με την πλασμαφαίρεση²¹. Ωστόσο, σε δύο άλλες μελέτες με δείγμα 7 και 15 ασθενών που έλαβαν γ-σφαιρίνη για τη θεραπεία του συνδρόμου επιδεινώθηκαν οι 5 και οι 7 εξ αυτών αντίστοιχα^{22,23}. Επομένως και ο ρόλος της γ-σφαιρίνης, όπως προκύπτει και από πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, είναι αμφιλεγόμενος^{24,25}.

Στον ΣΕΛ η γ-σφαιρίνη έχει χρησιμοποιηθεί

για τη θρομβοκυτταροπενία και την αιμολυτική ανααιμία, χωρίς όμως να υπάρχουν αναφορές για τη θεραπευτική της αξία σε ασθενείς στους οποίους συνυπάρχουν φλεγμονώδης νευροπάθεια και ΣΕΛ.

Στον ασθενή, που περιγράφουμε τέθηκε η διάγνωση Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου με βάση την παρουσία 6 εκ των αναθεωρημένων κριτηρίων της Αμερικάνικης Ρευματολογικής Εταιρείας, που αναλυτικά περιγράφονται στον πίνακα 4²⁶. Η θεραπευτική αντιμετώπιση έγινε σύμφωνα με τη βαρύτητα και την ενεργότητα της νόσου, όπως αυτή καθορίστηκε από την κλινική εικόνα, την νευρολογική σημειολογία και τον υψηλό τίτλο των ειδικών για τη νόσο αντισωμάτων (ANA, anti-DNA). Παρά τη βελτίωση των εργαστηριακών παραμέτρων, η παρουσία του συνδρόμου Guillain-Barré οδήγησε στη χορήγηση IVIg (γ-σφαιρίνης) για δέκα συνεχείς ημέρες. Τέλος, λόγω της εμμένουσας βαριάς νευρολογικής εικόνας, αποφασίστηκαν συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, προς τα τέλη των οποίων υπήρξε μικρή, αλλά σταδιακή βελτίωσή της κινητικότητας του ασθενή, κατ' αρχήν στα άνω και λιγότερο στα κάτω άκρα, ενώ βελτιώθηκε σημαντικά η αισθητικότητά τους.

Συμπερασματικά, στην παρούσα εργασία επισημαίνεται η δυσκολία αντιμετώπισης συνδρόμου Guillain-Barre σε ασθενείς με βαρύ ΣΕΛ και παρουσιάζεται η επιτυχημένη ανταπόκριση στη διαδοχική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, γ-σφαιρίνη και πλασμαφαίρεση. Πρέπει να επισημανθεί, ότι στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης του συγκεκριμένου προβλήματος με μία εκ των τριών μεθόδων, οι οποίες στην περίπτωσή μας εφαρμόστηκαν διαδοχικά με επιτυχία.

ABSTRACT

Efstathiou M, Settas L, Sfetsios T, Mavromatis J, Theodoridou A, Triantaphyllidou E, Giannoulis E. Treatment approach of Guillain-Barré syndrome in a patient with severe systemic lupus erythematosus. Hell Iatr. 2005, 71: 227-232.

The aim of this study was to present our treatment approach of Guillain-Barre syndrome in a patient with severe Systemic Lupus Erythematosus who had exacerbation of the disease three months ago. We describe a case of a young man, 19 years old who developed serositis, high fever, photosensitivity, malar rash, arthritis, weakness of muscle, and who had post history of seizures. The diagnosis

of Systemic Lupus Erythematosus was confirmed according to the clinical features, the hematologic and immunologic disorders (leucopenia, high title of ANA, positive anti-DNA and anti-Sm). The neurological examination and the electrophysiologic studies were suggestive of an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome). Initial therapy was oral prednisolone complemented by pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. Because of the failure of treatment we used a further management including intravenous gammaglobulin (IVIg) 400 mg/kg per day followed by twenty sessions of plasma exchange. During the next weeks the patient has revealed a consistent improvement of his neurological features. We conclude the difficulty to treat Guillain-Barre syndrome when it constitutes the rare manifestation of severe Systemic Lupus Erythematosus and we propose its successful management with corticosteroids, IVIg and plasma exchange in combination.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kovacs J, Urowitz MB, Gladman DD. Dilemmas in Neuropsychiatric Lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993, 19, 4: 795-814.
2. Bresnahan Barry. CNS Lupus. In: *Clin Rheum Dis* 1982, 8: 183-95.
3. ACR. Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definition for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 599-608.
4. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Costellino G, Hughes G. Systemic Lupus erythematosus. *Lancet* 2001, 357: 1027-32.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, 40: 1725.
6. Ropper AH. The Guillain-Barre Syndrome. Review Article. *N Engl J Med* 1992, 326, 7: 1130-6.
7. Robson MG, Walport MJ, Davies KA. Systemic Lupus Erythematosus and Acute Demyelinating Polyneuropathy. *Br J Rheum* 1994, 33: 1074-7.
8. Kuwabara S. Guillain Barre Syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs* 2004, 64, 6: 597-610.
9. Hughes RC, Newson-Davis JM, Perkin JD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978, 11: 750-3.
10. Hughes RAC. Systemic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. *J Anat* 2002, 200, (4): 331-9.
11. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double

- blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1993, 341: 586-9.
12. Greenwood KJ, Hughes RAC, Bowden AN, et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984, 11: 877-9.
 13. Osterman PO, Lunderno G, Pirskanen R, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculopathy. *Lancet* 1994, 11: 1296-8.
 14. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre Neurology 1985, 35: 1096-104.
 15. French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Efficacy of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987, 22: 753-61.
 16. McKnann GM, Griffin J, Cornblath DR, Mellits ED, Fisher RS, Quaskey SA. Plasmapheresis and Guillain-Barre syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988, 23, 4: 347-53.
 17. Bleck TP. Review: Plasma exchange or intravenous immunoglobulin reduces disability in the Guillain-Barre syndrome. *ACP J Club* 2004, 140, 3: 76.
 18. Winters JL, Pineda AA. New directions in plasma exchange. *Curr Opin Hematol* 2003, 10, (6): 424-8.
 19. Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001, 57, 5: 774-80.
 20. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre Syndrome. *Eur Neurol* 2001, 46, 2: 107-9.
 21. Dutch Guillain-Barre Study Group. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barre Syndrome. *N Engl J Med* 1992, 326: 1123-9.
 22. Castro LHM, Ropper AH. Human immune globulin infusion in Guillain-Barre Syndrome: Worsening during and after treatment. *Neurology* 1993, 43: 1034-6.
 23. Irani DN, Cornblath DR, Chaudhry V, Borel C, Hanley DF. Relapse in Guillain-Barre syndrome after treatment with human immune globulin. *Neurology* 1993, 43: 872-5.
 24. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular disease. *JAMA* 2004, 19: 291, 19: 2367-75.
 25. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré Syndrome. *Cochrane Database System Rev* 2004, 1: CD002063.
 26. Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (proposed 1982 revision). *Arth Rheum* 1982, 25 (Suppl), abstract I.

Αλληλογραφία:

Μ. Ευσταθίου
Αλ. Μιχαηλίδου 1
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Efstathiou
1, Al. Michaelidou Str.
546 40 Thessaloniki
Greece