

Από τη Σύνταξη

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Ο 18ος τόμος των Επιστημονικών Χρονικών ξεκινάει το 2013 με την ένταξη σε διεθνώς αναγνωρισμένες ακαδημαϊκές βάσεις δεδομένων. Έτσι, εκτός από την **EBSCO**, το περιοδικό μας εντάχθηκε στο **DOAJ** και το **Heal-Link**, προσδίδοντάς του ευρύτερη αναγνωσιμότητα και αναγνώριση.

Στο 1ο τεύχος του έτους περιλαμβάνονται καταρχήν έγκυρες κι ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις σχετικά με τον ρόλο του χαλκού στην διατροφή από τη Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και του ΤΕΙ Αθήνας, τα θεραπευτικά διλήμματα ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση από το Νευρολογικό Τμήμα του «Τζανείου» και, τέλος, τις θωρακικές κι ενδοκοιλιακές κακώσεις στα παιδιά από την Χειρουργική Κλινική του Σισμανόγλειου Νοσοκομείου Κομοτηνής.

Στα πρωτότυπα άρθρα περιλαμβάνονται η μελέτη του Διαβητολογικού Κέντρου του «Τζανείου», της Α' Παθολογικής Κλινικής και Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστημίου Αθηνών σχετικά με τη συσχέτιση του σπλαγχνικού λίπους με τα επίπεδα των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων σε άτομα με προδιαβήτη, η αναδρομική μελέτη του ρόλου της διαδερμικής χολοκυστοστομίας σε επιλεγμένους ασθενείς με οξεία λιθιασική χολοκυστίτιδα από την Α' Χειρουργική Κλινική και το Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας του «Τζανείου» καθώς και η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για την αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στην αντιμετώπιση της χρόνιας προστατίτιδας από την Ουρολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας.

Από τα ενδιαφέροντα περιστατικά ξεχωρίζουν η αναλυτική διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση και η επιτυχής αντιμετώπιση ασθενούς με οξεία μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα από την Α' Παθολογική Κλινική και η επιθηλιακή κύστη σπληνός με αυξημένα επίπεδα του αντιγόνου CA 19-9 στον ορό από την Β' Παθολογική Κλινική του «Τζανείου». Επίσης, αξιόλογη και σπάνια είναι και η αναφορά σε περιστατικό με σύνδρομο Bouveret από τη Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Κομοτηνής.

Τέλος, με ιδιαίτερη χαρά φιλοξενούμε το πρώτο μέρος των Κατευθυντηρίων Οδηγιών του 2012 σχετικά με την ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία, τις οποίες επιμελήθηκε άρτια και με σαφήνεια η Νευροχειρουργική Κλινική του «Τζανείου».

Σας ευχόμαστε καλό διάβασμα...

Δρ. Αθανάσιος Δ. Μαρίνης
Διευθυντής Σύνταξης

Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
 ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»
 Ζαννή & Αφεντούλη 1
 18536 – ΠΕΙΡΑΙΑΣ
 Τηλ. 210 4592 639 - 579

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Αθανάσιος Μαρίνης Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Φακιολάς	Διευθυντής Καρδιολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ο. Ζαρκωτού	Επιμελήτρια Βιοπαθολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Β. Μάμαλη	Επιμελήτρια Βιοπαθολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Γ. Αγιομαμίτης	Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ε. Χελιώτη	Επιμελήτρια Νεφρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Κ. Σταματίου	Επιμελητής Ουρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Κ. Τζιρογιάννης	Παθολόγος, Εξειδικευόμενος, Διαβητολογικό Ιατρείο, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. Μελιδώνης	Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Σ. Φούσας	Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Α. Πρεκατές	Διευθυντής Παθολογικού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Σ. Ρίζος	Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Α. Θέμελη - Διγαλάκη	Διευθύντρια Εργαστηριακού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Δ. Βώρος	Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
Δ. Αλεξόπουλος	Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
Γ. Μπαλτόπουλος	Καθηγητής Νοσηλευτικής ΜΕΘ, Πανεπιστήμιο Αθηνών
Κ. Φρατζίδης	Καθηγητής Χειρουργικής, Σικάγο, ΗΠΑ
Γ. Κωστοπαναγιώτου	Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Φ. Τρυποσιιάδης	Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Γ. Δημητριάδης	Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Β. Σμυρνιώτης	Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Σ. Νανάς	Καθηγητής ΜΕΘ ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»
Κ. Μαλαγάση	Αναπλ. Καθηγήτρια Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Α. Ψυρογιάννης	Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
Π. Χαλβατσιώτης	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Θ. Παπαβραμίδης	Λέκτορας Χειρουργικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης
Α. Στεφανίδης	Επιμελητής Καρδιολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας

ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ

Σ. Μαγιάτης	Χειρουργός, Διευθυντής ΕΣΥ
Σ. Αντωνόπουλος	Παθολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ
Θ. Γρίβας	Ορθοπαιδικός, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ
Π. Τσελιώτη	Επιμελήτρια Εντατικολόγος, ΜΕΘ, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ι. Μοσχούρης	Επιμελητής Επεμβατικός Ακτινολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ρ. Αβακιάν	Επιμελητής Ουρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Α. Φωτεινός	Επιμελητής Ακτινολόγος Αξονικού, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ν. Πατσουράκος	Επιμελητής Καρδιολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Κ. Μπλούχος	Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΝ Δράμας

Εκδόσεις: MEDICAL GRAPHICS – Αγγελική Αμφιλοχίου
 Διεύθυνση: Ζαννή 10-12, Πειραιάς 185 36, τηλ. 210 4510874, φαξ 210 4528025
 e-mail: hronos@otenet.gr website: www.medicalgraphics.gr

Τα δημοσιευμένα άρθρα στο περιοδικό δεν εκφράζουν αναγκαστικά θέσεις του περιοδικού αλλά των υπευθύνων συγγραφέων τους

Περιεχόμενα

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. **Νεότερα δεδομένα για το ρόλο του χαλκού στη διατροφή του ανθρώπου: μια τοξικολογική προσέγγιση** 7
 Ι. Δελημάρης¹, Ι. Ιακωβίδης².
¹ Εξωτερικός Μεταδιδασκατορικός Επιστημονικός Συνεργάτης, Μορφολογικός-Κλινικοεργαστηριακός Τομέας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ² Λέκτορας, Τμήμα Φυσικής Χημείας & Τεχνολογίας Υλικών, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας, Αιγάλεω
2. **Διλήμματα σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση** 13
 Δ. Ράλλης, Α. Ρουσσόπουλου, Α. Σκαφίδα, Σ. Καλαϊτζάκη, Σ. Κατσουλάκου
 Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»
3. **Κακώσεις θώρακος και κοιλίας στη παιδική ηλικία** 18
 Χ. Σίμογλου, Α. Σίμογλου, Δ. Μπαμπαλής, Δ. Γυμνόπουλος
 Χειρουργική Κλινική, Σισμανόγλειο Γ.Ν.Κομοτηνής

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. **Συσχέτιση του σπλαγχνικού λίπους με τα επίπεδα των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων σε άτομα με προδιαβήτη** 23
 Α. Αγγελίδη^{1,2}, Ι. Πρωτοψάλτης¹, Α. Δημητριάδου^{1,2}, Ι. Κορνέζος³, Α. Γκριτζάπης⁴, Θ. Σεργεντάνης⁵, Χ. Βέρρας^{1,2}, Γ. Κρανιδιώτης¹, Α. Μελιδώνης^{1,2}.
¹ Διαβητολογικό κέντρο, ² Α' Παθολογική Κλινική, ³ Ακτινολογικό Εργαστήριο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ⁴ Locus Medicus, Αθήνα, ⁵ Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα.
2. **Η διαδερμική χολοκυστοστομία στην αντιμετώπιση της οξείας λιθιασικής χολοκυστίτιδας** 29
 Ζ. Χ. Μαρκάκης¹, Ι. Μοσχούρης², Π. Γρίβας¹, Μ. Βούλτσος¹, Π. Δικαϊάκος¹, Α. Μαρίνης¹, Σ. Ρίζος¹
¹ Α' Χειρουργική κλινική, ² Ακτινολογικό τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»
3. **Η αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στην αντιμετώπιση της χρόνιας προστατίτιδας** 35
 Κ. Σταματίου¹, Δ. Καραγεωργόπουλος², Μ. Ολυμπίτης¹, Α. Μαρίνης³, Α. Λαμπρακόπουλος¹
¹ Ουρολογική Κλινική, ² Γ' Παθολογική Κλινική, ³ Α' Χειρουργική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

III. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

1. **Οξεία στεατοηπατίτις, επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορρύθμισης, ως πρώτη εκδήλωση Μη-Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος** 41
 Γ. Κρανιδιώτης, Α. Αγγελίδη, Ε. Σεβδαλής, Α. Τέλιος, Α. Γκουγκούτση, Α. Μελιδώνης
 Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»
2. **Αυξημένα επίπεδα καρκινικού αντιγόνου Ca 19-9 σχετιζόμενα με επιθηλιακή κύστη σπληνός** 46
 Ν. Ρούσσο¹, Κ. Σαράντος¹, Α. Σωτηρόπουλος¹, Σ. Κοντοστόλης², Θ. Βασιλακάκη³, Π. Μιστυλής¹, Σ. Αντωνόπουλος¹
¹ Β' Παθολογική Κλινική, ² Β' Χειρουργική Κλινική, ³ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»
3. **Σπάνιο περιστατικό χολοκυστοδωδεκαδακτυλικού συριγγίου με συνοδό απόφραξη της γαστροδωδεκαδακτυλικής εξόδου συνεπεία ευμεγέθους χολολίθου (σύνδρομο Bouveret)** 49
 Χ. Σίμογλου, Α. Σίμογλου, Δ. Γυμνόπουλος
 Χειρουργική Κλινική, Σισμανόγλειο Γ.Ν.Κομοτηνής

IV. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Κ. Τζιρογιάννης, Διαβητολογικό Ιατρείο, Τζάνειο ΓΝΠ

V. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία: Κατευθυντήριες οδηγίες 2012 – Μέρος Α: Επιδημιολογία, Κλινική εικόνα, Διάγνωση, Απεικόνιση, Πρόληψη επαναιμορραγίας 56
 Α. Πετσανάς, Γ. Φιορέτος, Χ. Αναγνωστόπουλος
 Νευροχειρουργικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

VI. ΣΥΝΕΔΡΙΑ

62

VII. Από την Ιστορία του Νοσοκομείου μας

Βασίλειος Κ. Κατράκης
 Σ. Μαγιάτης

65

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Τα *Επιστημονικά Χρονικά* δημοσιεύουν στην Ελληνική ή Αγγλική γλώσσα άρθρα των παρακάτω κατηγοριών:

- 1. Άρθρα Σύνταξης.** Σύντομα άρθρα, έκτασης 1000 λέξεων, μετά από πρόσκληση της Σύνταξης του περιοδικού, με στόχο το σχολιασμό ερευνητικών άρθρων που δημοσιεύονται στο αντίστοιχο τεύχος, από επιστήμονες που είναι αναγνωρισμένοι επί του συγκεκριμένου θέματος. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές των Άρθρων Σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δέκα.
- 2. Ανασκοπήσεις.** Ανασκοπήσεις με μέγιστο αριθμό τους 3 συγγραφείς κι έκτασης όχι μεγαλύτερη των 4000 λέξεων, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 80 παραπομπές.
- 3. Πρωτότυπες εργασίες.** Πρωτοδημοσιευόμενες κλινικές ή πειραματικές μελέτες, έκτασης 4000 λέξεων και με μέγιστο αριθμό τους 10 συγγραφείς, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 40 παραπομπές.
- 4. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Νέες ή πολύ σπάνιες περιπτώσεις νοσημάτων, σπάνιες εκδηλώσεις νοσημάτων, εφαρμογή νέων διαγνωστικών κριτηρίων ή νέων θεραπευτικών μεθόδων με ελεγμένο αποτέλεσμα, έκτασης 1500-2000 λέξεων, με μέγιστο αριθμό τους 8 συγγραφείς, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 15 παραπομπές.
- 5. Κατευθυντήριες οδηγίες.** Παρουσίαση πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί κι αφορούν κλινικά ενδιαφέροντα θέματα. Η έκταση του κειμένου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3000 λέξεις, με μέγιστο αριθμό τους 2 συγγραφείς, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 20 παραπομπές.
- 6. Βραχείες δημοσιεύσεις.** Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να ζητεί από τους συγγραφείς τον περιορισμό της έκτασης των υποβαλλόμενων εργασιών και να τις δημοσιεύει υπό μορφή βραχείων δημοσιεύσεων, όταν δεν δικαιολογείται η εκτεταμένη δημοσίευσή τους. Έκταση κειμένου έως 2000 λέξεις, ενώ οι παραπομπές να μην υπερβαίνουν τις 15 παραπομπές.
- 7. Κλινικά προβλήματα (Quiz).** Ενθαρρύνεται η παρουσίαση, υπό μορφή κλινικού προβλήματος, ενδιαφερόντων και σπάνιων κλινικά περιστατικών, που έχουν ιδιαίτερο διαφοροδιαγνωστικό ενδιαφέρον ή αφορούν σε κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα με εκπαιδευτικό χαρακτήρα. Η έκταση του κειμένου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 800 λέξεις και η βιβλιογραφία τις 5 παραπομπές.
- 8. Στρογγυλά τραπέζια.** Αφορά στη δημοσίευση άρθρων για ένα συγκεκριμένο θέμα κι αφορά ένα ολόκληρο τεύχος. Γίνεται μετά από πρόσκληση και με το συντονισμό της Συντακτικής επιτροπής τουλάχιστον 6 μήνες πριν την αναμενόμενη δημοσίευση.
- 9. Γράμματα προς τη Σύνταξη.** Αφορούν πρόδρομα αποτελέσματα ερευνητικών εργασιών, παρατηρήσεις ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων, κρίσεις για το Περιοδικό κ.λπ. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις και μπορούν να συνοδεύονται από 5 το πολύ βιβλιογραφικές παραπομπές. Εφόσον αφορούν σε κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, η Σύνταξη φροντίζει να δημοσιεύεται παράλληλα και η απάντηση των συγγραφέων τους.
- 10. Βραχείες βιβλιογραφικές ενημερώσεις.** Γίνονται δεκτές σύντομες αναφορές των 350 περίπου λέξεων σε 4-6 ενδιαφέροντα άρθρα που δημοσιεύονται στα πλέον έγκριτα διεθνή περιοδικά κι αφορούν σε ενδιαφέροντα κλινικά θέματα.

Ό,τι δημοσιεύεται στα *Επιστημονικά Χρονικά* δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς γραπτή άδεια του Διευθυντή Σύνταξης.

Υποβολή Εργασιών

Κατά την παραλαβή τους, οι υποβαλλόμενες εργασίες χαρακτηρίζονται με αριθμό που κοινοποιείται στους συγγραφείς και ο οποίος πρέπει να χρησιμοποιείται στο εξής σε κάθε επικοινωνία με το Περιοδικό.

Κάθε υποβαλλόμενη εργασία συνοδεύεται από το ειδικό **συνοδευτικό έντυπο** (που υποβάλλεται ηλεκτρονικά από τον ιστότοπο του περιοδικού στο www.tzaneio.gr/epistomonika.xronika.htm), προκειμένου να τεθεί υπό αξιολόγηση για δημοσίευση.

Μετά την αποδοχή για δημοσίευση τα πνευματικά δικαιώματα της εργασίας μεταφέρονται στο περιοδικό.

Ηλεκτρονική Υποβολή Εργασιών

Για διευκόλυνση της διαδικασίας κρίσεως συνιστάται η ηλεκτρονική υποβολή των εργασιών. Οι εργασίες υποβάλλονται με e-mail στη παρακάτω διεύθυνση:

epistimonika.xronika@tzaneio.gr.

Το κείμενο και οι πίνακες της εργασίας θα πρέπει να στέλνονται υπό μορφή *.doc (MS office for Windows).

Οδηγίες Σύνταξης

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να δακτυλογραφούνται στη δημοτική με μονοτονικό σύστημα, με γραμματοσειρά Arial, μονό διάστιχο και κανονικά περιθώρια, ακολουθώντας την παρακάτω δομή:

- 1. Σελίδα τίτλου.** Περιλαμβάνει: α. Τον τίτλο του άρθρου, που πρέπει να μην είναι μεγαλύτερος από 15 λέξεις. Δεν επιτρέπονται συντμήσεις λέξεων ή φράσεων στον τίτλο. Αντίθετα, επιτρέπεται η χρήση διεθνώς παραδεκτών

συμβολισμών, β. Τα ονόματα, η ιδιότητα και οι ακαδημαϊκοί τίτλοι των συγγραφέων (αρχικό μικρού ονόματος και επώνυμο), γ. Το όνομα του τμήματος ή του εργαστηρίου, από το οποίο προέρχεται η εργασία, δ. Την διεύθυνση, το τηλέφωνο και η διεύθυνση e-mail του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το Περιοδικό συγγραφέα και ε. Τον τίτλο, τους συγγραφείς και το κέντρο προέλευσης στα Αγγλικά.

2. **Περίληψη.** Οι ανασκοπήσεις και οι πρωτότυπες εργασίες, συνοδεύονται από ελληνική και αγγλική περίληψη έκτασης 250-400 λέξεων. Οι βραχείες δημοσιεύσεις και τα ενδιαφέροντα περιστατικά συνοδεύονται από περίληψη 200 λέξεων. Ειδικότερα, οι περιλήψεις των πρωτότυπων εργασιών χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, καθεμιά από τις οποίες φέρει κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: ΣΚΟΠΟΣ, ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ, ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Συντμήσεις λέξεων ή φράσεων επιτρέπονται, αρκεί να αναφέρονται, σε παρένθεση, δίπλα στην πρώτη εμφάνιση των αντίστοιχων λέξεων ή φράσεων στην περίληψη. Επίσης, μετά την περίληψη πρέπει να συμπεριλαμβάνονται 2-5 λέξεις ευρετηρίου από το Index medicus & το Mesh.
3. **Κυρίως κείμενο.** Οι πρωτότυπες εργασίες διακρίνονται στα εξής υποκεφάλαια: (α) Εισαγωγή, (β) Υλικό και μέθοδος, (γ) Αποτελέσματα και (δ) Συζήτηση. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις χωρίζονται στα τμήματα: (α) Εισαγωγή, (β) Περιγραφή περιπτώσεων και (γ) Σχόλιο. Οι βραχείες δημοσιεύσεις χωρίζονται στα τμήματα: (α) Εισαγωγή, (β) Υλικό και μέθοδος και (γ) Αποτελέσματα και συζήτηση. Συντμήσεις λέξεων ή φράσεων επιτρέπονται, αρκεί να αναφέρονται, σε παρένθεση, δίπλα στην πρώτη εμφάνιση των αντίστοιχων λέξεων ή φράσεων στο κείμενο. Η επεξήγηση αυτή των συντμήσεων στο κείμενο είναι υποχρεωτική, ακόμη και όταν η ίδια επεξήγηση έχει γίνει στην περίληψη.
4. **Ευχαριστίες.** Απευθύνονται μόνο προς άτομα με ουσιαστική συμβολή στην πραγματοποίηση της έρευνας ή στη συγγραφή του άρθρου.
5. **Βιβλιογραφικές παραπομπές.** Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό κατά τη σειρά εμφάνισής τους και τοποθετούνται μέσα σε αγκύλες. Με την ίδια σειρά και τον ίδιο αριθμό αναφέρονται και στο βιβλιογραφικό κατάλογο, ο οποίος περιέχει όλες τις παραπομπές του κειμένου. Σε περίπτωση αναφοράς ονομάτων συγγραφέων στο κείμενο, αναγράφεται μόνο το επώνυμό τους. Αν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι των έξι, αναγράφονται οι 3 πρώτοι ακολουθούμενοι από τη συντομογραφία "et al", όταν πρόκειται για ξένους και από τη συντομογραφία "και συν", όταν είναι Έλληνες.
 - Παραπομπές που αφορούν σε **περιοδικά** αναγράφονται με την εξής σειρά: Τα επώνυμα με το αρχικό γράμμα του ονόματος (χωρίς τελείες μεταξύ τους) των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, η επίσημη (Index Medicus) συντομογραφία του ονόματος του περιοδικού (χωρίς τελείες), το έτος έκδοσης, ο αριθμός τόμου (δεν αναγράφεται ο αριθμός τεύχους, αλλά μόνο ο αριθμός συμπληρώματος –supplement– αν πρόκειται για τέτοιο), η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, όπως στο ακόλουθο παράδειγμα:
De Keulenaer BL, Regli A, Dabrowski W, *et al.* Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement? A multicenter observational trial. *Intensive Care Med.* 2011;37:1620-1627.
 - Όταν πρόκειται για **βιβλίο**, αναφέρονται το όνομα του συγγραφέα και ο τίτλος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδότης, ο τόπος έκδοσης, το έτος έκδοσης και οι σελίδες της αναφοράς, όπως στο παράδειγμα:
Nunn JF. *Applied physiology.* 2nd ed. McGraw Hill, New York, 1977:50–65.
 - Αν πρόκειται για **κεφάλαιο βιβλίου**, αναφέρεται επιπροσθέτως, μετά τα ονόματα του επιμελητή ή των επιμελητών σύνταξης (editors), και ο τίτλος του βιβλίου.
Π.χ., Massy SG, Klein KL. Effects of bile duct ligation on renal function. In: Epstein M (ed) *The kidney in liver disease.* Elsevier, New York, 1978:58–82.
6. **Εικόνες.** Όλες οι φωτογραφίες, τα διαγράμματα, τα σχήματα κ.λπ. επισυνάπτονται ως ξεχωριστά αρχεία, αναφέρονται στα σημεία του κειμένου όπου αντιστοιχούν και αριθμούνται με συνεχόμενους αραβικούς αριθμούς. Αποστέλλονται ηλεκτρονικά υπό μορφή JPEG ή TIFF ή όταν υποβάλλονται ταχυδρομικά στο πίσω μέρος κάθε πρωτότυπης εικόνας αναγράφεται, σε αυτοκόλλητο, το όνομα του πρώτου συγγραφέα του άρθρου και ο αριθμός του και σημειώνεται το άνω μέρος της εικόνας με βέλος. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν λεζάντες που να περιέχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Οι λεζάντες των εικόνων γράφονται όλες μαζί σε ξεχωριστή σελίδα στο τέλος του υποβαλλόμενου κειμένου. Όταν πρόκειται για φωτογραφίες ασθενών, πρέπει να είναι τέτοιες, που να μην είναι δυνατή η αναγνώρισή τους. Στην αντίθετη περίπτωση, επιβάλλεται να συναποστέλλεται έγγραφη έγκριση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας.
7. **Πίνακες.** Ο αριθμός των πινάκων πρέπει να περιορίζεται στους απολύτως απαραίτητους. Τα αποτελέσματα της εργασίας που περιέχονται σε πίνακες δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται στο κεφάλαιο των Αποτελεσμάτων ούτε να δίνονται σε εικόνες και το αντίθετο. Όλοι οι πίνακες αναφέρονται στα σημεία του κειμένου όπου αντιστοιχούν και αριθμούνται με συνεχόμενους αραβικούς αριθμούς. Οι πίνακες δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα και σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας, μετά τις βιβλιογραφικές παραπομπές. Η έκταση κάθε πίνακα δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία σελίδα. Όλοι οι πίνακες πρέπει να έχουν λεζάντες, οι οποίες γράφονται στο άνω μέρος της αντίστοιχης σελίδας. Χρησιμοποιούνται κάθετες γραμμές για το διαχωρισμό των στηλών, ενώ η χρήση των οριζόντιων γραμμών περιορίζεται στις απολύτως απαραίτητες. Κάθε στήλη φέρει σύντομη επεξηγηματική επικεφαλίδα. Η χρήση συντετμημένων λέξεων πρέπει να αποφεύγεται και οι τυχόν επεξηγήσεις να αναφέρονται με παραπομπές στο τέλος του πίνακα.

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

New Aspects on the Role of Copper in Human Nutrition: a Toxicological Approach

I. Delimaris¹, I. Iakovidis²

¹ External Postdoctoral Scientific Coordinator, Section of Morphological and Clinical-Laboratory Sciences, Medical School of Ioannina, Greece, ² Lecturer, Department of Physics Chemistry & Materials Technology, Technological Educational Institute of Athens, Greece.

(Scientific Chronicles 2013;18(1):7-12)

ABSTRACT

Although it is widely accepted that copper plays a key role in human nutrition the clinical picture of its deficiency is not always so straightforward. Moreover, serious concerns about the overuse of copper dietary supplements arise when investigations revealed that copper toxicity in humans has probably been underestimated. This paper reviews the present knowledge on the deficiency and toxicity of dietary copper in humans.

Keywords: Copper deficiency, copper toxicity, chalcosis, nutritional supplements.

INTRODUCTION

Copper (Cu) is a key element in cellular biochemistry, and its involvement in critical enzyme systems within the human organism is wide. It is a transition metal with three oxidation states: Cu⁰, Cu¹⁺ (cuprous), and Cu²⁺ (cupric). In biological systems, including water, copper tends to be in the cupric state, although it is also found as Cu (I). Easy release and absorption of one electron is part of the basic chemistry of copper. At physiologic pH, there is little or no free copper in solution, especially if chelating agents are available. Most copper in foods is bound to specific proteins [1]. Natural copper intake in Europe is about 1-2 mg Cu/person/day [2]. In the United States, the median intake of copper from food is 0.93–1.3 mg/day for adults (0.013–0.019 mg Cu/kg body weight/day using a 70-kg reference body weight). A recommended dietary allowance (RDA) of 0.9 mg/day (0.013 mg/kg/day) has recently been established [3]. The tolerable upper levels (UL) of intake from food, water, and supplements for trace elements and metals according to the World Health Organization (WHO), the Food and Agriculture Organization (FAO), the International Atomic Energy Agency and the National Academy of Science and the Food and Nutrition Board Dietary Reference Intakes (DRIs) are 9 and 10 mg copper/d respectively (Table 1).

Based on the values established by the WHO for copper intake (1996) the meeting set an upper limit for copper intake of 0.15 mg Cu/kg bw/day [2].

The only way copper normally enters human body is through the alimentary tract. In general enteral absorption may occur throughout the whole length of the gastrointestinal tract but three areas are of special importance, depending on the formation constants of the particular Cu-ligand complexes [4, 5]. These are the mouth (pH - 7.4) the stomach (pH - 1.6) and the small intestine (pH - 6-6.5 in the duodenum and - 6.5-7 in the jejunum) [5]. Generally, copper does not enter human body through the skin, unless, for example, it is applied in high concentrations in the form of specific ointments or if copper bracelets are worn [1]. According to its content in copper food can be classified as rich (more than 5 mg/Kg), adequate (0.1 to 4 mg/Kg) and poor (less than 0.1 mg/Kg). Most of the foods are of adequate content. Organ meats and shellfish are the richest food sources of copper. The more abundant plant sources include nuts, seeds, legumes, whole grains, some fruits, potatoes, and chocolate [6]. Drinking water is the primary source of excess copper. Copper concentrations in drinking water vary widely as a result of variations in pH and hardness of the water supply; the levels range from a few ppbs to 10 ppm.

Table 1: Recommended copper intake in diet and drinking water as considered by international advisory bodies		
Advisory Board	Reference Value	Copper
Dietary copper requirements		
<i>WHO International Programme on Chemical Safety, 1998</i>	Acceptable Range of Oral Intake (AROI)	1.2 to 2 or 3 mg/d
<i>Department of Health, UK, 1991</i>	Reference Nutrient Intake (RNI)	1.2 mg/d
<i>Food and Nutrition Board, US, 2001</i>	Recommended Daily Allowance (RDA)	0.9 mg/d
<i>Food and Nutrition Board, US, 2001</i>	Estimated Average Requirements (EAR)	0.7 mg/d
Recommended limits of copper intake in drinking water		
<i>WHO Guidelines for Drinking Water Quality, 1993</i>	WHO standard	2.0 mg/L
<i>EU Directive 98/83 L330</i>	EU standard	2.0 mg/L
<i>Water Quality Regulations, 1989</i>	UK standard	3.0 mg/L
<i>EPA Drinking Water Regulations, 1988</i>	US maximum contaminant level	1.3 mg/L
Upper limit (UL) for total copper intake		
<i>European Food Safety Authority, EU, 2008 [2]</i>	UL	0.15 mg Cu/kg bw/d

Many of the well established biological functions of copper in the body arise directly from its role in a number of copper-containing metalloenzymes (e.g. cytochrome oxidase, lysyl oxidase, caeruloplasmin, superoxide dismutase, monophenol mono-oxygenase (tyrosinase), dopamine B-mono-oxygenase) [7], and possibly also indirectly from the effect that a change in copper status may have on other enzyme systems which do not contain copper [7]. This wide ranging involvement of copper in various enzyme systems is used as an argument by some individuals to justify their belief that copper supplementation in healthy people could be beneficial as it might prevent various diseases [4]. On the other hand, several scientists claim that the overuse of copper supplements could cause damage to human health [4]. The aim of this review study is to unravel the role of copper in human nutrition with emphasis in Cu deficiency and toxicity. Original articles were searched via Google Scholar and PubMed published between 1960 and 2012. Search terms were "copper", "copper and nutrition", "copper and diet", "copper deficiency", and "copper toxicity". All papers identified were English language full text papers. Studies that did not involve human subjects in vivo were excluded. The reference lists of identified articles for other relevant papers or textbooks were

also searched.

Cu compounds in the human body

Copper enters the human body mainly through the alimentary track. After digestion of food an amount up to 75% of the copper contained is absorbed in the small intestine and is subsequently transferred to the interstitial fluid and blood plasma where it binds to albumin, mainly in the form of Cu(II) [8]. The main features of copper chemistry of significant biological interest include: (a) the soft Lewis acid character of the Cu(I) state which prefers to coordinate to S sites of biomolecules, while the hard Lewis acid Cu(II) coordinates to O and N binding sites and (b) the low reduction potential of the Cu(II)/Cu(I) $E^0 = 0.153$ V which facilitates the interconversion between the two states [9]. It has been estimated that the adult human body contains 80 mg of copper, with a range of 50-120 mg. Tissue copper levels range from < 1 pg/g (dry weight) in many organs to > 10 pg/g (dry weight) in the liver and brain [10]. Copper in human blood is principally distributed between the erythrocytes and the plasma. In erythrocytes, most copper (60%) occurs as the copper-zinc metalloenzyme superoxide dismutase, the remaining 40% being loosely bound to other proteins and amino acids. Total erythrocyte copper in normal humans is around 0.9-1.0 pg/ml of

packed red cells [10]. In plasma, about 93% of copper is firmly bound to the enzyme caeruloplasmin, while the remaining plasma copper (7%) is bound less firmly to albumin and amino acids, and constitutes transport copper capable of reacting with receptor proteins. Plasma or serum copper in normal humans is in the range 0.8-1.2 pg/ml [11].

Cu deficiency in humans with emphasis on dietary aetiology

There is no single specific index of copper deficiency. Biomarkers which, despite major limitations, are currently considered to be of value in establishing a range for normal copper status include serum copper (normal range 0.64-1.56 pg/ml), caeruloplasmin (0.18-0.40 mg/ml), urinary copper (32-64 pg/24 h) and hair copper (10-20 pg/g), all of which are lower in frankly copper-deficient subjects but are less sensitive to a marginal copper status [12]. Hypocupraemia is defined as a serum copper level of 0.8 pg/ml or less, and since about 93% of serum copper is normally bound to caeruloplasmin, is usually accompanied by hypo-caeruloplasminaemia [4]. At the clinical level copper deficiency has been recognized infrequently. Symptoms associated with copper deficiency in humans include normocytic, hypochromic anemia, leukopenia, and osteoporosis [8]. Well-documented reports are generally limited to : a) infants with Menkes' disease (an X-linked recessive disorder caused by defects in a gene that encodes a copper-transporting ATPase) [8], b) patients given inadequate copper in parenteral alimentation fluids [13], c) an insufficient copper supply during the nutritional recovery of malnourished children or preterm infants. Several factors are frequently associated with copper deficiency in these cases: low birth weight, short duration of breast-feeding or cow's milk consumption (due to the lower copper content of cow's milk), increased losses of nutrients as a result of diarrheal disease, and frequent infections d) in subjects with malabsorption syndromes—such as celiac disease, sprue, cystic fibrosis, and short-bowel syndrome—resulting from intestinal resection [14]. However, despite the significant progress in nutritional research the evidence-based knowledge of factors affecting the bioavailability of dietary copper is limited. Intestinal absorption of copper appears to be facilitated by L-amino acids. Persons who consume diets high in zinc and low in protein are at risk of copper deficiency. High intakes of sources of dietary fiber apparently increase the dietary

requirements for copper [13].

Cu toxicity in humans with emphasis on dietary aetiology

Hypercupraemia occurs naturally during pregnancy and is associated with the so-called "acute phase" reactions of a number of diseased states. It is almost always accompanied by hypercaeruloplasminaemia [4,15]. Regardless of this, exposure to excessive levels of copper can result in a number of adverse health effects including liver and kidney damage, anemia, immunotoxicity, and developmental toxicity [8]. Copper "supplements" taken in a dose of 30-60 mg/day during 3 years caused severe liver cirrhosis necessitating liver transplantation [16]. Moreover, fatalities from acute copper sulphate poisoning have been reported. An 11 year old female died within hours of accidentally ingesting a solution of copper sulphate [17]. In India, copper sulphate poisoning has been used as a method of suicide. Of 48 cases of copper poisoning examined, 12 were fatal and ingested doses ranged from 1 g to 100 g copper dissolved in water [18]. WHO have concluded that the fatal oral dose of copper salts is about 200 mg/kg body weight [19].

A particularly interesting clinical case refers to Indian childhood cirrhosis (ICC). ICC is a fatal disease of infants in India associated with massive levels of copper accumulation in the liver [20]. Occurrence of ICC has been attributed to the practice of boiling and storing milk in copper and brass vessels [21]. Idiopathic copper toxicosis has been attributed to high levels of copper (up to 6.8 mg/L) in drinking water [22]. Another 138 cases termed Tyrollean infantile cirrhosis (TIC) have been identified in the Tyrol (western Austria) and have been associated with high dietary copper concentrations [22]. There exists a spectrum of pathomorphological alterations in exogenic infantile copper disease correlating with the clinical outcome and it has been proposed that copper intoxication of the liver should be of diagnostic concern in any unclear case of micronodular cirrhosis in early infancy [23]. Furthermore, it has been reported an unusual case of acute copper intoxication in a patient who died after swallowing more than 700 coins. At autopsy the liver showed fibrosis. The histological analysis demonstrated the presence of copper in the hepatic tissue as well as extensive copper deposition in the histological sections [24]. In a similar case two hundred seventy-five United States coins were discovered in the stomach of a mentally disturbed individual at autopsy. Many coins containing copper were

corroded by prolonged contact with gastric juice, with subsequent absorption and deposition of copper in the liver and kidneys. The patient died from complications related to the acute toxic phase of chronic copper poisoning. [25].

Acute copper toxicity is infrequent in humans and is usually a consequence of contamination of food stuffs or beverages from copper containing vessels or dispensers [26]. In cases of suspected copper poisoning, the chelating agent penicillamine [(2S)-2-amino-3-methyl-3-sulfanyl-butanoic acid] is the drug of choice. Regarding the pathophysiological mechanisms explaining the damage to various organs due to copper excess it has been suggested that Cu facilitates oxidative tissue injury through a free-radical-mediated pathway analogous to the Fenton reaction [8]. It could generate reactive oxygen species which damage proteins, lipids and DNA [27]. Persons at special risk include those with impaired pulmonary function, especially those with obstructive airway diseases, since the breathing of copper fume might cause exacerbation of symptoms due to its irritant properties [28]. Relatively rare conditions of excessive copper exposure in apparently healthy human populations could include the following [29]: a) populations exposed to high copper intake, ie, subjects that consume water containing 5 mg Cu/L or those in the general population with high intakes of copper from food or nutritional supplements rich in copper, b) formula-fed infants consuming powdered formulas containing copper, and c) individuals that may have greater susceptibility to copper overload as a result of genetic conditions or gene-nutrient interactions, for example, persons heterozygous for the Wilson's disease (an autosomal recessive disease of copper metabolism) gene.

Copper is not classifiable as to human carcinogenicity. There are no human data, inadequate animal data from assays of copper compounds, and equivocal mutagenicity data [30]. It is generally agreed that copper itself is less toxic than its salts [31]. It has been shown that administration of high doses of copper to monkeys induces transcriptional activation of hepatic proliferative responses [32]. Regarding the pathology of the liver in copper overload it is considered that copper accumulation in the liver is associated with cellular and apoptotic injury [33]. Copper and copper-associated protein accumulation may also be seen in chronic biliary obstructive processes [33]. Moreover, in a large community study, high copper intake was associated with a significantly faster rate of

cognitive decline among persons who also consumed a diet rich in saturated and trans fats [6]. Currently, the role of dietary copper in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's and prion diseases) is under evaluation [34, 35]. Several reports of acute hemolytic anemia in patients undergoing hemodialysis have been attributed to excess copper in the dialysis fluid [36]. Copper allergies have been reported, either related to skin contact with copper salts or to copper containing intrauterine devices [37, 38]. Also, copper itself has been known to cause keratinization of the palms of hands and soles of feet [31].

Industrial Cu exposures as metal fume could lead to atrophic changes in the nasal mucous membranes [37]. The acute inhalation of copper fume during refining or welding processes may cause typical metal fume fever with upper respiratory irritation, chills, and aching muscles [39]. Other signs and symptoms of metal fume fever include nausea, fever, dry throat cough, weakness, and lassitude. There is usually leucocytosis, which may amount to 12,000 to 16,000/ml, and in some instances discoloration of the skin and hair [28]. In an interesting case-report it was shown that two children developed green hair with copper absorbed from swimming pools to be considered as responsible (the source being either copper piping or a copper-containing algicide) [40]. In rare instances open angle glaucoma has developed in eyes with disseminated chalcosis from copper foreign bodies, but not in endogenous chalcosis of Wilson's disease [41]. Verdigris, formed by atmospheric corrosion of the surface of metallic copper presumably composed of copper carbonates and oxides, causes immediate irritation and inflammation when accidentally dropped on the eyes of patients [41]. It has to be mentioned that in an extensive investigation of 1,910 workers exposed to the dust of metallic copper and its oxides the clinical symptoms were acute gastrointestinal disturbance, pain in chest, metallic taste in mouth, nausea, vomiting, as well as some respiratory irritation, and dyspnea. The digestive disturbance was attributed to the conversion of the swallowed metallic copper to its irritating salts [31]. Moreover, copper fume is considered to be associated with increased risk of pancreatic cancer [42], while incubation of human spermatozoa with metallic copper is found to bring about a significant fall in the percentage of motile sperm [43].

CONCLUSIONS

Copper present health beneficial effects at physiological doses versus potential deleterious effects at high doses in humans. It is both essential and toxic, depending on the dose ingested. Acute toxicity is not usual and is often an after-effect of contamination of food stuffs or beverages from copper containing vessels or dispensers [26]. However, long term use of copper supplements has been implicated in liver cirrhosis [15,16,29]. Copper supplements (multivitamin or mineral products) are most likely to cause side effects or even harm : a) a child b) when people take them instead of prescribed medicines c) when people take many supplements in combination d) due to interaction with certain prescription drugs e) when women take them in pregnancy or nursing f) when copper is added to foods. It is evident that there were always good ideas in nutritional research (sometimes based on reasonable biochemical mechanisms), which, however, were not

accompanied by corresponding good results in the “arena” of randomized clinical trials [44]. Guidelines for diet should adhere closely to what has been clinically proved [45], and by this standard there is currently no basis to recommend copper supplements for disease prevention to healthy people. We must realize that their use is not an alternative to regular consumption of food sources rich in copper (as organ meats, shellfish, nuts, seeds, legumes, whole grains, potatoes, and chocolate). In future studies closer attention should be given initially to the definition and later to the monitoring of the many biological processes that are directly or indirectly responsive to alterations in copper homeostasis [8]. Studies could include the monitoring of copper-responsive biochemical changes that may suggest appropriate indices for the early detection of pathologically relevant changes in subsequent studies with human subjects.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr.* 1996 ; 63(5):797S-811S
- EFSA Scientific Report, Conclusion on the peer review of copper compounds, Copper (I), copper (II) variants namely copper hydroxide, copper, oxychloride, tribasic copper sulfate, copper (I) oxide, Bordeaux mixture. 2008; 187: 1-101
- Toxicological Profile of Cooper. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, September, 2004.
- Araya M, Olivares M, Pizarro F, Méndez MA, González M, Uauy R. Supplementing copper at the upper level of the adult dietary recommended intake induces detectable but transient changes in healthy adults. *J Nutr.* 2005 ;135 (10): 2367-71
- Taylor DDM, Williams DDR, Trace Element Medicine and Chelation Therapy, Delivery of Trace Elements to Humans, 1995: 51-52, RCS Publishing
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, Scherr PA. Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. *Arch Neurol.* 2006;63(8):1085-8.
- Prohaska JR. Biochemical functions of copper in animals. In: Prasad AS ed. Essential and toxic trace elements in human health and disease. New York, Alan R. Liss, 1988: 105-124
- Iakovidis I, Delimaris I, Piperakis SM. Copper and its complexes in medicine : a biochemical approach. *Molecular Biology International*, vol. 2011, Article ID 594529, 13 pages, 2011. doi:10.4061/2011/594529
- Connelly NG, Geiger WE. Chemical Redox Agents for Organometallic Chemistry. *Chem Rev.* 1996 ;96(2):877-910
- Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition, 4th ed. New York, Academic Press, 1977
- Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *Journal of Nutrition*, 1979, 109: 1979-2006
- Turnlund JR. Copper nutriture, bioavailability and the influence of dietary factors. *Journal of the American Dietetic Association*, 1988; 88: 303-308
- Sandstead HH. Copper bioavailability and requirements. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35 (4):809-14
- Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):952S-959S.
- O'Donohue J. W., Reid M. A., Varghese A., Portmann B., Williams R. Micronodular cirrhosis and acute liver failure due to chronic copper self-intoxication. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1993;5:561-562.
- O'Donohue J, Reid M, Varghese A, Portmann B, Williams R. A case of adult chronic copper self-intoxication resulting in cirrhosis. *Eur J Med Res.* 1999;4(6):252
- Gulliver JM. A fatal copper sulfate poisoning. *J Anal Toxicol.* 1991;15 (6):341-2.
- Chuttani HK, Gupta PS, Gulati S, Gupta DN. Acute copper sulfate poisoning. *Am J Med.* 1965;39(5):849-54
- WHO (World Health Organisation) (1993). Guidelines for drinking water quality. Second Edition. Geneva. World Health Organisation
- Tanner MS. Role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):1074S-1081S.
- Bhave SA, Pandit AN, Tanner MS. Comparison of feeding history of children with Indian childhood cirrhosis and paired controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987;6(4):562-7
- Müller T, Feichtinger H, Berger H, Muller W (1996). Endemic Tyrollean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. *Lancet* 347: 877-880
- Müller-Höcker J. Pathomorphology of the liver in

- exogenic infantile copper intoxication in Germany. *Eur J Med Res.* 1999 ; 4(6):229-32
24. Hasan N, Emery D, Baithun SI, Dodd S. Chronic copper intoxication due to ingestion of coins: a report of an unusual case. *Hum Exp Toxicol.* 1995;14(6):500-2
 25. Yelin G, Taff ML, Sadowski GE. Copper toxicity following massive ingestion of coins. *Am J Forensic Med Pathol.* 1987; 8(1):78-85
 26. Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, and Uauy R, Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure, *Am J Clin Nutr* 2003;77:646–50
 27. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology.* 2003 15;189 (1-2):147-63.
 28. Mackison FW, Stricoff RS, and Partridge LJ, Jr. (eds.). NIOSH/OSHA - Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards. DHHS(NIOSH) Publication No. 81-123 (3 Vols). Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Jan. 1981., p. 1
 29. Uauy R, Maass A, and Araya M, Estimating risk from copper excess in human populations, *Am J Clin Nutr* 2008;88 (suppl):867S–71S.
 30. U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS). Summary on Copper (7440-50-8). Available from, as of March 15, 2000: <http://www.epa.gov/iris/>
 31. Browning E, Toxicity of Industrial Metals. 2nd ed. New York: Appleton-Century-Crofts, 1969.
 32. Araya M, Núñez H, Pavez L, Arredondo M, Méndez M, Cisternas F, Pizarro F, Sierralta W, Uauy R, González M. Administration of high doses of copper to capuchin monkeys does not cause liver damage but induces transcriptional activation of hepatic proliferative responses. *J Nutr.* 2012;142 (2) : 233-7
 33. Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the liver in copper overload. *Semin Liver Dis.* 2011;31(3):239-44
 34. Squitti R, Copper dysfunction in Alzheimer's disease: From meta-analysis of biochemical studies to new insight into genetics, *J. Trace Elements in Med. Biol.* 2012;26: 93– 96.
 35. Kozłowski H, Luczkowski M, Remelli M, Valensi D, Copper, zinc and iron in neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's and prion diseases), *Coord. Chem. Rev.*, 2012; 256:2129–2141.
 36. U.S. Environmental Protection Agency ; Drinking Water Criteria Document for Copper (Final Draft) p.VI-14 (1985) EPA-600/X-84-190-1
 37. Clayton GD, and Clayton FE (eds.). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley Sons, 1982 :1628
 38. Friberg L, Nordberg GF, Kessler E, and Vouk VB (eds). Handbook of the Toxicology of Metals. 2nd ed. Vols I, II.: Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1986.,V2: 244
 39. Cohen SR, A review of the health hazards from copper exposure, *Journal of Occupational Medicine,* 1974; 16(9):621-4
 40. Reynolds JEF., Prasad AB (eds.) Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982., p. 930
 41. Grant WM, Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986., p. 264
 42. International Labour Office. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4th edition, Volumes 1-4 1998. Geneva, Switzerland: International Labour Office, 1998., p. 4.10
 43. Friberg L, Nordberg GF, Kessler E, and Vouk, VB (eds). Handbook of the Toxicology of Metals. 2nd ed. Vols I,II.: Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1986., V2 : 247
 44. Delimaris I, Potential dangers with overuse of antioxidant enzymes as nutritional supplements : how much have we revealed? *E-Journal of Science and Technology,* 2012 ;7 (4) : 49-54
 45. Delimaris I, The role of nutrition in the prevention of LDL oxidation: a short review *E-Journal of Science and Technology,* 2011;6(4): 67-74.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νεότερα δεδομένα για το ρόλο του χαλκού στη διατροφή του ανθρώπου: μια τοξικολογική προσέγγιση

I. Δελημάρης¹, I. Ιακωβίδης²

¹ Εξωτερικός Μεταδιδακτορικός Επιστημονικός Συνεργάτης, Μορφολογικός-Κλινικοεργαστηριακός Τομέας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ² Λέκτορας, Τμήμα Φυσικής Χημείας & Τεχνολογίας Υλικών, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας, Αιγάλεω

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):7-12)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μολονότι είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο χαλκός παίζει ένα βασικό ρόλο στην ανθρώπινη διατροφή, η κλινική εικόνα της έλλειψης του στον οργανισμό δεν είναι πάντοτε ξεκάθαρη. Επιπλέον, σοβαρές ανησυχίες εγείρονται σχετικά με την υπερβολική χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων χαλκού, εξαιτίας της δημοσίευσης ερευνών που υποστηρίζουν ότι η τοξικότητα του στον άνθρωπο πιθανώς έχει υποτιμηθεί. Η παρούσα εργασία εξετάζει την τρέχουσα γνώση αναφορικά με την ανεπάρκεια και την τοξικότητα του χαλκού στον άνθρωπο σε σχέση με τη διατροφή.

Λέξεις ευρετηρίου: Ανεπάρκεια χαλκού, τοξικότητα χαλκού, χάλκωση, συμπληρώματα διατροφής

Διλήμματα Σχετικά με την Αντιμετώπιση των Ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση

Δ. Ράλλης, Α. Ρουσσοπούλου, Α. Σκαφίδα, Σ. Καλαϊτζάκη, Σ. Κατσουλάκου

Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):13-17)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αύξηση των θεραπευτικών επιλογών στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) θέτει συχνά των νευρολόγο μπροστά σε διλήμματα σχετικά με την επιλογή της καταλληλότερης φαρμακευτικής αγωγής. Η μακροχρόνια εμπειρία και το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας της ιντερφερόνης-β και της οξικής γλατιραμέρης τις καθιστά πρώτη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου και της πρωτοδιαγνωσθείσας διαλείπουσας υποτροπιάζουσας ΠΣ. Η χορήγησή τους έχει ως αποτέλεσμα την αναχαίτιση των υποτροπών της νόσου και τη μείωση του φορτίου των βλαβών στην Τ2-ακολουθία αλλά και του αριθμού των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία. Η επίδραση της ιντερφερόνης-β στην εξέλιξη της αναπηρίας των ασθενών και το βαθμό έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών αποτελεί έως σήμερα αντικείμενο έρευνας. Το natalizumab και η φιγκολιμόδη ως και η μιτοξανδρόνη σε ανθεκτικές περιπτώσεις χαρακτηρίζονται θεραπείες δεύτερης γραμμής για την ΠΣ. Το μονοκλωνικό αντίσωμα natalizumab χορηγείται με καλά αποτελέσματα όσον αφορά τον έλεγχο της νόσου. Ωστόσο σε όλο το διάστημα της θεραπείας απαιτούνται τακτικοί επανέλεγχοι για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του ιού JC λόγω του αυξημένου κινδύνου για την εκδήλωση PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy). Η φιγκολιμόδη αποτελεί την πρώτη εγκεκριμένη ανοσοτροποποιητική θεραπεία, λαμβανόμενη από του στόματος με ικανοποιητικά μέχρι στιγμής αποτελέσματα. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη εστιάζοντας στις ανεπιθύμητες ενέργειες της φιγκολιμόδης. Οι κυριότερες αφορούν σε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, οφθαλμολογικές επιπλοκές, λοιμώξεις, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και λεμφοπενία. Τέλος η φαμπριδίνη και ο παράγοντας BG-12 έχουν πρόσφατα προστεθεί στη φαρέτρα των θεραπευτικών επιλογών της ΠΣ. Η πλήρης αξιολόγηση της δράσης τους αναμένεται μέσα στα επόμενα έτη.

Λέξεις Ευρετηρίου: πολλαπλή σκλήρυνση, ανοσοτροποποιητική θεραπεία, ιντερφερόνη-β, οξική γλατιραμέρη, natalizumab, φιγκολιμόδη.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί σύνθετη διαδικασία κατά την οποία ο νευρολόγος καλείται να σταθμίσει διάφορες παραμέτρους όπως την κλινική πορεία της εκάστοτε περίπτωσης, τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την θεραπευτική της νόσου αλλά και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Ο αυξανόμενος αριθμός των θεραπευτικών επιλογών συχνά θέτει διλήμματα σε ιατρούς και ασθενείς όσον αφορά την επιλογή της κατάλληλης αγωγής.

Οι ιντερφερόνες βήτα (ΙΝΦβ) και η οξική γλατιραμέρη αποτέλεσαν την θεραπεία πρώτης γραμμής της υποτροπιάζουσας ΠΣ για σχεδόν είκοσι έτη. Η αποτελεσματικότητά τους με βάση μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες χαρακτηρίζεται από ελάττωση του αριθμού των υποτροπών κατά ένα τρίτο περίπου, μείωση του φορτίου των βλαβών στην Τ2-ακολουθία και του αριθμού των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία (MRI)[1-3]. Η μακρόχρονη εμπειρία από την χρήση των ΙΝΦβ

δεν επιφύλασσε εκπλήξεις όσον αφορά την ασφάλεια τους, πλην των γνωστών παρενεργειών όπως της γριπώδους συνδρομής, των τοπικών δερματικών αντιδράσεων, της λευκοπενίας και της αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Ωστόσο αρκετοί εκφράζουν τις επιφυλάξεις τους σχετικά με το αν η πολύχρονη θεραπεία με ΙΝΦβ αναχαιτίζει σε αξιόλογο βαθμό την εξέλιξη της αναπηρίας των ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη οι Tremlett et al μελέτησαν τη χρονική διάρκεια μέχρι η βαθμολογία στην κλίμακα αναπηρίας EDSS να είναι σταθερά ίση με 6 σε ασθενείς που λάμβαναν ΙΝΦβ συγκριτικά με ασθενείς που παρέμειναν χωρίς θεραπεία[4]. Από τα αποτελέσματα της μελέτης δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Ετερογένεια απόψεων παρατηρείται σχετικά με την αντιμετώπιση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου (ΚΜΣ), δηλαδή της πρώτης κλινικής εκδήλωσης απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες η χορήγηση ΙΝΦβ ή οξικής

γλατιραμέρης μετά από το πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο επιμηκύνει τον χρόνο μετάπτωσης της νόσου σε βεβαία ΠΣ με αντίστοιχη βελτίωση των απεικονιστικών δεικτών στην MRI[5-7]. Οι υποστηρικτές της πρώιμης έναρξης θεραπείας τονίζουν πως οι ανοσοτροποποιητικές θεραπείες είναι περισσότερο αποτελεσματικές στην πρώτη φάση της νόσου όταν προεξάρχουν φλεγμονώδεις διεργασίες στο ΚΝΣ[8]. Η προσπάθεια πρόληψης της εμφάνισης συσσωρευμένων υποτροπών στο αρχικό στάδιο της ΠΣ έχει ως στόχο την αποτροπή πυροδότησης της γενικευμένης νευροεκφύλισης η οποία εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια ως δευτερογενής προϊούσα νόσος για την οποία δεν υπάρχει ακόμη αποτελεσματική θεραπεία. Η ανάγκη πρώιμης θεραπείας τεκμηριώνεται από μελέτες βιοψιών εγκεφάλου από ασθενείς στο αρχικό στάδιο ΠΣ όπου επιβεβαιώθηκε η παρουσία έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης[9]. Η λήψη της απόφασης για έναρξη πρώιμης θεραπείας μετά από ΚΜΣ επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες όπως την βαρύτητα του αρχικού επεισοδίου και τον βαθμό ανάρρωσης, τα ευρήματα της MRI και τις επιθυμίες του ασθενούς. Αναμφισβήτητα η MRI παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της πρόγνωσης και της περαιτέρω αντιμετώπισης, ιδιαίτερα μετά την αναθεώρηση των κριτηρίων McDonald η οποία επιτρέπει η διάγνωση κλινικά βέβαιης ΠΣ (ΚΒΠΣ) με βάση τον πρώτο απεικονιστικό έλεγχο[10]. Σε παλαιότερη μελέτη είχε διαπιστωθεί πως η παρουσία ευρημάτων στην πρώτη MRI μετά από κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης ΚΒΠΣ ο οποίος προσεγγίζει το 90%[11]. Η βιβλιογραφία σχετικά με την ευεργετική επίδραση της πρώιμης θεραπείας στους ασθενείς με ΠΣ εμπλουτίζεται συνεχώς με μελέτες οι οποίες επικεντρώνονται και σε άλλες παραμέτρους της νόσου πλην του χρόνου μετάπτωσης σε ΚΒΠΣ όπως η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών[12]. Ωστόσο σημαντικός αριθμός ιατρών και ασθενών παραμένουν επιφυλακτικοί όσον αφορά την έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής μετά από το πρώτο κλινικό επεισόδιο που πιθανώς να αντιπροσωπεύει απομυελινωτική νόσο. Αυτό αποδίδεται σε σημαντικό βαθμό στην αδυναμία αναγνώρισης των ασθενών οι οποίοι πρόκειται να έχουν καλοήγη πορεία με βάση αντικειμενικά κριτήρια. Επίσης ορισμένοι νευρολόγοι εμφανίζονται σκεπτικοί όσον αφορά το όφελος της πρώιμης θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη ότι πέρα από την μείωση των υποτροπών και την βελτίωση των απεικονιστικών δεικτών δεν έχει αποδειχθεί σε ικανοποιητικό βαθμό ευεργετική επίδραση στην επιβράδυνση της αναπηρίας των ασθενών[13,14]. Σε κάθε περίπτωση η πρώιμη έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής θα πρέπει να αποτελέσει πεδίο εκτεταμένης συζήτησης μεταξύ ιατρού και ασθενούς, όπου η κοινή απόφαση θα αποτελεί την συνισταμένη των κλινικών δεδομένων, του προσδοκώμενου οφέλους και των αναγκών του ασθενούς.

Οι ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμέρη συνεχίζουν να αποτελούν την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας ΠΣ. Σε αποτυχία της θεραπείας χρησιμοποιούνται φάρμακα δεύτερης γραμμής όπως το natalizumab, η φινγκολιμόδη και σε ανθεκτικές περιπτώσεις η μιτοξανδρόνη. Ο προσδιορισμός της επιτυχίας ενός φαρμάκου δεν είναι πάντα εύκολος. Συχνά στην κλινική πορεία ασθενών με ΠΣ εμφανίζονται ώσεις με ήπια συμπτώματα ή είναι δυνατό να παρατηρηθεί μικρή αύξηση του αριθμού των βλαβών στην MRI αβέβαιης σημασίας. Ασφαλέστερο κριτήριο αποτελεί η επιδείνωση της αναπηρίας των ασθενών. Μελέτη έδειξε πως σταθερή αύξηση της βαθμολογίας στην κλίμακα αναπηρίας EDSS κατά ένα ή περισσότερους βαθμούς στα δύο πρώτα χρόνια θεραπείας με ΙΝΦβ αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη[15]. Το natalizumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα μέσω ανταγωνισμού της α4-integrin και εμποδίζει την προσκόλληση των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο φλεγμαίνον αγγειακό ενδοθήλιο. Τα αποτελέσματα της πιλοτικής κλινικής μελέτης έδειξαν πως το natalizumab ελαττώνει το αριθμό υποτροπών κατά 68% στα 2 έτη, ενώ επίσης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο επιδείνωσης της αναπηρίας και την εμφάνιση νέων βλαβών στην MRI[16]. Πρόσφατα δόθηκαν στην δημοσιότητα εκτενή στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση περιστατικών προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) από τον ιό JC[17]. Συνολικά αναφέρονται 212 περιπτώσεις PML από 99,571 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν natalizumab. Ως σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML καθορίστηκαν η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας, η διάρκεια χορήγησης μεγαλύτερη των 12 μηνών και το ιστορικό λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Σημειώνεται πως η απουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC στην έναρξη της θεραπείας καθιστά ελάχιστα πιθανή την εμφάνιση PML κατά το πρώτο έτος θεραπείας. Ωστόσο μετά τους 12 μήνες θεραπείας παρατηρείται ενεργοποίηση του ιού σε μεγάλο ποσοστό ασθενών λόγω μεταβολών σε εξειδικευμένους μηχανισμούς κυτταρικής ανοσίας [18]. Ως αποτέλεσμα αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης PML. Η φινγκολιμόδη αποτέλεσε την πρώτη εγκεκριμένη ανοσοτροποποιητική θεραπεία για την υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση, η οποία λαμβάνεται από του στόματος. Αναστέλλει την ενεργοποίηση των υποδοχέων S1P1 στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων παρεμποδίζοντας έτσι την έξοδο τους από τους λεμφαδένες προς την συστηματική κυκλοφορία[19]. Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών διαπιστώθηκε πως η φινγκολιμόδη σε δοσολογία 0.5mg ημερησίως ελαττώνει τον ετήσιο αριθμό υποτροπών κατά 54%, ενώ επίσης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο επιδείνωσης της αναπηρίας[20]. Στην MRI διαπιστώθηκε μικρό-

τερος αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην T1 ακολουθία μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και επίσης λιγότερες βλάβες στην T2 ακολουθία. Η φινγκολιμόδη είναι λιπόφιλη, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό[21] και επιδρά στους υποδοχείς S1P1 που ευρίσκονται σε κύτταρα του εγκεφαλικού παρεγχύματος, όπως ολιγοδενδροκύτταρα, αστροκύτταρα και νευρώνες. Λόγω των ανωτέρω θεωρείται πιθανό η φινγκολιμόδη να ασκεί και νευροπροστατευτικό ή επιδιορθωτικό ρόλο[22].

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της φινγκολιμόδης αφορούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, οφθαλμολογικές επιπλοκές, λοιμώξεις, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και λεμφοπενία. Συγκεκριμένα συχνή είναι η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού ιδιαίτερα κατά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου, η οποία πιθανότατα αντανάκλα τη δράση του φαρμάκου στους S1P υποδοχείς του μυοκαρδίου[23]. Εμφανίζεται συνήθως μία ώρα μετά από τη λήψη του φαρμάκου και μεγιστοποιείται ύστερα 3-4 ώρες. Στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση των 0.5mg η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως δεν ξεπερνούσε τους 8 παλμούς/λεπτό. Οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού είναι δόσοεξαρτώμενες, συνήθως δεν προκαλούν κλινικά συμπτώματα και αμβλύνονται μετά την παρέλευση 6 ωρών από την χορήγηση του φαρμάκου. Η εμφάνιση παρατεταμένης βραδυκαρδίας δεν είναι συχνή, ωστόσο όταν παρατηρείται απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς[24]. Σπανιότερα παρατηρείται πρώτου και δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ενώ έχει παρατηρηθεί και μικρού βαθμού αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Λόγω των ανωτέρω συνίσταται στενή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού κατά την πρώτη λήψη της φινγκολιμόδης.

Στις κλινικές μελέτες της χορήγησης φινγκολιμόδης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας, συνήθως κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες, η οποία αποδράμει με τη διακοπή του φαρμάκου στους περισσότερους ασθενείς. Η εμφάνιση λοιμώξεων δεν ήταν στατιστικά συχνότερη στην ομάδα που έλαβε φινγκολιμόδη. Ωστόσο δύο ασθενείς απεβίωσαν λόγω βαρείας λοίμωξης του ΚΝΣ από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα[25] και από ερπητική εγκεφαλίτιδα αντίστοιχα. Αμφότεροι ασθενείς λάμβαναν κορτικοστεροειδή λόγω υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης και ο ρόλος της φινγκολιμόδης είναι αβέβαιος.

Στην μελέτη TRANSFORMS[25] παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών του δέρματος και του μαστού στους ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φινγκολιμόδη σε σχέση με εκείνους στους οποίους χορηγούνταν ιντερφερόνη β-1α. Απαιτείται μελέτη σε βάθος χρόνου με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να αξιολογηθεί πιθανή συσχέτιση της φινγκολιμόδης με ανάπτυξη

νεοπλασιών. Τέλος λόγω του μηχανισμού δράσης της φινγκολιμόδης στον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων η οποία κατά μέσο όρο φτάνει το 73%, ενώ αρκετά συχνή είναι και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων στις περισσότερες περιπτώσεις χωρίς να ξεπερνά το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.

Η φαμπριδίνη (4-αμινοπυριδίνη) δεν αποτελεί ανοσοτροποποιητικό παράγοντα αλλά βελτιώνει την αγωγιμότητα των προσβεβλημένων νευρώνων μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου[26]. Σε μελέτες διαπιστώθηκε πως η φαμπριδίνη δρα ευεργετικά στην κινητικότητα των ασθενών και αυξάνει την ταχύτητα βάδισης στο 25% των περιπτώσεων[27]. Η δράση της φαμπριδίνης θεωρείται πιθανό να μειώνει τον ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων οπότε συνιστάται η αποφυγή της χορήγησης της σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας. Στην μεγαλύτερη κλινική μελέτη του φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο μία περίπτωση εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε ασθενή με σήψη λόγω λοίμωξης αναπνευστικού, ωστόσο θεωρήθηκε πιθανή η συσχέτιση με τη φαμπριδίνη. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης 3 όσον αφορά τη χορήγηση του παράγοντα BG-12 (διμεθυλοφουμαρικό) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ[28]. Από τους ερευνητές αναφέρεται μείωση των υποτροπών κατά το ήμισυ ως και ελαττωμένο κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας και εμφάνιση μικρότερου αριθμού βλαβών στην MRI. Το διμεθυλοφουμαρικό ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση ενώ επίσης ευοδώνει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων[29]. Άλλοι παράγοντες που αξιολογούνται για τη θεραπευτική τους δράση στην ΠΣ είναι το anti-CD25 μονοκλωνικό αντίσωμα Daclizumab, η περιφλουνομίδη, τα οιστρογόνα, ενώ σημαντική ερευνητική δραστηριότητα παρατηρείται στο πεδίο της μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων. Συμπερασματικά λόγω της αύξησης των θεραπευτικών επιλογών στην ΠΣ, ο νευρολόγος συχνά βρίσκεται σε διλήμματα σχετικά με την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη τη μακρόχρονη εμπειρία των περασμένων ετών και το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας, οι ιντερφερόνες β αποτελούν την πρώτη επιλογή στις περιπτώσεις του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου και την πρωτοδιαγνωσθείσας ΠΣ. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, η οποία πιστοποιείται κυρίως με εμφάνιση μη αναστρέψιμης σημειολογίας, οι κυριότερες θεραπευτικές επιλογές είναι το natalizumab και η φινγκολιμόδη. Η τελική απόφαση εξάγεται με βάση εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς και το αποτέλεσμα του ελέγχου των αντισώματων έναντι του ιού JC θεωρείται μείζονος σημασίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285-94.
2. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
3. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
4. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Gustafson P, Petkau J, Tremlett H. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2012 Jul 18;308(3):247-56.
5. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):898-904.
6. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
7. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1503-1511.
8. Freedman MS. Do not treat from CIS onset: evaluate disease course and prognosis first--no (treat!). *Mult Scler*. 2012 Apr;18(4):394-5.
9. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 365: 2188-2197.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
11. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):158-64.
12. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Pleimes D, Lanius V, Pohl C, Kappos L, Sandbrink R. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Apr 4.
13. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):987-97.
14. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol*. 2012 Feb;69(2):183-90.
15. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):344-52.
16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
17. Mancini N, Clementi M, Burioni R. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):871-2.
18. Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, Stein MC, Viscidi RP, Ngo LH, Koranik IJ. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1067-74.
19. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, Allende ML, Proia RL, Cyster JG. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004 Jan 22;427(6972):355-60.
20. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
21. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, Reuschel R, Beerli C, Schwartz M, Billich A. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Nov;323(2):469-75.
22. Kipp M, Amor S. FTY720 on the way from the base camp to the summit of the mountain: relevance for remyelination. *Mult Scler*. 2012 Mar;18(3):258-63.
23. Koyrakh L, Roman MI, Brinkmann V, Wickman K. The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I. *Am J Transplant*. 2005 Mar;5(3):529-36.

24. Faber H, Fischer HJ, Weber F. Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod. *Mult Scler*. 2012 Jun 22.
25. Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. Cohen JA, *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15.
26. Judge SI, Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther*. 2006 Jul;111(1):224-59.
27. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):732-8.
28. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
29. Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, Zeng W, Hronowsky X, Buko A, Chollate S, Ellrichmann G, Brück W, Dawson K, Goelz S, Wiese S, Scannevin RH, Lukashev M, Gold R. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011 Mar;134(Pt 3):678-92.

Review
Therapeutical dilemmas in patients with multiple sclerosis**D. Rallis, A.Roussopoulou, A. Skafida, S.Kalaitzaki, S. Katsoulakou**

Department of Neurology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):13-17)**ABSTRACT**

The therapeutic armamentarium in Multiple Sclerosis (MS) has increased considerably during the past years. Neurologists often face dilemmas in their effort to select the proper therapeutic agent. Considering the long-lasting experience and well-established profile of safety, interferon- β is thought to be the first choice of treatment for clinically isolated syndrome and first-diagnosed relapsing MS. The administration of interferon- β and glatiramer acetate has been proven to reduce disease relapses and lesion load in MRI T2-images as well as the number of enhancing lesions after gadolinium administration. The effect of interferon- β in disability progression and cognitive impairment is still under debate. Natalizumab, fingolimod and in resistant cases mitoxantrone are considered second line treatments for MS. The administration of the monoclonic antibody natalizumab has been used for several years with satisfactory results.. However regular tests for detection of antibodies against virus JC are required during treatment due to the increased incidence of PML. Fingolimod is the first approved oral disease-modifying agent. Recent clinical trials focus on the side effects of fingolimod. The most common are heart rate disorders, ophthalmologic complications, infections, liver enzyme elevation and lymphopenia. Finally fampridine and BG-12 are recent additions in the therapeutic choices of MS. Further use of these agents in the future will determine their efficacy and safety.

Keywords: multiple sclerosis, immunomodulation therapy, interferon- β , glatiramer acetate, natalizumab, fingolimod.

Κακώσεις Θώρακος και Κοιλίας στη Παιδική Ηλικία

Χ. Σίμογλου, Α. Σίμογλου, Δ. Μπαμπαλής, Δ. Γυμνόπουλος

Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):18-22)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κακώσεις του θώρακος αποτελούν την δεύτερη κύρια αιτία θανάτου λόγω τραύματος στην παιδική ηλικία. Περίπου το 5% των παιδιών που νοσηλεύονται συνέπεια κάποιου τραυματισμού φέρουν κάκωση στον θώρακα. Σε αντίθεση με τους ενήλικες μεμονωμένες κακώσεις σπάνια απαντώνται, ενώ η πιο συχνή αιτία είναι το τυφλό τραύμα θώρακος συνήθως λόγω τροχαίου ατυχήματος. Το τραύμα εξακολουθεί να είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην παιδική ηλικία και η κοιλιακή χώρα είναι η τρίτη σε συχνότητα ανατομική περιοχή, μετά την κεφαλή και τα άκρα όπου εντοπίζονται τραυματικές κακώσεις. Από το σύνολο των εισαγωγών λόγω τραυματισμού, το 10% οφείλεται σε κάκωση ενδοκοιλιακού οργάνου. Το 90% αυτών είναι αποτέλεσμα κλειστού μηχανισμού κάκωσης, συνήθως λόγω τροχαίου, πτώσης από ύψος ή πρόσκρουσης στο τιμόνι του ποδηλάτου και περίπου 10% λόγω διαπιτραίνοντος μηχανισμού συνήθως τραυματισμού από πυροβόλο όπλο. Η αντιμετώπιση των ενδοκοιλιακών κακώσεων έχει εξελιχθεί τα τελευταία χρόνια και πάνω από 95% των περιπτώσεων μπορεί να αντιμετωπιστεί με επιτυχία συντηρητικά χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση.

Λέξεις ευρετηρίου: Κοιλιακό τραύμα, Θωρακικό τραύμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μπορεί το τραύμα να αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου στα παιδιά αλλά οι τραυματικές ενδοκοιλιακές κακώσεις δεν είναι οι συχνότερες. Η βελτίωση της οδικής συμπεριφοράς μας, του οδικού δικτύου, η αύξηση της κατασκευαστικής ασφάλειας των οχημάτων και η κοινωνική ευαισθησία στην προστασία των παιδιών έχουν μειώσει τα τελευταία χρόνια το συνολικό αριθμό αυτών των περιστατικών. Παρόλα αυτά η χώρα μας παραμένει στη κορυφή της Ευρωπαϊκής Ένωσης όσο αφορά τον αριθμό των τροχαίων ατυχημάτων. Οι τραυματικές κακώσεις ήπατος στα παιδιά δεν είναι αποτέλεσμα μόνο τροχαίου ατυχήματος αλλά οποιασδήποτε μορφής ατυχήματος όπου μπορεί να εμπλέκονται παιδιά. Ίσως η μεγαλύτερη πρόκληση για ένα Χειρουργό να βρίσκεται στη Χειρουργική του ήπατος, πόσο μάλλον στο τραυματισμένο ήπαρ, όπου μέσα σε δευτερόλεπτα πολλές φορές πρέπει να λειτουργήσουμε άμεσα για να σωθεί ο ασθενής. Άμεσα πρέπει να λειτουργήσουμε και στη περίπτωση που ένας πολυτραυματίας πάσχει από τραυματική ρήξη ήπατος, εάν πρέπει να οδηγηθεί

ή όχι στην αίθουσα χειρουργείου και ποια στρατηγική θα ακολουθήσουμε για να έχουμε το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Με γνώμονα τα παραπάνω έρχεται αυτή η μελέτη.

ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΑ

Οι κακώσεις του θώρακα περιλαμβάνουν τα τραύματα του θωρακικού τοιχώματος που αφορούν τις πλευρές και το στέρνο και τις βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος.

1) Κατάγματα πλευρών:

Μπορεί να είναι μονήρη περιοριζόμενα σε μία πλευρά ή πολλαπλά χωρίς απαραίτητα να συνοδεύονται από βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος ή πνευμοθώρακα. Χαρακτηρίζονται από άλγος κατά την άσκηση και τις αναπνευστικές κινήσεις. Σε ποσοστό 15% δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση με την απλή ακτινογραφία, κυρίως όταν αυτά εντοπίζονται στη χόνδρινη μοίρα των πλευρών. Η εντόπιση τους στην 1η-2η πλευρά συχνά συνυπάρχει με κάκωση στα υποκείμενα αγγεία και νεύρα, ενώ όταν υπάρχουν πολλαπλά κατάγματα δημιουργείται διάταση του στομάχου και η τοποθέτηση Levin είναι απαραίτητη. Ασθενείς

με κατάγματα των πλευρών είναι φρόνιμο να επανεκτιμώνται ενός 48ώρου γιατί λόγω του άλγους κατά την αναπνοή διαταράσσεται ο αερισμός των πνευμόνων με αποτέλεσμα την ατελεκτασία και την κατακράτηση των εκκρίσεων. Όταν υπάρχουν κατάγματα πολλών πλευρών σε περισσότερα από δύο σημεία τότε μπορεί να εμφανιστεί η κατάσταση της παράδοξης κινητικότητας του θωρακικού τοιχώματος η οποία μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπιστεί με τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής του ασθενούς και την τοποθέτηση κλειστής παροχέτευσης. Η θεραπεία των μη επιπλεγμένων καταγμάτων είναι συντηρητική με τη χορήγηση αναλγητικών, την αποφυγή σωματικής άσκησης και εφόσον χρειαστεί την αναπνευστική φυσιοθεραπεία. Πρέπει να τονιστεί ότι το 50% των καταγμάτων σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών μπορεί να είναι αποτέλεσμα κακοποίησης από το οικογενειακό περιβάλλον.

2) Κατάγματα Στέρνου:

Συνήθως απαντάται σε μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 12 ετών, κυρίως μετά από τροχαία ατυχήματα. Μπορεί να συνυπάρχουν κακώσεις στα μεγάλα αγγεία, τούς βρόγχους και την καρδιά. Οι βλάβες τού πνευμονικού παρεγχύματος προκαλούνται από την συμπίεση τού θώρακα και τού πνευμονικού παρεγχύματος. Η ρήξη τού υπεζωκότα δημιουργεί πνευμοθώρακα και αν συνυπάρχει συλλογή αίματος αιμοθώρακα. Ο μετατραυματικός πνευμοθώρακας οφείλεται στη διάνοιξη των κυψελίδων και διαφυγή αέρα προς τη θωρακική κοιλότητα και το ημιθώρακιο, αλλά μπορεί να οφείλεται και σε ανοικτό τραύμα θώρακα. Η αντιμετώπιση συνίσταται στην τοποθέτηση κλειστής παροχέτευσης θώρακα, το 90% των περιπτώσεων μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά με την τοποθέτηση Büllau. Ο αιμοθώρακας προκαλείται συχνά από τρώση μεσοπλευρίου αγγείου και η άμεση αντιμετώπιση ευνή η τοποθέτηση κλειστής παροχέτευσης. Η διερεύνηση του θώρακα με θωρακοτομή ενδείκνυται όταν έχουμε συνεχή απώλεια αίματος της τάξεως των 2mL/Kg/h η όταν ο ασθενής έχει απολέσει περίπου το 20% του εκτιμώμενου όγκου του κυκλοφορούντος αίματός του. Οι κακώσεις του τραχειο-βρογχικού δένδρου συνήθως εντοπίζονται κοντά στην τρόπιδα και πιστεύεται ότι οφείλονται στην συμπίεση του θώρακα. Μπορούν να εκδηλωθούν με πολλούς και διαφορετικούς τρόπους όπως πνευμο/αιμοθώρακα, μεσοθωρακικό εμφύσημα, υποδόριο εμφύσημα και αιμορραγία. Αν η κάκωση περιορίζεται σε λιγότερο από το 1/3 της διαμέτρου του βρόγχου, η συντηρητική αντιμετώπιση είναι επαρκής, σε αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται η χειρουργική

αποκατάσταση με βρογχοπλαστική [1].

Η ρήξη της αορτής είναι κατά κανόνα συνέπεια τροχαίου ατυχήματος ή πτώσης από ύψος, απαντάται σε μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω και εντοπίζεται στον αρτηριακό ή Ψυτάλλεια σύνδεσμο (77-90%). Σημαντικός παράγοντας στην αντιμετώπιση του ασθενούς είναι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση β-αναστολέων. Η διάτρηση τού οισοφάγου είναι σπάνια, εκδηλώνεται με πνευμοθώρακα και αντιμετωπίζεται χειρουργικά με την συρραφή της ρήξης, την παροχέτευση και τη χορήγηση αντιβιοτικών. Η τραυματική ρήξη διαφράγματος συμβαίνει στο 1% των παιδιών με τραύμα θώρακα και συνήθως εντοπίζεται αριστερά [2]. Διαγιγνώσκεται με τον απλό ακτινολογικό έλεγχο όπου παρατηρείται η παρουσία σπλάγγων στο θώρακα. Η ρήξη μπορεί να είναι μεγάλη, μικρή ή ατελής και στην τελευταία περίπτωση μπορεί να μην διαγνωστεί άμεσα. Η αντιμετώπιση είναι η πρωτογενής σύγκλειση τού χάσματος και η προσπέλαση είναι κοιλιακή γιατί επιτρέπει τον έλεγχο της περιτοναϊκής κοιλότητας και την ευκολότερη ανάταξη των σπλάγγων.

ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Οι ανατομικές και φυσιολογικές ιδιαιτερότητες των παιδιών σε σχέση με τούς ενήλικες συνοψίζονται ως εξής:

1. Το σχήμα της κοιλιακής χώρας στα μικρά παιδιά είναι περισσότερο τετράγωνο, ενώ στην προεφηβική ηλικία είναι ορθογώνιο.
2. Στα βρέφη, η ανάπτυξη των μυών τού κοιλιακού τοιχώματος είναι φτωχή, κατά συνέπεια η προστασία των ενδοκοιλιακών οργάνων είναι ανεπαρκής.
3. Τα ενδοκοιλιακά όργανα στα παιδιά είναι συγκριτικά πιο ευμεγέθη σε σχέση με τούς ενήλικες, κατά συνέπεια μεγαλύτερη επιφάνεια εκτίθεται στον κίνδυνο τραυματισμού. Επίσης τα ενδοκοιλιακά όργανα στα παιδιά έχουν λιγότερο λιπώδη ιστό και οι σύνδεσμοι τους μεγαλύτερη ελαστικότητα με αποτέλεσμα να είναι μειωμένη η ικανότητά τους να απορροφούν την ενέργεια και να είναι αυξημένη η κινητικότητά τους.
4. Ο σπλήνας στα παιδιά περιβάλλεται από πιο ισχυρή κάψα συγκριτικά με τον ενήλικα [3,4].

Κλινική Εκτίμηση- Διαγνωστική προσπέλαση

Τα κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με ενδοκοιλιακή βλάβη είναι η πτώση της Α.Π, η ευαισθησία κατά την ψηλάφηση της κοιλιάς, η απουσία εντερικών ήχων και η παρουσία εξωτερικών κακώσεων όπως θλάσεις και εκδορές στο κοιλιακό τοίχωμα.

Βασικός αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος,

βιοχημικός, διασταύρωση):

1. Ο αριθμός των λευκών είναι γενικά αυξημένος. Η κάκωση σπληνός συχνά συνδυάζεται με ιδιαίτερα αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

2. Δεν παρατηρείται πτώση του αιματοκρίτη τις πρώτες ώρες μετά την κάκωση. Ο έλεγχος της τιμής του αιματοκρίτη γίνεται αρχικά ανά 12ωρο για τις πρώτες 36 ώρες, μετέπειτα ανά 24ωρο.

Απεικονιστικός έλεγχος

1. Υπερηχογράφημα κοιλίας: Είναι πρώτης γραμμής, χρήσιμο εργαλείο και έχει αντικαταστήσει την Διαγνωστική Περιτοναϊκή Πλύση (Diagnostic Peritoneal Lavage - DPL) σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Είναι μη χρονοβόρα εξέταση, μη επεμβατική, χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία, χωρίς κόστος και δύναται να εκτελεστεί επί κλίνης. Αποτελεί ακριβές διαγνωστικό εργαλείο καθώς δύναται να διαφοροποιήσει τους ασθενείς που χρήζουν άμεση λαπαροτομία από αυτούς που δεν απαιτείται χειρουργείο. Η εξέταση δύναται να αναδείξει την παρουσία αίματος στον παρανεφρικό χώρο του Morrison, στον σπληνο-νεφρικό χώρο, στον χώρο του Douglas και στην δεξιά παρακολική αύλακα [5,6]. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με υποδόριο εμφύσημα, με μετεωρισμό και σε παχύσαρκα παιδιά.

2. Αξονική τομογραφία κοιλίας: Είναι χρήσιμη εξέταση για την κατάταξη των κακώσεων ήπατος και σπληνός κυρίως σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, είναι υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για την διάγνωση κοιλιακής και αγγειακής κάκωσης, επιτρέπει τον έλεγχο τού οπισθοπεριτοναϊκού χώρου (12/λο, πάγκρεας, νεφροί) αν και τις πρώτες ώρες από την κάκωση έχει μικρή ευαισθησία για τον έλεγχο του πεπτικού σωλήνα και παγκρέατος. Τέλος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση στο σύνδρομο της ζώνης ασφαλείας μέσης όπου οι κακώσεις του εντέρου συχνά συνυπάρχουν [7].

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Είναι συντηρητική σε ποσοστό > 90% σε κακώσεις συμπαγών οργάνων και 85% σε ασθενείς με αιμοπεριτόναιο [8]. Απαραίτητη προϋπόθεση η αιμοδυναμική σταθερότητα και οι ανάγκες μετάγγισης να μην υπερβαίνουν το 50% του όγκου αίματος.

Ενδείξεις ερευνητικής λαπαροτομίας:

- I. Απότομη επιδείνωση κατά ή μετά την ανάνηψη
- II. Τραύμα από πυροβόλο όπλο ή νύσσον όργανο
- III. Κακώσεις κοιλων σπλάγχων με πνευμοπεριτόναιο
- IV. Συνεχιζόμενη αιμορραγία με αιμοδυναμική αστάθεια
- V. Ανάγκη μετάγγισης μεγαλύτερη των 40 ml/kg σωματικού βάρους
- VI. Ενδοπεριτοναϊκή ρήξη ουροδόχου κύστης

VII. Σημεία περιτονίτιδας- Εκσπλάγχνωση

Κάκωση Ήπατος

Η πλειοψηφία των ασθενών με κάκωση του ήπατος μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με επιτυχία (85-90%). Η συντηρητική αντιμετώπιση της κάκωσης του ήπατος βασίζεται στην γενική κατάσταση του ασθενούς και όχι στο βαθμό της κάκωσης που ανάγεται από τα απεικονιστικά ευρήματα (CT). Οι επιπλοκές της συντηρητικής αντιμετώπισης είναι η υποτροπή της αιμορραγίας, η χολόρροια και η λοίμωξη. Υποτροπή της αιμορραγίας μπορεί να συμβεί σε 1-3% των περιστατικών, μέχρι και 6 εβδομάδες από την κάκωση και η αναφερόμενη θνητότητα είναι περίπου 18% όταν η θνητότητα μεμονωμένης κάκωσης του ήπατος είναι 2,5% (εντός 48ωρου) [9]. Ενδείξεις λαπαροτομίας είναι η αιμοδυναμική αστάθεια, η συνεχιζόμενη αιμορραγία (ανάγκη μετάγγισης > 25-40 mL/kg/d). Στο 70% των κακώσεων αυτών η αιμορραγία μπορεί να υποσχεθεί με απλές τεχνικές αιμόστασης όπως συρραφή και παροχέτευση για τις επιφανειακές ρήξεις. Οι μεγάλες ρήξεις είναι πολύ σπάνιες και απαιτούν τμηματικές εκτιμάς ή επιπωματισμό.

Κάκωση Σπληνός

Η συντηρητική αντιμετώπιση των κακώσεων του σπλήνα αναφέρεται για πρώτη φορά το 1968 από τον Upadhyaya et al. και σκοπός είναι η διατήρηση του οργάνου λόγω της σημασίας του στα παιδιά και του κινδύνου «κεραυνοβόλου» σηψαιμίας μετά από σπληνεκτομή. Η συντηρητική θεραπεία έχει επιτυχία σε ποσοστό 90% όταν η κάκωση του σπλήνα είναι 1ου-4ου βαθμού και σχεδόν 40% σε 5ου βαθμού [10,11]. Χειρουργικά αντιμετωπίζονται οι κακώσεις εκείνες όπου η συντηρητική θεραπεία δεν έχει ένδειξη λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας τού ασθενούς ή όταν συνυπάρχουν συνοδές κακώσεις. Ακόμα και η χειρουργική αντιμετώπιση τείνει να είναι πιο «συντηρητική» με σκοπό τη διατήρηση σπληνικού ιστού και περιλαμβάνει τεχνικές όπως σπληνορραφή, ημισπληνεκτομή, απολίνωση της σπληνικής αρτηρίας. Η τελευταία διατηρεί τη φυσιολογική αιμάτωση και λειτουργία του σπλήνα λόγω της ταχείας ανάπτυξης παράπλευρου αρτηριακού δικτύου από τα αγγεία της κάψας, τις βραχείες γαστρικές και την αρ. γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία [12]. Η ημισπληνεκτομή εκτελείται σε περίπτωση ρήξεως που καταλαμβάνει μεγάλα αγγεία (4ου βαθμού), ενώ η ολική σπληνεκτομή μόνο σε περίπτωση κατακερματισμού (5ου βαθμού).

Σε παιδιά <16 ετών η συχνότητα της σηψαιμίας υπολογίζεται σε 4,4% και η θνητότητα σε 2,2%, ενώ στους ενήλικες 0,9% με θνητότητα 0,8%. Επίσης, πιο συχνές είναι οι λοιμώξεις σε άτομα

που σπληνεκτομούνται σε μικρή ηλικία, κάτω των 2 ετών, καθώς και σε εκείνα με πρόσφατη σπληνεκτομή, δηλαδή τα δύο με τρία πρώτα χρόνια μετά την επέμβαση. Ο κίνδυνος σηψαιμίας σε βρέφη με μετατραυματική σπληνεκτομή ανέρχεται σε 15,7% και σε παιδιά μέχρι 5 ετών σε 10,4%. Τα κύρια μικροβιακά αίτια που προκαλούν λοιμώξεις μετά από σπληνεκτομή είναι πνευμονόκοκκος, αιμόφιλος της ινφλουέντζας τύπου b, μηνιγγιτιδόκοκκος και *Campylobacter jejuni*. Η εκδήλωση της λοίμωξης μετά από σπληνεκτομή είναι συνήθως ήπια με πυρετό και ρίγος που συνοδεύεται από μη ειδικά συμπτώματα όπως φαρυγγικό άλγος, καταβολή, μυαλγίες, εμέτους και διάρροια. Εξελίσσεται όμως γρήγορα σε βαριά κλινική εικόνα, γνωστή με τον όρο κεραυνοβόλος "overwhelming" σηψαιμία, που χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, ρίγος, υπόταση, καταπληξία, σπασμούς, αιμορραγικό εξάνθημα, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας και κώμα. Για το λόγο αυτό τα σπληνεκτομηθέντα άτομα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του πνευμονόκοκκου, του αιμόφιλου της ινφλουέντζας και του μηνιγγιτιδόκοκκου και να λαμβάνουν προφυλακτική χημειοπροφύλαξη με τη χορήγηση πενικιλίνης ή αμοξικιλίνης κυρίως τα πρώτα 2 χρόνια μετά τη σπληνεκτομή που οι λοιμώξεις είναι συχνότερες [13].

Κάκωση Παγκρέατος

Είναι το 4ο σε σειρά συχνότητας ενδοκοιλιακό συμπαγές όργανο που υπόκειται βλάβη συνέπεια κλειστού κοιλιακού τραύματος. Αποτελεί κοινή αιτία οξείας παγκρεατίτιδας στα παιδιά. Η καθυστέρηση στη διάγνωση αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα της ιδιαίτερα αυξημένης νοσηρότητας. Παρατηρείται κατεξοχήν σε κλειστές κακώσεις συνήθως μετά από κακοποίηση, πτώση από ύψος και πρόσκρουση στο τιμόνι του ποδηλάτου κατά την πτώση. Οφείλεται στον τραυματισμό του αυχένα ή του σώματος του παγκρέατος από την άμεση πίεση του επί της σπονδυλικής στήλης. Η κλινική εικόνα είναι άτυπη και χαρακτηρίζεται από ήπιο κοιλιακό άλγος, συνήθως δε ή συμπτωματολογία σε πιο προχωρημένο στάδιο προκαλεί αυξημένη νοσηρότητα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η υποψία τίθεται λόγω αύξησης της αμυλάσης ορού παρόλο που δεν είναι ενδεικτική της σοβαρότητας της κάκωσης. Το

πρώτο 24ωρο 10-15% των ασθενών έχουν φυσιολογικές τιμές αμυλάσης, ενώ στη συνέχεια το 25-77% των ασθενών παρουσιάζουν αυξημένες τιμές. Ο απεικονιστικός έλεγχος με CT αρχικά δεν απεικονίζει όλο το μέγεθος της κάκωσης (60%). Η ERCP είναι χρήσιμη για τον καθορισμό της ακεραιότητας του παγκρεατικού πόρου και τη διαπίστωση τυχόν βλάβης [14]. Η αντιμετώπιση είναι συντηρητική με iv υγρά, TPN, H2 αναστολείς-PPI, Octreotide. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν την ψευδοκύστη (>10% σε 3ου-5ου βαθμού), συρίγγιο, απόστημα και αιμορραγία.

Κάκωση κοίλων σπλάγχχνων

Στην πλειονότητά τους εντοπίζονται στη νήσιδα (50%), 12/λο, τελικός ειλεός, τυφλό και σιγμοειδές. Αφορούν θλάσεις και αιματώματα έως και την πλήρη διατομή του εντέρου. Βλάβη του μεσεντερίου μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάτρηση λόγω ισχαιμίας. Παρατηρούνται σε παιδιά θύματα τροχαίων ατυχημάτων, από πρόσκρουση στο τιμόνι του ποδηλάτου κατά την πτώση, ενώ 10% οφείλεται στην πίεση που ασκεί στην κοιλιά η ζώνη ασφαλείας μέσης που έχει σαν αποτέλεσμα την συμπίεση του εντέρου επί της σπονδυλικής στήλης και στην αιφνίδια αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης [15-17]. Αυτό περιγράφεται ως σύνδρομο ζώνης ασφαλείας μέσης και χαρακτηρίζεται από θλάση κοιλίας και ισχίου, κάταγμα λαγονίου και ηβικού οστού, κάταγμα οσφυϊκών σπονδύλων, ρήξη – διάτρηση μεσεντερίου λεπτού εντέρου, ρήξη ουροδόχου κύστης.

Η διάγνωση τίθεται με την α/α κοιλίας με σκιαγραφικό (απουσία ελεύθερου αέρα ή μικρή ποσότητα -πνευμοπεριτόναιο < 50%) σε συνδυασμό με U/S (ανεξήγητο ελεύθερο περιτοναϊκό υγρό, αύξηση του πάχους του εντερικού τοιχώματος, θολερότητα μεσεντερίου). Η αντιμετώπιση είναι επείγουσα λαπαροτομία εφόσον υπάρχει η υποψία ρήξης του εντέρου. Το αιμάτωμα 12/λου αντιμετωπίζεται αρχικά συντηρητικά με την τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα, χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής (TPN), αντιβιοτικών και οκτρεοτίδης. Αν δεν υπάρχει σημαντική βελτίωση της κλινικο-εργαστηριακής εικόνας του ασθενούς σε διάστημα 2 εβδομάδων, συνιστάται η χειρουργική αντιμετώπιση [18].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sartorelli KH, Vane DW. The diagnosis and management of children with blunt injury of the chest. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13(2):98-105
2. O'Neill JA. Advances in the management of pediatric trauma. *Am J Surg.* 2000;180(5):365-369.
3. Keller MS. Blunt injury to solid abdominal organs. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13(2):106-111.
4. Wegner S, Colletti JE, Van Wie D. Pediatric blunt abdominal trauma. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53(2):243-256.
5. Coley BD, Mutabagani KH, Martin LC, et al. Focused abdominal sonography for trauma (FAST) in children with blunt abdominal trauma. *J Trauma.* 2000;48(5):902-906
6. Yoshii H, Sato M, Yamamoto S, et al. Usefulness and limitations of ultrasonography in the initial evaluation of blunt abdominal trauma. *J Trauma.* 1998; 45(1): 45-50; discussion 50-51
7. Bixby SD, Callahan MJ, Taylor GA. Imaging in Pediatric Blunt Abdominal Trauma. *Semin Roentgenol.* 2008;43(1):72-82.
8. Holmes JH 4th, Wiebe DJ, Tataria M, Mattix KD, Mooney DP, Scaife ER. The failure of nonoperative management in pediatric solid organ injury: a multi-institutional experience. *J Trauma.* 2005;59(6):1309-1313.
9. Fisher JC, Moulton SL. Nonoperative management and delayed hemorrhage after pediatric liver injury: new issues to consider. *J Pediatr Surg.* 2004;39(4):619-622.
10. Upadhyaya P. Conservative management of splenic trauma: history and current trends. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(9-10):617-627.
11. Stylianos S. Compliance with evidence-based guidelines in children with isolated spleen or liver injury: a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2002;37(3):453-456.
12. Keramidis DC, Soutis M. The function of the spleen in adults after ligation of the splenic artery of the traumatized spleen in childhood. *Surgery* 2003;133(5):583-585.
13. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(12):657-660..
14. Buccimazza I, Thomson SR, Anderson F, Naidoo NM, Clarke DL. Isolated main pancreatic duct injuries spectrum and management. *Am J Surg.* 2006;191(4):448-452.
15. Bruny JL, Bensard DD. Hollow viscous injury in the pediatric patient. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13(2):112-118.
16. Durbin DR, Arbogast KB, Moll EK. Seat belt syndrome in children: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* 2001;17(6):474-4777.
17. Santschi M, Echave V, Laflamme S, et al. Seat-belt injuries in children involved in motor vehicle crashes. *Can J Surg.* 2005;48(5):373-376.
18. Shilyansky J, Pearl RH, Kreller M, Sena LM, Babyn PS. Diagnosis and management of duodenal injuries in children. *J Pediatr Surg.* 1997;32(6):880-886.

Review**Thoracic and abdominal trauma in children****C. Simoglou, L. Simoglou, D. Babalis, D. Gymnopoulos.**

Department of Surgery, Sismanogleio General Hospital, Komotini, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):18-22)**ABSTRACT**

The injuries of the thorax are the second leading cause of death due to trauma in childhood. Approximately 5% of children hospitalized for an injury thus bring injury to the thorax. Unlike adults isolated injuries rarely occur, while the most common cause is trauma to the chest, usually blunt due to an accident. Trauma remains the leading cause of morbidity and mortality in childhood and the abdomen is the third most common anatomic region after the head and limbs that detect traumatic injuries. Of the total imports due to injury, 10% due to intra-abdominal organ injury. Ninety percent of these results from a closed mechanism of injury, usually due to car accidents, fall from heights or crash at the wheel of the bicycle and about 10% due to perforating mechanism of injury usually gun. The treatment of injuries of intra-abdominal organs in children has evolved in recent years and more than 95% of cases can be treated successfully conservatively without surgery.

Keywords: Abdominal Trauma, Thoracic Trauma

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

Συσχέτιση του σπλαγχνικού λίπους με τα επίπεδα των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων σε άτομα με προδιαβήτη

Α. Αγγελίδη^{1,2}, Ι. Πρωτοψάλτης¹, Α. Δημητριάδου^{1,2}, Ι. Κορνέζος³, Α. Γκριτζάπης⁴, Θ. Σεργεντάνης⁵, Χ. Βέρρας^{1,2}, Γ. Κρανιδιώτης², Α. Μελιδώνης^{1,2}.

¹ Διαβητολογικό κέντρο, ² Α' Παθολογική Κλινική, ³ Ακτινολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς, ⁴ Ανοσολογικό Εργαστήριο Locus Medicus, Αθήνα, ⁵ Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα.

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):23-28)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) έχουν πρόσφατα προταθεί ως ένας νέος δυνητικός βιολογικός δείκτης της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, της αθηρωματικής νόσου και του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση των παραγόντων που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στα επίπεδα των EPCs σε άτομα με προδιαβήτη.

Υλικό-Μέθοδος: Τριάντα εννέα άτομα με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Ο προσδιορισμός των EPCs έγινε με κυτταρομετρία ροής με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (CD34+VEGFR-2+). Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) καθώς και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων συμπεριλαμβανομένου του υπερηχοτομογραφικά καθοριζόμενου σπλαγχνικού και υποδόριου λίπους.

Αποτελέσματα: Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα των EPCs εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αρνητική συσχέτιση με την περιφέρεια μέσης ($p=0.017$), τη μέση αρτηριακή πίεση ($p=0.009$), την ολική χοληστερόλη ($p=0.003$), την hs-CRP ($p=0.006$), τον δείκτη HOMA-IR ($p=0.031$), και το σπλαγχνικό λίπος ($p=0.04$). Εντούτοις, κατά την πολυπαραγοντική μη παραμετρική ανάλυση, η μόνη παράμετρος που διατήρησε ανεξάρτητη στατιστική σχέση με τα επίπεδα των EPCs ήταν το σπλαγχνικό λίπος (OR=0.79, 95%CI:0.64-0.98, $p=0.032$). Συμπεράσματα: Το σπλαγχνικό λίπος φαίνεται πως αποτελεί καθοριστικό παράγοντα των επιπέδων των EPC σε ασθενείς με προδιαβήτη και έναν δυνητικό συνδετικό κρίκο μεταξύ των ήπιων μεταβολικών διαταραχών, του καρδιαγγειακού κινδύνου και της αγγειακής ομοιόστασης.

Λέξεις ευρετηρίου: προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα, προδιαβήτης, σπλαγχνικό λίπος, ινσουλινοαντίσταση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως προδιαβήτης ορίζεται η παθολογική αύξηση των τιμών γλυκόζης στο πλάσμα οι οποίες ωστόσο είναι μικρότερες από τις οριζόμενες ως διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη. [1] Ο προδιαβήτης χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντίσταση και συχνά σχετίζεται με τη φλεγμονή και την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης που επίσης συνδέονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. [2] Η

δυσλειτουργία και διαταραχή του ενδοθηλίου αποτελούν πρώιμα σημεία αθηροσκλήρυνσης και προγνωστικούς παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [3]

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον ρόλο των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCs) ως νέου βιολογικού δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας. Τα EPCs προέρχονται κυρίως από τον μυελό των οστών και πρώτη φορά ανιχνεύθηκαν στο περιφερικό αίμα το 1997 από τους Asahara και συν.

[4] Τα EPCs διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη νεοαγγείωση, συμβάλλουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, την επανενδοθηλιοποίηση και την αγγειακή ομοιόσταση. [5] Τα μειωμένα επίπεδα των EPCs, ως πιθανός βιολογικός δείκτης, συνδέονται με επιδείνωση της αθηρωματικής νόσου και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. [6,7]

Οι μελέτες μέχρι σήμερα έχουν επικεντρωθεί κυρίως στις συσχετίσεις των EPCs με κοινωνικοδημογραφικούς, ανθρωπομετρικούς και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, σε άτομα υγιά, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή/και καρδιαγγειακή νόσο. [8,9] Η ηλικία, το φύλο, η σωματική άσκηση, το κάπνισμα, το λιπιδαιμικό προφίλ, η ινσουλινοαντίσταση, η φλεγμονή, η αρτηριακή πίεση και το γενετικό υπόβαθρο, έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα των EPCs.

Αναφορικά με τον προδιαβήτη έχει διαπιστωθεί η αρνητική του συσχέτιση με τα επίπεδα των EPCs [10], ωστόσο η μελέτη των συσχετίσεων των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου με τα επίπεδα των EPCs, ιδιαίτερα σε άτομα με προδιαβήτη, παραμένει ένα ανεξερεύνητο πεδίο. Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην ανεύρεση εκείνων των παραγόντων που επιδρούν στα επίπεδα των EPC σε άτομα με προδιαβήτη δίχως καρδιαγγειακή νόσο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο πληθυσμός του δείγματος αποτελείται από 39 ενήλικες εθελοντές με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Η διάγνωση του προδιαβήτη έγινε μετά την εκτέλεση καμπύλης σακχάρου 75gr γλυκόζης, σύμφωνα με τα κριτήρια του ADA 2003. [1] Τα άτομα ταξινομήθηκαν ανάλογα αν εμφάνιζαν: διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (IFG: impaired fasting glucose) όταν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ήταν μεταξύ 100-125 mg/dL, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT: impaired glucose tolerance) όταν τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά τη χορήγηση των 75gr γλυκόζης ήταν μεταξύ 140-199 mg/dL, ή και τα δύο. Η καρδιαγγειακή νόσος αποκλείστηκε μετά από έναν πλήρη ιατρικό έλεγχο που περιελάμβανε ΗΚΓ, υπέρηχο καρδιάς, test κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα, και κόπωση με θάλειο 201. Όλοι οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από νεφρική ή αιματολογική πάθηση. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: θετικό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερική αγγειακή

νόσος, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III και IV), δευτεροπαθής αρτηριακή υπέρταση, ιστορικό κακοήθειας, ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης τον τελευταίο μήνα, αυτοάνοσο νόσημα, υπό- ή υπερθυρεοειδισμός, κατάχρηση αλκοόλ (>14 ποτά/εβδομάδα για γυναίκες και >21 ποτά/εβδομάδα για άνδρες), θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και χρήση αντισυλληπτικών.

Το ατομικό ιατρικό ιστορικό, οι ανθρωπομετρικοί και βιοχημικοί παράμετροι εκτιμήθηκαν για όλους τους συμμετέχοντες. Η περίμετρος μέσης προσδιορίστηκε στη μεσότητα μεταξύ του κατώτερου πλευρικού τόξου και της λαγόνιας ακρολοφίας, ενώ η περίμετρος ισχίων στο ύψος των μείζονων τροχαντήρων. Το πάχος του σπλαγχνικού και υποδόριου κοιλιακού λίπους υπολογίστηκε σύμφωνα με υπάρχον υπερηχοτομογραφικό πρωτόκολλο. [11] Το υποδόριο λίπος ορίστηκε ως το βάθος μεταξύ του δερματικού ορίου και της λευκής γραμμής, ενώ το σπλαγχνικό λίπος ως το διάστημα μεταξύ του περιτοναίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής. Επιπρόσθετα, δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από όλους τους συμμετέχοντες για τον προσδιορισμό των επιπέδων των EPCs, του λιπιδαιμικού προφίλ, της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP). Η ινσουλινοαντίσταση υπολογίστηκε σύμφωνα με τον δείκτη HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), όπως έχει περιγραφεί από τους Mathews και συν. [12] Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν αναφορικά με την άσκηση ως σωματικά δραστήριοι όταν ανέφεραν μέτρια σωματική δραστηριότητα (τουλάχιστον 150 min αεροβικής άσκησης την εβδομάδα) ή ως μη ασκούμενοι όταν δεν είχαν καμία φυσική δραστηριότητα. Έντονη φυσική άσκηση δεν αναφέρθηκε από κανένα συμμετέχοντα.

Ποσοτικός προσδιορισμός των EPCs

Η ανίχνευση των EPCs πραγματοποιήθηκε με κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιώντας τα ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα CD34+FITC (Beckman Coulter, Fullerton, CA) και anti-VEGFR-2 (R&D Systems). Ο ποσοτικός προσδιορισμός των EPCs πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια των BD Trucount tubes™ (BD Biosciences, San Jose, CA, USA), που περιείχαν γνωστό αριθμό μικροσφαιριδίων που μας επιτρέπουν να μετρήσουμε τον απόλυτο αριθμό των EPCs όπως αυτό περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία. [13] Τα CD34+ κύτταρα

(βάσει του πρωτοκόλλου κατά ISHAGE) [14] που εμφάνιζαν έκφραση και του VEGFR-2 χαρακτηρίστηκαν ως EPCs και ο απόλυτος αριθμός τους ως κύτταρα ανά ml.

Στατιστική ανάλυση

Για την αξιολόγηση των παραγόντων που συσχετίζονται με τη συγκέντρωση των EPCs ακολουθήθηκε μια προσέγγιση δύο φάσεων: η μονοπαραγοντική και η πολυπαραγοντική ανάλυση. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, μη παραμετρικές δοκιμασίες εφαρμόστηκαν καταλλήλως, δεδομένου ότι η συγκέντρωση των EPCs παρέκκλινε σημαντικά από το πρότυπο της κανονικής κατανομής. Στην πολυπαραγοντική μελέτη πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση όπου συμπεριλήφθησαν οι παράμετροι που αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές στην μονοπαραγοντική ανάλυση, και εντάχθηκαν στο πολυμεταβλητό μοντέλο ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε μικρότερο του 0.05. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό STATA 8.0 statistical software (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 17 άνδρες και 22 γυναίκες, μέσης ηλικίας 49.5±11.4 (διακύμανση 32-67 ετών). Η πλειοψηφία (69.2%) των προδιαβητικών ατόμων εμφάνιζε μόνο IFG διαταραχή, το 20.5% παρουσίαζε τόσο διαταραχή IFG όσο και IGT, ενώ το 10.3% των ατόμων είχαν μόνο IGT. Το 28.2% του πληθυσμού ήταν καπνιστές (n=11). Αναφορικά με την φυσική άσκηση, 18 άτομα (46.2%) ανέφεραν σωματική άσκηση, ενώ 21 άτομα (53.8%) όχι. Οι ανευρεθείσες τιμές HbA1c ήταν μεταξύ 5.5 και 6.3% (μέση τιμή±SD: 5.93±0.21). Ο αριθμός των EPCs κυμαινόταν μεταξύ 0 και 1133 κύτταρα/ml (247±273 κύτταρα/ml). Τα κύρια κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των 39 συμμετεχόντων συνοψίζονται στον πίνακα.

Μονοπαραγοντικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με στόχο να καθοριστούν οι μεταβλητές εκείνες που σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα των EPCs. Στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ του αριθμού των EPCs με το BMI ($\rho=-0.660$, $p<0.001$), την περίμετρο μέσης ($\rho=-0.407$, $p=0.017$), το σπλαγχνικό λίπος ($\rho=-0.339$, $p=0.041$), την

ολική χοληστερόλη ($\rho=-0.471$, $p=0.003$), την LDL χοληστερόλη ($\rho=-0.373$, $p=0.023$) τη συστολική ($\rho=-0.400$, $p=0.019$), και μέση αρτηριακή πίεση ($\rho=-0.440$, $p=0.009$), τον δείκτη HOMA-IR ($\rho=-0.400$, $p=0.031$) και την hs-CRP ($\rho=-0.442$, $p=0.006$).

Μετά από εφαρμογή πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης η μόνη μεταβλητή η οποία διατήρησε στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση με τα επίπεδα των EPCs ήταν το σπλαγχνικό λίπος (OR 0.79 [95% CI 0.64, 0.98] $p=0.032$), ενώ οι λοιπές παράμετροι (BMI, περιφέρεια μέσης, ολική και LDL χοληστερόλη, συστολική και μέση αρτηριακή πίεση, HOMA-IR, και hs-CRP) έχασαν τη στατιστική τους σημασία.

Πίνακας. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης (συνολικός αριθμός συμμετεχόντων n=39).	
Κατηγορικές μεταβλητές	Συχνότητα (%)
Υποκατηγορίες προδιαβήτη	
IFG	27 (69.2)
IGT	4 (10.3)
IFG & IGT	8 (20.5)
Άνδρες	17 (43.6)
Γυναίκες	22 (56.4)
Κάπνισμα	11 (28.2)
Άσκηση	18 (46.2)
Υπέρταση	12 (30.8)
Συνεχείς μεταβλητές	Mean±SD
EPCs (cells/mL)	247±273
Ηλικία (έτη)	49.5±11.4
Βάρος (kg)	94.3±24.8
BMI (kg/m ²)	32.9±6.9
Περίμετρος μέσης (cm)	110.5±17.9
Πηλίκιο περιμέτρου μέσης προς ισχίων	0.93±0.08
Υποδόριο λίπος (cm)	1.86±0.92
Σπλαγχνικό λίπος (cm)	9.16±3.39
Γλυκόζη νηστείας (mmol/L)	6.01±0.54
Ινσουλίνη (pmol/L)	167.3±95.5
HbA1c (%)	5.93±0.21
HOMA-IR	6.07±3.80
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	140.9±17.1
Διστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	86.5±10.1
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	122.7±13.9
Ολική χοληστερόλη (mmol/l)	5.16±1.07
LDL-χοληστερόλη (mmol/l)	3.37±0.89
HDL-χοληστερόλη (mmol/l)	1.07±0.20
Τριγλυκερίδια (mmol/l)	1.63±1.28
hs-CRP (mg/L)	4.82±5.34

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Λαμβάνοντας υπ'όψιν ότι η υπεργλυκαιμία και η διάρκεια του διαβήτη συνδέονται με μειωμένα επίπεδα EPCs [8, 15], στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η ανίχνευση των κυριότερων παραμέτρων που σχετίζονται με τα επίπεδα των EPCs σε άτομα με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη δίχως καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη μας, τα επίπεδα των EPCs ήταν αντιστρόφως ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η φλεγμονή. Εντούτοις, όταν όλοι οι παράγοντες κινδύνου εξετάστηκαν ταυτόχρονα, μόνο το σπλαγγχνικό λίπος παρέμεινε ανεξάρτητα συνδεδεμένο με τα μειωμένα επίπεδα των EPCs. Σχετικά με τις υποομάδες του προδιαβήτη, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ωστόσο παρατηρήθηκε μία αριθμητική τάση η οποία καταδεικνύει χαμηλότερα επίπεδα EPCs στα άτομα με IGT (μέση τιμή±SD: 230±129) ή IGT και IFG (μέση τιμή±SD:191±210) συγκρινόμενα με εκείνα που εμφάνιζαν μόνο IFG διαταραχή (μέση τιμή±SD: 266±296). Παρόμοια δεδομένα έχουν περιγραφεί από τον Fadini και συν. [10]

Καμία συσχέτιση των EPCs δεν παρατηρήθηκε με την ηλικία ή το φύλο. Αν και τα οιστρογόνα φαίνεται να επιδρούν στον αριθμό και τη λειτουργία των EPCs, η απουσία συσχέτισης μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι τόσο προ- όσο και μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες συμμετείχαν στη μελέτη μας.

Έχει προταθεί σαφής συσχέτιση της σπλαγγχνικής παχυσαρκίας με την ινσουλινοαντίσταση και τους παράγοντες φλεγμονής. Η ινσουλινοαντίσταση συνδέεται με συγκεκριμένες διαταραχές στο μονοπάτι της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3 κινάσης/πρωτεϊνικής κινάσης B ή (P13K/AKT), επιδρώντας στην ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS). Επιπρόσθετα, το μονοπάτι της P13K/AKT εμπλέκεται στη διαδικασία κινητοποίησης και διαφοροποίησης των EPCs όπως και στην αναχαίτιση της απόπτωσης τους. [16] Από την άλλη πλευρά, το μονοπάτι της πρωτεϊνικής κινάσης MAPK (ειδικά της p38 MAPK) το οποίο φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων των EPCs διατηρείται [17].

Φλεγμονώδη ερεθίσματα είναι πιθανό να διαταράξουν τη φωσφορυλίωση της AKT. Σύμφωνα με μελέτες σε πειραματόζωα, η συνύπαρξη ινσουλινοαντίστασης και φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α συνδέονται με

γήρανση των EPCs. [16] Επιπλέον, μια επιβλαβής επίδραση της hs-CRP στη διαφοροποίηση, τη δράση και την επιβίωση των EPCs έχει παρατηρηθεί εν μέρει μέσω παρεμπόδισης της έκφρασης της eNOS. [18] Ο λιπώδης ιστός αφενός παράγει και απελευθερώνει ένα πλήθος (προ)φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, αφετέρου εκκρίνει λιποκίνες, όπως η αδιπονεκτίνη που φαίνεται να εμπλέκονται στα επίπεδα των EPCs. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει την κατασταλτική δράση της αδιπονεκτίνης, στην επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και στην ενεργοποίηση της p38 MAPK, σχετιζόμενη με αύξηση των επιπέδων EPCs. [19]

Τα ευρήματά μας έρχονται σε αντιδιαστολή με αυτά του Biasucci και συν., [20] που αναφέρουν παράδοξη θετική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και επιπέδων EPCs. Πρέπει να τονισθεί ότι τα προαναφερθέντα αποτελέσματα ελήφθησαν από υγιή, ινσουλινοευαίσθητα άτομα. Ως εκ τούτου, υποθέτουμε ότι η επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε συνδυασμό με άλλες διαταραχές, όπως η ινσουλινοαντίσταση και φλεγμονή, μπορεί δυνητικά να προκαλέσουν μια σταδιακή εξάντληση ή βλάβη των μηχανισμών επιδιόρθωσης που επάγονται από τα EPCs. Η παχυσαρκία φαίνεται να διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στις προαναφερθείσες διαταραχές.

Έχει εδραιωθεί ότι συχνές επιπλοκές της παχυσαρκίας, όπως η ινσουλινοαντίσταση, οι μεταβολικές διαταραχές και ο διαβήτης, σχετίζονται κυρίως με την κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους (σπλαγγχνική παχυσαρκία). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και λαμβάνοντας υπόψη ότι ο αριθμός των EPCs μπορεί να αποτελεί δείκτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πιθανό βιολογικό δείκτη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, το σπλαγγχνικό λίπος, μέσω της συσχέτισης του με τα επίπεδα των EPCs, ενδέχεται να αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των πολλαπλών καρδιομεταβολικών διαταραχών όπως της καρδιαγγειακής νόσου και του σακχαρώδους διαβήτη.

Τα ευρήματα μας υποστηρίζουν σθεναρά τη σημασία ανεύρεσης και καθιέρωσης κατάλληλων θεραπευτικών στόχων, όπως η υιοθέτηση ενός υγιεινοδιαιτητικού τρόπου ζωής και ειδικά η μείωση του σωματικού βάρους σε άτομα με προδιαβήτη.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Αναφορικά με τους περιορισμούς αυτής της μελέτης, το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος, μπορεί να περιορίσει τη στατιστική του δύναμη, και τη διατύπωση μιας αιτιολογικής ή παθοφυσιολογικής υπόθεσης. Μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού φαίνεται να απαιτείται προκειμένου να τεκμηριωθεί οποιαδήποτε ετερογένεια και διαφορά μεταξύ των υποομάδων των ατόμων με προδιαβήτη. Τέλος, μελέτες [10, 21] έχουν καταδείξει ότι η ύπαρξη διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως ο προδιαβήτης, έχουν άμεση σχέση με τα μειωμένα επίπεδα των EPCs. Κατά συνέπεια, η ύπαρξη ομάδας ελέγχου

“controls“ δεν κρίθηκε απαραίτητη, εφ’ όσον η μελέτη μας επικεντρώθηκε σε ένα συγκεκριμένο υποπληθυσμό (προδιαβήτης), στην οποία οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των EPCs αναζητήθηκαν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το σπλαγχνικό λίπος φαίνεται να αποτελεί κύριο ρυθμιστή των επιπέδων των EPCs στα άτομα με προδιαβήτη. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ αγγειακής ομοιόστασης, καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταβολικών διαταραχών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-3167.
2. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33:442-449.
3. Davignon J and Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(Suppl.1):III27-III32.
4. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964-967.
5. Urbich C and Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res*. 2004;95:343-353.
6. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111:2981-2987.
7. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353:999-1007.
8. Fadini G, Agostini C, Sartore S and Avogaro A. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007;194:46-54.
9. Shantsila E, Watson T and Lip GY. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:741-752.
10. Fadini GP, Pucci L, Vanacore R et al. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels. *Diabetologia*. 2007;50:2156-2163.
11. De Lucia Rolfe E, Sleigh A, Finucane FM et al. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:625-631.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
13. Thomas HE, Avery PJ, Ahmed JM, et al. Local vessel injury following percutaneous coronary intervention does not promote early mobilization of endothelial progenitor cells in the absence of myocardial infarction. *Heart*. 2009; 95: 555-558.
14. Sutherland DR, Nayyar R, Acton E, et al. Comparison of two single-platform ISHAGE-based CD34 enumeration protocols on BD FACSCalibur and FACSCanto flow cytometers. *Cytotherapy*. 2009;11:595-605.
15. Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1097-1102.
16. Desouza CV, Hamel FG, Bidasee K and O'Connell K. Role of inflammation and insulin resistance in endothelial progenitor cell dysfunction. *Diabetes*. 2011;60:1286-1294.
17. Seeger FH, Haendeler J, Walter DH, et al. p38 mitogen-activated protein kinase downregulates endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2005;111:1184-1191.
18. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109:2058-2067.
19. Chang J, Li Y, Huang Y, et al. Adiponectin prevents diabetic premature senescence of endothelial progenitor cells and promotes endothelial repair by suppressing the p38 MAP kinase/p16INK4A signaling pathway. *Diabetes*. 2010;59:2949-2959.
20. Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med*. 2010;123:727-734.
21. Yue WS, Lau KK, Siu CW, et al. Impact of glycemic control on circulating endothelial progenitor cells and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:113.

ORIGINAL ARTICLE

Association of visceral fat with endothelial progenitor cell levels in prediabetes

**A. Angelidi^{1,2}, I. Protopsaltis¹, A. Dimitriadou^{1,2}, I. Kornezos³, A. Gritzapis⁴, T. Sergentanis⁵,
C. Verras^{1,2}, G. Kranidiotis², A. Melidonis^{1,2}**

¹ Diabetes Center, ² First Department of Internal Medicine, ³ Department of Radiology, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece, ⁴ Immunology laboratory, Locus-Medicus SA, Athens, Greece, ⁵ Department of Epidemiology and Biostatistics, Athens University Medical School, Athens, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):23-28)

ABSTRACT

Background: Endothelial progenitor cells (EPCs) have recently been considered as a potential novel biomarker of vascular integrity, atherosclerosis and cardiovascular risk.

Aim: This study was performed to investigate the main determinants of EPC levels in individuals with prediabetes.

Materials - Methods: Thirty-nine subjects with newly diagnosed prediabetes were enrolled. Flow cytometry was used to quantify EPCs (CD34+VEGFR-2+). Traditional risk factors, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and anthropometric parameters, including ultrasonographic quantification of visceral and subcutaneous fat, were recorded.

Results: At the univariate analysis, EPC levels significantly and negatively correlated with waist circumference ($p=0.017$), mean arterial pressure ($p=0.009$), total cholesterol ($p=0.003$), hs-CRP ($p=0.006$), HOMA-IR ($p=0.031$) and visceral fat ($p=0.040$). However, at the stepwise multivariate ordinal logistic regression analysis, only visceral fat retained its statistical significance (OR=0.79, 95%CI:0.64-0.98, $p=0.032$).

Conclusions: Visceral fat seems to be the main determinant of EPC levels in individuals with prediabetes and a plausible link between mild metabolic abnormalities, cardiovascular risk and vascular homeostasis process.

Keywords: endothelial progenitor cells, prediabetes, visceral fat, insulin resistance

Η διαδερμική χολοκυστοστομία στην αντιμετώπιση της οξείας λιθιασικής χολοκυστίτιδας

Χ. Μαρκάκης¹, Ι. Μοσχούρης², Π. Γρίβας¹, Μ. Βούλτσος¹, Π. Δικαιάκος¹,
Α. Μαρίνης¹, Σ. Ρίζος¹

¹ Α' Χειρουργική κλινική, ²Ακτινολογικό τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):29-34)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή- Σκοπός: Η διαδερμική χολοκυστοστομία αποτελεί μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική αντιμετώπισης της οξείας χολοκυστίτιδας. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση της εμπειρίας μας στη χρήση διαδερμικής χολοκυστοστομίας σε μια ομάδα ασθενών με οξεία λιθιασική χολοκυστίτιδα.

Ασθενείς- Μέθοδος: Εξετάστηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας για οξεία λιθιασική χολοκυστίτιδα από το 2009 έως το 2012 ανάλογα με τη μέθοδο αντιμετώπισης (συντηρητική, χολοκυστεκτομή, διαδερμική χολοκυστοστομία). Στη συνέχεια αξιολογήθηκαν οι επιπλοκές από την εφαρμογή της διαδερμικής χολοκυστοστομίας και τα αποτελέσματα σε αυτήν την υποομάδα των ασθενών.

Αποτελέσματα: Από 417 ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα, οι 14 αντιμετωπίστηκαν με χολοκυστοστομία. Οι ασθενείς αυτοί είχαν μεγαλύτερη μέση ηλικία και περισσότερα προβλήματα υγείας σε σχέση με τις υποομάδες της συντηρητικής αντιμετώπισης και της χολοκυστεκτομής. Η επέμβαση ήταν τεχνικά επιτυχής σε 13 και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της οξείας χολοκυστίτιδας σε 9 ασθενείς. Η θνητότητα κυμάνθηκε στο 35,7%. Μόνο 3 από τους 14 ασθενείς υπεβλήθησαν τελικά σε χολοκυστεκτομή.

Συμπεράσματα: Η διαδερμική χολοκυστοστομία αποτελεί μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με οξεία λιθιασική χολοκυστίτιδα, οι οποίοι κρίνονται ως υψηλού κινδύνου. Η εμπειρία μας επιβεβαιώνει ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος με μικρή καμπύλη εκμάθησης. Τα υψηλά ποσοστά θνητότητας στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με διαδερμική χολοκυστοστομία, αντικατοπτρίζουν τη βεβαρυμένη γενική τους κατάσταση. Ο ρόλος της μεθόδου στην αντιμετώπιση της οξείας χολοκυστίτιδας θα μπορέσει να αποσαφηνιστεί μόνο με τη διενέργεια συγκριτικών τυχαιοποιημένων μελετών.

Λέξεις ευρετηρίου: χολοκυστοστομία, οξεία χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική χολοκυστοστομία εκτελέστηκε για πρώτη φορά από τους Sims, Kocher και Keen το 1878 είναι, επομένως, μια τεχνική η οποία εξελίχθηκε παράλληλα με τη χολοκυστεκτομή, την οποία περιέγραψε ο Langenbuch, 4 χρόνια νωρίτερα [1,2]. Παρόλ' αυτά, καθώς η χολοκυστεκτομή γίνεται μια ολοένα και ασφαλέστερη χειρουργική επέμβαση με χαμηλή νοσηρότητα και θνητότητα [3], η χρησιμότητα της χολοκυστοστομίας ως χειρουργικής τεχνικής έχει τεθεί σε αμφισβήτηση. Σε μια υποομάδα, κυρίως ηλικιωμένων ασθενών υψηλού κινδύνου, ακόμα και σε πρόσφατες δημοσιεύσεις, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα επιπλοκών [4]. Η κατευθυνόμενη με υπέρηχο διαδερμική χολοκυστοστομία έχει προταθεί ως μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος, ικανή να μειώσει τις επιπλοκές σε αυτούς τους ασθενείς. Είναι μια

μέθοδος καθιερωμένη καθώς είναι σε χρήση για περισσότερο από 30 χρόνια [5].

Από τον Σεπτέμβριο του 2009 όλοι οι ασθενείς με οξεία λιθιασική χολοκυστίτιδα, οι οποίοι νοσηλεύονταν στην κλινική μας και είχαν εκτιμηθεί ως υψηλού κινδύνου για χειρουργική επέμβαση αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική χολοκυστοστομία. Παρακάτω, παρουσιάζουμε την εμπειρία μας στη χρήση της διαδερμικής χολοκυστοστομίας στη θεραπεία της οξείας χολοκυστίτιδας σε μια σειρά 14 ασθενών, εστιάζοντας στην τεχνική, τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τα αποτελέσματα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Αναζητήθηκαν οι ηλεκτρονικοί φάκελοι των ασθενών, οι οποίοι εισήχθησαν στην κλινική μας με τη διάγνωση της οξείας χολοκυστίτιδας (κωδικός

ICD K81.0) από το Σεπτέμβριο του 2009 έως το Δεκέμβριο του 2012. Η διάγνωση της οξείας χολοκυστίτιδας έγινε σύμφωνα με τα Tokyo Guidelines με συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών κριτηρίων [6]. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 3 ομάδες: αυτούς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική χολοκυστοστομία, αυτούς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επείγουσα χολοκυστεκτομή και αυτούς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Αναλύθηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών για κάθε υποομάδα. Στη συνέχεια εξετάστηκαν οι φάκελοι και η πορεία νόσου των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χολοκυστοστομία και κατεγράψαν τα αποτελέσματα και οι επιπλοκές της μεθόδου. Ασθενείς με μη λιθιασική χολοκυστίτιδα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς με τη διάγνωση της οξείας χολοκυστίτιδας αντιμετωπίζονται, στην κλινική μας, συντηρητικά με «καθυστερημένη» λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή σε 2ο χρόνο. Κατά την εισαγωγή τους όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν αγωγή με κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς ή κινολόνη σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη. Σε έλλειψη κλινικής και εργαστηριακής βελτίωσης 48 ώρες από την έναρξη της θεραπείας η αγωγή κλιμακώνεται με αντιβιοτικά 3ης γενιάς. Σε απουσία ανταπόκρισης στην αγωγή ή/και σε ταχεία επιδείνωση της κλινικής εικόνας ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο για επείγουσα χολοκυστεκτομή.

Σε αυτή τη θεραπευτική στρατηγική προστέθηκε η δυνατότητα διαδερμικής χολοκυστοστομίας, αντί της χειρουργικής επέμβασης για ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς με ASA score III ή IV ήταν υποψήφιοι για χολοκυστοστομία, ανάλογα με τη βαρύτητα της γενικής τους κατάστασης.

Τεχνική χολοκυστοστομίας

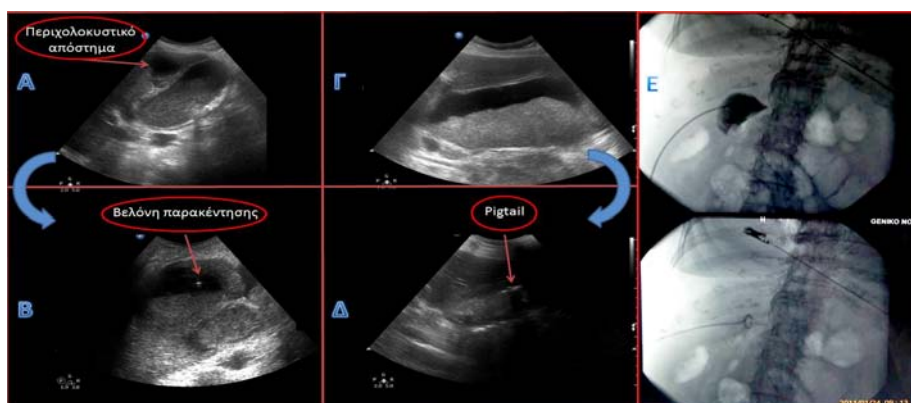
Η τοποθέτηση του καθετήρα διαδερμικής χολοκυστοστομίας έγινε υπό υπερηχοτομογραφική καθοδήγηση από τον ίδιο ακτινολόγο σε ορισμένες περιπτώσεις σε συνδυασμό με ακτινοσκόπηση. Η τεχνική περιγράφεται παρακάτω: Αρχικά, η χοληδόχος κύστη αναγνωρίζεται με υπερηχογράφημα. Στη συνέχεια γίνεται προετοιμασία και αντισήψια της κοιλιακής χώρας. Γίνεται διήθηση

της περιοχής της παρακέντησης με τοπική αναισθησία (λιδοκαΐνη 2%). Η προσπέλαση είναι διηπατική ή διαπεριτοναϊκή ανάλογα με τον ασθενή. Η διηπατική προσπέλαση προτιμάται εκτός από τις περιπτώσεις, όπου η χοληδόχος κύστη είναι διατεταμένη και εφάπτεται με το κοιλιακό τοίχωμα. Η χοληδόχος κύστη παρακεντάται με βελόνη και το υγρό αποστέλλεται για καλλιέργεια. Γίνεται τοποθέτηση οδηγού σύρματος και διαδοχική διαστολή έως ότου γίνει δυνατή η τοποθέτηση ενός καθετήρα rigtail 8-10 Fr. Στη συνέχεια γίνεται χολαγγειογραφία για την επιβεβαίωση της θέσης του καθετήρα και τον έλεγχο της βατότητας του κυστικού πόρου. Ο καθετήρας στηρίζεται στο κοιλιακό τοίχωμα (Εικόνες 1, 2). Σε περίπτωση συνύπαρξης ηπατικού αποστήματος γίνεται προσπάθεια παρακέντησής του στον ίδιο χρόνο (Εικόνα 2).

Η θέση του καθετήρα ελέγχεται 24-48 ώρες μετά με νέο υπερηχογράφημα και χολαγγειογραφία και ξανά πριν από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Ο καθετήρας αφαιρείται 2-3 εβδομάδες μετά την παρακέντηση ενώ, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς εξέρχονται από το νοσοκομείο πριν την αφαίρεση του καθετήρα.



Εικόνα 1: Τεχνική χολοκυστοστομίας – αναρρόφηση χολής



Εικόνα 2: Ακτινολογική εικόνα διαδερμικής χολοκυστοστομίας, **A.** Οξεία χολοκυστίτιδα και συνοδό περιχο- κυστικό απόστημα, **B.** Μετά την παρακέντηση η αποστηματική κοιλότητα δεν είναι ορατή, διακρίνεται η βελόνη της παρακέντησης **Γ.** Οξεία χολοκυστίτιδα, εικόνα πριν την παρα- κέντηση, **Δ.** Μετά την παρακέντηση, διακρίνεται το άκρο του rig-tail στη χοληδόχο κύστη, **Ε.** Χολαγγειογραφία, δια του καθετήρα της χολοκυστοστομίας

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ασθενών				
		Συντηρητική αντιμετώπιση	Επείγουσα χειρουργική επέμβαση	Διαδερμική χολοκυστοστομία
Αριθμός ασθενών		365	38	14
Ηλικία (έτη)	Μέση Εύρος	54 (27-81)	63 (42-84)	76 (57-96)
Φύλο	(Α/Γ)	158/207	21/17	3/11
Κατάταξη ASA	I/II/III/IV	189/20/44/12	7/21/10/0	0/0/6/8
Συννοσηρότητα (Αριθμός συνυπάρχουσων παθήσεων*)	Μέση Εύρος	3 (0-6)	2 (0-4)	7 (4-10)

*Στεφανιαία νόσος, υπέρταση, κοιλική μαρμαρυγή, ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονία, πνευμονική εμβολή, AIDS, Σακχαρώδης διαβήτης, κίρρωση του ήπατος, νεφρική ανεπάρκεια, νεόπλασμα, παγκρεατίτιδα, υποθυρεοειδισμός

ASA: American Society of Anesthesiologists, AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς, οι οποίοι εισήχθησαν στην κλινική της με τη διάγνωση της οξείας χολοκυστίτιδας στο χρονικό διάστημα που εξετάζει η μελέτη ήταν 417. Από αυτούς οι 365 (87,5%) αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με αντιβιοτικά, οι 38 (9,1%) υπεβλήθησαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, ενώ οι 14 (3,4%) αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική χολοκυστοστομία. Τα χαρακτηριστικά των 3 υποομάδων φαίνονται στον Πίνακα 1.

Διαδερμική χολοκυστοστομία

Έγινε προσπάθεια αντιμετώπισης της οξείας χολοκυστίτιδας με διαδερμική χολοκυστοστομία σε 14 ασθενείς, η οποία ήταν τεχνικά επιτυχής σε 13 περιπτώσεις.

Σε έναν ασθενή η παρακέντηση της χοληδόχου κύστης ήταν αδύνατη, παρά της επανειλημμένες προσπάθειες, λόγω του έντονα πεπαχυσμένου τοιχώματος. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά και υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή σε δεύτερο χρόνο.

Ο καθετήρας μετακινήθηκε από τη θέση του σε 3 περιπτώσεις. Από αυτές σε μια περίπτωση χρειάστηκε να γίνει δεύτερη προσπάθεια διαδερμικής χολοκυστοστομίας, η οποία ήταν

επιτυχημένη. Οι υπόλοιποι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, καθώς η αρχική παρέμβαση είχε οδηγήσει σε πλήρη ύφεση της φλεγμονής.

Μία ηλικιωμένη ασθενής (92 ετών) με οξεία χολοκυστίτιδα και συνοδό απόστημα αντιμετωπίστηκε με χολοκυστοστομία και αναρρόφηση της αποστηματικής κοιλότητας. Η ασθενής αρχικά παρουσίασε βελτίωση της κλινικής εικόνας, αλλά δύο εβδομάδες μετά εμφάνισε αιμοδυναμική αστάθεια και οδηγήθηκε επείγοντως στο χειρουργείο, όπου διαπιστώθηκε αιμορραγία από τη χοληδόχο κύστη, η οποία ήταν γαγγραινώδης με νέκρωση του τοιχώματός της.

Σε 3 περιπτώσεις, παρά την επιτυχή παρακέντηση της χοληδόχου κύστης, η γενική κατάσταση των ασθενών επιδεινώθηκε και οι ασθενείς οδηγήθηκαν σε σηπτικό σοκ και τελικά απεβίωσαν. Κανένας από τους ασθενείς δεν οδηγήθηκε στο χειρουργείο, λόγω της βαριάς γενικής τους κατάστασης και του απαγορευτικά υψηλού εγχειρητικού κινδύνου.

Η θνητότητα ήταν 35,7%, σε αντίθεση με τη μηδενική θνητότητα, η οποία καταγράφηκε στις άλλες δύο ομάδες ασθενών.

Τα αποτελέσματα της εφαρμογής της τεχνικής της διαδερμικής χολοκυστοστομίας, απεικονίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα διαδερμικής χολοκυστοστομίας		
Επιτυχής παροχέτευση	13/14 ασθενείς	(93%)
Μετακίνηση καθετήρα	0/14 ασθενείς	(0%)
Απόφραξη καθετήρα	1/14 ασθενείς	(7%)
Διηπατική προσπέλαση	12/14 ασθενείς	(85%)
Διαπεριτοναϊκή προσπέλαση	2/14 ασθενείς	(15%)
Χολοπεριτόναιο	0/14 ασθενείς	(0%)
Κάκωση παχέως εντέρου	0/14 ασθενείς	(0%)
Ενδοηπατικό αιμάτωμα	0/14 ασθενείς	(0%)
Αιμοχολία	0/14 ασθενείς	(0%)
Διάρρηση χοληδόχου κύστης	0/14 ασθενείς	(0%)
Πνευμοθώρακας	0/14 ασθενείς	(0%)
Χρονικό διάστημα μέχρι την ύφεση της φλεγμονής (ημέρες)	Μέσο (εύρος)	3,3 (2-9)
Χρονικό διάστημα παραμονής καθετήρα (ημέρες)	Μέσο (εύρος)	26,2 (6-40)
Παραμονή στο νοσοκομείο (ημέρες)	Μέσο (εύρος)	13,2 (9-33)
Θνητότητα (30 ημέρες)	5/14 ασθενείς	(35,7%)
Οριστική θεραπεία (χολοκυστεκτομή)		
Σύνολο	3/14 ασθενείς	(21%)
Λαπαροσκοπική Χολοκυστεκτομή	2/14 ασθενείς	(14%)
Μετατροπή σε ανοικτή χολοκυστεκτομή	1/14 ασθενείς	(7%)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρώτη περιγραφή της, υπό υπερηχοτομογραφική καθοδήγηση, διαδερμικής παροχέτευσης της χοληδόχου κύστης έγινε από τον Radder το 1980 [5]. Από εκείνη τη στιγμή άρχισε μια συζήτηση σχετικά με το εάν και ποιό είναι το πιθανό όφελος που θα μπορούσαν να έχουν ορισμένοι ασθενείς από την εφαρμογή της μεθόδου και με τον ακριβή προσδιορισμό της υποομάδας των ασθενών οι οποίοι είναι οι καταλληλότεροι υποψήφιοι.

Η θεραπεία της οξείας χολοκυστίτιδας είναι είτε η επείγουσα χειρουργική επέμβαση, είτε η συντηρητική αντιμετώπιση και η «καθυστερημένη» χολοκυστεκτομή σε δεύτερο χρόνο, με της δύο μεθόδους να είναι σχεδόν ισοδύναμες με μια μικρή υπεροχή της πρώτης [7], ενώ και οι δύο έχουν συγκριθεί με τη διαδερμική χολοκυστοστομία. Μια πρόσφατη μη τυχαιοποιημένη μελέτη ανέδειξε μεγαλύτερα ποσοστά νοσηρότητας (αλλά όχι θνητότητας) για την επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε σχέση με τη διαδερμική χολοκυστοστομία [8]. Σε ασθενείς υψηλού ρίσκου, που αποτυγχάνουν στη συντηρητική θεραπεία έχει αποδειχθεί μείωση της νοσηρότητας με την διαδερμική χολοκυστοστομία [9]. Παρόλα αυτά, πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας [3] δεν μπόρεσε να αναδείξει κάποιο σαφές πλεονέκτημα της χολοκυστοστομίας, καθώς από τη βιβλιογραφία λείπουν τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες.

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η οριστική θεραπεία της λιθιασικής χολοκυστοπάθειας είναι η χολοκυστεκτομή. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς, που υποβάλλονται σε διαδερμική χολοκυστοστομία εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και επομένως η απόφαση για οριστική αντιμετώπιση της χολολιθίασης δεν είναι αυτονόητη. Τα ποσοστά υποτροπής της χολοκυστίτιδας μετά από διαδερμική χολοκυστοστομία είναι υψηλά και κυμαίνονται από 19 έως 40%, ενώ οι μισοί (49%) περίπου ασθενείς θα χρειαστεί να νοσηλευτούν για

προβλήματα από τα χοληφόρα στο πρώτο έτος μετά τη χολοκυστοστομία [3,10,11]. Αυτό οδηγεί τους περισσότερους συγγραφείς να προτείνουν την διενέργεια χολοκυστεκτομής σε αυτούς τους ασθενείς [3,10]. Οι ασθενείς με υψηλή CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και παραμονή του καθετήρα χολοκυστοστομίας περισσότερο από δύο εβδομάδες αποτελούν μια ομάδα με αποδεδειγμένα μεγαλύτερο κίνδυνο για υποτροπή της χολοκυστίτιδας στους πρώτους δύο μήνες από την παρακέντηση [12]. Παρόλ' αυτά, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς υποβάλλονται τελικά σε χολοκυστεκτομή [11]. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο παρεμβάσεων αποτελεί αντικείμενο συζήτησης, αλλά η χολοκυστεκτομή συνδέεται με μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών, όταν εκτελείται στις πρώτες 72 ώρες από τη διενέργεια χολοκυστοστομίας [13].

Η αναγκαιότητα διενέργειας της διαδερμικής χολοκυστοστομίας από έμπειρο επεμβατικό ακτινολόγο αποτελεί μειονέκτημα της μεθόδου καθώς απαιτείται συντονισμός μεταξύ του χειρουργικού και ακτινολογικού τμήματος, ο οποίος δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί στο σχετικά στενό χρονικό περιθώριο που υπάρχει για την επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης, ενώ σε λίγα μόνο νοσοκομεία υπάρχει επεμβατικός ακτινολόγος διαθέσιμος όλο το 24ωρο. Οι Silberfein και συν. προτείνουν ως λύση στο παραπάνω πρόβλημα τη διενέργεια της διαδερμικής χολοκυστοστομίας από το θερμάτων χειρουργό. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων χειρουργών και ακτινολόγων στη διενέργεια διαδερμικής χολοκυστοστομίας σε αυτή τη μελέτη αναδεικνύει ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, ενώ υπάρχει μια τάση για μικρότερο διάστημα μεταξύ διάγνωσης οξείας χολοκυστίτιδας και διαδερμικής χολοκυστοστομίας στην ομάδα των χειρουργών [14].

Η μοναδική αντένδειξη της μεθόδου είναι οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Αυτές πρέπει να διορθώνονται πριν την παρέμβαση [15]. Σε αυτή την περίπτωση καθώς και σε περιπτώσεις

συνύπαρξης βαριάς ηπατικής βλάβης, η διαπεριτοναϊκή προσπέλαση προτιμάται από την διηπατική [16]. Αντίθετα, η διάταση των εντερικών ελίκων, η ύπαρξη μεγάλης ποσότητας ασκτικού υγρού και η παρεμβολή παχέος εντέρου μεταξύ του κοιλιακού τοιχώματος και της χοληδόχου κύστης αποτελούν σχετικές αντενδείξεις της διαπεριτοναϊκής προσπέλασης [16]. Σε ότι αφορά την τεχνική της μεθόδου, εκτός της τεχνικής κατά Seldinger που περιγράψαμε παραπάνω έχει περιγραφεί και τεχνική με χρήση trocar [15,16]. Η πρώτη μέθοδος συνδυάζεται και με τις δύο προσπελάσεις, ενώ η δεύτερη με τη διαπεριτοναϊκή προσπέλαση [16]. Η χρήση του trocar προτείνεται όταν η χολοκυστοστομία γίνεται χωρίς χολαγγειογραφία στο κρεβάτι του ασθενούς, αλλά στην πράξη η χρήση της έχει περιοριστεί [16]. Το υπερηχογράφημα είναι, όπως αναφέρθηκε, η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος απεικόνισης, αλλά, σε ορισμένες περιπτώσεις, η αξονική τομογραφία μπορεί να φανεί χρήσιμη, όπως στην περίπτωση μιας ρικνής χοληδόχου κύστης με πεπαχυσμένο τοίχωμα στην οποία το υπερηχογράφημα δεν μπορεί να απεικονίσει τον αυλό της χοληδόχου [16].

Παραπάνω περιγράψαμε την αρχική εμπειρία της κλινικής μας στη διενέργεια διαδερμικής χολοκυστοστομίας. Μπορέσαμε να εφαρμόσουμε τη μέθοδο με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα από της πρώτους ασθενείς που αντιμετωπίσαμε, χωρίς επιπλοκές. Τα αποτελέσματά της επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι η διαδερμική χολοκυστοστομία αποτελεί μια εύκολη τεχνικά, ελάχιστα επεμβατική, μέθοδο αντιμετώπισης της οξείας χολοκυστίτιδας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Παρόλα αυτά η χρήση της μεταξύ των ασθενών, οι οποίοι πάσχουν από οξεία χολοκυστίτιδα κυμαίνεται μεταξύ 2-3.3% [3,11], με ορισμένα, μόνο, κέντρα να αναφέρουν ποσοστά έως 8%. Κυριότερος λόγος είναι ότι δεν έχουν τεκμηριωθεί σαφείς ενδείξεις χρήσης της μεθόδου [3]. Οι διαθέσιμες αυτή τη στιγμή κατευθυντήριες οδηγίες, από τα Tokyo Guidelines, την Αμερικανική εταιρία ενδοσκοπίων και χειρουργών (SAGES) και την Παγκόσμια εταιρία επείγουσας χειρουργικής δεν περιγράφουν συγκεκριμένες ενδείξεις και κριτήρια (εκτός από τους ασθενείς που κρίνονται «ακατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση») [17-19]. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ακτινολόγων η διαδερμική χολοκυστοστομία προτείνεται ιδιαίτερα για ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, ως διαγνωστικό, αλλά και θεραπευτικό μέσο [20]. Το κενό στη βιβλιογραφία ενδεχομένως να καλυφθεί από την τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη

CHOCOLATE TRIAL, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη και συγκρίνει τη διαδερμική χολοκυστοστομία με την επείγουσα χολοκυστεκτομή [21].

Η θνητότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική χολοκυστοστομία κυμαίνεται γύρω στο 15% και συνδέεται κυρίως με αποτυχία της μεθόδου να ελέγξει την σήψη των χοληφόρων [3,13,20]. Η θνητότητα που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, είναι υψηλότερη, αλλά λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος δεν είναι εύκολο να εξαχθούν συμπεράσματα. Η θνητότητα, η οποία οφείλεται σε αποτυχία ελέγχου της σήψης από την τεχνική είναι, πάντως, μικρότερη (21% ή 3 στους 14 ασθενείς). Στους υπόλοιπους δύο ασθενείς η φλεγμονή στα χοληφόρα υφέθηκε με τη χολοκυστοστομία, αλλά τελικά κατέληξαν, λόγω άλλων επιπλοκών. Η περιορισμένη χρήση της τεχνικής σε ιδιαίτερα βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχει πάντως οδηγήσει και άλλες ομάδες σε υψηλά (έως 36%) ποσοστά θνητότητας, τα οποία μπορούν να μειωθούν, όταν οι ενδείξεις χρήσης της επεκταθούν [22]. Ορισμένες υποομάδες ασθενών εμφανίζουν ιδιαίτερα μεγάλη θνητότητα, η οποία αυξάνει από το 4,9% στο 43,2% για ασθενείς χωρίς και με σηπτικό shock, αντίστοιχα, και είναι επίσης ιδιαίτερα υψηλή όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια [12]. Η διαδερμική χολοκυστοστομία έχει προταθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην τελευταία ομάδα ασθενών (με νεφρική ανεπάρκεια), λόγω του ιδιαίτερα υψηλού εγχειρητικού κινδύνου [23].

Παρά την πρόοδο της αναισθησιολογίας και των χειρουργικών τεχνικών ορισμένοι ηλικιωμένοι ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα με σημαντική συννοσηρότητα αποτελούν κακούς υποψήφιους για χολοκυστεκτομή λόγω πολύ αυξημένου ρίσκου. Για το λόγο αυτό το ενδιαφέρον για τη διαδερμική χολοκυστοστομία παραμένει αυξημένο κάτι που είναι εμφανές από το μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων την τελευταία δεκαετία [3]. Η χολοκυστολιθοτομή και η εξαγωγή των χολολίθων μέσω του καθετήρα χολοκυστοστομίας αποτελεί μια νέα προσέγγιση με αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα [24]. Η συσσώρευση εμπειρίας θα επιτρέψει τη διάδοση της μεθόδου και την ανάδειξη της διαδερμικής χολοκυστοστομίας ως οριστικής θεραπείας της οξείας λιθιασικής χολοκυστίτιδας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Με τη συνεχιζόμενη, συστηματική μελέτη της εφαρμογής της, η διαδερμική χολοκυστοστομία είναι πιθανό να καθιερωθεί ως τμήμα του θεραπευτικού αλγόριθμου της οξείας χολοκυστίτιδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sparkman RS. (1967) Bobbs centennial: the first cholecystotomy. *Surgery* 61:965–971.
2. Langenbuch C (1882) Ein Fall von Exstirpation der Gallenblase wegen chronischer Cholelithiasis: Heilung. *Berl Klin Wochenschr* 19:725-727
3. Winblad A, Gullstrand P, Svanvik J et al (2009)

Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford)* 11(3):183–193

4. Kauvar DS, Brown BD, Braswell AW, et al. Laparoscopic cholecystectomy in the elderly: increased operative complications and conversions to

- laparotomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005 Aug;15(4):379-82.
5. Radder RW (1980) Ultrasonography guided percutaneous catheter drainage for gallbladder empyema. *Diagn Imaging* 49:330–333.
 6. Hirota M, Takada T, Kawarada Y et al Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):78-82. Epub 2007 Jan 30.
 7. Gurusamy KS, Samraj K. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005440.
 8. Melloul E, Denys A, Demartines N et al Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients: does it matter? *World J Surg*. 2011 Apr;35(4):826-33.)
 9. Hatzidakis A. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs. Conservative treatment. *Eur Radiol* 2002;12:1778–84.
 10. Spira RM. Percutaneous transhepatic cholecystostomy and delayed laparoscopic cholecystectomy in critically ill patients with acute calculous cholecystitis. *Am J Surg* 2002;183:62–6.
 11. de Mestral C, Gomez D, Haas B. et al Cholecystostomy: A bridge to hospital discharge but not delayed cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Jan;74(1):175-80. .
 12. Hsieh YC, Chen CK, Su CW, et al. Outcome after percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis: a single-center experience. *J Gastrointest Surg*. 2012 Oct;16(10):1860-8.
 13. Han IW, Jang JY, Kang MJ, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Mar;19(2):187-93.
 14. Silberfein EJ, Zhou W, Kougiass P, et al. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk patients: experience of a surgeon-initiated interventional program. *Am J Surg*. 2007 Nov;194(5):672-7.
 15. Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:91–97.
 16. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, et al. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg Endosc*. 2010;24:2368–2386.
 17. Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial):study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:7.)
 18. Smith TJ, Manske JG, Mathiason MA, et al. Changing Trends and Outcomes in the Use of Percutaneous Cholecystostomy Tubes for Acute Cholecystitis. *Ann Surg*. 2012 Dec 20.
 19. Gumus B. Percutaneous cholecystostomy as a first-line therapy in chronic hemodialysis patients with acute cholecystitis with midterm follow-up *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Apr;34(2):362-8.
 20. Akhan O, Akinci D, Ozmen MN. Percutaneous cholecystostomy. *Eur J Radiol*. 2002 Sep;43(3):229-36.
 21. Ginat D, Saad WE. Cholecystostomy and transcholecystic biliary access. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2008 Mar;11(1):2-13.
 22. Bree RL, Ralls PW, Balfe DM, et al. Evaluation of patients with acute right upper quadrant pain. *American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology*. 2000 Jun;215 Suppl:153-7.
 23. Sartelli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2013 Jan 8;8(1):3. doi: 10.1186/1749-7922-8-3.
 24. Kim YH, Kim YJ, Shin TB. Fluoroscopy-guided percutaneous gallstone removal using a 12-Fr sheath in high-risk surgical patients with acute cholecystitis. *Korean J Radiol*. 2011 Mar-Apr;12(2):210-5.

ORIGINAL ARTICLE

Percutaneous cholecystostomy in the management of acute calculous cholecystitis

C. Markakis¹, H. Moschouris², P. Grivas¹, M. Voultsos¹, P. Dikeakos¹, A. Marinis¹, S. Rizos¹¹ First Department of Surgery, ² Department of Radiology, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):29-34)

ABSTRACT

Background- Aim: Percutaneous cholecystostomy is a minimally invasive technique for the management of acute cholecystitis. In this study we present a series of patients with acute calculous cholecystitis treated with percutaneous cholecystostomy.

Patients- Methods: The characteristics of patients treated for acute calculous cholecystitis from 2009 to 2012 were analyzed and stratified according to the treatment method (conservative, cholecystectomy, cholecystostomy). Complications related to percutaneous cholecystostomy and patient outcomes were then evaluated.

Results: Out of a total of 417 patients with acute cholecystitis, 14 were managed with percutaneous cholecystostomy. These patients had a greater mean age and comorbidity compared to the conservative treatment and cholecystectomy subgroups. The intervention was technically successful in 13 and effective in treating acute cholecystitis in 9 patients. Mortality was 35,7%. Only 3 out of 14 patients were definitively treated by cholecystectomy.

Conclusions: Percutaneous cholecystostomy is an alternative treatment option for patients with acute calculous cholecystitis, who are poor candidates for surgery. Our experience confirms that it is a safe, effective and easily mastered technique. High mortality rates associated with percutaneous cholecystostomy reflect the poor health of these patients. It's role in the management of acute cholecystitis can only be defined by comparative randomized trials.

Keywords: cholecystostomy, acute cholecystitis, gallstones.

Η αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στην αντιμετώπιση της χρόνιας προστατίτιδας. Πρόδρομα αποτελέσματα

Κ. Σταματίου¹, Δ. Καραγεωργόπουλος², Μ. Ολυμπίτης¹, Ο. Ζαρκωτού³, Β. Μάμαλη³, Α. Μαρίνης⁴, Α. Λαμπρακόπουλος¹

¹ Ουρολογική Κλινική, ² Γ' Παθολογική Κλινική, ³ Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ⁴ Α' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):35-40)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Εισαγωγή. Η χρόνια προστατίτιδα εμφανίζει μια ποικιλία συμπτωμάτων με άλλοτε άλλη εντόπιση και ένταση. Ο σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσει με συντομία τα πρόδρομα αποτελέσματα της αξιολόγησης των φυτοθεραπευτικών στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της χρόνιας προστατίτιδας.

Υλικό και Μέθοδος: Η μελέτη σχεδιάστηκε ως προοπτική μελέτη παρατήρησης και πραγματοποιήθηκε σε εξωτερικούς ασθενείς του Τζανείου ΓΝΠ. Συμπεριέλαβε πενήντα έξι άτομα που χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (29 ασθενείς) έλαβε *prulifloxacin* 600mg για 15 ημέρες και η δεύτερη (27 ασθενείς) *prulifloxacin* 600mg για 15 ημέρες και εκχύλισμα *serenoa repens* για 8 εβδομάδες. Η απάντηση ελέγχθηκε με εργαστηριακά και κλινικά κριτήρια.

Αποτελέσματα: Μετά το πέρας της θεραπείας βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στο άλγος και τα ενοχλήματα ούρησης αλλά όχι στη στυτική ή σεξουαλική δυσλειτουργία.

Συμπεράσματα: Το εκχύλισμα *serenoa repens* για 8 εβδομάδες φαίνεται πως βελτιώνει την απάντηση της αντιμικροβιακής θεραπείας στο άλγος και τα ενοχλήματα ούρησης. Περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακο μελέτες χρειάζονται για να τεκμηριωθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Λέξεις ευρητηρίου: Χρόνια προστατίτιδα, φυτοθεραπευτικά, κινολόνες, *serenoa repens*.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προστατίτιδα είναι μια συχνή ουρολογική πάθηση που επηρεάζει κατά κύριο λόγο τον ανδρικό πληθυσμό ηλικίας 18-35 ετών αλλά αποτελεί και συχνή διάγνωση στις ηλικίες άνω των 65 ετών κυρίως ως ιστολογικό εύρημα ή συνδεδεμένη με τα ενοχλήματα της καλοήθους υπερτροφίας [1,2,3]. Από το 1990 έως το 1994, περισσότερες από 2 εκατομμύρια επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία στις ΗΠΑ αφορούσαν περιστατικά χρόνιας προστατίτιδας, ενώ, σήμερα στο 15% των ανδρών που επισκέπτονται ιατρό λόγω συμπτωμάτων από το ουροποιητικό σύστημα τίθεται η διάγνωση της προστατίτιδας [4]. Η πάθηση αυτή έχει χαρακτηριστεί ως ένα σημαντικό και εξελισσόμενο κλινικό αίνιγμα δεδομένου ότι η αιτιοπαθογένειά της παραμένει σε ένα μεγάλο ποσοστό αδιευκρίνιστη. Η εκδήλωσή της συνδέεται με εστία μόλυνσης στα απομακρυσμένα -κυρίως- προστατικά αδένια και πόρους του προστάτη από ουροπαθογόνα gram-αρνητικά και σπανιότερα από gram-θετικά

μικρόβια [5]. Εμφανίζει μια ποικιλία συμπτωμάτων τα κυριότερα από τα οποία είναι το πυελικό άλγος (σε διάφορες θέσεις και ένταση) τα ενοχλήματα ούρησης (αποφρακτικά ή ερεθιστικά) και η στυτική ή σεξουαλική δυσλειτουργία. Παρόμοια συμπτώματα παρατηρούνται και στην καλοήθη υπερτροφία του προστάτη και οφείλονται τόσο στην απόφραξη όσο και στην δευτεροπαθή φλεγμονή. Η αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στα συμπτώματα που συνδέονται με την καλοήθη υπερτροφία του προστάτη δικαιολογεί τη χρήση τους στη θεραπεία της χρόνιας προστατίτιδας [6]. Το πιο γνωστό φυτοθεραπευτικό είναι το *serenoa repens*, συστατικό του οξύφυλλου φυτού *saw palmetto*. Περιέχει λιπαρά οξέα, φυτοστερόλες και βιταμίνες. Δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος ο ακριβής μηχανισμός του ωστόσο ωφείλεται σε ορμονικά και μη ορμονικά διαμεσολαβούμενη αντιφλεγμονώδη δράση [6]. Η πρώτη σχετίζεται με την αναστολή της μετατροπής της τεστοστερόνης στο ισχυρότερο

ανδρογόνο την DHT στο επίπεδο των ανδρογονικών υποδοχέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ορμονικής απάντησης των μακρόφαγων και των λευκοκυττάρων και την ανάσχεση της μετανάστευσής τους στην περιοχή της φλεγμονής. Ως επακόλουθο μειώνεται η απελευθέρωση της μυελοπεροξειδάσης (myeloperoxidase) που προκαλεί καταστροφή του φλεγμαίνοντα ιστού, αλλά και του αιμοπετάλιου-παραγόμενου αυξητικού και του παράγοντα αύξησης -βήτα που προάγουν τη φλεγμονή. Οι υπάρχουσες ενδείξεις σχετικά με την αντιανδρογονικώς αντιπολλαπλασιαστική ή/και αντιαποπτωτική δράση του μέσω της αναστολής της 5α α -reductase είναι μάλλον αντικρουόμενες [7,8]. Έχει αποδειχθεί πειραματικά η καταστολή της σηματοδότησης παραγόντων αύξησης όπως ο IGF-I (Insulin-Like Growth Factor) αλλά και κυτταροκινών όπως η MCP-1/CCL2 (μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη -1/χημειοκίνη CL2), γεγονός που εμποδίζει την φλεγμονώδη δραστηριότητα στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη [9,10]. Ο σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως προοπτική μελέτη παρατήρησης και διενεργήθηκε στο Τζάνειο ΓΝΠ. Στην μελέτη έλαβαν μέρος άτομα με συμπτώματα και σημεία χρόνιας προστατίτιδας που επισκεφθήκαν το ειδικό ουρολογικό ιατρείο από 1-5-11 έως 30-5-12. Εξαιρέθηκαν άτομα με νευρολογικές διαταραχές, ανατομικές ανωμαλίες του ουρο- ποιητικού και ανοσοκατασταλμένα, καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν τις εκδηλώσεις της νόσου και να διαφοροποιήσουν την έκβαση της μελέτης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (ομάδα Α) έλαβε prulifloxacin 600mg για 15 ημέρες και η δεύτερη (ομάδα Β) έλαβε prulifloxacin 600mg για 15 ημέρες και εκχύλισμα *serenoa repens* για 8 εβδομάδες. Όλοι υποβλήθηκαν σε καλλιέργεια ούρων προ και μετά μάλαξης του προστάτη, ενώ ανάλογα με το ιστορικό ορισμένοι υποβλήθηκαν σε εξέταση ουρηθρικού εκκρίματος ή επιχρίσματος. Όλοι συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια χρόνιας προστατίτιδας (NHI-CPSI), ενοχλημάτων ούρησης (IPSS), και σεξουαλικής λειτουργίας (IIEF-5). Η μικροβιακή απάντηση ελέγχθηκε με καλλιέργεια ούρων προ και μετά μάλαξης του προστάτη και η απάντηση στα συμπτώματα με τα ερωτηματολόγια NHI-CPSI, IPSS, IIEF-5 στις 4 και 8 εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης εβδομάδες (15 μετά την λήξη της αντιμικροβιακής θεραπείας και κατά τη διάρκεια της αγωγής με *serenoa repens*). Η τελική έκβαση αξιολογήθηκε 3-6 μήνες μετά.

Μικροβιολογική αξιολόγηση

Η δοκιμασία Stamey-Meares θεωρήθηκε θετική όταν: 1) αναπτύχθηκαν βακτήρια στην καλλιέργεια του προστατικού εκκρίματος (EPS) και ούρων VB3 (ή PPM) και δεν αναπτύχθηκαν βακτήρια στα VB1 και VB2 (ή PM) 2) οι βακτηριακές αποικίες στο VB3 ήταν 10πλάσιες έναντι των VB1 και VB2 δείγματα. 3) η παρουσία λευκοκυττάρων στο EPS και VB3 ήταν 10πλάσιες έναντι των VB1 και VB2. Δεν τέθηκε κατώτατο όριο για τον αριθμό των αποικιών. Οι καλλιέργειες για *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma spp.* και *Ureaplasma spp.* και ο ημι-ποσοτικός χαρακτηρισμός έγιναν σε αντιδραστήρια bioMerieux. Τα Chlamydia trachomatis ανιχνεύθηκαν με άμεσο ανοσοφθορισμό (μονοκλωνικά αντισώματα λιποπολυσακχαριδικής μεμβράνης Kalestad). Τα δείγματα ούρων υποβλήθηκαν σε φυγοκέντρηση και καλλιεργήθηκαν σε αιματούχο και McConkey άγαρ για αερόβια και αναερόβια Gram θετικά και αρνητικά βακτήρια (καλλιεργητικά υλικά bio Merieux). Όλες οι επεξεργασίες και η ανάγνωση των δειγμάτων αυτής της μελέτης εκτελέστηκαν από τον ίδιο ειδικό μικροβιολόγο στον οποίο δεν γνωστοποιήθηκε το ιστορικό των ασθενών.

Ερωτηματολόγια

Το ερωτηματολόγιο χρόνιας προστατίτιδας NHI-CPSI περιλαμβάνει 9 ερωτήσεις σε 3 πεδία (είδος-θέση πόνου, ενοχλήματα ούρησης, επίπτωση στην ποιότητα ζωής). Το συνολικό άθροισμα κυμαίνεται από 0 έως 43 (είδος-θέση πόνου: 0-21, ενοχλήματα ούρησης: 0-10 και ποιότητα ζωής: 0-12). Όσο μεγαλύτερο είναι το αποτέλεσμα τόσο περισσότερη η ενόχληση. Ωστόσο, οι ερωτήσεις με τις υψηλότερες βαθμολογίες επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα γιατί συμβάλλουν περισσότερο στην συνολική βαθμολογία του NHI-CPSI. Το ερωτηματολόγιο IPSS περιλαμβάνει 8 ερωτήσεις σε ισάριθμα πεδία (ατελής κένωση της κύστης, συχνουρία, διακεκομμένη ούρηση, επιτακτικότητα, ασθενής ροή, σταγονοειδής ούρηση, νυκτουρία και επίδραση στην ποιότητα ζωής) που βαθμολογούνται έκαστη με 0-5 βαθμούς. Τα αποτελέσματα από τις 7 πρώτες ερωτήσεις χρησιμεύουν για την αξιολόγηση της ούρησης. Βαθμολογία μικρότερη από 7 υποδεικνύει ήπια ενόχληση, βαθμολογία από 8-19 υποδεικνύει μέτρια ενόχληση και , βαθμολογία από 20-35 υποδεικνύει βαριά ενόχληση. Τέλος το ερωτηματολόγιο IIEF-5 περιλαμβάνει 5 ερωτήσεις που βαθμολογούνται έκαστο με 0-5 βαθμούς. Βαθμολογία από 1-7 υποδεικνύει σοβαρή στυτική δυσλειτουργία, βαθμολογία από 8-11 υποδεικνύει μέτρια, βαθμολογία από 12-16: υποδεικνύει μέτρια προς ήπια, βαθμολογία από 17-21 υποδεικνύει ήπια στυτική δυσλειτουργία, ενώ βαθμολογία από 22-25 δεν υποδεικνύει στυτική δυσλειτουργία.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση έγινε στο πρόγραμμα SPSS 12 και χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test of significance. Το αποδεκτό όριο στατιστικής σημαντικότητας ήταν το 0.05 (P value <0.05).

Αποτελέσματα

Από τα 72 άτομα που συμπεριελήφθησαν αρχικά, στα 16 δεν αναπτύχθηκε κανένα παθογόνο και εξαιρέθηκαν από την μελέτη. Από τους εναπομείναντες 56 ασθενείς, 29 συμμετείχαν στην πρώτη ομάδα και 27 στη δεύτερη. Ο μ.ο. ηλικίας της πρώτης ομάδας ήταν τα 44,1 έτη και της δεύτερης τα 37,2. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων 1 και 2 όσον αφορά την διάμεση ηλικία, τη διάρκεια της νόσου, και τα επιμέρους πεδία των ερωτηματολογίων κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Το κυριότερο ενόχλημα ήταν ο πόνος για τους ασθενείς και των δυο ομάδων, ενώ τα ενοχλήματα ούρησης ως κύριο ενόχλημα αναφέρθηκαν από 7 ασθενείς της ομάδας A και 6 της ομάδας B, ενώ η στυτική δυσλειτουργία ως κύριο ενόχλημα αναφέρθηκε από 2 ασθενείς της ομάδας A και 2 της ομάδας B (Πίνακες 1 και 2).

Πίνακας 1: Ομάδα 1 (Προυλιφλοξασίνη)		
Ηλικία	Κύριο Σύμπτωμα	Μικροοργανισμός
28	αιμοσπερμία, υπερηβικό αλγος	Chlamydia Trachomatis
53	δυσουρία, αύξηση PSA	E. Coli
42	περινεϊκό αλγος	Proteus
52	υπερηβικό, περινεϊκό αλγος, LUTS	E. Coli
36	οσχεικό αλγος	CoNS
47	πεικό αλγος	E. Coli
52	υπερηβικό, οσχεικό αλγος	E. Coli
48	περινεϊκό αλγος	Proteus, CoNS
51	υπερηβικό, περινεϊκό αλγος, δυσουρία	Gonococcus
50	ερεθιστικά LUTS	Chlamydia
49	εμπύρετος προστατίτις, επιδιδυμίτις	Proteus
39	οσχεικό, ορχικό αλγος	4 είδη gram + κόκκων
41	Οσχεικό, πεικό αλγος	E. Coli
44	περινεϊκό αλγος	E. Coli
56	πεικό αλγος, ΣΔ	E. Coli
56	Δυσουρία, ερεθιστική ούρηση	3 είδη gram + κόκκων
35	περινεϊκό αλγος, αύξηση PSA	CoNS
52	περινεϊκό αλγος, ερεθιστικά LUTS	E. Coli
45	περινεϊκό αλγος, δυσφορία	E. Coli
36	Περινεϊκό, ορχικό αλγος	E. Coli
44	περινεϊκό αλγος	E. Coli
58	περινεϊκό ορχικό αλγος	CoNS
56	LUTS, αιμοσπερμία, υπερηβικό αλγος	E. Coli, Proteus
43	ορχικό αλγος	CoNS
37	οσχεικό, περινεϊκό αλγος, LUTS	Proteus
44	περινεϊκό, πεικό αλγος	E. Coli
44	υπερηβικό, οσχεικό αλγος	Klebsiella, Staphylococcus
38	περινεϊκό αλγος, ΣΔ	E. Coli
34	εμπύρετος προστατίτις	E. Coli

Πίνακας 2: Ομάδα 2 (Προυλιφλοξασίνη και Serenoa repens)

Ηλικία	Κύριο Σύμπτωμα	Μικροοργανισμός
27	αιμοσπερμία, υπερηβικό αλγος	3 είδη gram + κόκκων
62	LUTS, περινεϊκό αλγος, αύξηση PSA	CoNS
34	πεικό, οσχεικό αλγος	Mycoplasma
58	οσχεικό αλγος	E. Coli
45	περινεϊκό, οσχεικό αλγος	Mycoplasma
35	υπερηβικό, περινεϊκό αλγος, δυσουρία	άγνωστο
47	εμπύρετος προστατίτις	E. Coli
32	εμπύρετος προστατίτις	Proteus
28	εμπύρετος προστατίτις	Enterococcus
34	περινεϊκό αλγος	E. Coli
25	περινεϊκό αλγος, ερεθιστικά LUTS	E. Coli
47	πεικό αλγος, ΣΔ	Enterococcus
32	οσχεικό αλγος	Streptococcus mitis oralis
61	περινεϊκό αλγος	CoNS
25	ερεθιστικά LUTS	Enterococcus
52	Δυσουρία, ερεθιστική ούρηση	E. Coli, CoNS
49	υπερηβικό, περινεϊκό αλγος	E. Coli
38	αιμοσπερμία	E. Coli
48	ορχικό αλγος	CoNS, Staphylococcus aureus
31	περινεϊκό αλγος	E. Coli
21	οσχεικό, ορχικό αλγος	Enterococcus
27	πεικό, οσχεικό αλγος	E. Coli
56	υπερηβικό αλγος	Proteus
65	περινεϊκό αλγος, LUTS	CoNS, Enterococcus
37	υπερηβικό, περινεϊκό αλγος	E. Coli
61	πεικό, υπερηβικό αλγος, ΣΔ	E. Coli
64	αιμοσπερμία	Enterococcus

Μετά την αξιολόγηση των ερωτηματολογίων, ενοχλήματα ούρησης (αποφρακτικά ή ερεθιστικά) βρέθηκαν σε περισσότερο από 50% των ασθενών και των δυο ομάδων (17 ασθενείς της 1ης ομάδας και 14 της 2ης ομάδας) και στυτική ή σεξουαλική δυσλειτουργία σε λιγότερο από 30% των ασθενών και των δυο ομάδων (9 ασθενείς της 1ης ομάδας και 7 της 2ης ομάδας).

Μετά την σύγκριση των καλλιεργειών προ και μετά την θεραπεία καθώς και των βαθμολογιών του ερωτηματολογίου NHI-CPSI, βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην έκβαση. Πιο αναλυτικά 18/29 ασθενείς της πρώτης ομάδας ανέφεραν παραμονή των συμπτωμάτων στο 1ο follow up έναντι 8/27 ασθενείς της δεύτερης ομάδας. Στο δεύτερο follow up 7/26 ασθενείς της πρώτης ομάδας και 1/24 της δεύτερης ομάδας (δεν προσήλθαν 5 ασθενείς) ανέφεραν παραμονή των συμπτωμάτων. Αξιοσημείωτα δυο από αυτούς τους ασθενείς (ένας σε κάθε ομάδα) ανέφεραν επανεμφάνιση συμπτωμάτων ενώ ήταν ασυμπτωματικοί στο 1 follow up. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων 1 και 2 ήταν στατιστικά σημαντικές (p<0.05). Σε 4 ασθενείς της ομάδας 1 και 3 της ομάδας 2 βρέθηκε θετική καλλιέργεια στο 1ο follow up. Αξιοσημείωτα, στις περισσότερες περιπτώσεις ο μικροοργανισμός ήταν διαφορετικός

από εκείνον της αρχικής καλλιέργειας. Μόνο ένας ασθενής από κάθε ομάδα βρέθηκε με θετική καλλιέργεια στο 2ο follow up (Πίνακες 3 και 4). Η διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p>0,05$).

Μετά την σύγκριση των βαθμολογιών του ερωτηματολογίου IPSS και IIEF-5 δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη βελτίωση των ενοχλημάτων ούρησης ($p<0,05$) και τη στυτική ή σεξουαλική δυσλειτουργία ($p>0,05$).

Πίνακας 3. Έκβαση στα follow up της ομάδας 1.

	1 ^ο	2 ^ο
1	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
2	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
3	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
4	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
5	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
6	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
7	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
8	συμπτωματικός Proteus	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
9	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
10	συμπτωματικός CoNS	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
11	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
12	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
13	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
14	συμπτωματικός Proteus	συμπτωματικός Enterococcus
15	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
16	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
17	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
18	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
19	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	Δεν προσήλθε
20	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
21	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
22	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
23	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
24	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
25	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
26	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
27	συμπτωματικός Clamidia	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
28	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	Δεν προσήλθε
29	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση

Πίνακας 4. Έκβαση στα follow up της ομάδας 2.

	1 ^ο	2 ^ο
1	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
2	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
3	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
4	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
5	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
6	συμπτωματικός Proteus	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
7	ασυμπτωματικός CoNS	ασυμπτωματικός CoNS
8	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
9	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
10	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	Δεν προσήλθε
11	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
12	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
13	συμπτωματικός Enterococcus	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
14	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
15	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
16	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	Δεν προσήλθε
17	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
18	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
19	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
20	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
21	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
22	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
23	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
24	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
25	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση
26	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	Δεν προσήλθε
27	συμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση	ασυμπτωματικός βακτηριακή εκρίζωση

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το περισσότερο γνωστό φυτοθεραπευτικό είναι το saw palmetto. Οι καρποί του είναι ιδιαίτερα εμπλουτισμένοι με λιπαρά οξέα και φυτοστερόλες και το εκχύλισμα του γνωστό και ως serenoa repens συνταγογραφείται σε πολλές χώρες (κυρίως της Ευρώπης) με διαφορετικές ονομασίες (permixin, prostamol uno, permixon κλπ). Έχει αποτελέσει το αντικείμενο εντατικής έρευνας για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερτροφίας και -προσφάτως- των λοιμώξεων του ουροποιητικού μόνο, σε συνδυασμό ή σε αντιπαράβολη με άλλα φυτοθεραπευτικά, με αντιβιοτικά, με α-blockers, με αντιφλεγμονώδη και με αναστολείς της 5α ρεδοκτάσης. Τα

αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα δεδομένου ότι στις μελέτες αυτές ο στόχος αλλά και το υλικό και η μέθοδος διαφοροποιούνται. Από την άλλη πλευρά, παθήσεις όπως η χρόνια βακτηριακή και μη προστατίτιδα και η υπερτροφία προστάτη αλληλοκαλύπτονται, πολλά από τα συμπτώματα είναι κοινά ενώ καταστάσεις και παθήσεις οργάνων άλλων εκτός του προστάτη μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων αυτών.

Μια προοπτική πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Debruyne και συνεργάτες συνέκρινε την tamsulosin (0.4mg/24h) με το permixon (320mg/24h) σε ικανό αριθμό ασθενών (542) με συμπτωματική υπερτροφία του προστάτη (IPSS \geq 10). Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο IPSS (μέση μείωση κατά 4.4 σε κάθε ομάδα, με αντίστοιχη βελτίωση τόσο των ερεθιστικών όσο και των αποφρακτικών ενοχλημάτων), η βελτίωση στο Qmax (1.8 ml/s Permixon vs 1.9 ml/s tamsulosin) και οι διακυμάνσεις του PSA ήταν παρόμοιες και στις δυο ομάδες. Αντίθετα, παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση του μεγέθους του προστάτη στην ομάδα του Permixon. Και οι δυο θεραπείες ήταν καλώς ανεκτές [11]. Μια πολυκεντρική μελέτη από την Italian Society of Oncological Urology μελέτησε την αποτελεσματικότητα του serenoa repens σε ασθενείς με χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα συγκρίνοντας το με τον συνδυασμό serenoa repens και alpha-blocker. Μετά από 6μηνο follow-up βρέθηκαν παρόμοιες αλλαγές στις ουροροομετρικές παραμέτρους και των δυο ομάδων ενώ δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στο ερωτηματολόγιο σεξουαλικής λειτουργίας IIEF-5 (γεγονός που μπορεί να σχετίζεται τόσο με την έλλειψη αντιανδρογονικής δράσης όσο και με μειωμένη αποτελεσματικότητα στη συτική δυσλειτουργία). Διαπιστώθηκαν αξιοσημείωτες βελτιώσεις στα φλεγμονώδη ευρήματα (σε δακτυλική εξέταση, υπερηχογράφημα και βιοψία προστάτη) [12]. Οι Aliaev και συνεργάτες διερεύνησαν αναδρομικά την αποτελεσματικότητα του prostamol υπο (320 mg/24h) ως συμπληρωματική θεραπεία στην πρόληψη των υποτροπών της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας. Μετά από 5 έτη η βελτίωση στα υποκειμενικά (IPSS) και αντικειμενικά (μείωση ποσοστού υποτροπών και προόδου, βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας) κριτήρια της μελέτης ήταν μεγαλύτερη με την προσθήκη του prostamol υπο στην καθιερωμένη θεραπεία με αντιφλεγμονώδη και αντιβακτηριακά [13]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν οι Reissigl και συνεργάτες για το permixon στο σύνδρομο χρόνιου

πυελικού άλγους ενώ αντίστοιχη με των προαναφερθέντων μελετών ήταν και η ασφάλεια που διαπίστωσαν [14]. Οι Barry και συνεργάτες αναζήτησαν κλινικό όφελος από την αύξηση της χορηγούμενης δόσης σε ασθενείς με ενοχλήματα από το κατώτερο ουροποιητικό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους η σταδιακή αύξηση της χορηγούμενης δόσης (3πλάσια της καθιερωμένης στους 16 μήνες) δεν μειώνει τα ενοχλήματα περισσότερο από το placebo. Αξιοσημείωτα, δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιπτώσεις που να οφείλονται σαφώς στο serenoa repens [15].

Από την άλλη πλευρά, οι Kaplan και συνεργάτες σε μια προοπτική μελέτη σύγκρισης του εκχυλίσματος saw palmetto έναντι της finasteride δεν βρήκαν καμία αξιολογη μακροπρόθεσμη βελτίωση (στο follow up ενός έτους) στα συμπτώματα της προστατίτιδας τύπου III [16], ενώ οι Pavone και συνεργάτες κατέγραψαν μεγαλύτερη μείωση του πόνου και των ερεθιστικών συμπτωμάτων (χωρίς όμως μεταβολές στο flow rate και στον όγκο του προστάτη) με συνδυασμούς φυτοθεραπευτικών (Serenoa repens, Urtica dioica και Pinus pinaster)[17]. Με βάση τα παραπάνω πιθανολογούμε ότι η αποτελεσματικότητα του serenoa repens σε μια πλειάδα συμπτωμάτων που σχετίζονται με την προστατίτιδα εξαρτάται από τον τύπο της προστατίτιδας, την παρουσία υπερτροφίας του προστάτη, την προϋπάρχουσα απόφραξη, την συνχορηγούμενη θεραπεία και την διάρκεια χορήγησης. Η υπόθεση αυτή εξηγεί τις διαφορές μεταξύ της παρούσας μελέτης και των παραπάνω αναφερθέντων. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των ασθενών που περιλαμβάνονται στις υπάρχουσες παραπάνω μελέτες καθώς και οι διαφορές στην μεθοδολογία και τους στόχους καθιστούν προβληματική την άντληση συμπερασμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το εκχύλισμα serenoa repens είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία των συμπτωμάτων άλγους της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας. Το χρονικό διάστημα χορήγησης 8 εβδομάδων φαίνεται πως βελτιώνει την απάντηση της αντιμικροβιακής θεραπείας στο άλγος ενώ η μεγαλύτερη διάρκεια είναι πιθανό να ανακουφίζει και τα υπόλοιπα συμπτώματα. Περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακο μελέτες χρειάζονται για να τεκμηριωθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al. Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation. *Urology*. 2003;61:60-64.
2. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G. ALF-ONE Study Group. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int*. 2005;95:571-574.
3. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Karthaus HF, Debruyne FM. Results of a questionnaire among Dutch urologists and general practitioners concerning diagnostics and treatment of patients with prostatitis syndromes. *Eur Urol*. 1992;22:14-19.
4. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol*. 1998;159:1224-1228.
5. Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology* 2005;66:2-8.
6. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res*. 2000;28(3):201-9.
7. Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. *Prostate*. 2004;61(1):73-80.
8. Marks LS, Hess DL, Dorey FJ. et al. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. *Urology*. 2001;57(5):999-1005.
9. Wadsworth T, Carroll J, Mallinson R. et al. Saw Palmetto extract suppresses Insulin-Like Growth Factor-I signaling and induces stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells. *Endocrinology* 2004;145(7):3205-3214
10. Latil A, Libon C, Templier M. et al. Hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro. *BJU Int*. 2012;110(6 Pt B):E301-7.
11. Debruyne F, Koch G, Boyle P. et al. (Groupe d'étude PERMAL). Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Prog Urol*. 2002;12(3):384-92.
12. Bertaccini A, Giampaoli M, Cividini R. et al. Observational database *Serenoa repens* (DOSSER): overview, analysis and results. A multicentric SIUrO (Italian Society of Oncological Urology) project. *Arch Ital Urol Androl*. 2012;84(3):117-22.
13. Aliaev luG, Vinarov AZ. et al. Treatment of chronic prostatitis in prophylaxis of prostatic adenoma. *Urologiia*. 2012;(2):39-40, 42-3.
14. Reissigl A, Djavan B, Pointner J. Prospective placebo-controlled multicenter trial on safety and efficacy of phytotherapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Program and abstracts of the American Urological Association 2004 Annual Meeting; May 8-13, 2004; San Francisco, CA. Abstract 233.
15. Barry MJ, Meleth S, Lee JY. et al. (Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms Study Group). Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306(12):1344-51.
16. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004;171(1):284-8.
17. Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML. et al. Associating *Serenoa repens*, *Urtica dioica* and *Pinus pinaster*. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia*. 2010;77(1):43-51.

ORIGINAL ARTICLE

The role of phytotherapeutic agents in the treatment of chronic prostatitis

K. Stamatiou¹, D. Karageorgopoulos², M. Olympitis¹, O. Zarkotou³, V. Mamali³, A. Marinis⁴,
A. Lambrakopoulos¹

¹ Department of Urology, ² Third Department of Internal Medicine, ³ Department of Microbiology, ⁴ First Department of Surgery, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):35-40)

ABSTRACT

Introduction: Chronic prostatitis displays a variety of symptoms (mainly local pain exhibiting variability in origin and intensity). The purpose of this article is to briefly present the preliminary results of our study examining the role of phytotherapeutic agents in the treatment of chronic prostatitis patients.

Material and Method. The study was designed as a prospective, observational study and included in total fifty-six patients who visited the outpatient department. Subjects were divided in two groups. Subjects of the first group (29 patients) received prulifloxacin 600mg for 15 days, while subjects of the second group (27 patients) received prulifloxacin 600mg for 15 days and *Serenoa repens* extract for 8 weeks. The response was tested with laboratory and clinical criteria.

Results. We found statistically significant differences between the two groups regarding pain and discomfort in urination but no differences were found regarding erectile or sexual dysfunction.

Conclusions. *Serenoa repens* extract for 8 weeks seems to improve pain and prostatitis related difficulty in urination. Further randomized placebo-controlled studies are needed to substantiate safer conclusions.

Keywords: Chronic prostatitis, phytotherapeutics, quinolones, *Serenoa repens*.

III. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Οξεία στεατοηπατίτις, επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορρύθμισης, ως πρώτη εκδήλωση Μη-Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος.

Γ. Κρανιδιώτης, Α. Αγγελίδη, Ε. Σεβδαλής, Α. Τέλιος, Α. Γκουγκούτση, Α. Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):41-45)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι μια βραδέως εξελισσόμενη χρόνια νόσος, χαρακτηριζόμενη από ήπια ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών. Θεωρείται η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου και παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό σε παχύσαρκα, δυσλιπιδαιμικά ή διαβητικά άτομα. Περιγράφουμε την περίπτωση ενός ασθενούς που εμφάνισε μία οξεία μορφή μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, ως πρώτη εκδήλωση ΜΑΛΝΗ, σε έδαφος παρόξυνσης προϋπαρχουσών μεταβολικών διαταραχών από έναν εξαιρετικά ανθυγιεινό τρόπο ζωής. Άνδρας, 50ετών, παχύσαρκος, διαβητικός, προσήλθε λόγω ικτέρου και κακουχίας, από εβδομάδος. Ο εργαστηριακός έλεγχος απεκάλυψε αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (AST=474U/L, ALT=647U/L), χολερυθρίνης (10mg/dL), γ-GT (>1543U/L), αλκαλικής φωσφατάσης (409U/L), ολικής χοληστερόλης (>705mg/dL), τριγλυκεριδίων (>1420mg/dL), και γλυκόζης (431mg/dL). Λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, καταλήξαμε, εξ αποκλεισμού, στη διάγνωση της οξείας μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Ο ασθενής ετέθη σε υποθερμιδική διαίτα, ελεύθερη λιπών και υδατανθράκων, σε συνδυασμό με ινσουλινοθεραπεία. Εντός των επομένων 10 ημερών, σημειώθηκε ταχεία, εντυπωσιακή καλύτερευση της κλινικής και εργαστηριακής εικόνας του ασθενούς. Κατά τον επανέλεγχο, μετά έξη εβδομάδες, ο ασθενής είχε απολέσει 20 κιλά, ενώ διαπιστώθηκε πλήρης ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων του, και περαιτέρω θεαματική βελτίωση των εργαστηριακών ευρημάτων: AST=22U/L, ALT=27U/L, χολερυθρίνη=0.6mg/dL, ολική χοληστερόλη=213mg/dL, τριγλυκερίδια=275mg/dL, γλυκόζη=143mg/dL..

Λέξεις ευρετηρίου: Μη-Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος, Παχυσαρκία, Σακχαρώδης Διαβήτης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιγράφηκε, για πρώτη φορά, από τον Ludwig, το 1980 [1]. Αποτελεί μια παθολογοανατομική οντότητα με ευρύ ιστολογικό φάσμα, εκτεινόμενο, από την απλή στεάτωση και τη στεατοηπατίτιδα, ως την προχωρημένη ίνωση και την κίρρωση [2]. Στην απλή στεάτωση, παρατηρείται συσσώρευση σταγονιδίων λίπους (τριγλυκεριδίων) σε $\geq 5\%$ των ηπατοκυττάρων, χωρίς, όμως, σημεία φλεγμονής ή ίνωσης, ενώ, στη στεατοηπατίτιδα, η στεάτωση συνοδεύεται από φλεγμονή και ηπατοκυτταρική βλάβη (ballooning), με ή χωρίς ίνωση [3]. Η νόσος εμφανίζει όμοια ιστολογική εικόνα με την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Επομένως, εξ ορισμού, αφορά σε

άτομα δίχως ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ [άνδρες: ≤ 2 ποτά/d (140 gr αιθανόλης/w), γυναίκες: ≤ 1 ποτό/d (70 gr αιθανόλης/w)] [4].

Στην παθογένεση της ΜΑΛΝΗ, κομβικό ρόλο διαδραματίζουν η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμια [5]. Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ΜΑΛΝΗ συνιστούν η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, και η αποφρακτική άπνοια του ύπνου. Μάλιστα, η ΜΑΛΝΗ θεωρείται ως η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου [6].

Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 20-40% [7], αλλά σε ειδικές ομάδες, όπως οι παχύσαρκοι, οι δυσλι-

παιδιαμικοί και οι διαβητικοί, φθάνει το 80-90% [8, 9]. Η φυσική της ιστορία είναι περίπου η εξής: σε παρακολούθηση 10 ετών, 10% των ατόμων με απλή στεάτωση μεταπίπτουν σε στεατοηπατίτιδα, 10% των ασθενών με στεατοηπατίτιδα αναπτύσσουν κίρρωση, και 10% των κίρρωτικών εμφανίζουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο [10]. Όμως, η κυρία αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ δεν είναι η ηπατική, αλλά η καρδιαγγειακή νόσος. Πράγματι, η ΜΑΛΝΗ αποτελεί δείκτη (marker) και, πιθανόν, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [11]. Εν κατακλείδι, με τον έναν ή τον άλλον τρόπο, αυτή η μέχρι πρότινος θεωρούμενη ως καλοήγησ κατάσταση συνδέεται με 56% αύξηση της ολικής θνησιμότητας: ειδικότερα δε η μη-αλκοολική στεατοηπατίτις με 86% [12].

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είναι, ως επί το πλείστον, ασυμπτωματικοί. Ενίοτε, παραπονούνται για κακουχία και ασαφές άλγος ή αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο, ενώ δυνατόν να ψηλαφάται ηπατομεγαλία [13]. Το κύριο βιοχημικό εύρημα είναι η ήπια έως μέτρια ($\times 2-3$ φορές) αύξηση των τρανσαμινασών, με λόγο AST/ALT < 1 . Παρά ταύτα, τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να είναι φυσιολογικά, ακόμη και σε προχωρημένη νόσο [14]. Το υπερηχογράφημα αναδεικνύει διάχυτη υπερηχογένεια του ήπατος και η αξονική τομογραφία διογκωμένο και υπόπυκνο ήπαρ [15].

Η ΜΑΛΝΗ είναι, κατά κανόνα, μία χρόνια, βραδέως εξελισσόμενη νόσος. Περιγράφουμε μία σπάνια περίπτωση εκδήλωσης οξείας μορφής μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορύθμισης, λόγω ανθυγιεινής διατροφής.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 50 ετών εισήλθε στην κλινική μας λόγω ικτέρου, καταβολής δυνάμεων και κακουχίας, από εβδομάδος. Ο ασθενής ήταν παχύσαρκος, βαθμού II κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Δείκτης Μάζας Σώματος = 37 kg/m²), με έκδηλη σπλαγγχνική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης = 136 cm). Εκ της αντικειμενικής εξέτασεως, διεπιστώθη ηπατομεγαλία (ανώδυνο, μαλακό ήπαρ, με ομαλό χείλος, ψηλαφητό 5 cm κάτωθεν του κατωτέρου δεξιού πλευρικού τόξου). Η αρτηριακή πίεση ήταν 160/90 mmHg, η καρδιακή συχνότητα 107 σφύξεις / λεπτό, και η θερμοκρασία σώματος στη μασχάλη 36,7°C. Στο ατομικό αναμνηστικό, αναφέρονταν: σακχαρώδης διαβήτης, διαγνωσθείς προ 7 ετών, στεφανιαία νόσος δύο αγγείων (αγγειοπλαστική προ 7 μηνών), και ένα επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας προ 4 ετών. Από το κληρονομικό ιστορικό, υπογραμμίζεται ο καρκίνος του στομάχου, ως αιτία θανάτου του πατέρα του. Όσον αφορά στο κοινωνικό ιστορικό, ο ασθενής κατοικούσε στο Αιγάλεω και ήταν περιπτερούχος. Ήταν άγαμος και συζούσε με τους γονείς και τον αδελφό του. Σχετικά με τις έξεις και τον τρόπο ζωής του, επισημαίνεται ένα εξαιρετικά διαταραγμένο πρότυπο διατροφής, χαρακτηριζόμενο από

υψηλότερη θερμιδική πρόσληψη (εκτιμώμενη ποσότητα 8000 kcal ημερησίως), επαγομένη, κυρίως, από την υπερβολική κατανάλωση κεκορεσμένων ζωικών λιπών και απλών υδατανθράκων, συνδυαζόμενο με καθιστική ζωή και απουσία φυσικής άσκησης. Επιπροσθέτως, ο ασθενής ήταν βαρύς καπνιστής (115 πακέτα - έτη), αλλά ανέφερε μικρή μόνον κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης, στα πλαίσια κοινωνικών εκδηλώσεων (< 100 gr/εβδομάδα). Δεν ανέφερε χρήση ενδοφλεβίως χορηγουμένων ψυχοτρόπων ουσιών, κατανάλωσημανιταριών ή φυτικών αλκαλοειδών ή έκθεση σε τοξίνες. Η φαρμακευτική του αγωγή περιελάμβανε: ασπιρίνη 100mg qd, νεμπιβολόλη 5mg qd, εναλαπρίλη 5mg bid, μετφορμίνη 850mg bid, βιλνταγλιπτίνη 50mg bid, και EPA (εικοσιπεντανοϊκό οξύ) / DHA (δεκαεξανοϊκό οξύ) 340/230mg tid.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, ανευρέθησαν οι παρακάτω παθολογικές τιμές: Ht=39%, Hb=13g/dl, MCV=84fl, AST=474 U/L, ALT=647 U/L, γ -GT>1453 U/L, ALP=409 U/L, LDH=512 U/L, Νάτριο=112 meq/L, γλυκόζη=431 mg/dL, ολική χοληστερόλη >705 mg/dL, HDL=26 mg/dL, τριγλυκερίδια >1420 mg/dL, HbA1C=11,1%, ολική χολερυθρίνη =10 mg/dL, άμεση χολερυθρίνη =6,6 mg/dL, TKE=103 mm την 1η ώρα, C - αντιδρώσα πρωτεΐνη =43 mg/L, CA 19-9>1200 U/mL. Η γενική ούρων έδειξε έντονη γλυκοζουρία και χολερυθρινουρία. Οι χρόνοι πήξεως ήταν φυσιολογικοί (INR=0,9, aPTT=28sec).

Ο ορολογικός έλεγχος για τους ιούς των ηπατιτίδων A, B, C, καθώς και για άλλους ηπατοτρόπους ιούς (CMV, EBV), ήταν αρνητικός, ενώ δεν ανιχνεύθηκε η ύπαρξη αυτο-αντισωμάτων (ANA, ASMA, LKM-1, AMA, ANCA). Η ηπατοτοξικότητα από βότανα, συμπληρώματα διατροφής ή φαρμακευτικά σκευάσματα αποκλείστηκε, βάσει του ληφθέντος ιστορικού και της κλίμακας Naranjo [16].

Το υπερηχογράφημα κοιλίας ανέδειξε: α) ήπαρ με οριακά αυξημένες διαστάσεις (επιμήκης διάμετρος δεξιού λοβού: 17,5 cm), αυξημένη ηχογένεια, ως επί λιπώδους διηθήσεως, και ήπια αδροποίηση της ηχοδομής, β) κυστικόμορφο σχηματισμό στο πάγκρεας, και γ) αυξημένη επιμήκη διάμετρο του σπληνός (περίπου 15,5 cm). Στην αξονική τομογραφία, απεικονίσθησαν: α) λιπώδης εκφύλιση του ήπατος (Εικόνα 1), και β) διόγκωση του παγκρέατος, με παρουσία ψευδοκύστης διαμέτρου 5 cm (Εικόνα 2).

Λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση, και τα ανωτέρω εκτεθέντα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, καταλήξαμε στις εξής κλινικές διαγνώσεις: α) υπερλιπιδαιμία τύπου IV κατά Fredrickson [17] (οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία), παροξυνθείσα από την ανθυγιεινή διατροφή και τη συνακόλουθο μεταβολική απορύθμιση, β) οξεία μορφή μη - αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Επιπλέον, ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP - ATP III [18] και κατά IDF [19].



Εικόνα 1: Διογκωμένο και υπόπυκνο, σε σύγκριση με τον σπλήνα, ήπαρ.



Εικόνα 2: Ψευδοκύστη παγκρέατος.

Ο ασθενής ετέθη: α) σε ολιγοθερμιδική διαίτα, με πλήρη αποκλεισμό των υδατανθράκων και των λιπών, και αμιγή πρόσληψη πρωτεΐνης υψηλής ποιότητας (στήθος κοτόπουλου), β) σε ισοφανική ινσουλίνη (40 – 30 iu), και γ) σε ω-3 λιπαρά οξέα (EPA/DHA 920/760 mg bid). Δέκα ημέρες αργότερα, ο ασθενής παρουσίαζε εντυπωσιακή κλινική και εργαστηριακή βελτίωση (Πίνακας 1), και εξήλθε από το νοσοκομείο. Του εδόθησαν οι ακόλουθες οδηγίες: συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής που ελάμβανε κατά τη νοσηλεία του, μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, κατανάλωση άφθονων λαχανικών και φρούτων, πλούσιων σε φυτικές ίνες και συμπλόκους υδατάνθρακες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, αποφυγή κεκορεσμένων λιπών και απλών υδατανθράκων, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, διακοπή του καπνίσματος, και ολοτελής αποχή από το οινόπνευμα. 1,5 μήνα αργότερα, ο ασθενής εκλήθη για επανεκτίμηση. Έχοντας εφαρμόσει αυστηρά τις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, είχε απολέσει 20 κιλά σωματικού βάρους. Στον εργαστηριακό επανέλεγχο, σημειωνόταν περαιτέρω θεαματική πρόοδος (Πίνακας 1). Του συνεστήθησαν: συνέχιση της υγιεινοδιαιτητικής αγωγής, και μείωση της δόσεως της ισοφανικής ινσουλίνης κατά 20% (32 - 24 iu). Ακόμη, ετέθη σε θεραπεία με ασπιρίνη 100 mg qd, μετφορμίνη 850 mg bid, πιογλιταζόνη 30 mg qd, ατορβαστατίνη 20 mg qd, και EPA/DHA 920/760mg bid.

Πίνακας 1: Μεταβολές των εργαστηριακών τιμών του ασθενούς			
Εξέταση	Είσοδος	Μετά 10 ημέρες	Μετά 1,5 μήνα*
Τριγλυκερίδια	>1420 mg/dl	478 mg/dl	275 mg/dl
Χοληστερόλη	>705 mg/dl	669 mg/dl	213 mg/dl
Χολερυθρίνη	10 mg/dl	2,5 mg/dl	0,6 mg/dl
AST	474 u/l	89 u/l	22 u/l
ALT	647 u/l	165 u/l	27 u/l
CRP	43 mg/l	8 mg/l	2,7 mg/l
CA 19-9	>1200 u/ml	390 u/ml	<37 u/ml
HbA1C	11,1%	-	6,7%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δυσανάλογα μεγάλη, σε σχέση με την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, τρανσαμινασαιμία, σε συνδυασμό με τα ευρήματα των απεικονιστικών εξετάσεων, έστρεψαν εξ αρχής τη διαγνωστική σκέψη προς την κατεύθυνση της οξείας ηπατίτιδας, ως αιτίας του ικτέρου [20]. Επί τη βάση του ιστορικού, και του ορολογικού και ανοσολογικού ελέγχου, αποκλείστηκαν οι ηπατίτιδες ιογενούς, αυτοάνοσου, φαρμακευτικής ή τοξικής αρχής. Τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος και της αξονικής τομογραφίας κοιλίας ήταν συμβατά με ΜΑΛΝΗ. Εξ αποκλεισμού, λοιπόν, υποθέσαμε ότι βρισκόμασταν ενώπιον μιας οξείας μορφής μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορύθμισης, λόγω της προηγηθείσας εξαιρετικά ανθυγιεινής διατροφής. Η θεαματική κλινικο-εργαστηριακή ανταπόκριση του ασθενούς στη δίαιτα και την ινσουλινοθεραπεία επιβεβαίωσε την υπόθεσή μας και κατέστησε περιττή, αναφορικά με τον περαιτέρω χειρισμό του ασθενούς, και, ενδεχομένως, ανήθικη, δεδομένων των κινδύνων που συνεπάγεται, τη διενέργεια βιοψίας ήπατος, προς επισφράγιση της διαγνώσεως. Άλλωστε, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες [21], η βιοψία ήπατος παραμένει μεν ο χρυσός κανόνας για την ιστολογική διάγνωση και σταδιοποίηση της ΜΑΛΝΗ, ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη, αφενός, του οικονομικού της κόστους, αφετέρου, της νοσηρότητας και θνητότητας που εμπερικλείει, πρέπει να διενεργείται μόνο σε ασθενείς που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο, από διαγνωστικής, θεραπευτικής και προγνωστικής πλευράς.

Σποραδικές περιπτώσεις οξείας μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας έχουν αναφερθεί, οι οποίες σχετίζονταν με τη λήψη πρεδνιζολόνης [22-24]. Επίσης, έχουν περιγραφεί ολιγάριθμα περιστατικά οξείας παρόξυνσης διαλανθάνουσας χρόνιας μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Επρόκειτο για παχύσαρκες γυναίκες, με ήδη εγκατεστημένη κίρρωση, όπως απεδείχθη ιστολογικώς, οι οποίες εξεδήλωσαν υποξεία (εντός 4-16 εβδομάδων) σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια [25].

Στη φάση της οξείας στεατοηπατίτιδας και της συνακόλουθης μεγάλης τρανσαμινασαιμίας (>3πλάσιο της ανωτάτης φυσιολογικής τιμής), η χορήγηση υπολιπιδαιμικών, εκτός των ω-3 λιπαρών οξέων (φιμπράτης ή στατίνης), καθώς και αντιδιαβητικών δισκίων αντενδεικνυόταν. Μετά την ομαλοποίηση των τρανσαμινασών, ο ασθενής μας ετέθη σε τριπλή αντιδιαβητική αγωγή με ινσουλίνη, μετφορμίνη και πιογλιταζόνη. Η μετφορμίνη και η πιογλιταζόνη μειώνουν την ινσουλινοαντίσταση, που συνιστά την παθογενετική βάση του μεταβολικού συνδρόμου. Η πιογλιταζόνη, επιπροσθέτως, έχει ευεργετική δράση στη ΜΑΛΝΗ, βελτιώνοντας όχι μόνον την απλή στεάτωση, αλλά και τη φλεγμονή και την ίνωση. Για τη μείωση της LDL, επιλέχθηκε η ατορβαστατίνη, και, για την αντιμετώπιση της ήπιας, πλέον, υπερτριγλυκεριδαίμιας, τα ω-3 λιπαρά οξέα. Τόσο η

ατορβαστατίνη, όσο και τα ω-3 λιπαρά οξέα, έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν την απλή στεάτωση. Στους πίνακες 2 και 3, εκτίθενται, συνοπτικά, τα συμπεράσματα της πιο πρόσφατης μετανάλυσης τυχαιοποιημένων μελετών [26], για τη θεραπεία της ΜΑΛΝΗ.

Πίνακας 2: Φάρμακα ή παρεμβάσεις που βελτιώνουν την ιστολογική εικόνα της φλεγμονής ή ίνωσης, στη ΜΑΛΝΗ.

Απώλεια ΣΒ ≥ 7%
TZDs
Εζετιμίμπη
Τελμισαρτάνη
Πεντοξυφυλλίνη
Βιταμίνη Ε*
L-καρνιτίνη

*αυξάνει την ινσουλινο-αντίσταση, τα τριγλυκερίδια, και τη θνητότητα από καρδιακή νόσο

TZDs: thiazolidinediones

Πίνακας 3: Φάρμακα ή παρεμβάσεις που βελτιώνουν την απλή στεάτωση ή την ALT, στη ΜΑΛΝΗ.

Απώλεια ΣΒ ≥ 5%
Σωματική άσκηση
Ατορβαστατίνη
Ω-3 λιπαρά οξέα
Λοσαρτάνη
Ουρσοδεοξυχολικόν οξύ
Προβιοτικά
GLP-1 ανάλογα

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ανθυγιεινή διατροφή, παροξύνοντας προϋπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές, μπορεί να οδηγήσει σε άμεσα απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορύθμισης, δυνατόν να εκδηλωθεί μία οξεία μορφή στεατοηπατίτιδας, πέραν της χρόνιας ΜΑΛΝΗ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980;55:434-438.
2. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-1321.
3. Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology.* 2006;49:450-65.
4. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:S99-S112.
5. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:672-690.
6. Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, Araújo MS. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol.* 2012;49:89-96.
7. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:695-708.
8. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28:155-61.
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
10. Niederau C. NAFLD and NASH. In: Mauss, et al (eds), *Hepatology 2012, A Clinical Textbook*, 3rd Edition, Flying Publisher, Germany, 2012:429.
11. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341-50.
12. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology.* 2010;51:595-602.
13. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci.* 2011;341:485-92.
14. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:525-40.
15. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol.* 2007;61:33-43.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
17. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1965;31:321-7.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735.
19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059.
20. Pratt D, Kaplan M. Jaundice. In Longo, et al (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition, McGraw-Hill, USA, 2012:325.
21. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55:2005-23.
22. Dourakis SP, Sevastianos VA, Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1074-5.
23. Hofstee HM, Nanayakkara PW, Stehouwer CD. Acute hepatitis related to prednisolone. *Eur J Intern Med.* 2005;16:209-210.
24. Nanki T, Koike R, Miyasaka N. Subacute severe steatohepatitis during prednisolone therapy for systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3379.
25. Caldwell SH, Hespeneheide EE. Subacute liver failure in obese women. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2058-62.
26. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012;55:885-904.

CASE REPORT**Acute steatohepatitis, due to extreme metabolic dysregulation, as the first presentation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.****G. Kranidiotis, A. Angelidi, E. Sevdalis, A. Telios, A. Gougoutsi, A. Melidonis**

1st Department of Internal Medicine, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):41-45)**ABSTRACT**

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a slowly progressive chronic disease, commonly presented as an asymptomatic mild elevation of serum aminotransferases. NAFLD is considered the hepatic expression of metabolic syndrome and has a high prevalence among obese, dyslipidemic or diabetic people. We herein report the case of a patient who experienced an acute form of non-alcoholic steatohepatitis, as the first manifestation of NAFLD, due to exacerbation of pre-existing metabolic disorders by an extremely unhealthy lifestyle. A 50-year-old, obese, diabetic man presented with a one week history of jaundice and malaise. Analysis revealed elevated transaminases (AST=474U/L, ALT=647U/L), bilirubin (10.2mg/dL), γ -GT (>1543U/L), alkaline phosphatase (409U/L), total cholesterol (>705mg/dL), triglycerides (>1420 mg/dL), and glucose (431mg/dL). Based on patient's history, physical examination, laboratory results, and imaging findings, acute non-alcoholic steatohepatitis was established as a diagnosis of exclusion. The patient was started on a low-calorie diet free of carbohydrates and fats, in combination with insulin. During the next 10 days, a dramatic improvement of clinical and laboratory parameters was observed. Six weeks after discharge, patient's signs and symptoms were completely resolved and a loss of 20kg body weight was noted. Laboratory results were further improved: AST=22U/L, ALT=27U/L bilirubin=0.56mg/dL, total cholesterol=213mg/dL, triglycerides=275mg/dL glucose=143mg/dL.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Obesity, Diabetes Mellitus.

Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 related to epithelial splenic cyst: a case report

N. Roussos¹, K. Sarantos¹, A. Sotiropoulos¹, S. Kontostolis², T. Vasilakaki³, P. Mistylis¹, S. Antonopoulos¹

¹ Second Department of Internal Medicine, ² Second Department of Surgery, ³ Department of Pathology, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):46-48)

ABSTRACT

Epithelial cystic lesions of the spleen are a relatively rare entity which should be differentiated from secondary (pseudo-)cysts or echinococcal cysts. These cysts have been associated with increased serum levels of carbohydrate antigen (CA) 19-9. A 29-year old woman presented to our department complaining of fever and diarrhea. Imaging revealed the presence of a multi-lobar cystic lesion of the spleen. Serum CA 19-9 levels were remarkably high (3781.47 U/ml) and serology for Echinococcus was negative. The patient underwent total splenectomy. After 7 weeks of follow-up, CA 19-9 levels have returned to normal. The possibility of an epithelial splenic cyst should be included in the differential diagnosis of a splenic cystic lesion, especially when the anti-echinococcal antibodies are negative. Surgical procedures currently aim for conservation of as much splenic tissue as possible.

Key words: epithelial splenic cyst, CA 19-9.

INTRODUCTION

Non-parasitic, benign cystic lesions of the spleen are relatively rare. (1) They are categorized into false (or pseudo-)cysts and true cysts. The latter category is further divided into mesothelial and epithelial groups depending on the type of its cellular endothelial lining. There are several reports in medical literature concerning the relation between true splenic cysts and high serum levels of carbohydrate antigen (CA) 19-9. (2-15) We report another case of a true splenic cyst accompanied by unusually high levels of CA 19-9 in a patient who was complaining of fever and diarrhea.

CASE PRESENTATION

A 29-year old woman was admitted to our department with diarrhea, intermittent, sharp abdominal pain, malaise, and fever. The patient had a negative medical history.

Physical examination revealed abdominal tenderness, increased bowel sounds, and a palpable spleen 3 cm under the left costal margin. Laboratory tests showed an elevated level of CA 19-9 and cancer antigen 125 (CA 125): 3781.47 U/ml and 66.7 U/ml respectively (normal laboratory

values are ≤ 37 and ≤ 31.3 U/ml). Other tumor markers (Carcinoembryonic antigen-CEA, CA 15-3, and alpha fetoprotein) were within normal levels. Stool samples were negative for occult bleeding, Clostridium difficile toxin A, and parasites. Serologic testing for antibodies against Echinococcus granulosus was negative.

Abdominal ultrasonography revealed a multilobular cyst on the upper pole of the spleen; this finding was further confirmed by computed tomography. Magnetic resonance imaging was used to measure the dimensions of the cyst (60.13×47.15 mm).

The patient had no history of abdominal trauma, and since the serologic test for Echinococcus was negative, it was hypothesized that the elevated CA 19-9 and CA 125 levels were related to the newly found splenic cyst. During the patient's hospitalization, the CA 19-9 and CA 125 levels continued to rise (8640 U/ml and 95.5 U/ml respectively).

The patient was discharged 8 days after admission with the diagnosis of gastroenteritis. The splenic cyst was scheduled to be surgically removed.

Subsequently, the patient was electively admitted

to the surgical department of our hospital. The serum CA 19-9 level was 2800.08 U/ml and the CA 125 was 56.9 U/ml at that presentation. Pre-operatively, the patient was vaccinated against *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B. She underwent a total open splenectomy as scheduled. Surgical specimen weighed 180 gr and included a multilobar cyst containing gelatinous-mucous fluid (Figure 1).



Figure 1. The multilobar splenic cyst (operative specimen)

Fluid culture did not yield any pathogen and cytology was negative for malignancy. Histologic examinations revealed that the endothelial lining consisted mostly of single-layered (and locally multi-layered) squamous epithelium. Immunohistochemical analysis showed that the epithelial lining was positive for CA 19-9, CEA, and cytokeratin 5/6, but negative for calretinin. (Figure 2) A formal diagnosis of an epithelial splenic cyst was made.

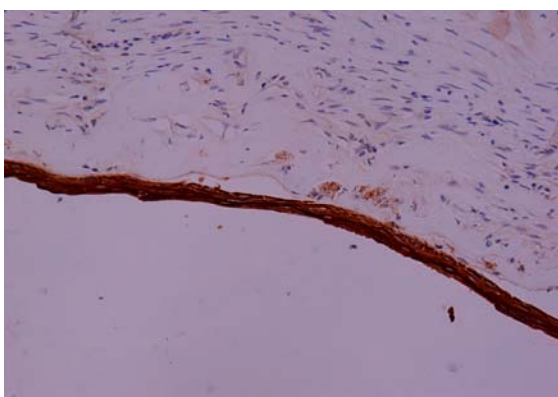


Figure 2. Endothelial lining consisting mostly of single-layered (and locally multi-layered) squamous epithelium. Immunohistochemical analysis showed that the epithelial lining was positive for CA 19-9, CEA, and cytokeratin 5/6, but negative for calretinin.

The postoperative course was uneventful and the

patient was discharged 4 days after surgery. Seven weeks later the serum levels of CA 19-9 and CA 125 have returned to normal range (26 U/ml and 18.5 U/ml respectively).

DISCUSSION

The majority (~90%) of non-parasitic splenic cysts do not have inner epithelial lining (pseudocysts), and are considered secondary to, often unremarkable, trauma.(1) On the other hand, the models proposed for the pathogenesis of true splenic cysts include embryonic inclusion of epithelial cells from adjacent tissues, or post-traumatic invagination of mesothelial cells.(3) It had also been proposed that epithelial cysts are derived from mesothelial cysts sustaining squamous metaplasia. Additionally, there is some evidence that epithelial cysts may slowly lose their lining wall, becoming over time similar to, and impossible to differentiate from, pseudocysts. Epidermoid cysts with CA 19-9 overexpression have been described in accessory splenic tissue as well.(5,9) Familial cases, though rare, have also been described.(4,10)

One remarkable feature of our case was that although the epithelial cells were positive for CEA, its levels remained normal during the patients' follow-up period. Increased CEA levels often accompany the CA 19-9 levels in epithelial splenic cysts.(6,11,12,13) However, there have been reports of CEA expression and increased CEA levels inside the cystic fluid, without corresponding elevation in serum CEA levels.(4,9,10) Although immunohistochemistry for CA 125 was not performed, it can be assumed that its high levels were also a product of the cyst wall, due to the relative frequency with which it is found in epithelial splenic cysts, (7,8,10,15) as well as the fact that its levels subsided shortly after splenectomy. The combination of positive immunohistochemistry result for CA 19-9, CEA, and cytokeratins, and negative result for calretinin (an indicator of mesothelial origin) led to a safe diagnosis of epithelial cyst, similar to the results of Palmieri et al.(6)

The possible complications of an epithelial splenic cyst include rupture, hemorrhage, and infection. Atypical symptoms such as left subcostal pain or discomfort are rare when the cyst does not exceed 7-8 cm in diameter. Any symptomatic or

complicated cyst, however, should be surgically removed. Although a total splenectomy was performed to the patient of our case, modern surgical literature suggests procedures that are

either minimally invasive (2,14) or lead to conservation of splenic tissue, including partial splenectomy, cystectomy, or fenestration.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice.-16th edition. [Translated in Greek, Pashalides Editions 2004, Volume III, p.1924-1925]
2. Paksoy M, Karabicak I, Kusaslan R, et al. Laparoscopic Splenic Total Cystectomy in a Patient With Elevated CA 19-9. *JLS* 2006;10:507-510.
3. Soudack M, Ben-Nun A, Toledano C. Elevated carbohydrate antigen 19-9 in patients with true (epithelial) splenic cysts - rare or undiscovered? *Can J Gastroenterol* 2001; 15(2):125 - 126.
4. Kubo M, Yamane M, Miyatani K, Udaka T, Mizuta M, Shirakawa K. Familial Epidermoid Cysts of the Spleen: Report of Two Cases. *Surg Today* 2006; 36:853-856
5. Ru K, Kalra A, Ucci A. Epidermoid Cyst of Intrapancreatic Accessory Spleen. *Dig Dis Sci* 2007; 52:1229-1232.
6. Palmieri I, Natale E, Crafa F, et al. Epithelial splenic cysts. *Anticancer Res* 2005; 25(1B):515 - 521.
7. Hashimoto T, Sugino T, Fukuda T, et al. Multiple epithelial cysts of the spleen and on the splenic capsule, and high serum levels of CA19-9, CA125 and soluble IL-2 receptor. *Pathol Int* 2004; 54(5):349 - 354.
8. Lieto E, Castellano P, Ferraraccio F, et al. Normal interleukin-10 serum level opposed to high serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and cancer antigens 125 and 50 in a case of true splenic cyst. *Arch Med Res* 2003; 34(2):145 - 148.
9. Mori M, Ishii T, Iida T, et al. Giant epithelial cyst of the accessory spleen. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10(1):118 - 120.
10. Ito Y, Shimizu E, Miyamoto T, et al. Epidermoid Cysts of the Spleen Occurring in Sisters. *Dig Dis and Sci*, Vol. 47, No. 3 2002; 47(3):619-623.
11. Matsubayashi H, Kuraoka K, Kobayashi Y, et al. Ruptured epidermoid cyst and haematoma of spleen: a diagnostic clue of high levels of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and Sialyl Lewis x. *Dig Liver Dis* 2001; 33(7):595 - 599.
12. Sardi A, Ojeda HF, King D Jr. Laparoscopic resection of a benign true cyst of the spleen with the harmonic scalpel producing high levels of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen. *Am Surg* 1998; 64(12):1149 - 1154.
13. Walz MK, Metz KA, Sastry M, et al. Benign mesothelial splenic cyst may cause high serum concentration of CA 19-9. *Eur J Surg* 1994; 160(6 - 7):389 - 391.
14. Sakamoto Y, Yunotani S, Edakuni G, et al. Laparoscopic splenectomy for a giant splenic epidermoid cyst: report of a case. *Surg Today* 1999; 29(12):1268 - 1272.
15. Ishibashi R, Sakai T, Yamashita Y, et al. Benign epithelial cyst of the spleen with a high production of carbohydrate antigen 19-9. *Int Surg* 1999; 84(2):151 - 154.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Αυξημένα επίπεδα καρκινικού αντιγόνου Ca 19-9 σχετιζόμενα με επιθηλιακή κύστη σπληνός

Ν. Ρούσσος¹, Κ. Σαράντος¹, Α. Σωτηρόπουλος¹, Σ. Κοντοστόλης², Θ. Βασιλακάκη³, Π. Μιστυλής¹, Σ. Αντωνόπουλο

¹ Β' Παθολογική Κλινική, ² Β' Χειρουργική Κλινική, ³ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):46-48)

Περίληψη

Η επιθηλιακή κύστη σπληνός είναι μια σπάνια καλοήθης οντότητα, η οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τις υδατίδες (εχινοκοκκικές) κύστεις, τις κακοήθους αιτιολογίας κύστεις, και τις ψευδοκύστεις. Αυτές οι κύστεις έχουν σχετισθεί με αυξημένα επίπεδα του καρκινικού αντιγόνου CA 19-9 στον ορό. Περιγράψουμε μία τέτοια κύστη σπληνός ως παραεύρημα σε μία γυναίκα 29 ετών, η οποία προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων λόγω εμπύρετου διαρροϊκού συνδρόμου. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας ανέδειξε πολύχωρο κυστικό μάρφωμα στον άνω πόλο του σπλήνα. Ο αιματολογικός έλεγχος ανέδειξε εξαιρετικά υψηλή τιμή CA 19.9 (3781.47 U/ml) ενώ ορολογικός έλεγχος για αντιεχινοκοκκικά αντισώματα ήταν αρνητικός. Η ασθενής υπεβλήθη σε ολική σπληνεκτομή. Σε διάστημα 7 εβδομάδων μετά την επέμβαση η τιμή του CA 19.9 είχε επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα (26 U/ml). Η επιθηλιακή κύστη θα πρέπει να υπεισέρχεται στη διαφορική διάγνωση ενός κυστικού μορφώματος του σπλήνα, ιδίως όταν ο έλεγχος αντιεχινοκοκκικών αντισωμάτων είναι αρνητικός. Νεότερες χειρουργικές τεχνικές ελάχιστης επεμβατικότητας και διατήρησης του σπληνικού ιστού έχουν προταθεί ως αποτελεσματικότερες λύσεις, ειδικά σε νεώτερης ηλικίας άτομα.

Λέξεις ευρητήριο: Επιθηλιακή κύστη σπληνός, CA 19-9

Σπάνιο περιστατικό χολοκυστοδωδεκαδακτυλικού συριγγίου με συνοδό απόφραξη της γαστροδωδεκαδακτυλικής εξόδου συνεπεία ευμεγέθους χολολίθου (σύνδρομο Bouveret)

Χ. Σίμογλου, Α. Σίμογλου, Δ. Γυμνόπουλος.

Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):49-52)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζουμε περίπτωση ευμεγέθους χολολίθου εντός της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου που προκαλούσε κλινική εικόνα πυλωρικής στένωσης. Πρόκειται για γυναίκα ασθενή 63 ετών, η οποία νοσηλεύθηκε για επιγαστραλγία και τροφώδεις εμέτους. Η ακτινολογική εξέταση του στομάχου (διάβαση με γαστρογραφίνη) και το υπερηχογράφημα κοιλίας απεκάλυψαν την πιθανή ύπαρξη μορφώματος (ξένο σώμα - λίθος) που προκαλούσε δυσχέρεια στην αποχέτευση του περιεχομένου του στομάχου, με αποτέλεσμα την διάταση αυτού και την αδυναμία λήψεως τροφής. Η κλινική συμπτωματολογία εκ των χοληφόρων ήταν αρνητική. Διενεργήθηκε επιμήκης τομή επί της πρόσθιας επιφάνειας της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου και αφαιρέθηκε μεγάλος χολόλιθος μεγέθους 4,5X 3cm. Επίσης, διενεργήθηκε χολοκυστεκτομή και τοποθετήθηκε σωλήνας Keir στο χοληδόχο πόρο. Η ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία.

Λέξεις ευρετηρίου: Μεγάλος Χολόλιθος, Πυλωρική απόφραξη, Χολοκυστεκτομή, Χολολιθίαση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Bouveret είναι το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από απόφραξη του δωδεκαδακτύλου από ευμεγέθη χολόλιθο λόγω χολοπεπτικού συριγγίου [1]. Το σύνδρομο Bouveret περιλαμβάνει το 1-3% των ασθενών με ειλεό εκ χολολίθου. Η νοσηρότητα και θνητότητα του συνδρόμου είναι υψηλές λόγω της προχωρημένης ηλικίας των ασθενών και της συννοσηρότητας, ενώ εξαρτώνται άμεσα κι από τη θεραπευτική προσέγγιση [2]. Η ύπαρξη χολολίθου εντός κοίλου σπλάχνου που να έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ειλεού ανευρίσκεται στο 2% περίπου των χειρουργηθέντων ασθενών για τη συγκεκριμένη πάθηση. Έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα αυτή αυξάνεται σε άτομα άνω των 65 ετών. Επίσης λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας χολολιθίασης στις γυναίκες έχει ως αποτέλεσμα να έχουμε μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίσεως ειλεού σε αυτές. Ο ειλεός εκ χολολίθου οφείλεται συνήθως στην μετανάστευση των λίθων προς το λεπτό έντερο και ανευρίσκονται κατά την εγχείρηση κατά σειρά συχνότητας: στον ειλεό, την νηστίδα, το στομάχι και σπανιότερα το δωδεκαδάκτυλο [3, 4].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για ασθενή γυναίκα ηλικίας 63 ετών, η οποία διεκομίσθη στην χειρουργική κλινική από την παθολογική κλινική με κλινική εικόνα πυλωρικής στενώσεως. Εκ του ατομικού αναμνηστικού αναφέρεται οστεομυελίτιδα σε ηλικία 15 ετών και επίσης για την αυτή πάθηση χειρουργήθηκε προ 15ετίας στο δεξιό μηρό. Προ πενταετίας αναφέρει επιγαστραλγία βραχείας διάρκειας με αντανάκλαση του πόνου στην δεξιά νεφρική χώρα, που αποδόθηκε τότε σε κωλικό του νεφρού.

Η ασθενής αναφέρει ότι στις 17/12/2011 εμφάνισε πυρετική κίνηση μετρίου βαθμού και κατά την 3η ημέρα μετά την έναρξη της πυρετικής κινήσεως παρουσίασε άλγος κατά το επιγάστριο με αίσθημα πληρώσεως του στομάχου και τάσεως προς εμετό. Χαρακτηριστικά αναφέρει ότι όταν ξάπλωνε η ασθενής αυτόματα εξέρχονταν από το στόμα της υγρά. Επειδή ο πόνος και οι αναγωγές υγρών συνεχίζονταν επισκέφτηκε το νοσοκομείο χωρίς να διαπιστωθεί κάτι αξιόλογο και, αφού της έδωσαν οδηγίες, η ασθενής επέστρεψε στο σπίτι της.

Στις 23/12/2011 ο πόνος στο επιγάστριο έγινε πολύ έντονος και εισήχθη επείγοντος στη

παθολογική κλινική του νοσοκομείου μας. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα κάτωθι: Λευκά αιμοσφαίρια 6200 κκχ (με τύπο Π 66%, Λ 29%), Αιματοκρίτη 43,6%, Αιμοσφαιρίνη 13,8g/dl, Σάκχαρο 133 mg/dl, Ουρία 0,49 mg/dl, Ολική χολερυθρίνη 0,77 IU/L, Έμμεση χολερυθρίνη 0.52 IU/L, Αμυλάση 0,35 mg/dl, γ-GT 28,3 IU/L, Αλκαλική φωσφατάση 73,5 IU/L, SGPT 7,7 IU/L, SGOT 19,5 IU/L, Χρόνο προθρομβίνης 13'' και TKE 65 mm/1η ώρα. Από τη γενική ούρων: αιμοσφαιρίνη (+), χολοχρωστικές (-), ουροχολιγόνο (-).

Από τον ακτινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα παρακάτω: Ακτινογραφία θώρακος: άνευ παθολογικών ευρημάτων, ακτινογραφία κοιλίας σε ορθία θέση: σημειώνεται ομόκεντρη σκίαση στην περιοχή της χοληδόχου κύστεως δίδουσα την εντύπωση χολολίθου. Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας: Ρικνοατροφική χοληδόχος κύστη, διατεταμένος βολβός του δωδεκαδακτύλου με παρουσία υπερηχογενούς μορφώματος με συνοδό ακουστική σκιά (λίθος, ξένο σώμα;). Διάβαση ανώτερου πεπτικού με πυκνό διάλυμα γαστρογραφίνης: διάταση και έντονος περισταλτισμός του στομάχου, με υπολείμματα τροφής, ενώ εντός του βολβού απεικονίσθηκε σφαιρικό ομαλό έλλειμμα πληρώσεως πολυστοιβαδωτό, υψής ευμεγέθους χολολίθου. Πρέπει να σημειωθεί ότι η γαστρογραφίνη διήλθε βραδύτατα κι ελάχιστα στην νήστιδα μετά τη πάροδο τετράωρου. Ακολούθως η ασθενής υποβλήθηκε σε υπολογιστική τομογραφία κοιλίας, η οποία ανέδειξε την ύπαρξη ελεύθερου αέρα στα χοληφόρα, υψηλή εντερική απόφραξη και παρουσία χολολίθου εντός του βολβού του δωδεκαδακτύλου (εικόνα 1).

Την ίδια ημέρα έγινε προσπάθεια ενδοσκοπικής μετακίνησης και μηχανικής λιθοτριψίας χωρίς επιτυχία. Έτσι, η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο την 31/12/2011. Το πρακτικό εγχειρήσεως έχει ως ακολούθως: Υπό γενική αναισθησία, διενεργήθηκε τομή μέση υπερομφάλιος. Μετά την διάνοιξη του περιτοναίου, ανευρέθησαν πολλές συμφύσεις μεταξύ της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου και της χοληδόχου κύστεως. Με προσοχή και οδηγό την πυλωρική μοίρα του στομάχου λύθηκαν οι στέρεες συμφύσεις και παρασκευάσθηκε η πρόσθια επιφάνεια της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου, η οποία συμψύταν στερεά με την κοίτη του ήπατος, επικαλύπτουσα και τα στοιχεία του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου.



Εικόνα 1 και 2: Αξονική τομογραφία κοιλίας: εμφανής είναι η ύπαρξη ελεύθερου αέρα στα χοληφόρα και η παρουσία ευμεγέθους χολολίθου στο βολβό του δωδεκαδακτύλου.

Ψηλαφήθηκε σκληρία μεγέθους ωού στην πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου, ελαφρώς κινητή, ενώ η προσπάθεια να την προωθήσουμε προς τον πυλωρό κατέστη αδύνατη. Κατόπιν τούτου διενεργήθηκε επιμήκης τομή από τον πυλωρικό δακτύλιο και περιφερικότερα επί της πρόσθιας επιφάνειας του δωδεκαδακτύλου, η οποία και διανοίχθηκε. Αφαιρέθηκε ευμεγέθους χολολίθος που απέφρασε όλο το εύρος του εντερικού αυλού, ενώ η δωδεκαδακτυλοτομή συρράφηκε σε δύο στρώματα. Τέλος, διενεργήθηκε χολοκυστεκτομή, χοληδοχοτομή κι έκπλυση του χοληδόχου πόρου, με τοποθέτηση σωλήνα Kehr. Η μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς υπήρξε ομαλή. Το Levin αφαιρέθηκε την 5η μετεγχειρητική ημέρα και η ασθενής άρχισε να σιτίζεται από το στόμα χωρίς να παρορσιάζει ναυτία ή έμετο. Την 10η μετεγχειρητική ημέρα έγινε έλεγχος στομάχου δωδεκαδακτύλου με βαριούχο γέυμα, ο οποίος δεν ανέδειξε κάτι παθολογικό. Την 20η μετεγχειρητική ημέρα διενεργήθηκε χολαγγειογραφία δια του Kehr, η οποία ήταν φυσιολογική.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Bouveret αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα, απαιτεί όμως υψηλό δείκτη υποψίας κι άμεση αντιμετώπιση λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας. Η διάγνωση τίθεται με ασφάλεια όταν εντοπισθεί η ακτινολογική τριάδα του Rigler (ειλεός, αεροχολία, έκτοπος χολόλιθος) [5]. Μια αρχική προσπάθεια ενδοσκοπικής αντιμετώπισης πρέπει να επιχειρείται ενώ επί αποτυχίας η λύση είναι χειρουργική. Η ιδανική χειρουργική αντιμετώπιση είναι αντικείμενο διχογνωμίας. Πρωταρχικός στόχος παραμένει η άρση της απόφραξης. Η διόρθωση του συριγγίου δεν πρέπει να επιχειρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Το σύνδρομο Bouveret αντιπροσωπεύει το 2% των περιπτώσεων ειλεού οφειλόμενου σε χολόλιθο. Οι χολόλιθοι είναι με τη σειρά τους σχετικά σπάνια αιτία απόφραξης του λεπτού εντέρου. Οφείλεται στην ύπαρξη χολοπεπτικής επικοινωνίας διαμέσου της οποίας ένας ευμεγέθης, συνήθως, χολόλιθος περνά στο βολβό του δωδεκαδακτύλου. Συνήθως αφορά ηλικιωμένες γυναίκες. Η νοσηρότητα του ειλεού από χολόλιθο είναι σχετικά υψηλή (15-18%) όπως και η θνησιμότητα (17%). Αυτό οφείλεται στην καθυστερημένη διάγνωση και αντιμετώπιση αλλά και στη γενικότερα επιβαρυσμένη κατάσταση της υγείας ηλικιωμένων ασθενών [6].

Η διάγνωση του συνδρόμου Bouveret είναι δυνατή όταν συγκεκριμένα απεικονιστικά ευρήματα όπως η ύπαρξη ελεύθερου αέρα στα χοληφόρα και η υψηλή εντερική απόφραξη είναι παρόντα. Η εντόπιση του χολόλιθου είναι δυνατή με απλή ακτινογραφία, υπερηχογράφημα και υπολογιστική τομογραφία. Η ανάδειξη της χολοπεπτικής επικοινωνίας είναι επίσης δυνατή με χρήση σκιαγραφικού οπότε απεικονίζεται η άδεια χοληδόχος κύστη καθώς πληρώνεται από το σκιαγραφικό, ενώ είναι πιθανό να σκιαγραφηθούν και τα χοληφόρα [7]. Σε υποψία ειλεού εκ χολόλιθου, η υπολογιστική τομογραφία είναι ενδεδειγμένη απεικονιστική μέθοδος, δεδομένου ότι προσφέρει ακριβή προεγχειρητική διάγνωση.

Γενικώς είναι παραδεκτό ότι για να προκαλέσει ο χολόλιθος απόφραξη πρέπει να έχει διάμετρο άνω των 2,5cm. Στην περίπτωση μας ο χολόλιθος είχε διαστάσεις 4,5x3 cm. Για να προκαλέσει ο χολόλιθος εντερική απόφραξη πρέπει να διέλθει εντός του αυλού. Αυτό μπορεί να γίνει με δύο τρόπους 1) Διά της φυσιολογικής οδού όπου συνήθως διέρχονται μικροί λίθοι απαρατήρητοι 2) Δίοδος του λίθου διά συριγγίου μεταξύ χοληδόχου κύστεως αφ' ενός και του στομάχου, δωδεκα-

δακτύλου, λεπτού εντέρου ή παχέος εντέρου αφ' ετέρου. Επίσης μπορεί ο χολόλιθος να εισέλθει στην πυλωρική μοίρα του στομάχου και να προκαλέσει απόφραξη. Στη δική μας περίπτωση το συρρίγιο είχε δημιουργηθεί μεταξύ της χοληδόχου κύστεως αφ' ενός και της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου αφ' ετέρου.

Ο τελικός ειλεός αποτελεί την συνήθη θέση ενσφηνώσεως του λίθου, χωρίς όμως να αποκλείονται άλλες θέσεις. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η διάμετρος της τελικής μοίρας του ειλεού είναι μικρότερη αλλά και στο ότι τα περισταλτικά κύματα του εντέρου αρχίζουν από την νήστιδα και μερικά εξ' αυτών δεν φθάνουν στον ειλεό. Η δύναμις των περισταλτικών κυμάτων είναι μεγάλη στην νήστιδα υπερνικωμένης έτσι της αντιστάσεως του λίθου, ενώ στον ειλεό τα εξασθενημένα κύματα δεν υπερνικούν την αντίσταση αυτού [8]. Στη δική μας περίπτωση η εντόπιση του χολόλιθου ήταν στην 1η μοίρα του δωδεκαδακτύλου, γεγονός σπάνιο.

Η κλινική διάγνωση προεγχειρητικώς στηρίζεται στην ύπαρξη συμπτωματολογίας η οποία αναφέρεται σε τρεις περιόδους:

- 1) Συμπτώματα αναφερόμενα στην πάθηση των χοληφόρων.
- 2) Συμπτώματα αναφερόμενα στην μετανάστευση του λίθου από τα χοληφόρα στο έντερο.
- 3) Συμπτώματα αναφερόμενα στην απόφραξη του εντέρου.

Στην δική μας περίπτωση ο αναφερόμενος κωλικός του δεξιού νεφρού προ πενταετίας μπορεί να οφείλετο σε κωλικό ήπατος ή μετακίνηση του λίθου. Το ενδιαφέρον είναι ότι η ασθενής μας εμφάνισε χαρακτηριστική κλινική εικόνα πυλωρικής στενώσεως χωρίς άλλα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των προαναφερθέντων συμπτωμάτων.

Τα ακτινολογικά ευρήματα αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην διάγνωση του ειλεού από χολόλιθο. Τα κύρια χαρακτηριστικά είναι: α) ακτινολογικά ευρήματα εντερικής αποφράξεως, β) αέρας εντός των χοληφόρων, γ) ανάδειξη χολόλιθου εντός του εντερικού αυλού και δ) μετακίνηση αυτού εντός του αυλού. Στην δική μας περίπτωση ευρήματα ακτινολογικά προέκυψαν από την ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση καθώς κι από τη διάβαση με γαστρογραφίνη. Δεν θεωρείται σκόπιμο κατά τον χρόνο που αφαιρείται ο χολόλιθος να αναζητηθεί το συρρίγιο και να γίνει χολοκυστεκτομή. Αυτά μπορούν να γίνουν σε δεύτερο χρόνο και εφόσον το χολο- πεπτικό συρρίγιο επιμένει. Όμως αυτό μπορεί να συγκλεισθή αυτομάτως και η ανεύρεσή του να μην είναι δυνατή [9].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cornel Iancu et al. Bouveret syndrome associated with acute gangrenous cholecystitis. *J Gastrointest Liver Dis* March 2008;1:87-90
2. Yazan Adnan Masannat, Scott Caplin, Tim Brown. A rare complication of a common disease: Bouveret syndrome, a case report. *World J Gastroenterol* 2006;16:2620-2621
3. R. J. Thompson et al. Endoscopically assisted minimally invasive surgery for gallstones. *Ir J Med Sci* 2009;178:85-87
4. Craig O' Neill et al. Gastric outlet obstruction secondary to biliary calculi: 2 cases of Bouveret syndrome. *J can chir*, Vol. 52 No 1, fevrier 2009:23-74
5. Festif D. et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999;30:839
6. Minoli G, et al. Circadian periodicity and other clinical features of biliary pain. *J Clin Gastroenterol* 1998;13: 546
7. Kraagg N et al. Dyspepsia –how noisy are gallstones? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:411
8. Berger MY van der, et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systemic review. *Scan J Gastroenterol* 2000;35: 70
9. Brennan GB, Rosenberg RD, Arora S. Bouveret syndrome. *Radiographics* 2004;4: 1171-5.

CASE REPORT**Rare case report of choledocho-duodenal fistula with gastroduodenal outlet obstruction due to a large gallstone (Bouveret's syndrome)****C. Simoglou, L. Simoglou, D. Gymnopoulos**

Department of Surgery, Sismanogleio General Hospital, Komotini, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):49-52)**ABSTRACT**

We present a case of a 63 year old female patient admitted for acute epigastralgia and vomiting due to a large gallstone impacted in the first portion of the duodenum causing gastric outlet obstruction. The radiographic examination of the stomach (upper GI series with gastrografin) and abdominal ultrasound revealed the presence of a lesion (foreign body or gallstone) causing difficulty in drainage of gastric contents, with concomitant gastric dilatation and inability to tolerate any food ingestion. No symptoms from the gallbladder or bile ducts were present. A longitudinal incision on the anterior surface of the first portion of duodenum was performed and a large gallstones measuring 4.5 x 3cm was extracted. Additionally, a cholecystectomy was performed and a Kehr catheter was inserted in the common bile duct. Postoperative course was unremarkable.

Keywords: Large Gallstone, Gastric outlet obstruction, Cholecystectomy, Cholelithiasis

IV. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Κωνσταντίνος Τζιρογιάννης,

Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):53-55)

1. Η Αποτελεσματικότητα των Βιταμινών και των Αντιοξειδωτικών στην Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Νόσων: Συστηματική Ανασκόπηση και Μετααναλύση Τυχαιοποιημένων Μελετών.

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάστηκαν αρχικά 2240 σχετικά πρωτότυπα άρθρα από βάσεις δεδομένων από τα οποία προέκυψαν 50 τυχαιοποιημένες μελέτες επί συνόλου 294 478 ατόμων (156 663 άτομα στις ομάδες παρέμβασης και 137 815 στις ομάδες ελέγχου) στις οποίες μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης βιταμινών και αντιοξειδωτικών στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων. Με βάση την παρούσα μεταανάλυση η χορήγηση βιταμινών και αντιοξειδωτικών δεν συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (σχετικός κίνδυνος 1.00 95% CI 0.98-1.02). Η επιμέρους ανάλυση δεδομένων από υποομάδες με βάση το είδος της παρέμβασης, το είδος των χορηγούμενων βιταμινών και αντιοξειδωτικών, το είδος των εξεταζομένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τον ειδικό σχεδιασμό των μελετών, την διάρκεια χορήγησης, το είδος της ομάδας ελέγχου, το μέγεθος του δείγματος, τον προμηθευτή των βιταμινών και αντιοξειδωτικών ουσιών και τέλος την χορήγηση μεμονωμένων συμπληρωμάτων ή συνδυασμών συμπληρωμάτων κατέδειξε επίσης την απουσία ευεργετικών αποτελεσμάτων από την χορήγηση βιταμινών και αντιοξειδωτικών ουσιών όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Από την επιμέρους ανάλυση των υποομάδων η

χορήγηση βιταμινών και αντιοξειδωτικών συνδέθηκε με οριακά αυξημένο κίνδυνο στηθαγγικών επεισοδίων ενώ η χορήγηση χαμηλών δόσεων βιταμίνης Β6 με ελαφρά μειωμένο κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα παραπάνω όμως θετικά και αρνητικά παρατηρούμενα αποτελέσματα από την χορήγηση των βιταμινών και των αντιοξειδωτικών ουσιών δεν επιβεβαιώθηκαν όταν στην ανάλυση περιελήφθησαν μόνο οι μελέτες υψηλής ποιότητας. Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση στο σημείο αυτό είναι ότι η χορήγηση της βιταμίνης Β6 συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και η χορήγηση βιταμίνης Ε με μείωση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου μόνο στις μελέτες στις οποίες η προμήθεια των συμπληρωμάτων προέρχεται από φαρμακευτικές εταιρείες.

Συμπερασματικά οι ερευνητές καταλήγουν ότι η χορήγηση βιταμινών και αντιοξειδωτικών ουσιών δεν οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

BMJ2013;346doi:

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f10>(Published 18 January 2013)

Cite this as:BMJ2013;346:f10

2. Το Μέλλον των Αντιβιοτικών και της Αντίστασης των Μικροοργανισμών σε αυτά

Τα πολυανθεκτικά βακτήρια αποτελούν σήμερα τον μεγαλύτερο κίνδυνο για την παγκόσμια υγεία σύμφωνα με πρόσφατη ετήσια έκθεση του παγκόσμιου οικονομικού Forum (World Economic Forum, WEF).

Η παραδοσιακοί μέθοδοι υγιεινής για τον περιορισμό των λοιμώξεων, η προσεκτική και όσο το δυνατόν περιορισμένη χρήση αντιβιοτικών και η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών αποτελούν τους βασικούς πυλώνες στον αγώνα εναντίον των

βακτηρίων. Η έκθεση του παγκοσμίου οικονομικού forum υπογραμμίζει επίσης ότι η αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά βαίνει αυξανόμενη ενώ η παραγωγή νέων αντιβιοτικών χλωαίνει σε σημαντικό βαθμό παρά τις εντατικές επιστημονικές προσπάθειες.

Στην πραγματικότητα τα βακτήρια στην φύση μετρούν χιλιετίες έκθεσης σε φυσικώς απαντώμενα αντιβιοτικά και η έκθεση τους στην αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών απλά επιταχύνει την ανάπτυξη

αντοχής η οποία θα συνέβαινε ούτως ή άλλως, ακόμα και αν διακοπτόταν παντελώς η λανθασμένη χρήση αντιβιοτικών, με μειωμένους βέβαια ρυθμούς. Το παραπάνω έχει επίσης σαν αποτέλεσμα τα μικρόβια να έχουν ήδη κάποιον βαθμό αντοχής ακόμα και σε αντιβιοτικά που δεν έχουμε ακόμα ανακαλύψει.

Πολλά υποσχόμενες μελλοντικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της συνεχώς αυξανόμενης αντίστασης των μικροβίων στα αντιβιοτικά περιλαμβάνονται σε πέντε βασικούς τομείς καθέννας από τους οποίους χρήζει οικονομικής υποστήριξης και επενδύσεων σε έρευνα. Οι παραπάνω τομείς περιλαμβάνουν παρεμβάσεις για την πρόληψη των λοιμώξεων, την ανάπτυξη οικονομικών στρατηγικών που θα ενισχύσουν την έρευνα για την ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών, την επιβράδυνση της ανάπτυξης αντίστασης ώστε να επιμηκυνθεί ο χρόνος ζωής των χρήσιμων σήμερα αντιβιοτικών, την ανακάλυψη νέων τρόπων καταπολέμησης των μικροβίων που δεν οδηγούν στην ανάπτυξη αντίστασης από τα μικρόβια και τέλος την τροποποίηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μικροβίων και των ξενιστών χωρίς να επηρεάζονται άμεσα τα μικρόβια.

Στον τομέα της θεραπευτικής εναλλακτικές θεραπείες όπως η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων ή λευκών αιμοσφαιρίων που επιτίθενται και καταστρέφουν τους μικροοργανισμούς αποτελούν πολλά υποσχόμενες θεραπείες. Επιπρόσθετα των παραπάνω η πλειοψηφία των συμπτωμάτων των λοιμώξεων προέρχεται από την αλληλεπίδραση του ξενιστή με τους μικροοργανισμούς γεγονός που επιτρέπει την θεραπεία των λοιμώξεων χωρίς να στραφούμε αναγκαστικά εναντίον των μικροβίων. Πραγματικά προς την κατεύθυνση αυτή πρόσφατες έρευνες κατέδειξαν ότι η τροποποίηση της ανοσολογικής

απάντησης του ξενιστή και ο περιορισμός της φλεγμονής όπως και θεραπείες που τροποποιούν τα κύτταρα των ξενιστών ώστε να αποτρέπουν την είσοδο και πρόσβαση των μικροοργανισμών στους μοριακούς τους στόχους είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Επιπλέον η ανάπτυξη νέων θεραπειών που στοχεύουν στην μοριακή παθολογία των βακτηριακών λοιμώξεων χωρίς να στοχεύουν στην εξόντωση των βακτηρίων όπως για παράδειγμα η ανάπτυξη αντιβιοτικών που εμποδίζουν την παραγωγή ενδοτοξίνης (λιποπολυσακχαρίδης) από τα πολυανθεκτικά gram – βακτήρια μπορεί επίσης να αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική στην θεραπεία των λοιμώξεων χωρίς να στοχεύει στην εξόντωση των βακτηρίων. Η ανάπτυξη προβιοτικών που ανταγωνίζονται και καταστέλλουν την ανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών και η δέσμευση απαραίτητων για τα βακτήρια θρεπτικών συστατικών όπως ο σίδηρος αποτελούν επίσης πεδία μελλοντικής έρευνας. Οι παραπάνω στρατηγικές θα πρέπει σίγουρα να ελεγχθούν κλινικά και έχουν το βασικό πλεονέκτημα ότι μακροχρόνια θα μειώσουν σημαντικά την αντίσταση των παθογόνων μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά.

Μέχρι την πλήρη ανάπτυξη και κλινικό έλεγχο των παραπάνω θεραπειών η πρόληψη των λοιμώξεων με αυστηρή τήρηση των κανόνων υγιεινής και αντισηψίας και ή όσο το δυνατόν σοφότερη χρήση των αντιβιοτικών από τους κλινικούς αποτελούν τον θεμέλιο λίθο για την επιβράδυνση της ανάπτυξης αντοχής των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά.

**Brad Spellberg, M.D., John G. Bartlett, M.D.,
and David N. Gilbert, M.D.**
*N Engl J Med 2013; 368:299-302 January 24,
2013 DOI: 10.1056/NEJMp1215093*

3. Η Κατανάλωση Αυγών και ο Κίνδυνος για Στεφανιαία Νόσο και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: Μεταάνάλυση Προοπτικών Κλινικών Μελετών

Η σχέση και πιθανή δόσοεξάρτηση μεταξύ της κατανάλωσης αυγών και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μελετήθηκαν σε πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε δεδομένα από 17 προοπτικές κλινικές μελέτες (9 που μελέτησαν την σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αυγών και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο και 8 την σχέση κατανάλωσης αυγών με τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Οι παραπάνω μελέτες έγιναν επί συνόλου 3 081 269 ανθρώπων ετών και 5847 περιπτώσεων για την στεφανιαία καρδιακή νόσο και 4 148 095 ανθρώπων-ετών και 7579 περιπτώσεων αγγειακού εγκεφαλικού

επεισοδίου. Από την μεταάνάλυση δεν προέκυψε γραμμική συσχέτιση (συσχέτιση δόσης/ αποτελέσματος) μεταξύ της κατανάλωσης αυγών και του αυξημένου κινδύνου για στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ($P=0.67$ and $P=0.27$ για μη γραμμική συσχέτιση αντίστοιχα). Ο αθροιστικός σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο από την αύξηση της κατανάλωσης κατά ένα αυγό την ημέρα ήταν 0.99 (95% confidence interval 0.85 to 1.15; $P=0.88$ για τάση γραμμικής συσχέτισης) χωρίς να παρατηρείται ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($P=0.97$, $I^2=0\%$). Για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ο συνδυασμένος αθροιστικός σχετικός κίνδυνος από την επιπλέον κατανάλωση ενός αυγού ημερησίως ήταν 0.91

(0.81 to 1.02; $P=0.10$ για γραμμική συσχέτιση) χωρίς πάλι ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($P=0.46$, $I^2=0\%$). Σε επιμέρους ανάλυση των υποομάδων διαβητικών ασθενών από τις παραπάνω μελέτες ο σχετικός κίνδυνος από την σύγκριση των ομάδων με χαμηλότερη και υψηλότερη κατανάλωση αυγών για την στεφανιαία νόσο ήταν 1.54 (1.14 to 2.09; $P=0.01$). Τέλος τα άτομα με υψηλότερη κατανάλωση αυγών είχαν 25% χαμηλότερο κίνδυνο (0.57 to 0.99; $P=0.04$) να εμφανίσουν αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

4. Διατροφή και Γήρας

Με βάση παλαιότερες μελέτες η στέρηση θερμίδων εξασφαλίζει μακροζωία και προλαμβάνει πολλές από τις επιπλοκές του γήρατος όπως την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και την αυξημένη επίπτωση καρκίνου και νευροεκφυλιστικών νόσων. Ο μοριακός μηχανισμός 'ανίχνευσης' των θρεπτικών συστατικών, που παρουσιάζει μεγάλη φυλογενετική συγγένεια και διατήρηση μεταξύ των ειδών και που περιλαμβάνει την ινσουλίνη, τους IGF, και τον υποδοχέα της ραπαμυκίνης, φαίνεται να ρυθμίζει, τουλάχιστον μερικώς, και τα ευεργετικά αποτελέσματα του περιορισμού των θερμίδων.

Με βάση τα αποτελέσματα μελέτης (2009) που διεξήχθη σε βάθος 20ετίας σε πιθήκους rhesus, οι πιθήκοι που έλαβαν ολιγοθερμιδική διαίτα ήταν υγιέστεροι και με μικρότερη θνησιμότητα και επίπτωση νόσων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η ατροφία εγκεφάλου. Με βάση επίσης τα αποτελέσματα πρόσφατης επίσης μελέτης από το κέντρο ελέγχου νόσων των ΗΠΑ (CDC) η στέρηση θερμίδων μείωσε την επίπτωση του διαβήτη και των διαφόρων μορφών καρκίνου αλλά δεν μείωσε την επίπτωση των καρδιαγγειακών νόσων και της σχετιζόμενης με την ηλικία θνησιμότητας. Διαφορές στον σχεδιασμό των παραπάνω μελετών και κυρίως στον βαθμό θερμιδικής στέρησης και στην σύνθεση των χορηγηθέντων διαιτών φαίνεται να ευθύνονται για τα μερικώς αντικρουόμενα αποτελέσματα δεδομένου ότι φαίνεται να υπάρχει ποσοτική σχέση μεταξύ του βαθμού μείωσης των θερμίδων και των ευεργετικών αποτελεσμάτων από αυτήν. Σε σχέση με την σύνθεση των χορηγηθέντων διαιτών πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν ότι πιθανότατα η στέρηση, συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών και ειδικά συγκεκριμένων αμινοξέων βρίσκεται πιθανότατα στην βάση των ευεργετικών αποτελεσμάτων της στέρησης θερμίδων.

Η εξακρίβωση των ευεργετικών επιδράσεων της θερμιδικής στέρησης στους ανθρώπους κρίνεται εξαιρετικά δύσκολο να επιβεβαιωθεί δεδομένου ότι

Συμπερασματικά η υψηλότερη κατανάλωση αυγών (μέχρι ένα αυγό ημερησίως) δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς ασθενείς με υψηλότερη κατανάλωση αυγών και ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων με υψηλότερη κατανάλωση αυγών χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

BMJ2013;346:e8539

απαιτούνται μελέτες μακρού χρόνου παρακολούθησης στις οποίες η συμμόρφωση εκτιμάται εξαιρετικά χαμηλή λόγω της χρόνιας πείνας του εγχειρήματος..... Μελέτες μέσου χρόνου παρακολούθησης σε εθελοντές έχουν καταδείξει ότι η στέρηση θερμίδων βελτίωσε την καρδιαγγειακή και μεταβολική υγεία όπως και την φλεγμονή ενώ επιδημιολογικές μελέτες έχουν επανειλημμένως καταδείξει ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ του BMI και της αύξησης βάρους μετά την ηλικία των 18 ετών, του καρδιαγγειακού κινδύνου, και του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη και καρκίνου όπως και του κινδύνου θανάτου από όλες τις αιτίες. Με βάση το παραπάνω είναι επίσης πιθανό οι ευεργετικές επιδράσεις της θερμιδικής στέρησης να εξαρτώνται και από το BMI.

Δεδομένης της έλλειψης μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς θα πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι τα πειραματόζωα, συμπεριλαμβανομένων και των πιθήκων rhesus, παρουσιάζουν ομοιότητα με τους ανθρώπους δεδομένου ότι έχουν ελεύθερη πρόσβαση στην τροφή και το σωματικό βάρος τους αυξάνεται με την ηλικία. Το παραπάνω υποδηλώνει πιθανή ευεργετική επίδραση του περιορισμού των θερμίδων στην γενική υγεία και στους ανθρώπους και για μία ακόμα φορά τονίζει την σημασία της διατήρησης του φυσιολογικού σωματικού βάρους και της απώλειας βάρους σε παχυσάρκους και υπέρβαρους ασθενείς. Το ίδιο ισχύει επίσης ισχύει και για την σύσταση της διαίτας ιδιαίτερα όσον αφορά τις λαμβανόμενες πρωτεΐνες και ο συνδυασμός κατάλληλης διαίτας με απώλεια βάρους μπορεί να έχουν αθροιστικό ευεργετικό αποτέλεσμα.

Linda Partridge, Ph.D.

N Engl J Med 2012; 367:2550-2551 December 27, 2012 DOI: 10.1056/NEJMcibr1210447

V. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία : Κατευθυντήριες οδηγίες 2012 Μέρος Α : Επιδημιολογία, Κλινική εικόνα, Διάγνωση, Απεικόνιση, Πρόληψη επαναιμορραγίας.

Α. Πετσανάς, Γ. Φιορέτος, Χ. Αναγνωστόπουλος
 Νευροχειρουργικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):56-61)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτόματη, δηλαδή η μη τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία αποτελεί επείγουσα νευρολογική κατάσταση και μπορεί να έχει πολλά αίτια. Συνήθως εκδηλώνεται αιφνιδίως σε ανθρώπους κάθε ηλικίας, χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα και χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση. Η υπαραχνοειδής αιμορραγία ονομάζεται έτσι επειδή το αίμα εξαγγειώνεται, συνήθως από ρήξη ενδοκρανιακού ανευρύσματος, στον υπαραχνοειδή χώρο.

Η ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία (ΑΥΑ), δηλαδή η υπαραχνοειδής αιμορραγία που οφείλεται σε ρήξη ανευρύσματος εγκεφαλικής αρτηρίας, αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει ευρεία διακύμανση της επίπτωσης της ΑΥΑ μεταξύ των πληθυσμών-ίσως εξαιτίας γενετικών μεταβολών-, τουλάχιστον το 25% των ασθενών με ΑΥΑ αποβιώνουν και οι μισοί από αυτούς εμφανίζουν μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα. Από τα έως σήμερα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτει ότι, η πρώιμη αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων, με παράλληλη επιθετική αντιμετώπιση των επιπλοκών της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, όπως ο υδροκέφαλος και η όπιμη εγκεφαλική ισχαιμία έχουν ως αποτέλεσμα την ευνοϊκότερη πρόγνωση στη λειτουργικότητα των ασθενών.

Δεδομένου ότι υπάρχει διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ορθή αντιμετώπιση της ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, το Συμβούλιο Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας έχει συμβάλλει στη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών για τη κλινική αυτή οντότητα. Οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες είχαν δημοσιευθεί το 1994 και οι επόμενες το 2009.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2012, η δημιουργία των οποίων έχει βασιστεί σε μελέτες βιβλιογραφικής ανασκόπησης από το Νοέμβριο του 2006 έως το Μάιο του 2010¹. Στο πρώτο μέρος παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν την επιδημιολογία, τις κλινικές εκδηλώσεις και τη διάγνωση της ΑΥΑ, καθώς και την πρόληψη της επαναιμορραγίας μετά από ΑΥΑ.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι κλίμακες και τα αποδεικτικά επίπεδα που χρησιμοποιούνται στις κατευθυντήριες οδηγίες του Συμβουλίου Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ

Πίνακας 1. Ορισμός των κλιμάκων και των αποδεικτικών επιπέδων που χρησιμοποιούνται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες του Συμβουλίου Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Τάξη I: Καταστάσεις για τις οποίες υπάρχουν αποδείξεις και/ ή γενική συμφωνία, ότι η επιλογή της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης είναι χρήσιμη και αποτελεσματική
Τάξη II: Καταστάσεις στις οποίες υπάρχουν αντικρουόμενες αποδείξεις και/ή διαφορετικές απόψεις όσον αφορά την χρησιμότητα / αποτελεσματικότητα της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης
Τάξη IIa: Το βάρος των αποδείξεων ή γνώμων είναι υπέρ της διαγνωστικής προσέγγισης ή της θεραπείας
Τάξη IIb: Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα της διαγνωστικής/θεραπευτικής προσέγγισης είναι λιγότερο τεκμηριωμένη
Τάξη III: Καταστάσεις για τις οποίες υπάρχουν αποδείξεις και / ή γενική συμφωνία ότι η διαγνωστική ή θεραπευτική προσέγγιση δεν είναι χρήσιμη / αποτελεσματική και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι και επικίνδυνη
Θεραπευτικές συστάσεις
Αποδεικτικό επίπεδο Α: Δεδομένα που προέρχονται από πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές έρευνες ή μετα-αναλύσεις, σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες
Αποδεικτικό επίπεδο Β: Δεδομένα που προέρχονται από μια μόνο τυχαιοποιημένη μελέτη ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες, σε περιορισμένες πληθυσμιακές ομάδες
Αποδεικτικό επίπεδο C: Συμφωνία ειδικών, αναφορές περιπτώσεων

Διαγνωστικές συστάσεις
Αποδεικτικό επίπεδο Α: Δεδομένα που προέρχονται από πολλαπλές προοπτικές μελέτες με τη χρήση μεθόδων αναφοράς που εφαρμόστηκαν από τυχαίο αξιολογητή.
Αποδεικτικό επίπεδο Β: Δεδομένα που προέρχονται από μια μελέτη κατηγορίας Α ή περισσότερες της μίας μελέτες, ή μελέτες με τη χρήση σταθερών αναφοράς που εφαρμόζονται από μη τυχαίο αξιολογητή
Αποδεικτικό επίπεδο C: Συμφωνία ειδικών

ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Υπάρχει σημαντική διακύμανση στην ετήσια επίπτωση της ΑΥΑ σε διάφορες χώρες παγκοσμίως. Από μια μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας διαπιστώθηκε ότι υπάρχει δεκαπλάσια μεταβλητότητα στην ετήσια επίπτωση της ΑΥΑ σε χώρες της Ευρώπης και της Ασίας, με 2 νέες περιπτώσεις σε πληθυσμό 100.000 ατόμων στην Κίνα και 22.5 νέες περιπτώσεις της νόσου σε πληθυσμό 100.000 ατόμων στην Φινλανδία². Σε μια πρόσφατη συστηματική μελέτη φάνηκε η υψηλή επίπτωση της ΑΥΑ στην Φινλανδία και στην Ιαπωνία, η χαμηλή επίπτωσή της στη Νότια και Κεντρική Αμερική και μία μέση επίπτωση της τάξης 9.1/100.000 άτομα ανά έτος σε άλλες περιοχές³. Σε μια πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, η επίπτωση της ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας κυμαίνεται από 2-16 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού⁴. Σε αυτή τη μελέτη, το σταθμισμένο ως προς την ηλικία ποσοστό επίπτωσης της νόσου σε χώρες μέσου και χαμηλού βιοτικού επιπέδου φάνηκε να είναι διπλάσιο σε σχέση με τις αναπτυγμένες χώρες⁴. Σε ότι αφορά τις Η.Π.Α., παρότι από κάποιες μελέτες φαίνεται ότι η επίπτωση της ΑΥΑ είναι 9.7 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό, στη μελέτη Nationwide Inpatient Sample του 2003 υπολογίστηκε ένα ποσοστό 14.5 νέων περιπτώσεων ανά 100.000 ενήλικες⁵. Δεδομένου ότι οι περισσότεροι θάνατοι από ΑΥΑ λαμβάνουν χώρα πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, (υπολογίζεται ότι οι θάνατοι ανέρχονται σε ποσοστό 12-15%)^{5,6}, η αληθής επίπτωση της ΑΥΑ είναι ίσως υψηλότερη ως αιτία αιφνιδίου θανάτου. Ενώ από έναν αριθμό μελετών έχει αναδειχθεί ότι η επίπτωση της ΑΥΑ έχει παραμείνει περίπου σταθερή κατά τις τελευταίες 4 δεκαετίες⁴, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης έρευνας σταθμισμένης ως προς το φύλο και την ηλικία έδειξαν μια ελαφρά μείωση της επίπτωσης ανάμεσα στα έτη 1950-2005 για περιοχές εκτός Ιαπωνίας, Νότιας-Κεντρικής Αμερικής και Φινλανδίας³. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με μελέτες που δείχνουν ότι η επίπτωση της ΑΥΑ αυξάνεται με την ηλικία, με ένα τυπικό μέσο όρο

ηλικίας εκδήλωσης της νόσου άνω των 50 ετών^{2,5}.

Η ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία είναι σχετικά σπάνια στα παιδιά. Τα ποσοστά επίπτωσης αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας των παιδιών και κυμαίνονται ανάμεσα σε 0.18-2.0 νέες περιπτώσεις/100.000 ανά έτος³.

Από την πλειοψηφία των μελετών φαίνεται υψηλότερη επίπτωση στις γυναίκες έναντι των ανδρών^{5,7}. Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι η επίπτωση της νόσου στις γυναίκες είναι 1.24 φορές υψηλότερη των ανδρών³. Σε σχέση με την επίπτωση της νόσου ως προς τους παράγοντες «φύλο - ηλικία» αναφέρεται υψηλότερη επίπτωση σε νεαρούς άνδρες (25-45 ετών), γυναίκες ηλικίας 55-85 ετών και άνδρες >85 ετών.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Στους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της ΑΥΑ συμπεριλαμβάνονται η υπέρταση, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος, η κατανάλωση υψηλής ποσότητας αλκοόλ και η χρήση συμπαθητικομιμητικών ουσιών (π.χ. κοκαΐνη)^{8,9,10}. Εκτός από τον παράγοντα «γυναικείο φύλο», ο κίνδυνος εκδήλωσης αυξάνεται από το κληρονομικό ιστορικό προηγούμενης ΑΥΑ (με ή χωρίς υπολειπόμενο μη αντιμετωπισθέν ανεύρυσμα), το ιστορικό οικογενών ανευρυσμάτων (τουλάχιστον ένας συγγενής πρώτου βαθμού με ενδοκρανιακό ανεύρυσμα και κυρίως εάν >2 οι προσβεβλημένοι συγγενείς πρώτου βαθμού), καθώς και από την παρουσία νοσημάτων, όπως οι πολυκυστικοί νεφροί και το σύνδρομο Ehlers-Danlos τύπου IV^{11,12}.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ – ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

1. Συνιστάται η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης με αντιυπερτασικά φάρμακα για την πρόληψη της εμφάνισης ισχαιμικού έμφρακτου, ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και βλαβών στα όργανα-στόχους (καρδιά, νεφροί). **(Τάξη Ι - Αποδεικτικό επίπεδο Α)**.
2. Η υπέρταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και τέτοιου τύπου αγωγή μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. **(Τάξη Ι - Αποδεικτικό επίπεδο Β)**.
3. Η χρήση καπνού και η κατάχρηση αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγονται, ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. **(Τάξη Ι - Αποδεικτικό επίπεδο Β)**.
4. Εκτός από το μέγεθος, την εντόπιση του ανευρύσματος, αλλά και την ηλικία και την γενική κατάσταση υγείας του ασθενή, θεωρείται αναμενόμενο να λαμβάνονται υπόψη τα μορφολογικά και αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των ανευρυσμάτων όταν συζητείται ο κίνδυνος ρήξης ενός ανευρύσματος. **(ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ)**.
5. Η κατανάλωση διαιτολογίου πλούσιου σε

φυτικές ίνες μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο ΑΥΑ. **(Τάξη IIb - Αποδεικτικό επίπεδο Β). (ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ).**

6. Θεωρείται λογική η διερεύνηση με μη επεμβατικές μεθόδους των ασθενών με οικογενείς μορφές (τουλάχιστον ένα συγγενή πρώτου βαθμού) ΑΥΑ και / ή ιστορικό ΑΥΑ, ώστε να αξιολογηθεί η εκ νέου πιθανότητα δημιουργίας ανευρύσματος ή όψιμης επαναδημιουργίας ενός ήδη αντιμετωπισθέντος ανευρύσματος. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από αυτή τη διερεύνηση θα πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω. **(Τάξη IIb - Αποδεικτικό επίπεδο Β).**

7. Μετά από την αντιμετώπιση του ανευρύσματος, συνιστάται γενικώς η άμεση απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων, ώστε να ανιχνευτούν υπολειμματικά στοιχεία ή υποτροπή του ανευρύσματος, για τα οποία μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω αντιμετώπιση. **(Τάξη I -Αποδεικτικό επίπεδο Β). (ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ).**

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ – ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

1. Η αρχική κλινική βαρύτητα της ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας θα πρέπει να καθορίζεται ταχέως με τη χρήση απλών βαθμονομημένων κλιμάκων (π.χ. Hunt and Hess, World Federation of Neurological Surgeons), διότι είναι ο πιο χρήσιμος δείκτης έκβασης της ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. **(Τάξη I - Αποδεικτικό επίπεδο Β).**

2. Ο κίνδυνος πρώιμης επαναιμορραγίας ενός ανευρύσματος είναι υψηλός και η επαναιμορραγία συσχετίζεται με φτωχή πρόγνωση. Ως εκ τούτου, συνιστάται η επείγουσα αξιολόγηση και αντιμετώπιση ασθενών με υπόνοια ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. **(Τάξη I - Αποδεικτικό επίπεδο Β).**

3. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, είναι λογικός ο επανέλεγχος των ασθενών με ΑΥΑ για την αξιολόγηση της γνωσιακής, συμπεριφορικής και ψυχοκοινωνικής κατάστασης. **(Τάξη IIa - Αποδεικτικό επίπεδο Β). (ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ).**

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Η κλινική εικόνα της ΑΥΑ είναι από τις πιο διακριτές στην ιατρική. Ο ακρογωνιαίος λίθος για την έγκαιρη διάγνωση σε έναν ασθενή ο οποίος βρίσκεται σε εγρήγορση είναι η δήλωσή του: «Αισθάνθηκα απότομα, σαν τσεκουριά, το χειρότερο πονοκέφαλο στη ζωή μου», που

περιγράφεται από το 80% των ασθενών που δύνανται να δώσουν ιστορικό¹³. Η κεφαλαλγία χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη και ανέρχεται ραγδαία στην μέγιστη έντασή της (κεραυνοβόλος κεφαλαλγία). Προειδοποιητική κεφαλαλγία, που προηγείται της ΑΥΑ αναφέρεται από το 10-43% των ασθενών¹⁴. Αυτού του τύπου η κεφαλαλγία αυξάνει τον κίνδυνο επαναιμορραγίας κατά δέκα φορές¹⁴. Ορισμένες φορές, ο θάνατος επέρχεται λίγα λεπτά μετά την εκδήλωση της αιμορραγίας. Περίπου το 12% των ασθενών αποβιώνουν πριν τη λήψη ιατρικής φροντίδας. Από τους ασθενείς που θα επιβιώσουν κατόπιν εκδήλωσης της αιμορραγίας, αρκετοί χάνουν την επικοινωνία με το περιβάλλον ταχέως, ενώ οι υπόλοιποι παραμένουν σε καλή νευρολογική κατάσταση. Σε αυτή την κατηγορία των ασθενών υπάρχει κίνδυνος να μην τεθεί η σωστή διάγνωση, με συνέπεια να χάνεται πολύτιμος χρόνος. Η κεφαλαλγία μπορεί να συνοδεύεται με περισσότερα του ενός σημεία και συμπτώματα, όπως ναυτία και τάση προς έμετο, αυχενική δυσκαμψία, φωτοφοβία, βραχεία απώλεια της συνείδησης και εστιακά νευρολογικά σημεία. Σε μία αναδρομική μελέτη 109 ατόμων με υπαραχνοειδή αιμορραγία η κεφαλαλγία ήταν παρούσα στο 74% των ασθενών, η ναυτία με συνοδό τάση προς έμετο στο 77% των ασθενών, η απώλεια συνείδησης στο 53% και η αυχενική δυσκαμψία στο 35%⁶. Επιληπτικές κρίσεις λαμβάνουν χώρα στο 20% των ασθενών κατόπιν ΑΥΑ, συχνότερα στις πρώτες 24 ώρες και αφορούν τις ΑΥΑ, οι οποίες συσχετίζονται με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υπέρταση και ανευρύσματα μέσης και οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας¹⁴.

Οι ασθενείς ενδέχεται να αναφέρουν συμπτώματα συμβατά με ελάχιστη αιμορραγία πριν από την εκτεταμένη ρήξη, η οποία καλείται προειδοποιητική αιμορραγία^{14,15}. Η πλειονότητα αυτών των μικροαιμορραγιών λαμβάνουν χώρα εντός 2-8 εβδομάδων πριν την υπαραχνοειδή αιμορραγία. Η κεφαλαλγία που συσχετίζεται με προειδοποιητική διαφυγή είναι συνήθως ηπιότερη από αυτή που συσχετίζεται με μείζονα ρήξη, αλλά μπορεί να διαρκέσει λίγες ημέρες^{14,15}. Ναυτία και τάση προς έμετο μπορούν να λάβουν χώρα, αλλά τα σημεία μηνιγγισμού είναι ασυνήθη μετά από προειδοποιητική αιμορραγία.

Η αρχική κλινική εκτίμηση της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας γίνεται με τη χρήση κλιμάκων, όπως η κλίμακα Hunt and Hess και η κλίμακα World Federation of Neurological Surgeons (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Κλίμακες κλινικής σταδιοποίησης για την ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία

Κλινικό στάδιο	Βαθμολογία κατά Hunt και Hess	Βαθμολογία WFNS
1	Ασθενής ασυμπτωματικός ή με ελαφρά κεφαλαλγία και ήπια αυχενική δυσκαμψία	GCS 15
2	Μέτρια ως σοβαρή κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, πάρεση κρνιακού νεύρου	GCS 13-14
3	Σύγχυση, λήθαργος ή ελαφριά εστιακά ελλείμματα εκτός πάρεσης κρνιακού νεύρου	GCS 13-14, με μείζον εστιακό έλλειμμα
4	Ληθαργική κατάσταση, ημιπάρεση	GCS 7-12, με ή χωρίς μείζον εστιακό έλλειμμα
5	Κώμα, εκτατική αντίδραση, προθανάτια κατάσταση	GCS 3-6, με ή χωρίς μείζον εστιακό έλλειμμα

WFNS = World Federation of Neurosurgical Societies : Παγκόσμια Ομοσπονδία Νευροχειρουργών, GCS = Glasgow Coma Scale : Κλίμακα Κώματος της Γλασκώβης

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Η Αξονική Τομογραφία (ΑΤ) εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στην διάγνωση της ΑΥΑ, δεδομένου ότι έως τη δημοσίευση αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών έχουν υπάρξει πολύ μικρές μεταβολές, σε ότι αφορά την απεικονιστική πρόοδο για αυτή την κατάσταση¹. Η ευαισθησία της ΑΤ στις πρώτες 3 ημέρες μετά την ΑΥΑ παραμένει υψηλή (κοντά στο 100%), ενώ κατά τις επόμενες ημέρες η ευαισθησία μειώνεται^{16,17}. Μετά από 5 έως 7 ημέρες, το ποσοστό των αρνητικών ΑΤ αυξάνεται και συχνά απαιτείται οσφυονωτιαία παρακέντηση, ώστε να διαπιστωθεί ξανθοχρωμία στο ΕΝΥ. Εντούτοις, η πρόοδος στην μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) εγκεφάλου μπορεί να προσφέρει στη διάγνωση της ΑΥΑ, όταν η ΑΤ εγκεφάλου είναι αρνητική, ενώ υπάρχει η κλινική υποψία για υπαραχνοειδή αιμορραγία, οπότε μπορεί να αποφευχθεί η οσφυονωτιαία παρακέντηση. Ο ρόλος της ΜΤ εγκεφάλου στην απεικόνιση της περιμεσεγκεφαλικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας είναι αντιφατικός. Οι ενδείξεις για μαγνητική αγγειογραφία στην υπαραχνοειδή αιμορραγία είναι λίγες, εξαιτίας περιορισμών στη διαθεσιμότητα της ΜΤ και δυσκολίας στην απεικόνιση των βαρέως πασχόντων, της προδιάθεσης σε απεικονιστικά παράσιτα, στη συμμόρφωση των ασθενών και στο κόστος. Ανευρύσματα < 3mm εξακολουθούν να απεικονίζονται αναξίπιστα στην αξονική αγγειογραφία (CT angiography)¹⁸. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία των αρτηριών του εγκεφάλου, η οποία παραμένει η τελική εξέταση εκλογής για την διάγνωση των ανευρυσμάτων, συμβάλλει, σε συνδυασμό με την αξονική αγγειογραφία, στην απόφαση του νευροχειρουργού για το εάν θα πρέπει να κάνει εμβολισμό ή χειρουργικό αποκλεισμό του ανευρύσματος με αγκήτρα πιτανίου με μικροχειρουργική τεχνική.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ – ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

1. Η ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία είναι μια επείγουσα κατάσταση για την οποία συχνά δεν γίνεται ορθή διάγνωση. Θα πρέπει να υπάρχει υψηλού βαθμού υποψία ΑΥΑ σε ασθενείς με αιφνίδια έναρξη ισχυρής κεφαλαλγίας. (**Τάξη I - Αποδεικτικό επίπεδο Β**).
2. Η άμεση διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να περιλαμβάνει την διενέργεια αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό και αν δεν τίθεται με αυτή η διάγνωση θα πρέπει να ακολουθεί οσφυονωτιαία παρακέντηση και ανάλυση του ΕΝΥ. (**Τάξη I - Αποδεικτικό επίπεδο Β**).
3. Η αξονική αγγειογραφία μπορεί να έχει ρόλο στην διερεύνηση της ΑΥΑ. Αν ανιχνευθεί ένα ανεύρυσμα στην αξονική αγγειογραφία, η μελέτη αυτή μπορεί να καθοδηγήσει την απόφαση για την αντιμετώπιση, αλλά αν η αξονική αγγειογραφία δεν είναι διαγνωστική, συνιστάται η διενέργεια ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας (εκτός πιθανώς για την κλασσική περιμεσεγκεφαλική αιμορραγία). (**Τάξη IIb - Αποδεικτικό επίπεδο C**). (**ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ**).
4. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην διάγνωση της ΑΥΑ σε ασθενείς με μη διαγνωστική αξονική τομογραφία, αν και το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποτρέπει τη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης και ανάλυσης του ΕΝΥ. (**Τάξη IIb - Αποδεικτικό επίπεδο C**). (**ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ**).
5. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία με τρισδιάστατη ανασύσταση ενδείκνυται για την ανίχνευση των ανευρυσμάτων σε ασθενείς με ΑΥΑ και για τον σχεδιασμό της μεθόδου αντιμετώπισης (εμβολισμός ή μικροχειρουργική επέμβαση). (**Τάξη I - Αποδεικτικό επίπεδο Β**). (**ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ**).

ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η επαναιμορραγία του ανευρύσματος συσχετίζεται με πολύ υψηλή θνητότητα και χαμηλή πρόγνωση για την λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών που επιβιώνουν. Ο κίνδυνος επαναιμορραγίας είναι μέγιστος για τις πρώτες 2 έως 12 ώρες, με αναφερόμενα ποσοστά 4-13.6% εντός των πρώτων 24 ωρών¹⁹. Πρακτικά, περισσότερο από το ένα τρίτο των επαναιμορραγιών λαμβάνει χώρα εντός 3 ωρών και σχεδόν το 50% των επαναιμορραγιών εντός 6 ωρών από την επέλευση των συμπτωμάτων²⁰. Η πρώιμη επαναιμορραγία συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με την όψιμη επαναιμορραγία²⁰. Στους παράγοντες που συσχετίζονται με την επαναιμορραγία ανευρύσματος συμπεριλαμβάνονται ο μακρύτερος χρόνος που μεσολαβεί έως την αντιμετώπιση του ανευρύσματος, η βαριά νευρολογική εικόνα κατά την εισαγωγή, η αρχική απώλεια της συνείδησης, προειδοποιητικά προηγηθέντα επεισόδια κεφαλαλγίας (ισχυρή κεφαλαλγία διάρκειας >1 ώρας που δεν οδήγησε στη διάγνωση της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας), μεγαλύτερο μέγεθος ανευρύσματος και πιθανώς Σ.Α.Π > 160 mmHg²⁰. Η πρώιμη αντιμετώπιση του ανευρύσματος ελαττώνει τον κίνδυνο επαναιμορραγίας. Υπάρχει γενική συμφωνία ότι η υπέρταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται μετά την ΑΥΑ και έως τον αποκλεισμό του ανευρύσματος. Έχουν χρησιμοποιηθεί παράγοντες όπως η νικαρδιπίνη, η λαμπεταλόλη και το νιτροπρωσσικό οξύ. Η αντινωδολυτική θεραπεία έχει φανεί ότι συμβάλλει στην μείωση της επίπτωσης της επαναιμορραγίας ενός ανευρύσματος, όταν υπάρχει καθυστέρηση στην αντιμετώπιση του ανευρύσματος. Σε ένα κέντρο αναφοράς

αποφασίστηκε η χρήση αμινοκαπρωϊκού οξέος για την πρόληψη της επαναιμορραγίας.

Παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση επαναιμορραγίας, αλλά η κλινική έκβαση, τρεις μήνες μετά την ΑΥΑ, δεν επηρεάστηκε¹⁹. Υπήρξε αυξημένος κίνδυνος εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, όχι όμως πνευμονικής εμβολής. Τόσο το αμινοκαπρωϊκό οξύ, όσο και το τρανεξαμικό οξύ δεν έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) για την πρόληψη της επαναιμορραγίας ανευρύσματος.

ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

1. Ανάμεσα στο χρόνο εκδήλωσης των συμπτωμάτων της ΑΥΑ και της αποκατάστασης του ανευρύσματος, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται με τιτλοποιημένη δραστική ουσία, ώστε να ισοροπείται ο κίνδυνος εμφράκτου ή επαναιμορραγίας λόγω της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και να διατηρείται η εγκεφαλική πίεση διήθησης. **(Τάξη Ι - Αποδεικτικό επίπεδο Β). (ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ).**

2. Το εύρος ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος επαναιμορραγίας δεν έχει καθοριστεί, αλλά θεωρείται λογική η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης <160mmHg. **(Τάξη ΙΙα - Αποδεικτικό επίπεδο Β). (ΝΕΑ ΣΥΣΤΑΣΗ).**

3. Σε ασθενείς με αναπόφευκτη καθυστέρηση στην αντιμετώπιση του ανευρύσματος, με σημαντικό κίνδυνο επαναιμορραγίας, δίχως αντενδείξεις, θεωρείται λογική η βραχυχρόνια θεραπεία (<72ώρες) με τρανεξαμικό οξύ ή αμινοκαπρωϊκό οξύ για την μείωση του κινδύνου επαναιμορραγίας. **(Τάξη ΙΙα - Αποδεικτικό επίπεδο Β). (Αναθεωρημένη σύσταση από προηγούμενες οδηγίες).**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E. Sander Connolly, Jr, Alejandro A. Rabinstein, J. Ricardo Carhuapoma, Colin P. Derdeyn, Jacques Dion, Randall T. Higashida, Brian L. Hoh, Catherine J. Kirkness, Andrew M. Naidech, Christopher S. Ogilvy, Aman B. Patel, B. Gregory Thompson, Paul Vespa Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. published online May 3, 2012.
2. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke. 2000;31:1054–1061.
3. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:1365–1372.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol. 2009;8:355–369.
5. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. Neurosurgery. 2007;61:1131–1137.
6. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology. 1995;45:871–874.
7. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE,

- Mee E. Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981–1983 and 1991–1993. *Stroke*. 1998;29: 2298–2303.
8. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26: 147–150
 9. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 1992;326:733–736.
 10. Eden SV, Meurer WJ, Sanchez BN, Lisabeth LD, Smith MA, Brown DL, Morgenstern LB. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008;71:731–735.
 11. Etminan N, Beseoglu K, Steiger HJ, Ha'nggi D. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:4–7.
 12. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2008;50:653–664.
 13. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;37:273–278.
 14. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991;84:277–281.
 15. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*. 2003;23:935–941.
 16. Juvela S. Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *Neurosurgery*. 1992; 30:7–11.
 17. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1987;66:35–39.
 18. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:530–537.
 19. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97:771–778.
 20. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Ymamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan: a cooperative study. *J Neurol Sci*. 2007;258:11–16.

**ΣΥΝΕΔΡΙΑ Α΄ ΕΞΑΜΗΝΟΥ 2013
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ**

Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Μελέτης της Υπέρτασης 2012-2013

- Wednesday, 23rd January 2013 - HYPERTASI - Ιανουάριος 2013 Αθήνα - Αττική

4η Ημερίδα Φαρμακοποιών

- Sunday, 20th January 2013 - Ιανουάριος 2013 Αθήνα - Αττική

Ενδόγραμμα 2012, Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία

- Friday, 25th January 2013 - ENDO - Ιανουάριος 2013 Πελοπόννησος

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας

- Friday, 25th January 2013 - Ιανουάριος 2013 - Αθήνα - Αττική

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ

Σεμινάριο Υπερήχων στη Διαγνωστική των Αγγειακών Παθήσεων

- Thursday, 7th February 2013 - IVD - Φεβρουάριος 2013 - Αθήνα - Αττική

3ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Θρόμβωση & την Αντιθρομβωτική Αγωγή

- Friday, 8th February 2013 - IVD - Φεβρουάριος 2013 - Αθήνα - Αττική

Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Μελέτης της Υπέρτασης 2012-2013

- Saturday, 23rd February 2013 - HYPERTASI - Φεβρουάριος 2013 Αθήνα - Αττική

4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας

- Saturday, 2nd February 2013 - HSGE - Φεβρουάριος 2013 - Αθήνα - Αττική

Σακχαρώδης Διαβήτης απο τη Θεωρία στην Καθημερινή Πράξη

- Saturday, 2nd February 2013 - EDE - Φεβρουάριος 2013 - Θράκη

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο

- Thursday, 21st February 2013 - Φεβρουάριος 2013 - Θεσσαλονίκη

2ο Πανελλήνιο Συμπόσιο για το Διαβητικό Πόδι

- Thursday, 21st February 2013 - EMEDIP - Φεβρουάριος 2013 - Μακεδονία

4η Επιστημονική Ημερίδα Παιδιατρικής Αιματολογίας

- Saturday, 23rd February 2013 - Φεβρουάριος 2013 - Αθήνα - Αττική

27° Διεθνές Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ενδοφακών

- Thursday, 28th February 2013 - HSIOIRS - Φεβρουάριος 2013 - Αθήνα - Αττική

4ο Πανελλήνιο συνέδριο Υπερήχων

- Thursday, 28th February 2013 - HSUMB - Φεβρουάριος 2013 - Μακεδονία

ΜΑΡΤΙΟΣ

Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Μελέτης της Υπέρτασης 2012-2013

- Saturday, 16th March 2013 - HYPERTASI - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

5ο Κλινικό Φρονιστήριο ΕΜΠΑΚΑΝ

- Friday, 22nd March 2013 - EMPAKAN - Μάρτιος 2013 - Στερεά Ελλάδα

9ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής “Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης”

- Saturday, 30th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων

- Friday, 1st March 2013 - HSUMB - Μάρτιος 2013 - Μακεδονία

Δωρεά Οργάνων: Δωρεά Ζωής

- Saturday, 2nd March 2013 - Μάρτιος 2013 - Πελοπόννησος

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τραύματος & Επείγουσας Ιατρικής

- Thursday, 7th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων

- Friday, 8th March 2013 - Μάρτιος 2013 Μακεδονία

20th Scientific Meeting on Premature Birth

- Saturday, 9th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Θεσσαλονίκη

Γεννήθηκα Γυναίκα VIII

- Tuesday, 5th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

International Congress of the Hellenic Psychiatric Association

- Wednesday, 6th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

13ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο

- Wednesday, 27th March 2013 - ΕΔΕ - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

3ο Συνέδριο Βιοψυχοκοινωνικής Προσέγγισης στην Ιατρική Περίθαλψη

- Thursday, 28th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Μακεδονία

5ο Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος

- Thursday, 28th March 2013 - Μάρτιος 2013

4η Παιδοπνευμονολογική Ημερίδα “Διαγνωστική προσέγγιση νοσημάτων αναπνευστικού”

- Friday, 29th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

Cardio Athena 2013 – International Meeting on Cardiovascular Medicine

- Friday, 29th March 2013 - Μάρτιος 2013 - Αθήνα - Αττική

ΑΠΡΙΛΙΟΣ

8ο Σεμινάριο Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας

- Friday, 5th April 2013 - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Μελέτης της Υπέρτασης 2012-2013

- Saturday, 13th April 2013 - HYPERTASI - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

13ο International Congress “New Trends in Cardiology”

- Thursday, 18th April 2013 - Απρίλιος 2013 - Θεσσαλονίκη

13ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Ρινολογίας

- Friday, 19th April 2013 - Απρίλιος 2013 - Μακεδονία

1ο Πολυθεματικό Συνέδριο Ψυχιατρικής

- Friday, 19th April 2013 - PSYCH - Απρίλιος 2013 - Μακεδονία

Το 5ο Συνέδριο της Ελληνικής Αρθροσκοπικής Εταιρείας Χειρουργικής Γόνατος και Αθλητικών Κακώσεων

- Wednesday, 3rd April 2013 - ΕΑΕ - Απρίλιος 2013 - Θεσσαλία

28ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο

- Thursday, 4th April 2013 - IETH - Απρίλιος 2013 -- Θεσσαλονίκη

Συμπόσιο: “Παθολογία του Εμβρύου”

- Saturday, 6th April 2013 - EBCOG - Απρίλιος 2013 - Θεσσαλία

5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παχέος Εντέρου και Πρωκτού

- Thursday, 11th April 2013 - COLOPROCTOLOGY - Απρίλιος 2013 - Θράκη

Καρδιομεταβολική Ημερίδα: Φθιώπιδα 2013

- Saturday, 13th April 2013 - EKOMEN - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας

- Saturday, 6th April 2013 - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

40ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού

- Wednesday, 17th April 2013 - ENDO - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

32nd Epos Annual Meeting

- Wednesday, 17th April 2013 - EPOS - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τραύματος

- Thursday, 25th April 2013 - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

- Thursday, 25th April 2013 - ΕΕΑΟ - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας

- Thursday, 25th April 2013 - ΕΕΑΟ - Απρίλιος 2013 - Αθήνα - Αττική

8η Ιατρική Έκθεση MEDIC EXPO 2013

- Friday, 26th April 2013 - Απρίλιος 2013 - Αθήνα – Αττική

ΜΑΙΟΣ

11ο Συμπόσιο Εντατικής Ιατρικής Ενόπλων Δυνάμεων

- Saturday, 25th May 2013 - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

International Breast Ultrasound Course 2013 (IBUS 2013)

- Monday, 20th May 2013 - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

Live 2013 – Leading Innovative Vascular Education

- Thursday, 23rd May 2013 - IVD - Μάϊος 2013 - Θεσσαλονίκη

Κλινικό φροντιστήριο τροφικής αλλεργίας

- Friday, 24th May 2013 - PEDALLSO - Μάϊος 2013 - Ήπειρος

1ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Τα νέα φάρμακα στην ογκολογία»

- Friday, 10th May 2013 - Μάϊος 2013 - Στερεά Ελλάδα

40ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο 2013

- Tuesday, 14th May 2013 - ESNE - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

4th World Congress of the International Academy of Oral Oncology

- Wednesday, 15th May 2013 - IAOO - Μάϊος 2013 - Νησιά Αιγαίου

14ο Συνέδριο Ψυχολογικής Έρευνας

- Wednesday, 15th May 2013 - ELPSE - Μάϊος 2013 - Θράκη

33rd Athenian Urology Day

- Friday, 17th May 2013 - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

Πανελλήνιο Συνέδριο στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

- Friday, 17th May 2013 - Μάϊος 2013 - Νησιά Αιγαίου

18th International A.P.P.A.C. Congress

- Tuesday, 21st May 2013 - APPAC - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

39ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

- Wednesday, 22nd May 2013 - MEDNET - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

46ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο

- Thursday, 23rd May 2013 - EYENET - Μάϊος 2013 - Πελοπόννησος

11ο Συνέδριο Εντατικής Ιατρικής Ενόπλων Δυνάμεων

- Friday, 24th May 2013 - ARMYICU - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

Σύγχρονες Απόψεις στα Μεταβολικά Νοσήματα

- Friday, 24th May 2013 - EKOMEN - Μάϊος 2013 - Θεσσαλία

1ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Καρκίνος μαστού: Από το χτες στο σήμερα.»

- Saturday, 25th May 2013 - SENOLOGY - Μάϊος 2013

3rd Congress on Neurobiology, Psychopharmacology

- Thursday, 30th May 2013 - PSYCHIATRY - Μάϊος 2013 - Θεσσαλονίκη

1st International Congress Cardiovascular Biotechnology.

- Friday, 31st May 2013 - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

1st International Congress “Cardiovascular Biotechnology

- Friday, 31st May 2013 - HCS - Μάϊος 2013 - Αθήνα - Αττική

ΙΟΥΝΙΟΣ

11 Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης & Παθολογίας Τραχήλου

- Thursday, 13th June 2013 - Ιούνιος 2013 - Αθήνα - Αττική

6ο Θερινό Σχολείο της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκληρώσεως

- Thursday, 27th June 2013 - ATHEROSCLEROSIS - Ιούνιος 2013 - Αθήνα - Αττική

Κύηση και Καρδιά IV

- Saturday, 15th June 2013 - Ιούνιος 2013 - Αθήνα - Αττική

12th ESC Congress – Myths and misconceptions versus evidence on contraception

- Thursday, 20th June 2013 - ESCRH - Ιούνιος 2013 - Αθήνα - Αττική

Σύγχρονες Απόψεις στα Μεταβολικά Νοσήματα

- Friday, 21st June 2013 - EKOMEN - Ιούνιος 2013 - Νησιά Ιονίου

Ημέρες Επεμβατικής Πνευμονολογίας & Θωρακικής Ενδοσκόπησης

- Wednesday, 26th June 2013 - Ιούνιος 2013 - Αθήνα - Αττική

Θερινή Ημερίδα ΕΔΑΕ

- Thursday, 27th June 2013 - EDAE - Ιούνιος 2013 - Αθήνα - Αττική

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

- Thursday, 27th June 2013 - EMPAKAN - Ιούνιος 2013 - Πελοπόννησος

9th World Congress of Cosmetic Dermatology

- Thursday, 27th June 2013 - Ιούνιος 2013 - Αθήνα - Αττική



VII. ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Ελευθέριος Π. Μαστρονικόλας

Εγεννήθη εἰς τὸν Πειραιᾶ τὸ 1928 ὅπου καὶ περάτωσε τὴν στοιχειώδη καὶ μέσην ἐκπαίδευσιν. Ενεγράφη κατόπιν ἐξετάσεων εἰς τὴν Ἰατρικὴν Σχολὴν τοῦ Ἐθνικοῦ καὶ Καποδιστριακοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν τὸ 1948 καὶ ἐπεράτωσε τὶς σπουδές του τὸ 1956 με πτυχίον βαθμοῦ "Λίαν Καλῶς". Στὸ ἀνωτέρω χρονικὸν διάστημα αὐτὸ ἐξεπλήρωσε τὶς στρατιωτικὰς του υποχρεώσεις ὡς ναύτης στὸ Βασιλικὸν Ναυτικόν. Ἀπόκτησε τὸ 1960 τὴν ἐιδικότητα χειρουργοῦ μαθητεύσας στὴν Α' Χειρουργικὴ Κλινικὴ τοῦ Γενικοῦ Κρατικοῦ Νοσοκομείου Πειραιῶς με διευθυντὴ τὸν Μιχαὴλ Παρασκευά. Ἀπὸ τὸ 1959 ἦτο ἐσωτερικὸς βοηθὸς καὶ ἐπιμελητὴς τῆς ἀνωτέρω κλινικῆς μέχρι τὸ 1964. Τὸ 1966 ἀνηγορεύθη διδάκτωρ τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν με θέμα "Συμβολὴν εἰς τὴν μελέτην τῆς ἰδιοπαθοῦς κυστικῆς νόσου τοῦ ἥπατος" με βαθμὸν "Λίαν Καλῶς". Ἀπὸ τὸ 1965 ἕως τὸ 1967 ἦτο ἐπιμελητὴς τῆς χειρουργικῆς κλινικῆς τοῦ Νοσοκομείου Ἀτυχημάτων Τραυματιῶν (Κ.Α.Τ.).



Ἀπὸ τὸ 1969 μέχρι τὸ 1986 ἐπιμελητὴς τῆς Β' Χειρουργικῆς Κλινικῆς τοῦ "Τζανείου" Γενικοῦ Νοσοκομείου Πειραιῶς, διατελέσας Προϊστάμενος τῆς Κλινικῆς αὐτῆς κατὰ διάφορα διαστήματα.

Ἀπὸ τὸ 1986 ἕως τὸ 1990 διευθυντὴς σὲ προσωποπαγὴ θέση Διευθυντοῦ Χειρουργικῆς Κλινικῆς τῆς "Πολυκλινικῆς Ἀθηνῶν".

Ἀπὸ τὸ 1990 μέχρι τὸ 1994 διευθυντὴς τῆς Γ' Χειρουργικῆς Κλινικῆς τοῦ "Τζανείου" Νομαρχιακοῦ Νοσοκομείου Πειραιῶς.

Συμμετείχε σὲ ὅλα τὰ χειρουργικὰ συνέδρια τῆς Ἑλλάδος. Παρουσίασε πολυπληθεῖς ἀνακοινώσεις καὶ μελέτες με χειρουργικὸ ἐνδιαφέρον.

Πληθωρικός χαρακτήρας με πηγαιὸν "χιούμορ" γνωστὸ ὄχι μόνον στὸ Νοσοκομεῖο καὶ τὸν Ἰατρικὸν Κόσμο ἀλλὰ καὶ γενικότερον στὴν Πειραιϊκὴ Κοινωνία.

Παντρεύτηκε τὴν Ἀγγελικὴ Παπαμιχαήλ καὶ απέκτησε δύο τέκνα, τὴν Αἰκατερίνη (Τίνα) καὶ τὸν Παναγιώτη.

Ἀπὸ τὴν ἀρχὴν τοῦ χειρουργικοῦ τοῦ βίου του μέχρι καὶ τὸ 1985 προϊστάμενος Χειρουργικῶν τμημάτων ἰδιωτικῶν κλινικῶν τοῦ Πειραιῶς.

Συνεχῶς συμμετείχε εἰς τὴν ἐκπαίδευσιν τῶν ἰατρῶν με τρόπο ζεστόν καὶ οὐσιαστικόν, ἐπιμένοντας εἰς τὴν προωκτικὴν ἐφαρμογὴν τῆς Χειρουργικῆς, περιλαμβάνοντας ἀναφορὰς στὰ σύγχρονα δεδομένα. Ἦτο ἰκανότατος Χειρουργὸς καὶ Ἰατρός γενικῶς.

Ἀπὸ τὸ 1976 ἕως τὸ 1997 διετέλεσε καθηγητὴς στὴ Μέση Τεχνικὴ Ἐπαγγελματικὴ Σχολὴ Νοσηλευτῶν τοῦ "Τζανείου" Νομαρχιακοῦ Νοσοκομείου Πειραιῶς.

Ἦτο μέλος τοῦ Πειραιϊκοῦ Συνδέσμου καὶ τοῦ τμήματος LIONS Πειραιῶς.

Συμμετείχε τὸ 1973 σὲ κρατικὴ ἀποστολὴ στὴν Ἀλβανία με σκοπὸ τὴν καταγραφὴν τῶν υγειονομικῶν συνθηκῶν καὶ τὴ δυνατότητα υγειονομικῆς συνεργασίας.

Ἠγήθη κλιμακίου πρὸς ἐξέτασιν τῶν κατοίκων τῆς περιοχῆς Μεσοχώρας Τρικάλων τὸ 1974.

Συνταξιοδοτήθη τὸ 1994. Ἀπεβίωσε περὶ τὸ 1999 εἰς τὸν Πειραιᾶν..

*Σταμάτης Ι. Μαγιάτης
Χειρουργός, τ. Διευθυντὴς ΕΣΥ "Τζανείου"*