

# ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»  
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2007  
ΤΟΜΟΣ 69 ΤΕΥΧΟΣ 1

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

JANUARY-APRIL 2007  
VOLUME 69 NUMBER 1



**NOSOKOMIAKA CHRONIKA**  
Official publication of the Scientific Society  
of Evangelismos Hospital

ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ  
ΤΕΛΟΣ  
Ταχ. Γραφείο  
Κ.Δ. Αθηνών  
Αρβυλάς 43ος  
481/01

Υψηλάντου 45 - 106 76 Αθήνα

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ  
2007  
ΤΟΜΟΣ 69  
ΤΕΥΧΟΣ 1  
ΣΕΛ. 1-60

## Μελέτη των αντιδεσμογλεϊνικών αντισωμάτων στην κοινή πέμφιγα. Η πρώτη μελέτη σε Έλληνες ασθενείς

Α Σκλαβούνου<sup>1</sup>, Μ Ιακώβου<sup>1</sup>, Α Τσιρογιάννη<sup>2</sup>, Χ Αναλυτή<sup>3</sup>,  
Ε Μιχελάκη<sup>3</sup>, Χ Παπαστεριάδη<sup>2</sup>, Σ Παπανικολάου<sup>1</sup>, Α Περίσιος<sup>3</sup>

### SUMMARY

**SKLAVOUNOU A, IAKOVOU M, TSIROYIANNI A, ANALITI C, MICHELAKI I, PAPASTERIADIES CHR, PAPANIKOLAOU S, PERISSIOS A. Study of anti-desmoglein antibody levels in pemphigus vulgaris. The first study performed in Greece. Purpose:** The aim of the present study was to evaluate the levels of circulating antibodies against desmoglein (Dgs) 1 and Dgs3 in serum samples from patients with pemphigus vulgaris (PV) and correlate these values to the clinical phenotype of the disease. **Materials and Methods:** Serum samples were obtained from 25 patients with oral mucosal dominant PV (group II), 23 patients with mucocutaneous PV (group III), 15 PV patients free of clinical symptoms (group I) and 30 healthy individuals (controls). Antibody titres against Dgs1 and Dgs3 were measured with enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) using recombinant Dgs1 and Dgs3. The relationship between the clinical phenotype and anti-Dgs1 or anti-Dgs3 levels was evaluated using ordinal logistic regression. **Results:** Serum samples from groups I and II were positive for antibodies against Dgs3. Both anti-Dgs3 and anti-Dgs1 antibodies were detected in the mucocutaneous PV group (group III). Antibody titres against Dgs3 correlated the disease progression. Anti-Dgs1 levels and PV clinical phenotype were not significantly associated. **Conclusions:** The clinical phenotype of the disease is defined by the anti-Dsg autoantibody profile, whereas the measurement of the anti-Dsg3 autoantibody levels should be considered as a reliable marker of disease progression. *Nosokomiaka Chronika*, 69, 6-12, 2007.

**Key words:** pemphigus vulgaris (PV), desmoglein 1, desmoglein 3, PV clinical phenotype

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κοινή πέμφιγα (ΚΠ) είναι χρόνιο αυτοάνοσο δερματοβλεννογόνο νόσημα που προσβάλλει σε ποσοστό 70-80% το στοματικό βλεννογόνο. Χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό ενδοεπιθηλιακής πομφόλυγας και από την ανεύρεση καθηλωμένων και κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων έναντι δομικών πρωτεϊνών των δεσμοσωμάτων. Το κύριο αντιγόνο στόχος είναι η δεσμογλεΐνη-3 και σε μικρότερο βαθμό η δεσμογλεΐνη-1. Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός ως

<sup>1</sup>Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, <sup>2</sup>Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, <sup>3</sup>Δερματολογική Κλινική, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

• Η εργασία αυτή επικορηγήθηκε από τον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας του Εθνικού & Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών

• Η εργασία αυτή παρουσιάστηκε στα εξής Επιστημονικά Συνέδρια:

1. Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα Μάιος 2003. 2. Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο, Αθήνα Οκτώβριος 2003. 3. 7<sup>th</sup> Biennal European Congress, Berlin September 2004. 4. 4<sup>th</sup> Balkan Congress of Immunology, Istanbul September 2004

• Η εργασία έγινε δεκτή για δημοσίευση στο περιοδικό Oral Biosciences & Medicine 2005, 2 (1): Sklavounou-Andrikopoulou A, Iakovou M, Tsirogianni A, Analiti C, Michelaki I, Papasteriadi C, Papanikolaou S, Perissios A: The clinical phenotype of pemphigus vulgaris correlates to the anti-desmoglein antibody levels. The first study performed in Greece.

μέθοδος εκτίμησης της παρουσίας των κυκλοφορούντων αντισωμάτων στη νόσο, αδυνατεί να διακρίνει τα δύο είδη δεσμογλεΐνης και δε δίνει πάντοτε αξιόπιστα αποτελέσματα όσον αφορά την κλινική βαρύτητα της νόσου. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο προσδιορισμός του επιπέδου των αντισωμάτων έναντι της δεσμογλεΐνης-3 (Desmoglein-3/Dsg-3) και της δεσμογλεΐνης-1 (Dsg-1) στον ορό ασθενών με ΚΠ, και η συσχέτισή τους με τον κλινικό φαινότυπο της νόσου. Δείγματα ορού ελήφθησαν από 63 ασθενείς και 30 υγιείς μάρτυρες. Από την ομάδα των ασθενών, 25 είχαν μόνο στοματικές βλάβες (ομάδα II), 23 δερματοβλεννογόνια προσβολή με προεξάρχουσες τις στοματικές βλάβες (ομάδα III) και 15 ήταν ελεύθεροι κλινικών σημείων (ομάδα I). Για την ανίχνευση και τον καθορισμό των αντι-δεσμογλεϊνικών αντισωμάτων (αντί-Dsg) του ορού χρησιμοποιήθηκε η ανοσοενζυματική μέθοδος ELISA. Η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με τη μέθοδο της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης και έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των αντί-Dsg-3 αντισωμάτων μεταξύ των κλινικών ομάδων της ΚΠ. Ταυτόχρονα σημειώθηκε θετική ποσοτική και ποιοτική συσχέτιση μεταξύ αντί-Dsg-3 και της εμφάνισης στοματικών ή/και δερματικών βλαβών. Συμπερασματικά φαίνεται ότι ο κλινικός φαινότυπος της ΚΠ σχετίζεται με το είδος και τα επίπεδα των αντιδεσμογλεϊνικών αντισωμάτων των ασθενών και ότι η μέτρηση των αντιδεσμογλεϊνικών αντισωμάτων αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη εξέλιξης της νόσου. **Νοσοκ. Χρονικά, 69, 6-12, 2007.**

**Λέξεις ευρητηρίου:** κοινή πέμφιγα, δεσμογλεΐνη-3/-1, κλινικός φαινότυπος, ELISA

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος πέμφιγα περιλαμβάνει μια ομάδα νοσημάτων αυτοάνοσης παθογένειας που προσβάλλουν το δέρμα και τους βλεννογόνους και χαρακτηρίζονται από κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι δομικών στοιχείων των κερατινοκυττάρων.

Στις κυριότερες μορφές πέμφιγας ανήκουν η κοινή, η φυλλώδης, η ερυθρηματώδης, η βλαστική και η παρανεοπλασματική. Η κοινή και η παρανεοπλασματική μορφή χαρακτηρίζονται κυρίως από την παρουσία στοματικών βλαβών, σε αντίθεση με τη φυλλώδη και την ερυθρηματώδη μορφή που προσβάλλουν κατά κύριο λόγο το δέρμα. Η βλαστική πέμφιγα είναι σπάνια και θεωρείται ποικιλία της κοινής πέμφιγας (1-3).

Η κοινή πέμφιγα (ΚΠ), σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών, εκδηλώνεται αρχικά με επώδυνες διαβρώσεις στο στοματικό βλεννογόνο όπου περιορίζεται συνήθως για διάστημα 6-12 μηνών και στη συνέχεια μπορεί να επεκταθεί και στο δέρμα (1,2,4).

Οι ασθενείς με ΚΠ παρουσιάζουν μία κλασική τριάδα διαγνωστικών σημείων και η διάγνωση της νόσου θα πρέπει να αμφισβητείται εάν απουσιάζει οποιοδήποτε από αυτά. Συγκεκριμένα η ιστολογική εκτίμηση φαινομενικά υγιούς βλεννογόνου ή δέρματος, αποκαλύπτει ενδοεπιθηλιακές/ενδοδερμικές πομφόλυγες ως προϊόν ακανθόλυσης. Στον άμεσο ανοσοφθορισμό (ΑΑ) παρατηρείται καθήλωση φθορίζοντων αυτοαντισωμάτων (κυρίως IgG), έναντι δομικών πρω-

τεϊνών των δεσμοσωμάτων (θέσεις σύνδεσης των κερατινοκυττάρων) φαινομενικά υγιούς δέρματος ή βλεννογόνου. Με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (ΕΑ) ανιχνεύονται κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα στον ορό των ασθενών και προσδιορίζεται ο τίτλος τους (4,5).

Τα αυτοαντιγόνα στην ΚΠ έχουν ταυτοποιηθεί και πρόκειται για διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, δεσμογλεΐνη-3 (Dsg-3) και δεσμογλεΐνη-1 (Dsg-1), μέλη της οικογένειας των καντχερινών (cadherin) που αποτελούν δομικά συστατικά των δεσμοσωμάτων. Ο ρόλος τους είναι να συνδέουν μεταξύ τους κερατινοκύτταρα σε πολύστιβα πλακώδη επιθήλια (3,6-8). Ο Amagai και συν., το 1999 (9), και ο Harman και συν., το 2001 (10), αναφέρουν ότι στον ορό ασθενών με ΚΠ και βλάβες αποκλειστικά στο στοματικό βλεννογόνο ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της Dsg-3 και όχι έναντι της Dsg-1. Αντίθετα, στον ορό ασθενών με βλάβες στο στόμα και στο δέρμα ανιχνεύονται αντισώματα έναντι και των δύο δεσμογλεϊνών (αντί-Dsg-3 και αντί-Dsg-1) (9,10).

Σε πολλές μελέτες με τη μέθοδο του ΕΑ έχει διερευνηθεί η συσχέτιση της βαρύτητας της νόσου με τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών (11-13). Ο Harman και συν., το 2001 (10) όμως, υποστηρίζουν πως ο τίτλος των αντισωμάτων όταν χρησιμοποιείται ως μέτρο εκτίμησής τους ο ΕΑ, ποικίλλει ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο επιθηλιακό υπόστρωμα, αλλά και με τις σχετικές συγκεντρώ-

σεις των αντιδεσμογλεϊνικών αντισωμάτων -1 και -3 στον υπό εξέταση ορό. Έτσι, με τη μέθοδο του ΕΑ τα αποτελέσματα δεν είναι πάντοτε αξιόπιστα όσον αφορά την κλινική βαρύτητα της νόσου. Επιπλέον, με την τεχνική του ΕΑ δεν είναι δυνατό να διακριθούν οι δύο δεσμογλεΐνες μεταξύ τους, είναι μέθοδος ημιποσοτική, υποκειμενική, και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την εμπειρία του εκάστοτε ελέγχοντος το αποτέλεσμα (10,14).

Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές έχουν κατορθώσει να δημιουργήσουν ανασυνδυασμένα αντισώματα (recombinant) rDsg3 and rDsg1, τα οποία αναγνωρίζουν επιτόπους των φυσικών αντιγόνων. Έτσι δόθηκε η δυνατότητα ανάπτυξης μίας ποσοτικής ανοσοενζυματικής μεθόδου (ELISA) ακριβείας, υψηλής αξιοπιστίας, ευαισθησίας και ειδικότητας, με την οποία είναι επιπλέον δυνατή και η μέτρηση των επιπέδων των αντιδεσμογλεϊνικών αντισωμάτων έναντι Dsg3 και Dsg1 χωριστά (15,16). Έκτοτε, η ELISA θεωρείται κατάλληλη μέθοδος διάγνωσης της ΚΠ και παρακολούθησης της πορείας και της δραστηριότητας της νόσου (9,14-16).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων των αντισωμάτων έναντι της Dsg3 και Dsg1 στον ορό ασθενών με ΚΠ και η συσχέτισή τους με τον κλινικό φαινότυπο της νόσου.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### Ασθενείς

Δείγματα ορού αίματος ελήφθησαν από 63 (16 άνδρες, 47 γυναίκες) νοσηλευόμενους και εξωτερικούς ασθενείς της Δερματολογικής Κλινικής του ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός" και του Στοματολογικού Τμήματος της Οδον/κής Σχολής Παν/μίου Αθηνών στο ίδιο Νοσοκομείο, καθώς και 30 υγιείς μάρτυρες (18 άνδρες, 12 γυναίκες).

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με την κλινική εικόνα της νόσου. Είκοσι πέντε ασθενείς (8 άνδρες, 17 γυναίκες) είχαν εκτεταμένες διαβρώσεις ή/και φυσαλλίδες μόνο στο στοματικό βλεννογόνο (ομάδα ΙΙ). Είκοσι τρεις ασθενείς (4 άνδρες, 19 γυναίκες) είχαν εκτεταμένες διαβρώσεις ή/

και φυσαλλίδες στο στοματικό βλεννογόνο και μικρές διαβρώσεις στο δέρμα (ομάδα ΙΙΙ). Οι υπόλοιποι 15 ασθενείς (4 άνδρες, 11 γυναίκες) ήταν ελεύθεροι κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της νόσου (ομάδα Ι), σε σταθερή δόση φαρμάκων (δόση "συντήρησης") και με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων. Η διάγνωση της κοινής πέμφιγας βασίστηκε στην ιστολογική εικόνα καθώς και σε θετικά ευρήματα από ΑΑ και ΕΑ.

Η μέση ηλικία των θηλέων ασθενών ήταν 57,1 έτη (εύρος ηλικιών: 40-78 έτη), ενώ η αντίστοιχη μέση ηλικία των ανδρών 57,8 έτη (εύρος ηλικιών: 44-68 έτη). Τέλος η μέση ηλικία των υγιών μαρτύρων ήταν 48,1 έτη (εύρος ηλικιών: 33-55 έτη) (Πίνακας 1).

### Μελέτη αυτοαντισωμάτων

Τα αυτοαντισώματα κατά των ενδοκυτταρίων αντιγόνων Dsg3 και Dsg1, ειδικών για την πέμφιγα, ανιχνεύθηκαν με την τεχνική του έμμεσου ανοσοσφθορισμού (IIF, INOVA). Σε υπόστρωμα τομής οισοφάγου πιθήκου (άνω τριτημόριο) προστέθηκε το υπό εξέταση δείγμα. Μετά από επώαση 30' η ανίχνευση του αντισώματος έγινε με αντι-ανθρώπινο ορό τάξης IgG, συνδεδεμένο με φθορίζουσα χρωστική (ισοθειοκυανική φλουορεσκεΐνη). Τίτλος αντισωμάτων μεγαλύτερος ή ίσος με 1/40 θεωρήθηκε θετικός.

Τα επίπεδα των αντισωμάτων κατά της δεσμογλεΐνης-1 (αντι-Dsg1) και δεσμογλεΐνης-3 (αντι-Dsg3) μετρήθηκαν με ανοσοενζυμο-προσοροφητική μέθοδο (ELISA), χρησιμοποιώντας ως αντιγόνο ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες Dsg1 και Dsg3 (Rhi Gene Inc).

Συγκεκριμένα, πλάκες ELISA επικαλυμένες με ανασυνδυασμένες καθαρές πρωτεΐνες Dsg1 και Dsg3, επώαστηκαν για 60' σε θερμοκρασία δωματίου με δείγματα ορών αναφοράς και ορών ασθενών αραιωμένων x100. Όλα τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε διπλά βοηθία σύμφωνα με τις οδηγίες του πρωτόκολλου εργασίας της κατασκευάστριας εταιρείας. Μετά το πλύσιμο για την απομάκρυνση των μη προσδεδεμένων πρωτεϊνών του ορού, οι πλάκες επώαστηκαν για 60' με μονοκλωνικό αντι-ανθρώπινο αντίσωμα IgG (Fab), συνδεδεμένο με υπεροξειδάση σε αραιώση x100. Ακολούθησε πλύσιμο και επώαση για 30' με το υπόστρωμα για την υπεροξειδάση. Τέλος,

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Ταξινόμηση ασθενών με ΚΠ ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και την κλινική εικόνα.

Κλινική εικόνα	Αριθμός ασθενών	Γυναίκες	Άνδρες	Μέση ηλικία (χρόνια)
Απουσία κλινικών βλαβών (ομάδα Ι)	15	11	4	61,7
Μόνο στοματικές βλάβες (ομάδα ΙΙ)	25	17	8	55,9
Στοματικές και δερματικές βλάβες (ομάδα ΙΙΙ)	23	19	4	53,7
Υγιείς μάρτυρες	30	12	18	48,1

προστέθηκε διάλυμα 0,1N σουλφουρικού οξέος για τη διακοπή της ενζυμικής αντίδρασης και τη σταθεροποίηση της ανάπτυξης του χρώματος. Η απορρόφηση της οπτικής πυκνότητας μετρήθηκε σε φασματοφωτόμετρο. Η τιμή δείκτη των επιπέδων των αντισωμάτων υπολογίστηκε με τον ακόλουθο τύπο:

Τιμή = (οπτική πυκνότητα του εξεταζόμενου δείγματος ορού - οπτική πυκνότητα αρνητικού ορού αναφοράς)/(οπτική πυκνότητα θετικού ορού αναφοράς - οπτική πυκνότητα αρνητικού ορού αναφοράς) x 100.

Οριακές τιμές για τα αντισώματα έναντι Dsg1 και Dsg3 καθορίστηκαν οι 14 IU και 9 IU αντίστοιχα, με βάση τη μέση τιμή των φυσιολογικών μαρτύρων ± 2SD. Τιμές πάνω από 20 IU θεωρήθηκαν θετικές, ενώ τιμές ανάμεσα στις οριακές και 20 IU, θεωρήθηκαν αμφίβολες (gray zone-γκρί ζώνη).

### Στατιστική Αξιολόγηση

Για τη σύγκριση των επιπέδων των αντί-Dsg3 και αντί-Dsg1 του ορού μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική διαδικασία Kruskal Wallis. Για να προσδιοριστεί η σχέση των επιπέδων των αντί-Dsg3 και Dsg1 αντισωμάτων με τον κλινικό φαινότυπο της νόσου, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης.

Η δημιουργία του τελικού μοντέλου έγινε με το βήμα προς βήμα αποκλεισμό, καθεμιάς εκ των μη στατιστικώς σημαντικών μεταβλητών, ξεκινώντας από το μοντέλο που περιείχε όλες τις στατιστικώς σημαντικές μεταβλητές κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Οι συντελεστές που προέκυψαν από την πολυπαραγοντική λογιστική εξάρτηση, εκτιμήθηκαν με βάση τους εκτιμητές μέγιστης πιθανοφάνειας. Τέλος δημιουργήθηκαν γραφικές παραστάσεις Lroc.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κανένα από τα δείγματα των ορών των υγιών μαρτύρων δεν βρέθηκε να υπερβαίνει την ενδεικτική

τιμή των 20 IU, πάνω από την οποία ένα δείγμα θεωρείται ότι έχει θετική αντίδραση στη Dsg3 ή Dsg1.

Όλοι οι ασθενείς της ομάδας III, 92% των ασθενών της ομάδας II καθώς και 40% των ασθενών της ομάδας I, είχαν θετικά αυτοαντισώματα έναντι της Dsg3 (Πίνακας 2). Τα επίπεδα των αντί-Dsg3 αντισωμάτων ήταν αυξημένα στις ομάδες ασθενών II και III σε σύγκριση με την ομάδα I και η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική (Σχήμα 1).

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων των αντι-Dsg1 αντισωμάτων και στις τρεις κλινικές ομάδες ασθενών. Παρουσιάζει όμως ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η μέση τιμή της αντι-Dsg1 στην ομάδα III, ήταν διπλάσια της αντίστοιχης τιμής των ομάδων I και II (Πίνακας 2, Σχήμα 2).

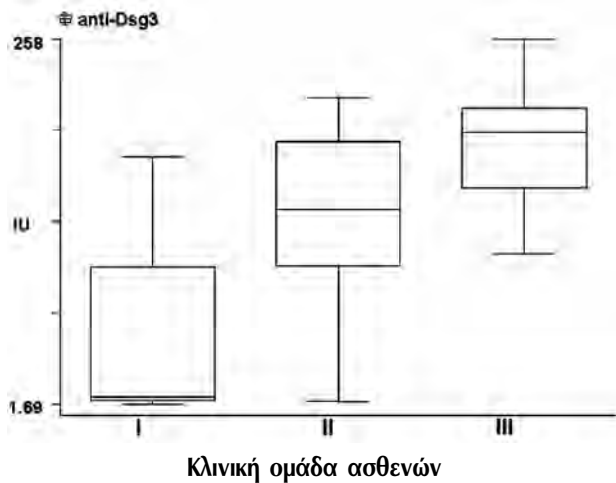
Επιπλέον η σχέση μεταξύ των επιπέδων των αντι-Dsg1 αντισωμάτων και του κλινικού φαινότυπου της νόσου δεν ήταν στατιστικά σημαντική (β: 0,0117, p-value: 0,214, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): -0,006 to 0,03) σε αντίθεση με τη σχέση μεταξύ των επιπέδων των αντί-Dsg3 αντισωμάτων και του κλινικού φαινότυπου της νόσου η οποία βρέθηκε στατιστικά λία σημαντική. Αύξηση μίας μονάδας στα επίπεδα των αντι-Dsg3 αποτέλεσε ένδειξη εξέλιξης της νόσου με πιθανότητα 2% (β: 0,0204, p-value: <0,001, 95% CI: 0,012 to 0,028).

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της απλής λογιστικής παλινδρόμησης, σχεδιάστηκαν γραφικές παραστάσεις Lroc, έτσι ώστε να εκτιμηθεί η πιθανή συσχέτιση των αντι-Dsg3 με την εμφάνιση κλινικών βλαβών στο στόμα και στο δέρμα. Η οριακή τιμή των αντισωμάτων έναντι της Dsg3 η οποία σηματοδοτεί έναρξη της νόσου με την εμφάνιση τουλάχιστον μίας βλάβης στο στοματικό βλεννογόνο βρέθηκε να είναι η τιμή 149 IU (ευαισθησία 87%, ειδικότητα 80%) (Σχήμα 3). Η οριακή τιμή 182 IU (ευαισθησία 87%, ειδικότητα 70%) υποδηλώνει την επέκταση της νόσου και την εμφάνιση τουλάχιστον μίας βλάβης στο δέρμα (Σχήμα 4).

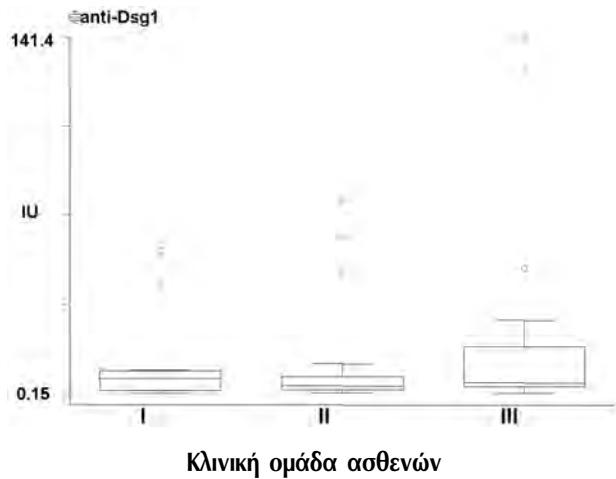
Αντίστοιχα διαγράμματα για τα αντι-Dsg1 δεν σχεδιάστηκαν διότι τα επίπεδα των αντί-Dsg1 αντισω-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Μέσες τιμές IU anti-Dsg1 και anti-Dsg3 αντισωμάτων στις τρεις κλινικές ομάδες ασθενών.

		Αρ.περιπτ.	Μέση τιμή (IU)	Σταθ. Απόκλιση	Min	Max
<b>Ομάδα I</b>	dsg1	15	10.55	16.26	0.15	56.50
	dsg3	15	46.32	63.65	1.69	175.40
<b>Ομάδα II</b>	dsg1	25	10.91	20.14	0.30	77.00
	dsg3	25	127.37	74.46	3.10	216.80
<b>Ομάδα III</b>	dsg1	23	20.56	37.88	0.15	141.40
	dsg3	23	183.36	34.77	107.10	258.00



**Σχήμα 1.** Μέση τιμή IU anti-Dsg3 στις τρεις κλινικές ομάδες ασθενών.

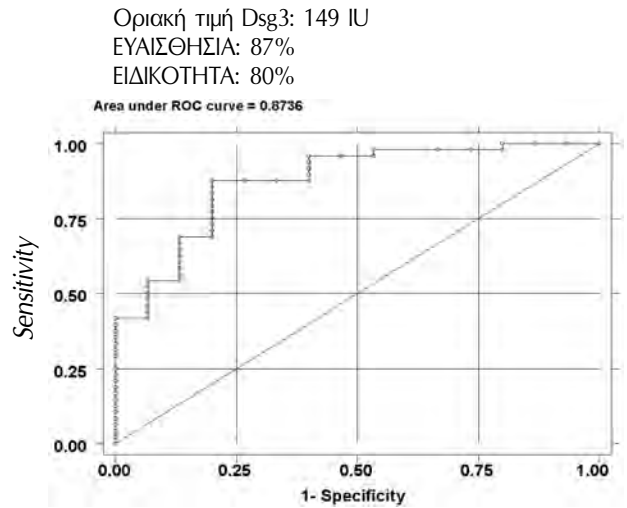


**Σχήμα 2.** Μέση τιμή IU anti-Dsg1 στις τρεις κλινικές ομάδες ασθενών.

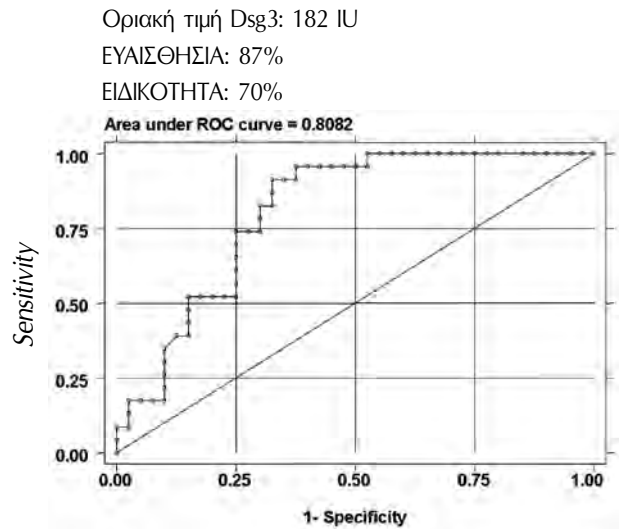
μάτων δεν σχετίζονταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την κλινική εικόνα των ασθενών.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Τα τελευταία χρόνια, ερευνητές έχουν κατορθώσει να παράγουν φυσικές πρωτεΐνες Dsg3 και Dsg1 με τεχνικές γενετικού ανασυνδυασμού. Έχουν επίσης αναπτύξει μία ποσοτική ανοσοενζυματική μέθοδο (ELISA) υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας με την οποία είναι δυνατή η ανίχνευση-μέτρηση καθενός χωριστά των αυτοαντισωμάτων στην ΚΠ. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων αυτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν



**Σχήμα 3.** Καμπύλη Roc για anti-Dsg3-Στοματικές βλάβες μόνο (ομάδα II).



**Σχήμα 4.** Καμπύλη Roc για anti-Dsg3-Στοματικές και δερματικές βλάβες (ομάδα III).

όχι μόνο για τη διάγνωση, αλλά και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου σε ασθενείς με διαφορετικό κλινικό φαινότυπο (15,16). Στην παρούσα εργασία ανιχνεύθηκαν με τη μέθοδο ELISA, τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι της Dsg3 και Dsg1 σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων ορού αίματος, οι οποίοι ελήφθησαν από ασθενείς με ΚΠ και διαφορετικό κλινικό φαινότυπο καθώς και υγιείς μάρτυρες. Έγινε επίσης προσπάθεια συσχέτισης των τιμών με την κλινική εικόνα της νόσου.

Σε προηγούμενη μελέτη ο Amagai και συν., το 1999

(9), έδειξαν ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στον κλινικό φαινότυπο και το είδος των αντισωμάτων στην ΚΠ. Από τα ευρήματά τους φαίνεται ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν αλλοιώσεις μόνο στο στοματικό βλεννογόνο έχουν θετικά αντισώματα έναντι της Dsg3 και αρνητικά έναντι της Dsg1, ενώ οι ασθενείς που παρουσιάζουν βλάβες σε στοματικό βλεννογόνο και δέρμα έχουν θετικά αντισώματα έναντι της Dsg3 αλλά και της Dsg1. Επιπρόσθετα, ο Harman και συν., το 2001 (10), ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης δερματικών βλαβών και αντί-Dsg1 αντισωμάτων, και μεταξύ της ύπαρξης στοματικών βλαβών και αντί-Dsg3 αντισωμάτων. Συγκεκριμένα παρατήρησαν ότι η εμφάνιση βλαβών σε στόμα και δέρμα, εξαρτάται από τα επίπεδα των αντί-Dsg3 και αντί-Dsg1 αντισωμάτων αντίστοιχα, ενώ δεν παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ αντι-Dsg3 αντισωμάτων και εμφάνισης δερματικών βλαβών, ούτε αντί-Dsg1 αντισωμάτων και της ανάπτυξης στοματικών βλαβών.

Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας είναι ενδεικτικά ισχυρής συσχέτισης μεταξύ αντί-Dsg3 αντισωμάτων και της παρουσίας αλλοιώσεων τόσο στο στοματικό βλεννογόνο, όσο και στο δέρμα, αφού 100% των ασθενών με δερματοβλεννογόνια προσβολή καθώς και 92% των ασθενών με βλάβες μόνο στο στόμα, είχαν θετικά αντισώματα έναντι της Dsg3. Αξιοσημείωτο είναι ότι θετικές τιμές αντισωμάτων έναντι της Dsg3 παρατηρήθηκαν επίσης σε υψηλό ποσοστό (40%) ασθενών χωρίς κλινικά σημεία νόσου. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι όχι μόνο τα αντί-Dsg3 αντισώματα είναι παθογόνα, αλλά ταυτόχρονα ότι ο προσδιορισμός των επιπέδων τους μπορεί να φανεί χρήσιμος στην παρακολούθηση της πορείας των ασθενών ανεξάρτητα από τον κλινικό φαινότυπο της νόσου.

Χαρακτηριστικά προσδιορίστηκε η οριακή τιμή 149 IU για αντισώματα έναντι της Dsg3 η οποία τιμή σηματοδοτεί την έναρξη της νόσου με την εμφάνιση τουλάχιστον μίας βλάβης στο στοματικό βλεννογόνο (ευαισθησία 87%, ειδικότητα 80%), και η οριακή τιμή 182 IU για τα ίδια αντισώματα που υποδηλώνει την επέκταση των βλαβών και στο δέρμα (ευαισθησία 87%, ειδικότητα 70%).

Ο Harman και συν., το 2001 (10) χρησιμοποίησαν τη μέθοδο ELISA, παρατήρησαν ότι αύξηση κατά 10 μονάδες στα επίπεδα των αντι-Dsg3 συνοδεύονταν από 25% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτυχθούν βλάβες στο στόμα (10). Κάτι ανάλογο παρατηρήθηκε και στην παρούσα εργασία όπου αύξηση κατά μία μονάδα στα επίπεδα των αντι-Dsg3 πάνω από 149 IU, σχετιζόταν με 2,04% μεγαλύτερη πιθανότητα να σημειωθεί βλάβη στο στόμα. Το εύρημα αυτό καταδεικνύει τη σημασία και τη χρησιμότητα της μέτρησης των τιμών των αντί-Dsg3 αντισωμάτων στην παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου.

Έχει πειραματικά αποδειχθεί ότι προκειμένου να δημιουργηθούν δερματικές πομφόλυγες είναι απαραίτητη η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της Dsg3 αλλά και της Dsg1 και ότι μόνη η παρουσία αντί-Dsg3 αντισωμάτων δεν επαρκεί ώστε να δημιουργηθούν βλάβες και στο δέρμα (17). Οι ίδιοι συγγραφείς, παρατήρησαν ότι μόνο σε ασθενείς με δερματοβλεννογόνια ΚΠ ανιχνεύονται αντί-Dsg1 αντισώματα και οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν από πολλούς ερευνητές (9,18,19). Από την άλλη πλευρά οι Miyagawa και συν., το 1999 (20), έδειξαν ότι εμφάνιση αντί-Dsg1 αντισωμάτων επισυμβαίνει σε μεταγενέστερο στάδιο της νόσου και σχετίζεται με την εξέλιξη της, σε αντίθεση με τους Harman και συν., το 2000 (19), οι οποίοι σε μία προοπτική μελέτη, ανίχνευσαν την ύπαρξη αντι-Dsg1 αντισωμάτων σε αρχικό στάδιο της νόσου (ανεξάρτητα από οποιαδήποτε μορφή συστηματική θεραπεία) και υπέθεσαν ότι τα συγκεκριμένα αντισώματα προμηνύουν την πιθανή επέκταση της νόσου στο δέρμα με τη μορφή εκτεταμένων ελκώσεων. Ανέφεραν επίσης ότι οι ασθενείς που είναι αντι-Dsg3+/Dsg1- δεν αναπτύσσουν απαραίτητα αντί-Dsg1 αντισώματα. Τέλος, οι ίδιοι συγγραφείς παρατηρώντας στατιστικά σημαντική διαφορά στη δραστηριότητα των αντί-Dsg1 αντισωμάτων σε ασθενείς διαφορετικής φυλετικής προέλευσης, υπέθεσαν ότι το αντί-Dsg1 προφίλ των ασθενών με ΚΠ εξαρτάται και από γενετικούς παράγοντες (19).

Στην παρούσα εργασία δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην παρουσία αντισωμάτων έναντι της Dsg1 και του κλινικού φαινότυπου της νόσου στις τρεις ομάδες ασθενών. Σύμφωνα με τους Harman και συν., το 2000 (19), η παρουσία των αντισωμάτων αυτών, υποδηλώνει εξέλιξη της νόσου με την εμφάνιση βλαβών στο δέρμα, και πιθανότατα εξηγεί τα ευρήματα της παρούσας μελέτης όπου στην ομάδα των ασθενών με δερματοβλεννογόνια προσβολή, οι βλάβες στο δέρμα ήταν περιορισμένες σε σύγκριση με την έκταση των στοματικών βλαβών.

Παρουσιάζει παρόλα αυτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η μέση τιμή των αντι-Dsg1 στην ομάδα III (δερματοβλεννογόνια προσβολή) ήταν διπλάσια από την αντίστοιχη τιμή στις ομάδες II (στοματικές βλάβες) και I (χωρίς βλάβες). Προοπτικές μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με ΚΠ και βλάβες στο στόμα και στο δέρμα, πιθανόν να αποκαλύψουν

στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αντί-Dsg1 αντισωμάτων και της προσβολής του δέρματος.

Συμπερασματικά, ο κλινικός φαινότυπος της ΚΠ σχετίζεται με τα επίπεδα των αντί-Dgs3 αντισωμάτων στον ορό των ασθενών. Υπάρχει θετική ποσοτική και ποιοτική συσχέτιση μεταξύ των τιμών των αντι-Dgs3 και της εμφάνισης στοματικών και δερματικών βλαβών. Μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΚΠ οι οποίοι δεν παρουσιάζουν κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου έχουν ανιχνεύσιμα αντί-Dgs3 αντισώματα στον ορό. Στην εργασία αυτή δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αντι-Dgs1 και της εμφάνισης δερματικών βλαβών παρά το γεγονός ότι οι τιμές της ήταν αυξημένες στην ομάδα ασθενών με δερματοβλεννογονία προσβολή. Η ανοσοενζυματική μέθοδος ELISA, με την οποία είναι δυνατή η ανεξάρτητη μέτρηση των αντι-δεσμογλεϊνικών αντισωμάτων, εκτός από ορισμένους περιορισμούς (21), αποτελεί αξιόπιστο δείκτη έναρξης και εξέλιξης της ΚΠ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral Pemphigus Vulgaris. A review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, 84:349-355.
- Sirois DA, Fatahzadeb M, Roth R, et al. Diagnostic patterns and delays in pemphigus vulgaris. Experience with 99 patients. *Arch Dermatol* 2000, 136:1569-1570.
- Anhalt GJ, Diaz LA. Research advances in pemphigus. *JAMA* 2001, 285:652-654.
- Fassmann A, Dvorakova N, Izakovicova HL, et al. Manifestations of pemphigus vulgaris in the orofacial region. Case report. *SCRIPTA MEDICA (BRNO)* 2003, 76:55-62.
- Sirois DA, Leigh JE, Sollecito TP. Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis. *JADA* 2000, 131:1156-1160.
- Stanley JR. Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. *Adv Immunol* 1993, 53:291-325.
- Amagai M. Pemphigus: autoimmunity to epidermal cell adhesion molecules. *Adv Dermatol* 1996, 11:319-352.
- Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, et al. Targeted disruption of pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 1997, 137:1091-1102.
- Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40:167-170.
- Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001, 144:775-780.
- Katz SI, Halprin KM, Inderbitzin TM. The use of human skin for the detection of anti-epithelial autoantibodies: a diagnostic and prognostic test. *J Invest Dermatol* 1969, 53:390-399.
- Sams WM, Jordan RE. Correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titers with activity of disease. *Br J Dermatol* 1971, 84:7-13.
- Beutner EH, Chorzelski TP, Jablonska S. Immunofluorescence tests: clinical significance of sera and skin in bullous diseases. *Int J Dermatol* 1985, 24:405-421.
- Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B, et al. Desmoglein 3-ELISA. A pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool. *Arch Dermatol* 1999, 135:143-149.
- Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999, 140:351-357.
- Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, et al. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002, 147:261-265.
- Ding X, Aoki V, Mascaro JM Jr, et al. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol* 1997, 109:592-596.
- Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997, 159:2010-2017.
- Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, et al. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol* 2000, 143:343-348.
- Miyagawa S, Amagai M, Iida T, et al. Late development of antidesmoglein 1 antibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease activity progression. *Br J Dermatol* 1999, 141:1084-1087.
- Bystryjn JC, Akman A, Jiao D. Limitations in enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies against desmogleins 1 and 3 in patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 2002, 138:1252-1253.



# Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τοξικολογικών εξετάσεων

Μ Στεφανίδου-Λουτσιδού<sup>1</sup>, Σ Αθανασέλης<sup>2</sup>, Χ Σπηλιοπούλου<sup>3</sup>

## SUMMARY

**STEFANIDOU-LOUTSIDOU M, ATHANASELIS S, SPILIOPOULOU H.** *The interpretation of the results of toxicological analyses.* The interpretation of the results of the toxicological analysis is of major importance during the investigation of the causes of poisoning or death. In the present paper the various problems that appear during the toxicological analysis are discussed. More specifically, the problems associated with the detection of different toxic agents (such as ethanol, cannabis, opiates, carbon monoxide and anticholinesterase insecticides) in biological materials after the relative poisonings (lethal or not) and with the interpretation of the results of the toxicological analysis are presented. *Nosokomiaka Chronika, 69, 13-20, 2007.*

**Key words:** Toxicological analysis, interpretation, drugs of abuse, ethanol, carbon monoxide, anticholinesterase insecticides.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της τοξικολογικής ανάλυσης είναι καθοριστικής σημασίας κατά τη διάρκεια της διερεύνησης των αιτιών δηλητηριάσεων, θανατηφόρων ή μη. Στην παρούσα εργασία συζητούνται διάφορα προβλήματα που ανακύπτουν κατά την τοξικολογική ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα συζητούνται τα προβλήματα που σχετίζονται με την ανίχνευση διαφόρων τοξικών παραγόντων (όπως το οινόπνευμα, η κάνναβη, τα οπιούχα, το μονοξείδιο του άνθρακα και τα αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα) σε βιολογικά υλικά, αλλά και με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της τοξικολογικής ανάλυσης. *Νοσοκ. Χρονικά, 69, 13-20, 2007.*

**Όροι ευρετηρίου:** Τοξικολογική ανάλυση, αξιολόγηση αποτελεσμάτων, ναρκωτικά, οινόπνευμα, μονοξείδιο του άνθρακα, αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι ο σκοπός της τοξικολογικής ανάλυσης βιολογικών υλικών και πειστηρίων που σχετίζονται με τη διερεύνηση ενός περιστατικού δηλητηρίασης ή μιας δικαστικής υπόθεσης είναι αφενός η

διαπίστωση της αιτίας της δηλητηρίασης, θανατηφόρου ή μη, και αφετέρου η διερεύνηση των συνθηκών κάτω από τις οποίες επήλθε αυτή. Ιδιαίτερη σημασία και για τις δύο προαναφερθείσες περιπτώσεις έχει η ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της τοξικολογικής ανάλυσης. Σε κάθε περιστατικό, καθοριστικής σημασίας είναι η γνώση του ακριβούς ιστορικού και η ορθή αξιολόγηση της συμπτωματολογίας του ασθενούς, εάν πρόκειται για κλινική περίπτωση, ή των νεκροψιακών, νεκροτομικών και των εκ της

<sup>1</sup>Αν. Καθηγήτρια Τοξικολογίας, <sup>2</sup>Αν. Καθηγητής Τοξικολογίας, <sup>3</sup>Αν. Καθηγήτρια Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

αυτοψίας του χώρου ευρημάτων, εάν τελικώς επήλθε ο θάνατος. Η γνώση της δράσης των διαφόρων τοξικών ουσιών και των βασικών στοιχείων της τοξικοκινητικής – τοξικοδυναμικής τους συμβάλλουν καθοριστικά στην ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της τοξικολογικής ανάλυσης και στη συσχέτιση των αποτελεσμάτων αυτών με τη συμπτωματολογία του θύματος.

Στην παρούσα εργασία συζητούνται διάφορα προβλήματα που ανακύπτουν κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του τοξικολογικού προσδιορισμού διαφόρων ουσιών που ευθύνονται συχνά για δηλητηριάσεις στη χώρα μας και η αξιολόγηση των οποίων παρουσιάζει αρκετές δυσχέρειες.

## ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑ

Η προθανάτια κατανάλωση οινοπνεύματος ελέγχεται σε κάθε περιστατικό ιατροδικαστικού ενδιαφέροντος. Πολύ συχνά δημιουργείται το ερώτημα αν η προσδιορισθείσα συγκέντρωση του οινοπνεύματος στο αίμα ενός νεκρού οφείλεται σε προηγηθείσα κατανάλωση οινοπνεύματος ή παρήχθη μεταθανάτιως λόγω σήψης ή κακής συντήρησης του δείγματος του αίματος που ελήφθη από το πτώμα. Το αποτέλεσμα της εξέτασης αυτής αρκετές φορές παίζει κρίσιμο ρόλο κατά τη διερεύνηση ιατροδικαστικών υποθέσεων, όπως π.χ. ανθρωποκτονίες, πνιγμοί, εργατικά ατυχήματα, οδήγηση υπό την επήρεια οινοπνεύματος κλπ., και για το λόγο αυτό η αξιολόγηση του αποτελέσματος αυτού απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή (1,2).

Η σήψη επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα της τοξικολογικής ανάλυσης. Κατά τη διαδικασία της σήψης η συγκέντρωση της αιθυλικής αλκοόλης μπορεί να μειωθεί λόγω εξάτμισης ή να αυξηθεί λόγω της επίδρασης μικροβιακών παραγόντων κυρίως στη γλυκόζη και κατά δεύτερο λόγο στο γαλακτικό οξύ, στα αμινοξέα ή στα λιπαρά οξέα του αίματος (3). Η αύξηση της συγκέντρωσης της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα μπορεί ακόμη να προκληθεί με διάχυσή της από το στόμαχο, στις περιπτώσεις όπου η συγκέντρωσή της στο στόμαχο είναι πολύ υψηλότερη από εκείνη στο αίμα (4). Στην περίπτωση της σήψης, η παραγωγή της αλκοόλης μπορεί να συμβεί ή στο πτώμα κατά το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ του θανάτου και της νεκροτομής ή στο δοκιμαστικό σωλήνα (in vitro) κυρίως στο αίμα και κατά δεύτερο λόγο στα άλλα βιολογικά υγρά που λαμβάνονται κατά τη νεκροτομή. Αν το πτώμα έχει διατηρηθεί σε χαμηλή θερμοκρασία, δεν αναμένεται μεταθανάτια παραγωγή αλκοόλης κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά το

θάνατο (5).

Στην περίπτωση που το πτώμα είναι σε σήψη, επιβάλλεται ο ποσοτικός προσδιορισμός της αλκοόλης και σε άλλα δείγματα βιολογικών υγρών, όπως στο υδατοειδές υγρό του οφθαλμού, στη χολή, στο αρθρικό υγρό, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στο θωρακικό ή ενδοκοιλιακό υγρό ή στα ούρα. Δεδομένου ότι τα υγρά αυτά βρίσκονται προστατευμένα σε κοιλότητες του σώματος, υπόκεινται δυσκολότερα στις σηπτικές διεργασίες. Δυστυχώς, όμως, τα προαναφερθέντα βιολογικά υλικά δεν είναι πάντα διαθέσιμα για τοξικολογική ανάλυση αφού σπανίως συλλέγονται σε μια νεκροτομή ρουτίνας (6,7).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη λήψη δείγματος αίματος από τη θωρακική κοιλότητα του πτώματος για να μην προκληθεί διάτρηση του στομάχου και λήψη στομαχικού περιεχομένου ή περικαρδιακού υγρού ή θωρακικού υγρού, που πιθανόν να περιέχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις οινοπνεύματος σε σύγκριση με το αίμα, λόγω της διάχυσης του οινοπνεύματος από τον στόμαχο προς τα υγρά αυτά. Για το λόγο αυτό, θεωρείται απαραίτητος ο ποσοτικός προσδιορισμός της αλκοόλης και στο αίμα και στο στομαχικό περιεχόμενο σε υποθέσεις όπου η διερεύνηση της παρουσίας οινοπνεύματος θεωρείται κρίσιμη (8).

Τα δείγματα αίματος που προέρχονται από πτώματα διαβητικών πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά, αφού η παρουσία γλυκόζης και μικροοργανισμών στο αίμα μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή υψηλής συγκέντρωσης αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα ή στα ούρα. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται ο προσδιορισμός του οινοπνεύματος και στο υδατοειδές υγρό του οφθαλμού και στα ούρα και σε περίπτωση που αυτά αποθούν θετικά, σημαίνει ότι είχε προηγηθεί κατανάλωση οινοπνεύματος και ότι η ευρεθείσα αιθυλική αλκοόλη δεν έχει παραχθεί μεταθανάτιως (8).

Οι δυσκολίες κατά την αξιολόγηση των συγκεντρώσεων του οινοπνεύματος στο αίμα σε περίπτωση σήψης είναι μεγαλύτερες όταν η ευρεθείσα συγκέντρωση οινοπνεύματος είναι χαμηλή. Στις περιπτώσεις αυτές, απουσία ιστορικού του θανάτου και άλλων βιολογικών υγρών για τον προσδιορισμό οινοπνεύματος και σ' αυτά, κάθε συγκέντρωση οινοπνεύματος μεγαλύτερη από 40 mg/dl λογικά θα πρέπει να αποδίδεται σε κατανάλωση οινοπνεύματος (8). Τιμές μικρότερες από 10 mg/dl συνήθως δεν αναφέρονται ως θετικές (αν και απαιτείται προσεκτικότερη διερεύνηση του περιστατικού), ενώ τιμές μεταξύ 10 mg/dl και 40 mg/dl φαίνεται ότι αντιστοιχούν σε πραγματικές τιμές οινοπνεύματος, εφόσον το πτώ-

μα δεν εμφανίζει εμφανή σημεία σήψης (2,9).

Ένα άλλο πρόβλημα κατά τον προσδιορισμό του οιοπνεύματος είναι η προηγηθείσα ταρίχευση του πτώματος. Είναι γνωστό ότι τα χημικά συστατικά του υγρού ταρίχευσης διαχέονται στο υδατοειδές υγρό, στη χολή και στα ούρα μετά την ταρίχευση. Ευτυχώς, σχεδόν όλα τα υγρά ταρίχευσης του εμπορίου δεν περιέχουν αιθανόλη, αν και τα περισσότερα από αυτά περιέχουν μεθανόλη. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η χρήση ενός δείγματος από το υγρό ταρίχευσης για σύγκριση κατά τον προσδιορισμό οιοπνεύματος, σε περιπτώσεις που ληφθεί θετικό αποτέλεσμα για οινόπνευμα. Σε περιστατικά ταρίχευσης το θετικό αποτέλεσμα για οινόπνευμα στο υδατοειδές υγρό και στα ούρα υποδηλοί την προθανάτια κατανάλωση οιοπνεύματος (7).

Από όλα τα προαναφερθέντα συνάγεται ότι κατά τη νεκροτομή πτωμάτων που βρίσκονται σε κατάσταση σήψης πρέπει να συλλέγονται και άλλα βιολογικά δείγματα, πλην του αίματος και να αναλύονται για την παρουσία αιθυλικής αλκοόλης, για να αποδειχθεί η προθανάτια κατανάλωση οιοπνεύματος ή η μεταθανάτια παραγωγή της, αφού ληφθούν υπόψη τα νεκροτομικά ευρήματα, οι συνθήκες του θανάτου και το ιατρικό ιστορικό του θανόντος.

## KANNABH

Το φυτό της καννάβης περιέχει δραστικά συστατικά που ονομάζονται κανναβινοειδή, το σπουδαιότερο δε από αυτά είναι η Δ<sup>9</sup>-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ<sup>9</sup>-THC). Μετά το κάπνισμα της καννάβης παράγονται περισσότεροι από 20 μεταβολίτες, οι οποίοι κατανέμονται στον οργανισμό και στη συνέχεια απεκκρίνονται στα ούρα. Το μέγιστο χρονικό διάστημα κατά το οποίο ανιχνεύονται οι μεταβολίτες της καννάβης ποικίλλει και εξαρτάται από την ανοσολογική μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον προκαταρκτικό έλεγχο και από το όριο ανίχνευσης της μεθόδου αυτής. Γενικά, όμως, η περιστασιακή χρήση καννάβης (λιγότερο από 2 φορές την εβδομάδα) μπορεί να δώσει στα ούρα μεταβολίτες που θα ανιχνεύονται επί 1-3 ημέρες μετά τη χρήση, όταν το όριο ανίχνευσης της μεθόδου είναι περίπου 100 ng/ml ή χαμηλότερο. Σε περίπτωση χρήσης της καννάβης για μεγάλα χρονικά διαστήματα, ο χρόνος ανίχνευσης των μεταβολιτών μπορεί να αυξηθεί, λόγω της τάσης της Δ<sup>9</sup>-τετραϋδροκανναβινόλης να συσσωρεύεται στο λιπώδη ιστό του οργανισμού. Υπό τις συνθήκες αυτές, είναι δυνατή η ανίχνευση του βασικού μεταβολίτη της Δ<sup>9</sup>-THC στα ούρα, που είναι το 11-nor-Δ<sup>9</sup>-THC-9-καρβοξυλικό οξύ (9-καρβοξυ-THC) για

μία εβδομάδα ή και περισσότερο. Η ανίχνευση του μεταβολίτη αυτού αποτελεί την καλύτερη απόδειξη προηγηθείσας χρήσης καννάβης (10,11).

Συχνά τα άτομα που στα ούρα τους ανιχνεύονται κανναβινοειδή ισχυρίζονται ότι το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στο παθητικό κάπνισμα. Αν και αυτό είναι δυνατόν να ισχύει, η εύρεση μεγάλης συγκέντρωσης THC είναι μάλλον απίθανο να προέρχεται από παθητικό κάπνισμα. Αν οι προσανατολιστικές μέθοδοι έχουν όριο ανίχνευσης 20 ng/ml, είναι δυνατόν να ληφθούν θετικά αποτελέσματα, αλλά σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Αν οι προσανατολιστικές μέθοδοι έχουν όριο ανίχνευσης 100 ng/ml, οι πιθανότητες να ληφθούν θετικά αποτελέσματα με το παθητικό κάπνισμα είναι μηδαμινές (12,13).

Η συγκέντρωση τοξικών ουσιών στα ούρα επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και ιδιαίτερα από τη λήψη ή όχι υγρών, για το λόγο αυτό απαιτείται προσοχή κατά την αξιολόγηση ενός θετικού αποτελέσματος το οποίο θα ληφθεί μετά από συνεχόμενα αρνητικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί η THC, η οποία έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα οι μεταβολίτες της να ανιχνεύονται αρκετές ημέρες μετά τη χρήση της καννάβης και μάλιστα σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται γύρω στο όριο ανίχνευσης της μεθόδου. Η λήψη ενός θετικού αποτελέσματος μετά από επαναλαμβανόμενα αρνητικά αποτελέσματα επί συνεχείς ημέρες δεν αποδεικνύει πρόσφατη χρήση καννάβης (14-16).

## ΟΠΙΟΥΧΑ

Η χρήση οπίου, ηρωίνης, κωδεΐνης ή μορφίνης, καθώς και αιθυλομορφίνης, φολκωδίνης και νικομορφίνης μπορεί να δώσει ως μεταβολίτη στα βιολογικά υλικά μορφίνη. Μετά από ένα τέτοιο θετικό αποτέλεσμα δεν είναι εύκολο να αποδειχθεί η πηγή προέλευσης της μορφίνης.

Το θετικό αποτέλεσμα κατά τις προδοκιμασίες ανίχνευσης (screening tests) υποδηλώνει ότι κάποιο οπιούχο παράγωγο βρίσκεται στα ούρα σε συγκέντρωση μεγαλύτερη ή ίση από το όριο ανίχνευσης της μεθόδου και το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με κάποια περισσότερο ευαίσθητη και ειδική μέθοδο.

Πιο συγκεκριμένα, κατά τη διερεύνηση υποθέσεων ναρκωτικών, στα βιολογικά υλικά ενός ατόμου είναι δυνατόν να ανιχνευθούν μονοακετυλομορφίνη, μορφίνη, ακετυλοκωδεΐνη, κωδεΐνη, καθώς και παπαβερίνη, θηβαΐνη ή νοσκαπίνη. Η ανίχνευση 6-ακετυλομορφίνης (μονοακετυλομορφίνη) επιβεβαιώνει εκ του ασφαλούς τη λήψη ηρωίνης όπως και η ανίχνευση

ακετυλοκωδεΐνης. Προβλήματα προκύπτουν όταν κατά την τοξικολογική ανάλυση ανιχνεύονται μόνο μορφίνη ή/και κωδεΐνη. Η μορφίνη που χρησιμοποιείται για την παρασκευή της ηρωΐνης συνήθως δεν είναι καθαρή, αλλά περιέχει και άλλα αλκαλοειδή του οπίου, όπως κωδεΐνη, η οποία κατά την ακετυλίωση του οπίου οδηγεί στην παραγωγή ακετυλοκωδεΐνης, και η οποία ανιχνεύεται στα βιολογικά υλικά των χρηστών της ηρωΐνης. Ένα μέρος της ακετυλοκωδεΐνης μεταβολίζεται στον οργανισμό προς κωδεΐνη, η οποία επίσης ανιχνεύεται στα βιολογικά υλικά των χρηστών της ηρωΐνης (17,18).

Η μορφίνη ανιχνεύεται στα βιολογικά υλικά των ατόμων που έχουν κάνει χρήση ηρωΐνης μέχρι και 2-3 ημέρες μετά τη χρήση, ενώ η 6-ακετυλομορφίνη ανιχνεύεται μόνο λίγες ώρες μετά τη χρήση και η ανίχνευσή της υποδηλοί, πέραν πάσης αμφιβολίας, πρόσφατη χρήση ηρωΐνης. Εάν η ανίχνευση 6-ακετυλομορφίνης αποβεί αρνητική, τη λήψη ηρωΐνης την υποδηλοί η ανίχνευση άλλων αλκαλοειδών, όπως παπαβερίνης, θηβαΐνης, νοσκαπίνης ή και κωδεΐνης (19). Στις περιπτώσεις ανίχνευσης μόνο κωδεΐνης και μορφίνης στα βιολογικά υλικά ενός ατόμου, είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του λόγου της συγκέντρωσης κωδεΐνης προς μορφίνη, δεδομένου ότι η μορφίνη αποτελεί μεταβολίτη όχι μόνο της ηρωΐνης, αλλά και της κωδεΐνης. Όταν ο λόγος των συγκεντρώσεων κωδεΐνης προς μορφίνη είναι μικρότερος από 0,6 και η μορφίνη στα ούρα μεγαλύτερη από 200 ng/ml τότε προφανώς η μορφίνη δεν οφείλεται στο μεταβολισμό της κωδεΐνης. Εάν οι παραπάνω ποσοτικές σχέσεις δεν ισχύουν, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και για τη στοιχειοθέτηση της λήψης ηρωΐνης πρέπει να συνεκτιμώνται στοιχεία από το ιστορικό και από τα υπόλοιπα ευρήματα της τοξικολογικής ανάλυσης (16,20,21).

## ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) ευθύνεται για περισσότερες από τις μισές θανατηφόρες δηλητηριάσεις που αναφέρονται σε πολλές χώρες του κόσμου. Ο θάνατος από CO συχνά είναι "σκοτεινός" και πολλές θανατηφόρες δηλητηριάσεις από CO δεν καταγράφονται ως θάνατοι από CO, λόγω εσφαλμένης διάγνωσης, αφού η κλινική εικόνα της δηλητηρίασης με CO συχνά συγχέεται με άλλες παθολογικές καταστάσεις (22-24).

Η κύρια πηγή παραγωγής CO στους εσωτερικούς χώρους είναι οι γεννήτριες που λειτουργούν με πετρέλαιο, οι θερμάστρες που λειτουργούν με υγρά ή

στερεά ή αέρια καύσιμα, τα μαγκάλια, τα τζάκια και οι εξατμίσεις των αυτοκινήτων (25,26). Το CO είναι ένα άοσμο αέριο και η παραγωγή του οφείλεται στην ατελή καύση των ενώσεων του άνθρακα, οι οποίες σε συνδυασμό με τον ανεπαρκή εξαερισμό του χώρου, μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικές ή και σε θανατηφόρες συγκεντρώσεις CO. Ο γενικός κανόνας που ισχύει στην ιατροδικαστική είναι ότι αν δύο ή περισσότερα άτομα βρεθούν νεκρά σε εσωτερικό και κλειστό χώρο και αν απουσιάζουν κακώσεις, η αιτία θανάτου μπορεί να είναι ένα ασφυξιογόνο αέριο και πιθανότατα το CO (24).

Η δηλητηρίαση με CO μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υποξία, που μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, ναυτία, αδυναμία, σύγχυση, λήθαργο, κόμα και θάνατο. Δεδομένου ότι τα συμπτώματα της δηλητηρίασης ομοιάζουν με εκείνα που εμφανίζονται σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως απλές ιώσεις, τροφικές δηλητηριάσεις ή λήψη φαρμάκων, συχνά γίνεται εσφαλμένη διάγνωση των δηλητηριάσεων αυτών, γεγονός που πιθανόν να είχε αποφευχθεί αν είχε ληφθεί λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς και πληροφορίες για τις συνθήκες πρόκλησης της δηλητηρίασης (22,25).

Τα συμπτώματα της οξείας δηλητηρίασης με CO συχνά δεν συμβαδίζουν με τη συγκέντρωση της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης στο αίμα του ασθενούς κατά τη στιγμή που μεταφέρεται στο νοσοκομείο, με αποτέλεσμα να αποπροσανατολίζονται οι ιατροί και να μη θεωρούν πιθανό το ενδεχόμενο της δηλητηρίασης από CO. Ο προσδιορισμός υψηλών συγκεντρώσεων ανθρακυλαιμοσφαιρίνης αποκαλύπτει οξεία δηλητηρίαση με CO, θανατηφόρο ή μη. Αντίθετα, στις μη θανατηφόρες δηλητηριάσεις αν ο ασθενής απομακρυνθεί έγκαιρα από το ρυπασμένο με CO περιβάλλον δεν θα ανιχνευθεί στο αίμα του ανθρακυλαιμοσφαιρίνη, λόγω της ταχείας αποβολής του CO από τους πνεύμονες ή λόγω της χορήγησης καθαρού οξυγόνου στο νοσοκομείο όπου συνήθως μεταφέρονται τα θύματα για νοσηλεία (27). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης είναι 4-5 ώρες, αλλά μπορεί να μειωθεί στα 80 min, εφόσον χορηγηθεί στον ασθενή οξυγόνο και μπορεί να μειωθεί ακόμη και στα 24 min, εφόσον χορηγηθεί οξυγόνο υπό πίεση 3 atm (28).

Σε μαζικές δηλητηριάσεις, το μόνο σίγουρο διαγνωστικό κριτήριο που επιβεβαιώνει την οξεία δηλητηρίαση με CO είναι η εύρεση υψηλών συγκεντρώσεων ανθρακυλαιμοσφαιρίνης (χωρίς αυτό να είναι απόλυτο) στα νεκρά θύματα, ενώ στα ζωντανά θύματα οι χαμηλές συγκεντρώσεις ανθρακυλαιμοσφαιρίνης που οφείλεται στην ταχεία αποβολή του CO

από τους πνεύμονες, αποπροσανατολίζουν τους ισθμούς, οι οποίοι αποκλείουν τη δηλητηρίαση με CO (29).

### ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΣΤΕΡΑΣΙΚΑ ΠΑΡΑΣΙΤΟΚΤΟΝΑ

Οι οργανοφωσφορικοί και οι καρβαμιδικοί εστέρες, οι μεγαλύτερες ομάδες παρασιτοκτόνων φαρμάκων, ασκούν στον άνθρωπο ισχυρή παρασυμπαθητικομιμητική δράση, λόγω της έντονης αντιχολινεστερασικής ενέργειας που εμφανίζουν.

Η διάγνωση της δηλητηρίασης με αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα βασίζεται ή στην ανίχνευση των μεταβολιτών των ενώσεων αυτών στα βιολογικά υλικά του θύματος ή στην παρακολούθηση της ενζυμικής δραστηριότητας των χολινεστερασών. Η ανίχνευση αλκυλφωσφορικών ή καρβαμιδικών ριζών ή διαφόρων φαινολών, ενώσεις που προκύπτουν από την υδρόλυση των οργανοφωσφορικών ή καρβαμιδικών εστέρων, μπορεί να επιβεβαιώσει μια αυξημένη πρόσληψη των ουσιών αυτών ακόμη και 48 ώρες μετά την έκθεση. Η ανάλυση όμως είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και επιπλέον, η ανίχνευση αυτούσιων των οργανοφωσφορικών ή των καρβαμιδικών εστέρων στα βιολογικά υγρά των ασθενών είναι ιδιαίτερα δύσκολη έως αδύνατη, κάτι που οφείλεται στο γεγονός ότι οι εστέρες αυτοί υδρολύονται ταχύτατα. Για τους λόγους αυτούς και επειδή η θεραπευτική αντιμετώπιση του θύματος πρέπει να αρχίσει το ταχύτερο δυνατόν, η διάγνωση ή η επιβεβαίωση της δηλητηρίασης επιχειρείται έμμεσα με τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος ή/και της ακετυλοχολινεστεράσης των ερυθρών (30,31). Η μείωση της δραστηριότητας των ενζύμων αυτών αποτελεί τους πλέον αξιόπιστους βιοχημικούς δείκτες αυξημένης απορρόφησης των αντιχολινεστερασικών ενώσεων (32).

Γενικά για μη εκτεθειμένο σε αντιχολινεστερασικά φάρμακα πληθυσμό η ανώτερη φυσιολογική τιμή της χολινεστεράσης μπορεί να είναι μέχρι και τέσσερις φορές μεγαλύτερη από την κατώτερη, δεδομένου ότι τόσο η χολινεστεράση των ερυθρών όσο και η χολινεστεράση του πλάσματος παρουσιάζουν μεγάλο εύρος φυσιολογικών τιμών που κυμαίνεται από 2.400 έως 8.500 U/l. Επίσης, ποσοστό της τάξης του 3% του γενικού πληθυσμού εμφανίζει χαμηλές φυσιολογικές τιμές χολινεστερασών για γενετικούς λόγους, η ελάττωση δε αυτή μπορεί να εκληφθεί εσφαλμένα ως ενζυμική αναστολή λόγω έκθεσης σε αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα. Επιπλέον, οι φυσιολογικές τιμές ενός εκάστου ατόμου μπορεί να εμφανίζουν διακυμάνσεις της τάξης του 10% μέσα στην

ίδια ημέρα. Έτσι, είναι εξαιρετικά δύσκολο να αξιολογηθεί η δραστηριότητα των ενζύμων ενός και μόνο δείγματος αίματος το οποίο ελήφθη αμέσως μετά την έκθεση (33,34).

Ειδικότερα, σε επαγγελματικώς εκτεθειμένα σε αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα άτομα είναι απαραίτητο να είναι γνωστές οι φυσιολογικές τιμές των χολινεστερασών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του πλάσματος πριν από την έκθεσή τους σε αυτά, ώστε να είναι δυνατή η αξιολόγηση του βαθμού αναστολής τους (35).

Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι η δραστηριότητα των χολινεστερασών είναι δυνατό να εμφανίσει μειωμένες τιμές και από άλλες αιτίες, ιατρογενείς ή εξωγενείς (36). Ασθενείς με ηπατίτιδα, κίρρωση ήπατος, υποσιτισμό, χρόνιο αλκοολισμό και δερματομυοσίτιδα έχουν χαμηλή χολινεστεράση. Επίσης, η λήψη φαρμάκων ή χημικών ουσιών, όπως κοκαΐνης, μετοκλοπραμίδης, διθειάνθρακα, βενζαλκωνίου, ενώσεων του οργανικού υδραργύρου και σολανίνης προκαλούν μείωση της χολινεστεράσης. Επίσης, στα πρώτα στάδια της κήσεως η χολινεστεράση εμφανίζεται μειωμένη, η δε λήψη αντισυλληπτικών φαρμάκων προκαλεί μείωση της δραστηριότητας της χολινεστεράσης (37).

Τα σημαντικότερα προβλήματα εμφανίζονται στην προσπάθεια διάγνωσης ή επιβεβαίωσης μιας υποξείας δηλητηρίασης, αφού σε περιστατικά που η έκθεση είναι μικρή, ο προσδιορισμός της χολινεστεράσης, ιδιαίτερα του πλάσματος (ψευδοχολινεστεράση), φαίνεται να είναι αναξιόπιστος δείκτης μιας τέτοιας έκθεσης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στους παρακάτω λόγους (31,34,35):

- Η τιμή της χολινεστεράσης που θα προσδιορισθεί από το Τοξικολογικό Εργαστήριο αφορά μόνο τη στιγμή της δειγματοληψίας και ουδεμία ένδειξη παρέχει για την εξέλιξη της δηλητηρίασης, αν δηλαδή, η αναστολή βαίνει αυξανόμενη ή αν τα επίπεδα του ενζύμου βρίσκονται στη διαδικασία της επανόδου τους, στα φυσιολογικά επίπεδα.
- Ο βαθμός αναστολής της δραστηριότητας των ενζύμων δεν προσδιορίζεται απευθείας στο συγκεκριμένο δείγμα, αλλά πάντα σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές του κάθε ατόμου που θα πρέπει να είναι γνωστές εκ των προτέρων (38).
- Η μείωση της δραστηριότητας της χολινεστεράσης ενός ατόμου μέχρι 20% δεν μπορεί να θεωρηθεί ως αξιόπιστος δείκτης έκθεσης σε αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα, αφού αυτό το ποσοστό βρίσκεται μέσα στα όρια διακύμανσης των φυσιολογικών τιμών της χολινεστεράσης του πλάσματος (37).

- Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με καρβαμιδικούς εστέρες η ταχύτερη αναστροφή της δέσμευσης των ενζύμων από τις καρβαμιδικές ρίζες είναι δυνατό να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, αν η έκθεση είναι ασθενής ή αν η μέτρηση καθυστερήσει, αφού η αναστροφή αυτή συμβαίνει ταχύτερα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* (39).
- Οι τιμές τόσο της ακετυλοχολινεστεράσης των ερυθρών, όσο και της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος είναι δυνατό να εμφανίζουν σημαντικότερες διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο για διαφόρους λόγους, με αποτέλεσμα μια και μόνη μέτρηση της δραστικότητας των δύο αυτών ενζύμων, σε μια δεδομένη στιγμή να μη μπορεί να αξιολογηθεί. Για το λόγο αυτό απαιτούνται συνεχείς διαδοχικές μετρήσεις της χολινεστεράσης (38).

Πρέπει να τονισθεί ακόμη, ότι η συμπτωματολογία της δηλητηρίασης με κάποιο αντιχολινεστερασικό παρασιτοκτόνο δεν συμβαδίζει με το βαθμό αναστολής της χολινεστεράσης. Γενικά, αναστολή των ενζύμων μεγαλύτερη από 25% υποδηλώνει αυξημένη έκθεση σε αντιχολινεστερασικές ουσίες, τα συμπτώματα δε της δηλητηρίασης αρχίζουν να εμφανίζονται όταν η αναστολή της χολινεστεράσης φθάσει τουλάχιστον το 50%. Ωστόσο, τα σημεία και τα συμπτώματα που θα εμφανισθούν εξαρτώνται από το ρυθμό αναστολής του ενζύμου και όχι από τα εκατόστοτε επίπεδα. Έτσι, σε οξείες δηλητηριάσεις, οπότε ο ρυθμός αναστολής του ενζύμου είναι ταχύς, το 50%, είναι το κρίσιμο όριο της αναστολής της χολινεστεράσης για την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ σε υποξείες ή χρόνιες δηλητηριάσεις, οπότε ο ρυθμός αναστολής είναι βραδύς είναι δυνατόν ενζυμική αναστολή της τάξης του 60-70% να μη συνοδεύεται από συμπτώματα (40).

Από όσα αναφέρθηκαν είναι φανερό ότι η διάγνωση μιας δηλητηρίασης με αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα δεν είναι μια διαδικασία χωρίς προβλήματα. Μια τέτοια διάγνωση στηρίζεται κυρίως στο ιστορικό της έκθεσης, τη συμπτωματολογία του ασθενούς, την απόκρισή του στην ατροπίνη και την υδροχλωρική πραλιδοξίμη και θέβαια στη διαπίστωση της αναστολής της χολινεστεράσης του πλάσματος ή/και των ερυθρών. Ο έλεγχος της αναστολής αυτής είναι μία εξέταση που μπορεί να επιβεβαιώσει μια δηλητηρίαση με κάποιο αντιχολινεστερασικό παρασιτοκτόνο, δεν μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί σε καμία περίπτωση από μόνη της για τη διάγνωση μιας τέτοιας δηλητηρίασης (41-43).

Συμπερασματικά, σε μία οξεία δηλητηρίαση με αντιχολινεστερασικά παρασιτοκτόνα η χολινεστεράση του πλάσματος πρέπει να μετρηθεί στο δείγμα αίμα-

τος που θα ληφθεί αμέσως μετά την έκθεση στις ενώσεις αυτές και η μέτρηση της χολινεστεράσης να συνεχισθεί, σε καθημερινή βάση, επί μερικές ημέρες. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων αυτών, σε συνδυασμό με το ιστορικό και με την κλινική εικόνα του ασθενούς, θα βοηθήσει στη διερεύνηση της κατηγορίας του αντιχολινεστερασικού φαρμάκου που ευθύνεται για τη δηλητηρίαση, δηλαδή αν ανήκει στους οργανοφωσφορικούς ή στους καρβαμιδικούς εστέρες.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις δηλητηριάσεων είναι προφανές ότι η σωστή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της τοξικολογικής εξέτασης είναι καθοριστικής σημασίας τόσο για τη σωστή διάγνωση όσο και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση μιας δηλητηρίασης ενώ κατά την ιατροδικαστική διερεύνηση θανατηφόρων περιστατικών απαιτούνται ιδιαίτερες γνώσεις και εμπειρία που θα συμβάλλουν στη διαπίστωση της αιτίας και των ακριβών συνθηκών του θανάτου.

Η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων της τοξικολογικής ανάλυσης απαιτεί ολοκληρωμένη γνώση της τοξικοκινητικής των διαφόρων τοξικών ουσιών και του ακριβούς μηχανισμού της τοξικής τους δράσης. Παράλληλα, για την πλήρη τοξικολογική διερεύνηση μιας υπόθεσης, στο πλαίσιο είτε της δικαστικής είτε της κλινικής τοξικολογίας, απαιτείται ένα διαπιστευμένο τοξικολογικό εργαστήριο, πλήρως εξοπλισμένο με αναλυτικά μηχανήματα σύγχρονης τεχνολογίας, στελεχωμένο με έμπειρους τοξικολόγους, που θα είναι σε θέση όχι απλώς να αναλύσουν τα διάφορα βιολογικά υλικά και πειστήρια, αλλά και να ερμηνεύσουν σωστά τα αποτελέσματα της τοξικολογικής ανάλυσης, δίνοντας ακριβείς και αξιόπιστες απαντήσεις στα ερωτήματα των αστυνομικών και των δικαστικών αρχών ή των κλινικών γιατρών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Briglia EJ, Bidanset JH, Dal Cortivo LA. The distribution of ethanol in postmortem blood specimens. *J Forensic Sci* 1992, 37:991-998.
2. Grellner W, Iffland R. Assessment of post-mortem blood alcohol concentrations by ethanol levels measured in fluids from putrefactive blisters. *Forensic Sci Int* 1997, 90:57-63.
3. de Lima IV, Midio AF. Origin of blood ethanol in decomposed bodies. *Forensic Sci Intern* 1999, 106:157-162.
4. Iwasaki Y, Yashiki M, Namera A, et al. On the influence

- of postmortem alcohol diffusion from the stomach contents to the heart blood. *Forensic Sci Intern* 1998, 94:111-118.
5. Hansen AC. Validity of postmortem alcohol determination. *Ugeskr Laeger* 1994, 156, 1, 55-57.
  6. Moriya F, Ishizu H. Can microorganisms produce alcohol in body cavities of a living person? A case report. *J Forens Sci* 1994, 39(3):883-888.
  7. Pounder DJ, Jones WA. Measuring alcohol postmortem. In *Drug Abuse Handbook*. Karch SB editor, CRC Press, 1998, Washington DC.
  8. Levine B, Smith ML, Smialek JE, et al. Interpretation of low postmortem concentrations of ethanol. *J Forensic Sci* 1993, 38(3):663-667.
  9. Athanaselis S, Stefanidou M, Koutselinis A. Interpretation of postmortem alcohol concentrations. *Forensic Sci Intern* 2005, 149:285-291.
  10. Johnson JR, Jennison TA, Peat MA, et al. Stability of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC in blood and plasma. *J Anal Toxicol* 1984, 8:202-204.
  11. Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol* 1992, 16:228-235.
  12. Cone EJ, Johnson RE, Darwin WD, et al. Passive inhalation of marijuana smoke: Urinalysis and room levels of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *J Anal Toxicol* 1987, 11:89-96.
  13. Clouette R, Jacob M, Koteel P, et al. Confirmation of 11-nor- $\Delta^9$  tetrahydro-cannabinol in urine as its t-butyltrimethylsilyl derivative using GC/MS. *J Anal Toxicol* 1993, 17:1-4.
  14. Clarke's, Isolation and Identification of Drugs, edited by Moffat A.C., Jackson J.V., Moss M.S., Widdop B., Second edition, The Pharmaceutical Press, London, 1986.
  15. Liu RH. Important considerations in the interpretation of forensic urine drug test results. *Forens Sci Rev* 1992, 4:51-65.
  16. United Nations, Recommended methods for the detection and assay of heroin, cannabinoids, cocaine, amphetamine and ring-substituted amphetamine derivatives in biological specimens. Manual for use by National Laboratories, 1995.
  17. Romberg RW, Brown VE. Extraction of 6-monoacetylmorphine from urine. *J Anal Toxicol* 1990, 14:58-59.
  18. Fehn J, Megges G. Detection of O<sup>6</sup>-monoacetylmorphine in urine samples by GC/MS as evidence for heroin use. *J Anal Toxicol* 1985, 9:134-138.
  19. Cone EJ, Welch P, Mitchell JM, et al. Forensic drug testing for opiates: I. Detection of 6-acetylmorphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times. *J Anal Toxicol* 1991, 15:1-7.
  20. Dutt MC, Lo DS-T, Ng DLK, et al. Gas chromatographic study of the urinary codeine-to-morphine ratios in controlled codeine consumption and in mass screening for opiate drugs. *J Chromatogr* 1983, 267:117-124.
  21. ElSohly MA, Jones AB. Morphine and codeine in biological fluids: Approaches to source differentiation, *Forens. Sci. Re R. L. Rapid method for the GC/MS confirmation of 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in urine. *J Anal Toxicol* 1989, 8:255-259.*
  22. Heckerling PS, Leikin JB, Terzian CG, et al. Occult carbon monoxide poisoning in patients with neurologic illness. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990, 28:29-44.
  23. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, et al. Carbon monoxide poisoning - a public health perspective. *Toxicology* 2000, 145:1-14.
  24. Stefanidou M, Athanaselis S, Koutselinis A. Carbon monoxide: Old poison-recent problems. *Legal Medicine* 2003, 5:253-254.
  25. Κουτσελίνης Α. Μονοξειδίο του άνθρακος. *Τοξικολογία*, τόμος Α' σελ. 163-172, Εκδόσεις "Γρ. Παρισιάνος", Αθήνα, 1997.
  26. Daley WR, Shireley L, Gilmore R. A flood-related outbreak of carbon monoxide poisoning-Grand Forks, North Dakota. *J Emerg Med* 2001, 21(3):249-253.
  27. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995, 25:474-480.
  28. Stewart RD. The effect of carbon monoxide on humans. *Ann Rev Pharm* 1975, 15:409-422.
  29. Kunsman GW, Presses CL, Rodriguez P. Carbon monoxide stability in stored postmortem blood samples. *J Anal Toxicol* 2000, 24(7):572-578.
  30. World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria 63. Organophosphorus Insecticides: A General Introduction. Geneva: World Health Organization, 1986.
  31. McQueen MJ. Clinical and analytical considerations in the utilization of cholinesterase measurements. *Clin Chim Acta* 1995, 237:91-105.
  32. Kaloyanova FP, El Batawi MA. Human Toxicology of Pesticides, CRC Press, 1991, Boca Raton, U.S.A.
  33. Ames R, Mengle DC. Analyzing cholinesterase measurements: assumptions, statistics and interpretations. *J Occup Med* 1991, 33:101-112.
  34. Rosenman KD, Guss PS. Prevalence of congenital deficiency in serum cholinesterase. *Arch Environ Health* 1997, 52:1, 42-4.
  35. Stefanidou M, Athanaselis S, Velonakis M, et al. Occupational exposure to cholinesterase inhibiting pesticides: A Greek case. *Intern J Environm Health Research* 2003a, 13:23-29.
  36. Whittaker M. *Cholinesterase. Monographs in Human Genetics*, Vol. II. Basel: Karger, 1986.
  37. Reigart JR, Roberts JR. Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 5<sup>th</sup> edn. Washington, DC, USA: EPA., 1999, chapters 4 and 5, pp. 34-54.
  38. Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, et al. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analyses. *Arch Intern Med* 1987, 147:438-442.
  39. Rotenberg M, Shefi M, Dany S, et al. Differentiation

- between organophosphate and carbamate poisoning. *Clin Chim Acta* 1995, 31:234:11-21.
40. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *In Medical Toxicology*, Elsevier Science Publishing Company, New York, 1988, Insecticides pp. 1070-1077.
41. McConell R, Cedillo L, Keifer M, et al. Monitoring organophosphate insecticide-exposed workers for cholinesterase depression. New technology for office or field use. *J Occup Med* 1992, 34:34-37.
42. Nouria S, Abroug F, Elatrous S, et al. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* 1994, 106:1811-1814.
43. Hillman JV. Emergency care of insecticide poisonings. *J Fla Med Assoc* 1994, 81:750-752.

### Τι χρειάζεταιται...

...μεταξύ πολλών άλλων!

“– Ευαισθητοποιήσις των ιατρών εις την νέαν διάστασιν της επιστήμης που λέγεται ιατρική οικονομία.

– Τα ασφαλιστικά ταμεία να επιτρέπουν την έρευναν ασθενών ως εξωτερικών προς μείωσιν του νοσοκομειακού κόστους.

– Ειδικευμένον παραϊατρικόν προσωπικόν.

– Δημιουργία ξενώνων προς φιλοξενίαν ασθενών της επαρχίας υποβαλλομένων εις διαγνωστικήν έρευναν ή συντόμους θεραπείας.

– Κλάδος διοικήσεως νοσοκομείων.

Πότε ειπώθησαν αυτά; Σε επίσημη στρογγύλη τράπεζα με συμμετοχή “μεγάλων ονομάτων” το ...1978! Μετά την... ενηλικίωση των συστάσεων αυτών ακόμα τις συζητούμε 21 χρόνια αργότερα...

“Ιατρική Οικονομία”  
*Materia Medica Greca, 1978*

**A.K.**



# Η ρύθμιση της Αρτηριακής Πίεσης στην οξεία φάση των Ισχαιμικών Εγκεφαλικών Επεισοδίων

Η Ανδριανάκης<sup>1</sup>, Π Πολίτης<sup>2</sup>, Α Κοτανίδου<sup>3</sup>

## SUMMARY

**ANDRIANAKIS I, POLITIS P, KOTANIDOU A. Blood pressure management acute ischemic stroke.** Despite the prevalence of arterial hypertension following stroke, its optimal management has not been established. Theoretical reasons to lower the blood pressure include reducing the formation of cerebral edema, lessening the risk of hemorrhagic transformation of the infarction, preventing further vascular damage, and forestalling early recurrent stroke. However, aggressive treatment of elevated blood pressure could be detrimental because of secondary reduction of perfusion in the area of ischemia, which could expand the size of the infarction. Because of these conflicting issues and the lack of unambiguous data, the appropriate treatment of blood pressure in the setting of acute ischemic stroke remains controversial. There are no definitive data from controlled clinical trials and in the absence of other organ dysfunction necessitating rapid reduction in blood pressure, or in the setting of thrombolytic therapy, there is little scientific basis and no clinically proven benefit for lowering blood pressure among patients with acute ischemic stroke. In most circumstances, the blood pressure should generally not be lowered. Situations that might require urgent antihypertensive therapy include hypertensive encephalopathy, aortic dissection, acute renal failure, acute pulmonary edema, or acute myocardial infarction. Although severe hypertension might be considered as an indication for treatment, there are no data to define the levels of arterial hypertension that mandate emergent management. The consensus is that antihypertensive agents should be withheld unless the diastolic blood pressure is >120 mmHg or unless the systolic blood pressure is >220 mmHg (level V). When treatment is indicated, lowering the blood pressure should be done gradually. *Nosokomiaka Chronika*, 69, 21-28, 2007.

**Key words:** stroke, management, arterial hypertension

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης παρά την υψηλή επίπτωση εμφάνισής της μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Στα θεωρητικά πλεονεκτήματα από τη μείωσή της περιλαμβάνονται ο περιορισμός στο σχηματισμό οιδήματος, η μείωση του κινδύνου αιμορραγικής μετατροπής του εμφράκτου, η πρόληψη περαιτέρω αγγειακής βλάβης και η πρόληψη της πρώιμης επανεμφάνισης του εγκεφαλικού. Η επιθετική αντιμετώπισή της εντούτοις μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά επιζήμια λόγω της προκαλούμενης υποάρδευσης στην περι-ισχαιμική περιοχή που θα είχε σαν αποτέλεσμα την επέκταση του εμφράκτου. Ελλείψει σαφών δεδομένων από τις υπάρχουσες μελέτες, η ενδεικνυόμενη αντιμετώπιση

της αρτηριακής υπέρτασης στην οξεία φάση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων παραμένει αδιευκρίνιστη. Αν και δεν υπάρχουν οριστικά αποτελέσματα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, απουσία δυσλειτουργίας άλλων οργάνων όπου να απαιτείται άμεση ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ή εάν δεν επακολουθήσει θρομβόλυση, υπάρχει πτωχή επιστημονική τεκμηρίωση και όχι αποδεδειγμένο κλινικό όφελος για μείωση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αρτηριακή υπέρταση δεν θα πρέπει να διορθώνεται. Οι καταστάσεις εκείνες που απαιτούν άμεση ρύθμιση είναι η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, ο αορτικός διαχωρισμός, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, το οξύ πνευμονικό οίδημα και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης δεν υπάρχουν σαφή όρια πάνω από τα οποία απαιτείται άμεση θεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι ότι αντιυπερτασικά φάρμακα δεν πρέπει να χορηγούνται, εκτός αν η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι  $>120$  mmHg ή η συστολική αρτηριακή πίεση είναι  $>220$  mmHg (Επίπεδο Αξιπιστίας V). Όταν τελικά επιβάλλεται θεραπευτική αντιμετώπιση η μείωση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να πραγματοποιείται βαθμιαία. **Νοσοκ. Χρονικά, 69, 21-28, 2007.**

**Όροι ευρετηρίου:** ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αντιμετώπιση, αρτηριακή υπέρταση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάγνωση της συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) στους ενήλικους τίθεται όταν η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) είναι  $\geq 140$  mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 90$  mmHg. Η συστηματική ΑΥ αποτελεί την κύρια αιτία καρδιαγγειακής και εγκεφαλικής νοσηρότητας και θνητότητας και προσβάλλει ετησίως 60.000.000 Αμερικανούς πολίτες, όντας ο βασικότερος παράγοντας κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) (1). Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η συνεπής μείωση της υψηλής ΑΠ επί μακρό χρονικό διάστημα μείωσε την επίπτωση εμφάνισης του 1<sup>ου</sup> ΑΕΕ (2).

Έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου πρόκλησης μη τραυματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (3) καθώς επίσης και ότι αυξάνει τον κίνδυνο ρήξης των εγκεφαλικών ανευρυσμάτων (4). Αν και το όφελος από τη θεραπεία της χρονίας ΑΥ έχει επαρκώς μελετηθεί και διευκρινισθεί, για την αντιμετώπισή της στην οξεία φάση των διαφόρων νευρολογικών προβλημάτων τα δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα.

Ο κλινικός Ιατρός πρέπει πρωτίστως να βεβαιωθεί ότι η θεραπεία σε αυτήν τη φάση είναι απαραίτητη και δευτερευόντως ότι πραγματοποιείται κατά τέτοιο τρόπο ώστε δεν επηρεάζεται η εγκεφαλική λειτουργία. Λόγω απουσίας σαφών δεδομένων και κατευθυντήριων οδηγιών οι θεραπευτικοί χειρισμοί θα πρέπει να βασίζονται τόσο στη βαθιά γνώση της φυσιολογίας της εγκεφαλικής αιματικής ροής όσο και στα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα από τις πειραματικές και κλινικές μελέτες μολονότι είναι συχνά αντικρουόμενα.

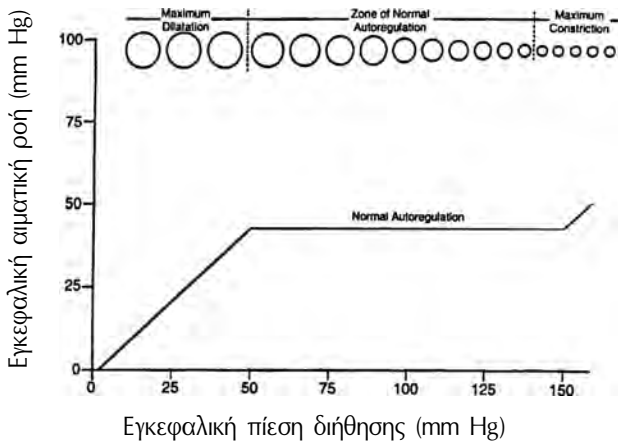
## Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ

Σε φυσιολογικά άτομα η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF=cerebral blood flow) είναι αυτορρυθμιζόμενη επιτρέποντας έτσι στον εγκέφαλο να διατηρεί σταθερό όγκο αίματος παρά τις αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης ή του τοπικού μεταβολισμού φαινόμενο γνωστό ως “εγκεφαλική αυτορρύθμιση” (5).

Η εγκεφαλική πίεση διήθησης (CPP = cerebral perfusion pressure) αντιπροσωπεύει την αρδεύουσα πίεση, ορίζεται δε σαν η διαφορά μεταξύ της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP= mean arterial pressure) μείον την ενδοκράνια πίεση (ICP=intracranial pressure): CPP=MAP-ICP. Σε φυσιολογικές συνθήκες επειδή η ενδοκράνια πίεση είναι αμελητέα, ουσιαστικά η εγκεφαλική πίεση διήθησης είναι ίση με τη μέση αρτηριακή πίεση: CPP=MAP-ICP=MAP

Όταν η αυτορρύθμιση δεν έχει επηρεασθεί η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σταθερή παρά τις αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης μέσω τροποποίησης (αγγειοδιαστολή ή αγγειοσυσπασση) των εγκεφαλικών αγγειακών αντιστάσεων (CVR=cerebral vascular resistance): CBF=CPP/CVR=MAP/CVR. Η αγγειοδιαστολή επιτρέπει στον εγκέφαλο να διατηρεί επαρκή ροή αίματος όταν μειώνεται η πίεση διήθησης, συγχρόνως όμως αυξάνει τον όγκο αίματος μέσα στην κρανιακή κοιλότητα, ένα χώρο με περιορισμένο όγκο και χαμηλή ενδοτικότητα, που όταν διαταράσσεται προκαλείται αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.

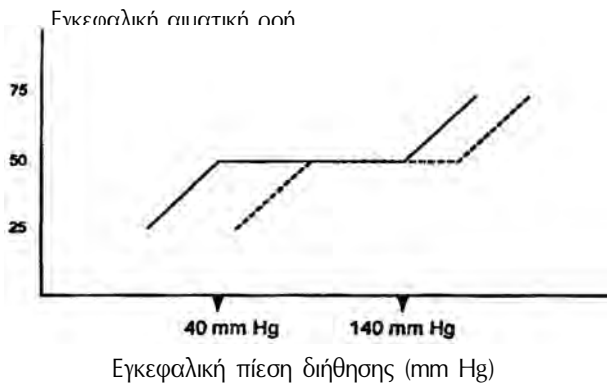
Σε νορμοτασικούς ασθενείς με φυσιολογική ενδοκράνια πίεση, η εγκεφαλική αιματική ροή είναι 50ml/100gr εγκεφαλικού ιστού και παραμένει σταθερή παρά τις αυξομειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης για τιμές 50 έως 150 mmHg (6) (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σταθερή ανεξαρτήτως των μεταβολών της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης και για εύρος τιμών 50-150 mmHg

Στους υπερτασικούς όμως η “καμπύλη αυτορρύθμισης” έχει μετακινηθεί προς τα δεξιά και το εύρος των τιμών της μέσης αρτηριακής πίεσης για το οποίο η εγκεφαλική αιματική ροή παραμένει σταθερή έχει αυξηθεί μεταξύ 65-70 και 170 mmHg (7,8) (Σχήμα 2).

Οι Strandgaard και συνεργάτες (7) έδειξαν ότι σε σοβαρή και πλημμελώς ρυθμιζόμενη υπέρταση το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης ήταν 113±17 mmHg συγκριτικά με 96±17 mmHg σε καλά ρυθμιζόμενους υπερτασικούς και 73±9 mmHg σε νορμοτασικούς και ότι η κατώτατη ανεκτή αρτηριακή πίεση (ουδός ισχαιμίας) ήταν 65±10 mmHg για τους μη ρυθμιζόμενους υπερτασικούς ασθενείς ενώ για τους νορμοτασικούς



**Σχήμα 2.** Στη χρόνια υπέρταση η καμπύλη αυτορρύθμισης έχει μετακινηθεί προς τα δεξιά και το εύρος των τιμών της μέσης αρτηριακής πίεσης για το οποίο η εγκεφαλική αιματική ροή παραμένει σταθερή έχει αυξηθεί μεταξύ 65-70 και 170 mmHg.

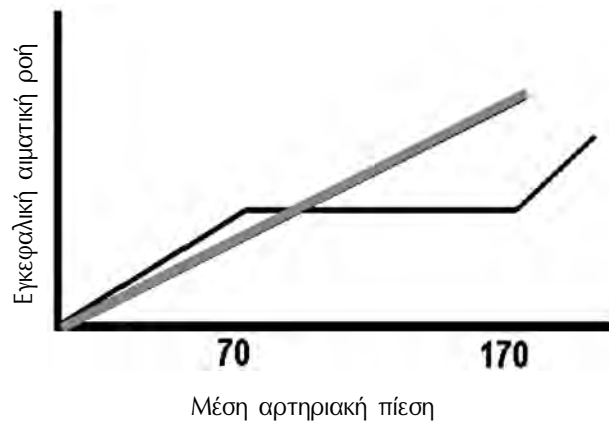
ήταν 43±8 mmHg.

Η κατάσταση αλλάζει σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, όπου πλέον η μέση αρτηριακή πίεση δεν είναι ισοδύναμη με την εγκεφαλική πίεση διήθησης. Εφόσον η  $CBF = CPP / CVR$  και η  $CPP = MAP - ICP$  οποιαδήποτε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης θα προκαλέσει μείωση της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης και συγχρόνως αγγειοδιαστολή για να διατηρηθεί η εγκεφαλική αιματική ροή σταθερή. Επειδή τα αγγεία βρίσκονται ήδη σε μέγιστη αγγειοδιαστολή προκειμένου να αντισταθμίσουν την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης οποιαδήποτε περαιτέρω μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, ακόμη και αν είναι πολύ μικρή, θα φέρει την εγκεφαλική πίεση διήθησης κάτω από το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης προκαλώντας μείωση της ροής και ισχαιμία. Το φαινόμενο αυτό είναι εντονότερο στους υπερτασικούς όπου το κατώτερο όριο της μέσης αρτηριακής πίεσης έχει επανατοποθετηθεί σε υψηλότερη τιμή για να υπάρχει αυτορρύθμιση, που σημαίνει ότι η ισχαιμία προκαλείται ευκολότερα για μικρότερη πτώση της πίεσης.

Επιπλέον σε πολλές περιπτώσεις η αυτορρύθμιση καταργείται, με αποτέλεσμα η εγκεφαλική αιματική ροή να είναι πλήρως εξαρτώμενη από την εγκεφαλική πίεση διήθησης (Σχήμα 3).

### ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Περίπου 500,000 νέα εγκεφαλικά επεισόδια συμβαίνουν ετησίως στις ΗΠΑ αποτελώντας την τρίτη κυριότερη αιτία θανάτου στις περισσότερες ανασκοπήσεις. Η θνητότητα κυμαίνεται περίπου 15% και η σοβαρή αναπηρία αποτελεί μείζον κοινωνικό και χρη-



**Σχήμα 3.** Η λύση της αυτορρύθμισης έχει σαν συνέπεια την παθητική αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής.

ματοοικονομικό πρόβλημα (9). Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει την ΑΥ σαν τον σοβαρότερο παράγοντα κινδύνου πρόκλησης εγκεφαλικών επεισοδίων (1) και ότι η αντιυπερτασική αγωγή μειώνει την επανεμφάνισή τους κατά 40% (10). Το 80% των ασθενών παρουσιάζει αύξηση της ΑΠ κατά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο, ενώ μόνο το 1/3 έχει ιστορικό υπέρτασης (10,11). Η αύξηση αυτή είναι γενικά μεγαλύτερη στους ήδη υπερτασικούς και τείνει να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών νοσηλείας στο 90% των ασθενών (12,13), με τη μεγαλύτερη μείωση να παρουσιάζεται σε αυτούς με τις υψηλότερες τιμές στην εισαγωγή.

Το ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι εάν στην οξεία φάση η παροδική αυτή αύξηση της Αρτηριακής πίεσης επηρεάζει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα και εάν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση.

Επιπλέον πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι στην ισχαιμική περιοχή η αυτορρύθμιση έχει διαταραχθεί σε διαφορετικό βαθμό και για πολλές εβδομάδες (14-17).

### **ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΙΕΣΗΣ ΑΡΔΕΥΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**

Όταν αποφράσσεται μία αρτηρία δημιουργείται μια κεντρική περιοχική ισχαιμίας (central core) περιβαλλόμενη από τη “φωτοσκιαστική ζώνη” (ischemic penumbra) στην οποία η ροή είναι μειωμένη, αλλά είναι περιοχική δυνητικά βιώσιμη. Σ’ αυτή την περιοχική τα αγγεία είναι ήδη διασταλμένα και η ροή είναι περισσότερο εξαρτώμενη από την εγκεφαλική πίεση διήθησης. Επειδή όπως προαναφέρθηκε η CPP=MAP-ICP, οποιαδήποτε περαιτέρω μείωση της ΑΠ θα μπορούσε θεωρητικά να οδηγήσει σε καταστροφική μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής με αποτέλεσμα την επέκταση της ισχαιμίας (18-21). Πραγματικά πολλοί μελετητές έχουν δείξει ότι συμβαίνει επιδείνωση της εγκεφαλικής βλάβης σαν αποτέλεσμα της μείωσης της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης που προκαλείται από την άμεση θεραπεία της ΑΥ (12,22,23). Αν και η ερμηνεία αυτή φαίνεται απλή και λογική, εν τούτοις δεν συνυπολογίζονται άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αιμοδυναμική λειτουργία της φωτοσκιαστικής ζώνης, όπως η καρδιακή παροχή, οι αρρυθμίες, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο πυρετός που αυξάνει δραματικά την κατανάλωση οξυγόνου και είναι γνωστό ότι επιδεινώνει τις βλάβες.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει μια απλή εξήγηση

της αιτίας που προκαλεί αύξηση της ΑΠ κατά την εμφάνιση του ισχαιμικού επεισοδίου. Έχουν ενοχοποιηθεί πρωτίστως το stress κατά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο, η αντανεκλαστική ενεργοποίηση νευροορμονικών καταρρακτών (corticotropic, sympathetic, rennin-angiotensin) λόγω της πτώσης της πίεσης διήθησης στη φωτοσκιαστική ζώνη, η αυξημένη καρδιακή παροχή και δευτερευόντως η αύξηση της ενδοκρανίου πίεσεως (Cushing reflex) αν και το αντανεκλαστικό αυτό παρουσιάζεται μόνο στο 10% με 15% των ασθενών (24).

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ**

#### **Υπέρταση και έκβαση**

Η υπέρταση στην οξεία φάση συνοδεύεται με κακή έκβαση που ορίζεται είτε σαν πρώιμος θάνατος είτε σαν σοβαρή αναπηρία (25,26). Η σχέση όμως αιτίας-αποτελέσματος δεν έχει επαρκώς καθοριστεί (27,28) και έτσι υπάρχουν αντικρουόμενες ενδείξεις ότι τελικά η οξεία υπέρταση έχει άμεση επιβλαβή επίδραση στην έκβαση (10,29,30). Οι Corredaga και συν. (31) καθώς επίσης και άλλοι μελετητές (32) δημοσίευσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με το ότι η αρχική ΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν καλύτερη έκβαση 2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο και ότι δεν επηρέασε την επίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής μετατροπής του εμφράκτου. Επίσης δεν έχει τεκμηριωθεί σταθερή συσχέτιση μεταξύ του βαθμού αύξησης της πίεσης και τη σοβαρότητα του ισχαιμικού επεισοδίου (10,11). Τα δεδομένα από το “International Stroke Trial” (33) καθώς και από το “Blood Pressure In Acute Stroke Collaboration” (unpublished) κατευθύνουν ότι μάλλον η υπόταση συσχετίζεται με κακή έκβαση (ΣΑΠ <120 mmHg ή/και ΔΑΠ <70 mmHg).

### **ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΩΣ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠ**

Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι υπάρχει ένα θεωρητικό πλεονέκτημα στην καθυστέρηση έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής, δηλαδή η εξασφάλιση κατάλληλης εγκεφαλικής πίεσης διήθησης άμεσα μετά τη βλάβη για περιορισμό της επέκτασής της και αποκατάσταση της τοπικής αυτορρύθμισης (34).

Επίσης μερικοί συγγραφείς υποθέτουν ότι αυξάνοντας τη συστηματική πίεση άμεσα μετά το συμβάν έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Σε πειραματικά μοντέλα και σε μικρές κλινικές μελέτες η αύξηση της

μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 20-30 mmHg, 4-8 ώρες μετά από ΙΕΕ φαίνεται να μειώνει την περιοχή της νέκρωσης χωρίς να αυξάνει το περιεσσιακό οίδημα και να βελτιώνει την έκβαση (34-37). Δυστυχώς όμως δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν τα παραπάνω αποτελέσματα και οι σχετικές με την εφαρμογή της υπερβολαιμικής αιμοαραίωσης δεν έδειξαν κανένα όφελος (38).

### ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠ

Η σοβαρή ΑΥ συνοδεύεται με αύξηση του εγκεφαλικού οιδήματος, αγγειοσύσπαση και τελικά εγκεφαλική υποάρδευση. Η αλληλουχία αυτή των γεγονότων έχει παρατηρηθεί στην υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και θεωρητικά θα μπορούσε να συμβεί και στους ασθενείς με ΙΕΕ έχοντας σαν αποτέλεσμα επέκταση της ισχαιμίας και πιθανώς αιμορραγική μετατροπή της βλάβης.

Επειδή ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών παρουσιάζονται με συνυπάρχοντα καρδιο-αγγειακά νοσήματα, η αύξηση του μεταφορτίου ή της καρδιακής παροχής θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου από το μυοκάρδιο με επακόλουθη μυοκαρδιακή ισχαιμία και τελικά καρδιακή ανεπάρκεια.

### ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠ

Τα πλεονεκτήματα υπέρ της μείωσης της ΑΠ περιλαμβάνουν τη μείωση στο σχηματισμό οιδήματος, την πρόληψη από αιμορραγική μετατροπή και τη μείωση της ενδοθλιακής βλάβης.

Αν και η μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος έχει χρησιμοποιηθεί σαν επιχείρημα για μείωση της ΑΠ, όχι μόνο δεν έχει τεκμηριωθεί, αντιθέτως φαίνεται να επιδεινώνει τη βλάβη προκαλώντας μεγαλύτερη ισχαιμία (33,34).

Η νευρολογική επιδείνωση που οφείλεται σε αιμορραγική μετατροπή του εμφράκτου είναι μια σχετικά σπάνια επιπλοκή που συμβαίνει περισσότερο σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή (39-41) και η προσπάθεια μείωσης της ΑΠ με σκοπό την αποτροπή της είναι εντελώς υποθετική.

Αντιθέτως η μόνη οριστική συσχέτιση μεταξύ συστηματικής υπέρτασης, και μετατροπής σε αιμορραγικό έμφρακτο έχει αποδειχθεί σε ασθενείς που έλαβαν θρομβόλυση και είχαν ΑΠ >180/110 mmHg (42-45). Όταν απαιτείται θρομβόλυση τότε η ΑΠ θα πρέπει να σταθεροποιείται κάτω από 185/110 mmHg και εάν αυτό δεν επιτυγχάνεται η χρήση θρομβολυτικών είναι απαγορευτική.

### ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ

Η παρατεταμένη υπόταση είναι σπάνια επιπλοκή σε ασθενείς με ΙΕΕ, αλλά όταν παρουσιάζεται θα πρέπει να διερευνάται ενδελεχώς (46). Στις αιτίες που την προκαλούν συμπεριλαμβάνονται ο αορτικός διαχωρισμός, η υποογκαιμία, και η μείωση της καρδιακής παροχής λόγω αρρυθμιών ή οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η διόρθωση της υποογκαιμίας και η βελτιστοποίηση της καρδιακής παροχής αποτελούν άμεσες προτεραιότητες τις πρώτες κρίσιμες ώρες. Η θεραπεία περιλαμβάνει την αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου με χορήγηση φυσιολογικού ορού, και διόρθωση των αρρυθμιών (όπως πχ μείωση της κοιλιακής ανταπόκρισης μιας ταχείας κολπικής μαρμαρυγής). Αν τα παραπάνω άμεσα μέτρα αποδειχθούν αναποτελεσματικά, θα πρέπει να χορηγούνται αγγειοσπαστικά και θετικά ινότροπα φάρμακα.

### ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απουσία οριστικών δεδομένων που να υποδεικνύουν την αύξηση ή τη μείωση της ΑΥ στην οξεία φάση των ΙΕΕ επιβάλλει την άμεση πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Επί δυσλειτουργίας άλλων οργάνων όπου να απαιτείται άμεση ρύθμιση της ΑΠ ή όταν δεν θα επακολουθήσει θρομβόλυση, υπάρχει πτωχή επιστημονική τεκμηρίωση και όχι αποδεδειγμένο κλινικό όφελος για μείωση της ΑΥ σε ασθενείς με ΙΕΕ (47).

Οι καταστάσεις εκείνες που απαιτούν άμεση ρύθμιση είναι η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, ο αορτικός διαχωρισμός, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, το οξύ πνευμονικό οίδημα και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (48).

Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η ΑΥ μάλλον δεν θα πρέπει να διορθώνεται και κάποιοι ειδικοί επί του θέματος πιστεύουν ότι δεν απαιτείται αγωγή παρά μόνο σε επίπεδα ΑΠ που υπερβαίνουν την εγκεφαλική αυτορρύθμιση (συνήθως 220/120-130 mmHg ή όταν η μέση αρτηριακή πίεση είναι 145 mmHg) (49,50), ενώ άλλοι δεν θεωρούν καμία τιμή ΑΠ υπερβολικά υψηλή (14,51,52).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες (Πίνακας 1) αναφέρουν ότι αντιυπερτασικά φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, εκτός αν η ΔΑΠ είναι >120 mmHg ή η ΣΑΠ είναι >220 mmHg (Επίπεδο Αξιοπιστίας V). Όταν τελικά επιβάλλεται θεραπευτική αντιμετώπιση η μείωση της ΑΠ θα πρέπει να γίνεται πάντα προοδευτικά.

Σε υποψηφίους για θρομβόλυση απαιτείται επισταμένη παρακολούθηση της ΑΠ διότι η υψηλή ΑΠ αυ-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΥ σε ΙΕΕ

Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	Θεραπεία
<b>A. Όχι υποψήφιος για θρομβόλυση</b>	
ΣΑΠ <220 ή ΔΑΠ <120	Παρακολούθηση εκτός αν προσβάλλονται όργανα στόχοι π.χ. αορτικός διαχωρισμός, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια Θεραπεία άλλων συμπτωμάτων όπως πονοκέφαλος, πόνος, ναυτία, έμετος, διέγερση Θεραπεία οξείων επιπλοκών όπως υποξίας, αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης, υπογλυκαιμίας, επιληπτικών σπασμών
ΣΑΠ >220 ή ΔΑΠ <121-140	Λαβεταλόλη 10-20 mg IV σε 1-2 min Μπορεί να επαναληφθεί ή να διπλασιαστεί κάθε 10 min (max dose 300 mg) ή Νικαρδιπίνη 5 mg/hr στάγδην IV σαν αρχική δόση, τιτλοποίηση για επιθυμητό αποτέλεσμα αυξάνοντας τη δόση 2,5 mg/hr κάθε 5 min με max 15 mg/hr Στόχος: Μείωση 10%-15% της ΑΠ
ΔΑΠ >140	Νιτροπρωσικό 0,5 µg/kg/min IV στάγδην αρχική δόση με συνεχή παρακολούθηση της ΑΠ Στόχος: Μείωση 10%-15% της ΑΠ
<b>B. Υποψήφιος για θρομβόλυση</b>	
<b>Προ θεραπείας</b>	
ΣΑΠ >185 ή ΔΑΠ >110	Λαβεταλόλη 10-20 mg IV σε 1-2 min Μπορεί να επαναληφθεί μια φορά ή Nitropaste 1-2 inches Αν η ΑΠ δεν μειώνεται στα επιθυμητά επίπεδα (ΣΑΠ <185 και ΔΑΠ <110) όχι χορήγηση rtPA
<b>Κατά και μετά θεραπεία</b>	
1. Παρακολούθηση ΑΠ	Παρακολούθηση ΑΠ κάθε 15 min για 6 h, και μετά κάθε ώρα για 16 h
2. ΔΑΠ >140	Νιτροπρωσικό 0.5 µg/kg/min IV στάγδην αρχική δόση και τιτλοποίηση μέχρι επιθυμητού αποτελέσματος
3. ΣΑΠ >230 ή ΔΑΠ >121-140	Λαβεταλόλη 10-20 mg IV σε 1-2 min Μπορεί να επαναληφθεί ή να διπλασιαστεί κάθε 10 min μέχρι 300 mg, ή μετά την αρχική bolus δόση να χορηγηθεί στάγδην 2-8 mg/min ή Νικαρδιπίνη 5 mg/hr στάγδην IV σαν αρχική δόση, τιτλοποίηση για επιθυμητό αποτέλεσμα αυξάνοντας τη δόση 2,5 mg/hr κάθε 5 min με max 15 mg/hr Αν η ΑΠ δεν ελέγχεται με λαβεταλόλη σκεφτείτε το Νιτροπρωσικό
4. ΣΑΠ >180-230 ή ΔΑΠ 105-120	Λαβεταλόλη 10-20 mg IV σε 1-2 min Μπορεί να επαναληφθεί ή να διπλασιαστεί κάθε 10 min μέχρι 300 mg, ή μετά την αρχική bolus δόση να χορηγηθεί στάγδην 2-8 mg/min

ξάνει τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Θρομβολυτική θεραπεία δεν χορηγείται σε ασθενείς με ΣΑΠ >185 ή ΔΑΠ >110 (Πίνακας 1).

Φάρμακα εκλογής θεωρούνται αυτά που εύκολα τιτλοποιείται η δόση τους και που η κεντρική αγγειοδιασταλτική τους δράση είναι περιορισμένη όπως π.χ. η λαβεταλόλη. Σε μερικές περιπτώσεις που χρειάζονται άμεση αντιμετώπιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί το νιτροπρωσικό νάτριο.

Επίσης μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος καπτοπριλή ή νικαρδιπίνη.

Η υπογλώσσια χρήση ανταγωνιστών ασβεστίου (Νιφεδιπίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται εξ αιτίας της ταχείας απορρόφησης της και της άμεσης προκαλούμενης μείωσης της ΑΠ (Επίπεδο Αξιοπιστίας V).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990, 335:765-774.

2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990, 335:827-838.
3. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard cooperative stroke registry. *Neurology* 1978, 28:754-762.
4. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population based case-control study. *Stroke* 1986, 17:831-835.
5. Kety SS, Hatkenschiel JH, Jeffers WA. The blood flow, vascular resistance and oxygen consumption of the brain in essential hypertension. *J Clin Invest* 1948, 27:511.
6. McDowell DG. Drugs and cerebral autoregulation. *Eur J Clin Invest* 1982, 12:377-378.
7. Strandgaard S, Oleson J, Skinhoj E, et al. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973, 1:507-510.
8. Daugherty SA, Bennan R, Entwisle G, et al. Cerebrovascular events in the hypertension, detection and follow-up program. *Prog Cardiovasc Dis* 1986, 29(1):63-72.
9. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 1998, 29(2):447-53.
10. Wallace ill, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981, 246:2177-2180.
11. Britton M, Carlsson A, De Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986, 17:861-864.
12. Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting blood pressure after acute stroke. *Stroke* 1994, 25:1726-1729.
13. Coope J, Warrender TS, McPherson K. Prognostic significance of blood pressure in the elderly. *J Hum Hypertens* 1988, 2:79-88.
14. Powers WJ. Hemodynamics and metabolism in ischemic cerebrovascular disease. *Neurol Clin* 1992, 10:31-38.
15. Fieschi C, Agnoli A, Battistini N, et al. Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology* 1968, 18:1166-1179.
16. Meyer JS, Shirnazu K, Fukuuchi Y, et al. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke* 1973, 4:169-186.
17. Paulson OB. Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of middle cerebral artery. *Neurology* 1970, 20:63-67.
18. Symon L, Pasztor E, Branston NJM. The distribution and density of reduced cerebral blood flow following acute middle cerebral artery occlusion: an experimental study by the technique of hydrogen clearance in baboons. *Stroke* 1974, 5:355-364.
19. Meyer JS. Circulatory changes following occlusion of the middle cerebral artery and their relation to function. *J Neurosurg* 1958, 15:653-673.
20. Waltz AG. Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and nonischemic cerebral cortex: the phenomena of autoregulation and luxury perfusion. *Neurology* 1968, 18:613-621.
21. Astrup J, Siesjo B, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981, 12:723-725.
22. Cruickshank JM, Higgins TJ, Pennert K, et al. The efficacy and tolerability of antihypertensive treatment based on atenolol in the prevention of stroke and the regression of left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypert* 1987, 1:87-93.
23. Graham DI. Ischaemic brain damage of cerebral perfusion pressure type after treatment of severe hypertension. *Br Med J* 1975, 4:739.
24. Frank JL. Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology* 1995, 45(7):1286-1290.
25. Carlberg B, Asplund K, Haag E. The prognostic value of admission BP in patients with acute stroke. *Stroke* 1993, 24:1372-1375.
26. Robinson T, Waddington A, Ward-Cross S, et al. The predictive role of 24 hour compared to casual blood pressure levels on outcome following acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997, 7:264-272.
27. Britton M, Carlsson A. Very high blood pressure in acute stroke. *J Intern Med* 1990, 228:611-615.
28. Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, et al. Prediction of intracerebral hemorrhage survival. *Ann Neurol* 1988, 24:258-263.
29. Marshall J. Cerebral hemorrhage. In: the management of cerebrovascular disease. Blackwell scientific publication 1976, 3<sup>rd</sup> Ed, Oxford, England, pp. 87-99.
30. Wood DH. Managing the hypertensive patient with cerebrovascular disease. *J Natl Med Assoc* 1984, 76:16-23.
31. Corredera E, Castillo J, Naveiro J, et al. The prognostic value and evolution of blood pressure during an acute phase of stroke. *Rev Neurol* 1996, 24(126):187-189.
32. Osaki Y, Matsubayashi K, Yamasaki M, et al. Post-stroke hypertension correlates with neurologic recovery in patients with acute ischemic stroke. *Hypertens Res (Japan)* 1998, 21(3):169-173.
33. Signorini DF, Sandercock PAG, Warlow CP. Systolic blood pressure on randomization and outcome in the International Stroke Trial. *Cerebrovasc Dis* 1999, 9 suppl: 34 (abstract).
34. Britton M, De Faire U, Helmers C. Hazards of therapy for excessive hypertension in acute stroke. *Acta Med Scand* 1980, 207:253-257.
35. Patel PM, Drummond JC, Cole DJ. Delayed institution of hypertension during focal ischemia: effect on brain edema. *Acta Neuropath* 1991, 81:339-344.
36. Wise G, Sutter R, Burkholder J. The treatment of brain ischemia with vasopressor drug. *Stroke* 1972, 3:135-140.
37. Rordorf G, Cramer SC, et al. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety. *Stroke* 1997, 28(11):133-138.

38. Asplund K, Islaersson K, Schampi I. Haemodilution for acute ischemic stroke (Cochrane review). *In: The Cochrane library*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford.
39. Dahl T, Abildgaard U, Sandset PM. Longterm anticoagulant therapy in cerebrovascular disease: does bleeding outweigh the benefit. *J Int Med* 1995, 237(3):323-329.
40. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and Intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995, 26(8):1471-1477.
41. Shields RW, Laureno R, et al. Anticoagulant related hemorrhage in acute cerebral embolism. *Stroke* 1984, 15:426-437.
42. Okada Y, Yamaguchi T, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989, 20:598-603.
43. Levy DE, Brott TG, Halley EC, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994, 25:291-297.
44. Fibrinolytic Therapists Trialists (FTT) collaborative study group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infraction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994, 343:311-322.
45. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *NEJM* 1995, 333(24): 581-587.
46. Grotta JC, Pettigrew LE, Allen S, et al. Baseline hemodynamic state and response to hemodilution in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 1985, 16:790-795.
47. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993, 43: 461-467.
48. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994, 344:1335-1338.
49. Hachinski V. Hypertension in acute ischemic strokes. *Arch Neurol* 1985, 42:1002.
50. Spence JD, Del Maestro RF. Hypertension in acute ischemic strokes. *Arch Neurol* 1985, 42:1000.
51. O'Connell JE, Gray CS. Treating hypertension after stroke. *BMJ* 1994, 308:1523-1524.
52. Yatsu FM, Zivin T. Hypertension in acute ischemic strokes. *Arch Neurol* 1985, 42:999.

### Παλιές (κακές) συνήθειες...

Αγυρτεία και παράνομες αμοιβές; Το 1898 εγκαταστάθηκε στην Πάτρα ο πρώτος νευρολόγος Χ. Πραπόπουλος, που αυτοανακηρύχθηκε και αφροδισιολόγος! Εφεύρε "και δύο φάρμακα, την... πραποπουλίνη και την αντισυφιλιδίνη" αλλά κάτι δεν πήγαινε καλά με τον υγειονομικό έλεγχο των ιερόδουλων της πόλης (λιμάνι γαρ...), οι οποίες "παραπονέθησαν εις τας αρχάς ότι κάποιοι ιατροί, εκμεταλλεόμενοι την υπηρεσίαν ήτις τους ανατίθεται όπως επιθεωρώσιν αυτάς, χρηματίζονται κατά τρόπον έκνομον και ελεεινόν" σύμφωνα με τοπική εφημερίδα του 1900. Και προσθέτει ότι "κοινωνία εις την οποίαν ακούεται ότι ιατροί αφήνουν να εξασκούν το επάγγελμά των γυναίκες ασθενείς και ολέθριες, λόγω ευτελών ερώτων ή κερδοσκοπίας, κοινωνία τοιαύτη δεν δύναται να απαλλαγεί από τοιαύτας συμφοράς"... (Ο ίδιος γιατρός έκανε θεραπείες και με "φραγκλινισμό", δηλαδή στατικό ηλεκτρισμό, για θεραπεία "πάσης νόσου", σύμφωνα με διαφημιστικές καταχωρήσεις...).

Γ. Ρηγάτος, 1998  
"Πρόσωπα και ζητήματα"

A.K.



## Επίδραση του παθητικού καπνίσματος σε μη-νεοπλασματικά νοσήματα των πνευμόνων

Z Σαρδελής<sup>1</sup>, I Καλομενίδης<sup>2</sup>

Με τον όρο “παθητικό κάπνισμα” (passive smoking, involuntary smoking, environmental tobacco smoke-ETS), περιγράφεται η ακούσια έκθεση των μη-καπνιστών, παιδιών ή ενηλίκων, στα προϊόντα καύσης του καπνού, που παράγονται από τους ενεργούς καπνιστές (1). Το παθητικό κάπνισμα περιλαμβάνει: α) τον καπνό που δεν εισπνέεται από τον ενεργό καπνιστή, αλλά παράγεται από το καιγόμενο άκρο του τσιγάρου κατά τα μεσοδιαστήματα της εισπνοής του καπνού απ’ αυτόν (μη εισπνεόμενος καπνός- side-stream smoke/SSS) και β) το τμήμα του καπνού που διέρχεται μέσα από το καιγόμενο τσιγάρο και εισπνέεται από τον ενεργό καπνιστή, αλλά δεν κατακρατείται στον πνεύμόνά του και εκπνέεται πίσω στο περιβάλλον (εισπνεόμενος καπνός – mainstream smoke/MSS).

Στον καπνό του τσιγάρου υπάρχουν περισσότερες από 4000 ουσίες (2). Απ’ αυτές: α) περισσότερες από 60 έχουν βεβαιωμένη ή πιθανή καρκινογόνο επίδραση, όπως το βενζόλιο, το νικέλιο, πολυκυκλικό αρωματικό υδρογονάνθρακες και Ν-νιτροζαμίνες, ενώ β) παράγονται αρκετά αέρια με ερεθιστική επίδραση, όπως αμμωνία, διοξείδιο του αζώτου, διοξείδιο του θείου και αλδεΐδες. Ποιοτικά, ο εισπνεόμενος καπνός (MSS) περιέχει τις ίδιες τοξικές ουσίες με τον μη εισπνεόμενο καπνό (SSS) και οι διαφορές στη σύστασή τους είναι περισσότερο ποσοτικές (2,3). Στον μη εισπνεόμενο καπνό αυτές οι ουσίες διαλύονται στον ατμοσφαιρικό αέρα, οπότε και βρίσκονται σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις απ’ ότι στον εισπνεόμενο καπνό από τον ενεργό καπνιστή. Από την άλλη μεριά, καθώς ο μη εισπνεόμενος καπνός παράγεται σε χαμηλότερες θερμοκρασίες και κάτω από περισσότερο αναγωγικές συνθήκες (πιο ατελής καύση) συγκριτικά με τον εισπνεόμενο καπνό, πολλές από τις ανωτέρω καρκινογόνες και τοξικές ουσίες

παράγονται σε μεγαλύτερες ποσότητες σε αυτόν (2). Για παράδειγμα, η συγκέντρωση του CO είναι 2,5 φορές μεγαλύτερη στον SSS συγκριτικά με τον MSS. Περίπου το 85% του καπνού του περιβάλλοντος, στον οποίο και εκτιθέμεθα παθητικά (environmental tobacco smoke- ETS), συνίσταται από SSS και το 15% συνίσταται από MSS (3).

Επιπρόσθετα, ο ETS, εκτός από τα διάφορα αέρια περιέχει και μια σωματιδιακή φάση, η οποία στην πραγματικότητα είναι ένα συμπυκνωμένο αερόλυμα, με περισσότερα από  $5 \times 10^{25}$  σωματίδια/cm<sup>3</sup> (respirable suspended particles- RSP ή total suspended particles-TSP). Τα σωματίδια στον SSS έχουν μικρότερη διάμετρο απ’ ότι τα σωματίδια στον MSS, οπότε είναι πολύ πιο πιθανό να εναποτίθενται σε περισσότερο περιφερικά τμήματα του βρογχικού δέντρου (3). Καθώς ο MSS παραμένει για ελάχιστο χρόνο μέσα στον πνεύμονα πριν εξέλθει ξανά στο περιβάλλον, κατακρατούνται εκεί κάποια από τα αέρια συστατικά του (κυρίως η νικοτίνη και το CO), καθώς και το μεγαλύτερο τμήμα της σωματιδιακής του φάσης (4).

Η έκθεση στον ETS πραγματοποιείται σε κλειστούς χώρους, όπου ο καπνός συσσωρεύεται και οι συγκεντρώσεις του αυξάνουν, όπως κατοικίες, χώροι εργασίας, χώροι ψυχαγωγίας (εστιατόρια, μπαρ, νυχτερινά κέντρα) και μέσα μεταφοράς. Το μέγεθος της έκθεσης στον ETS εξαρτάται: α) από τον αριθμό των καπνιστών, β) τον τύπο του καπνίσματος, γ) τα χαρακτηριστικά του χώρου (όπως μέγεθος, εξαερισμός), δ) τη διάρκεια της έκθεσης, ε) τη βαρύτητα του καπνίσματος. Για την εκτίμηση της έκθεσης στον ETS, χρησιμοποιούνται διάφοροι περιβαλλοντικοί και βιολογικοί δείκτες, όπως η αέρια φάση της νικοτίνης, η σωματιδιακή φάση του ETS (respirable suspended particulates-RSP) και η μέτρηση της κοτινίνης, μεταβολίτη της νικοτίνης, που παρατηρείται στο αίμα, τα ούρα, το σάλιο και τις τρίχες των μαλλιών (2). Οι υψηλότεροι δείκτες έκθεσης στον ETS, αναφέρεται να έχουν παρατηρηθεί στους εργαζόμενους σε χώρους ψυχαγωγίας και διασκέδασης (εργαζόμενοι σε μπαρ, ταβέρνες κ.α.) (2).

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Ιατρός, <sup>2</sup>Λέκτορας, Κλινική Εντατικής Θεραπείας – Πνευμονολογικό Τμήμα, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

## ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ETS ΣΤΗΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΥΓΕΙΑ

Αν και οι επιδράσεις του ενεργητικού καπνίσματος στην υγεία των ίδιων των καπνιστών έχουν γίνει αντικείμενο εκτεταμένων ερευνών από πολλά χρόνια, οι επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος στον άνθρωπο έχουν συγκεντρώσει την παγκόσμια ιατρική προσοχή, τα τελευταία 25 χρόνια. Για πρώτη φορά, το θέμα αυτό αναδείχθηκε το 1972 σε αναφορά της Υπηρεσίας Δημόσιας Υγείας, των ΗΠΑ (5). Έκτοτε, ακολούθησαν πολλαπλές εργασίες που κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι το παθητικό κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει νόσους από διάφορα συστήματα (αναπνευστικό, καρδιαγγειακό), και κυρίως καρκίνο των πνευμόνων (6-10). Ο ETS έχει πια ταξινομηθεί σαν τύπου Α ανθρώπινος καρκινογόνος παράγοντας για τον πνεύμονα, από την υπηρεσία προστασίας του περιβάλλοντος των ΗΠΑ, και μάλιστα δεν φαίνεται να υπάρχει ουδός (threshold effect) για την εκδήλωση του ανωτέρω αποτελέσματος (11). Όσον αφορά τις μη νεοπλασματικές αναπνευστικές παθήσεις που μπορεί να προκαλέσει ο ETS, αυτές έχουν καλά τεκμηριωθεί για τα παιδιά, στα οποία και αναφέρονται οι περισσότερες αντίστοιχες εργασίες. Έχει πια αποδειχθεί, ότι το κάπνισμα των γονέων, και ειδικά της μητέρας, σχετίζεται α) με αυξημένη συχνότητα συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, β) με αυξημένη επίπτωση οξειών λοιμώξεων του αναπνευστικού, γ) έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας, όπως αναδεικνύεται με τις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα, δ) ελαφρά μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των παιδιών (10,12). Αντίθετα, η σχέση του ETS με τις μη νεοπλασματικές παθήσεις του αναπνευστικού στους ενήλικες έχει μελετηθεί πολύ λιγότερο. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών δεν τυγχάνουν γενικής αποδοχής και σίγουρα δεν έχουν καταφέρει να οδηγήσουν στο σχηματισμό οριστικής άποψης για τις συνέπειες του ETS στα μη νεοπλασματικά νοσήματα των πνευμόνων των ενηλίκων (1,2).

### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ETS ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

Τα συμπτώματα του αναπνευστικού που εμφανίζονται στους ενήλικες μετά από επίδραση του ETS, διακρίνονται σε οξέα και χρόνια. Τα οξέα συμπτώματα είναι σε μεγάλο βαθμό υποκειμενικά, γι' αυτό και ο ακριβής προσδιορισμός τους είναι δύσκολος (19). Αφορούν την ερεθιστική επίδραση σε διάφορα όργανα, κυρίως τα μάτια, αλλά και τη μύτη, το λαιμό και τους αεραγωγούς. Τα συμπτώματα αυτά με-

λετήθηκαν κυρίως με πειραματικές μελέτες, όπου μη καπνιστές αλλά και καπνιστές εκτίθονταν στην οξεία επίδραση του ETS σε ειδικούς θαλάμους (exposure chambers). Σε μια εργασία του Weber και συνεργατών (13), 60 άτομα εκτέθηκαν οξέως σε ETS σε κατάλληλο θάλαμο. Το 1/3 των μη καπνιστών ανέφεραν ερεθισμό στα μάτια, ρινίτιδα και κεφαλαλγία, ενώ τα αποτελέσματα στο λαιμό και το αναπνευστικό σύστημα ήταν μικρά. Η ακρολεϊνη ήταν ο κύριος ερεθιστικός παράγοντας που διαπιστώθηκε. Παρόμοια, οι Lebowitz και συν. (14) παρατήρησαν αυξημένο επιπολασμό οξέων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, καθώς η συγκέντρωση του ETS αυξάνει στους εσωτερικούς χώρους, και κυρίως σε νοικοκυριά από χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικά τάξεις. Παράπονα για οξέα συμπτώματα από τα μάτια, μύτη, λαιμό και αναπνευστικό, αναφέρονται κυρίως στους επιβάτες αεροπορικών πτήσεων (15-17). Ο Eisner και συν. (18), διαπίστωσαν ότι τόσο η χαμηλή, όσο και η ψηλή έκθεση σε ETS σε ενήλικες ασθματικούς, σχετίζεται α) με αυξημένο κίνδυνο οξέων συμβαμάτων από τα μάτια, τη μύτη και το λαιμό (OR=2,2 και 5,9 αντίστοιχα), β) με αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικών συμπτωμάτων (OR=1,9 και 6,8 αντίστοιχα) και γ) επιπλέον χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών (OR=2,2 και 8,1 αντίστοιχα). Βεβαίως, οι μη καπνιστές ενήλικες δείχνουν να αντιδρούν στην έκθεση στο ETS πολύ περισσότερο, απ' ό,τι οι καπνιστές (20).

Αντίθετα με αρκετές έρευνες που τεκμηριώνουν την εμφάνιση οξείας κλινικής εικόνας από τα μάτια, τη μύτη ή το λαιμό, μετά την έκθεση σε ETS, δεν υπάρχουν μελέτες που να αναφέρονται σε χρόνια συμπτώματα από τα συστήματα αυτά, στους ενήλικες. Από την άλλη μεριά, υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που σχολιάζουν την εκδήλωση χρονίων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, όπως επίμονος βήχας, απόχρεμψη, συρίττουσα αναπνοή (wheezing), μετά την έκθεση μη καπνιστών ενηλίκων σε ETS. Οι Lebowitz και Burrows (21) μελέτησαν την εμφάνιση χρονίων αναπνευστικών συμπτωμάτων σε ένα πληθυσμό 3484 ενηλίκων από το Tucson της Αριζόνα (ΗΠΑ), εκ των οποίων οι 1258 ήταν μη καπνιστές. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα συμπτώματα από το αναπνευστικό των ατόμων αυτών, σε σχέση με την καπνιστική κατάσταση των υπολοίπων μελών της οικογενείας τους. Ο Schilling και συν. (22), σαν τμήμα μιας μεγάλης έρευνας που έγινε σε 3 πόλεις των ΗΠΑ, διερεύνησαν την εμφάνιση χρονίων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σε μη καπνιστές ενήλικες 376 οικογενειών λευκών, και δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση του επιπολασμού των εκδηλώσεων αυτών, με το αν οι σύζυγοί τους κάπνι-

ζαν. Οι Comstock και συν. (23) μελέτησαν τους φακέλους 1724 ενηλίκων μη καπνιστών στην περιοχή Washington του Maryland, και διαπίστωσαν ότι η συχνότητα των χρόνιων συμπτωμάτων του αναπνευστικού (βήχας, απόχρεμψη, συρίττουσα αναπνοή, δύσπνοια, θωρακικό άλγος) δεν σχετιζόταν με την παρουσία ή όχι καπνιστή ανάμεσα στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας. Οι Kauffmann και συν. (24,25) πραγματοποίησαν μια παράλληλη ανάλυση δύο μεγάλων γυναικείων πληθυσμών που περιλαμβάνονταν αντίστοιχα στη μελέτη "των 6 πόλεων" στις ΗΠΑ-2200 γυναίκες (26) και στη γαλλική PAARC μελέτη-3855 γυναίκες (27). Συνολικά 1927 μη καπνίστριες γυναίκες (το 32% του συνόλου), είχαν έκθεση σε ETS από τους καπνιστές συζύγους τους. Και εδώ δεν προέκυψε κάποια ισχυρή σχέση ανάμεσα στην έκθεση στο ETS και την εμφάνιση χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων. Παρόμοια ευρήματα παρουσιάστηκαν και σε μια προοπτική έρευνα που διεξήχθη σε ένα αστικό πληθυσμό στη Δυτική Σκωτία, τα μέλη του οποίου ήταν ομοιογενή όσον αφορά την κοινωνική τάξη και την εθνικότητα (28,29)

Αντίθετα με τις παραπάνω εργασίες που δεν τεκμηριώνουν σχέση μεταξύ μη καπνιστών που εκτίθενται σε ETS και την εμφάνιση χρόνιων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες που υποστηρίζουν το αντίθετο. Η μεγάλη Ελβετική έρευνα για την ατμοσφαιρική μόλυνση και για τις αναπνευστικές παθήσεις στους ενήλικες (SAPALDIA study) (30), μελέτησε ένα δείγμα 4197 μη καπνιστών ενηλίκων. Μετά την απάλειψη πιθανών συγχυτικών παραγόντων (confounding factors, που μπορεί να οδηγήσουν σε πλασματικές δευτερογενείς και όχι αιτιολογικές συσχετίσεις), όπως το φύλο, BMI (body mass index – δείκτης μάζας σώματος), ατοπία, και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ή και διδύμου αδελφού με αντίστοιχα συμπτώματα από το αναπνευστικό, η έκθεση σε ETS σχετιζόταν με ελαφρά αυξημένο κίνδυνο α) συρίττουσας αναπνοής χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη του αναπνευστικού (OR=1,94), β) βήχα με απόχρεμψη (OR=1,59), γ) συμπτωματολογία χρόνιας βρογχίτιδας (OR=1,65), δ) δύσπνοιας (OR=1,45). Στην εργασία των White and Froeb (31) μελετήθηκε η σχέση της έκθεσης σε ETS στο εργασιακό περιβάλλον και της εμφάνισης χρόνιων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, ανάμεσα σε 40 μη καπνιστές που εκτέθηκαν και σε 40 άλλους που δεν εκτέθηκαν. Οι παθητικοί καπνιστές είχαν περισσότερο χρόνο βήχα (70% έναντι 25% της άλλης ομάδας), περισσότερη χρόνια απόχρεμψη (68% έναντι 20%), μεγαλύτερη δύσπνοια (68% έναντι 15%) και άλλα συμπτώματα νόσου από το αναπνευστικό (85%

έναντι 20%). Οι παθητικοί καπνιστές απουσίασαν διπλάσιες ημέρες από την εργασία τους λόγω αναπνευστικών προβλημάτων, συγκριτικά με τους μη εκτεθέντες μη καπνιστές, κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 12 μηνών. Τέλος, σε μια συγχρονική (cross-sectional) επιδημιολογική έρευνα (32), που έγινε σε εργαζόμενους σε χώρους ψυχαγωγίας στον Καναδά (όπως μπαρ, εστιατόρια), έδειξε ότι ο επιπολασμός χρόνιων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό (συριγγμός, δύσπνοια) ή ερεθιστικών συμπτωμάτων (καύσος στα μάτια) ανάμεσα σε μη καπνιστές, ήταν ψηλότερος σε αυτούς που δούλευαν σε χώρους όπου τουλάχιστον το 70% αυτών προορίζονταν για καπνιστές (άρα είχαν και ψηλή έκθεση σε ETS), συγκριτικά με άλλους που δούλευαν σε χώρους, όπου μόνο μέχρι το 10% χρησιμοποιούνταν για το σκοπό αυτό (άρα είχαν ηπιότερη έκθεση σε ETS). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι εργαζόμενοι σε χώρους ψυχαγωγίας παρουσιάζουν ενδιαφέρον, καθώς εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά έκθεσης στο ETS. Σε μελέτη 53 μη καπνιστών υπαλλήλων μπαρ στην Καλιφόρνια (33), παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων (όπως συριγγμός, βήχας, απόχρεμψη), όπως και των ερεθιστικών αντιδράσεων από τα μάτια, μύτη και λαιμό, 1 μήνα μετά την απαγόρευση του καπνίσματος στους χώρους εργασίας τους.

Συμπερασματικά, οι οξείες ερεθιστικές επιδράσεις του ETS, αν και είναι σε μεγάλο βαθμό υποκειμενικές, έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί από τις διάφορες μελέτες και συνιστούν από μόνες τους ικανοποιητικό λόγο, ώστε να θεσμοθετηθεί η απαγόρευση του καπνίσματος στους δημόσιους χώρους. Από την άλλη μεριά, είναι δύσκολο κανείς να εξάγει ασφαλή συμπεράσματα για τη σχέση παθητικού καπνίσματος και χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων, καθώς τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών είναι αντιφατικά. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες, με ικανό δείγμα συμμετεχόντων και με προσεκτικό έλεγχο των πιθανών συγχυτικών παραγόντων (όπως φύλο, ηλικία, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, άλλοι αερομεταφερόμενοι παράγοντες στο χώρο εργασίας ή και στην καθημερινή ζωή, που να προκαλούν συμπτωματολογία από το αναπνευστικό).

#### **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ETS ΣΤΙΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ**

Είναι σημαντικό να εκτιμηθεί, κατά πόσο υγιείς, μη καπνιστές ενήλικες που εκτίθενται σε ETS, μπορούν να παρουσιάσουν μόνιμες αλλαγές στην πνευμονική τους λειτουργία, οι οποίες τελικά, μετά από ικανό

χρονικό διάστημα, μπορεί να οδηγήσουν κάποιους από αυτούς στην ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Οι παλαιότερες μελέτες χρησιμοποιούσαν σπιρομετρικούς δείκτες χαμηλής ευαισθησίας, όπως ο  $FEV_1$  και ο  $FVC$ , οι οποίοι δεν επηρεάζονται από την πρώιμη παρουσία δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών, που πιθανότατα παριστά την αρχική αντίδραση του αναπνευστικού συστήματος στην εισπνοή ETS (1). Ίσως γι' αυτό οι παλαιότερες μελέτες δεν απέδειξαν κάποια επίδραση του παθητικού καπνίσματος στην αναπνευστική λειτουργία, ιδίως σε πρώιμα στάδια έκθεσης. Ωστόσο, σε πιο πρόσφατες μελέτες, χρησιμοποιούνται πιο ευαίσθητοι σπιρομετρικοί δείκτες, οι οποίοι εκτιμούν τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών, όπως είναι η μέση τιμή της βίαιης εκπνευστικής ροής κατά τη διάρκεια του μεσαίου μισού της  $FVC$  ( $FEF_{25-75}$ ), και κατά τη διάρκεια του τέλους της  $FVC$  ( $FEF_{75-85}$ ). Εντούτοις, όπως φαίνεται από τις επόμενες αναφορές, η χρησιμότητα των παραπάνω, πιο ευαίσθητων δεικτών, δεν είναι απόλυτη, καθώς είναι δυνατόν να μην εμφανίσουν αξιοσημείωτη μεταβολή υπό την επίδραση του ETS, ενώ από την άλλη μεριά, η  $FEV_1$  και η  $FVC$  μπορεί σε κάποιες δημοσιεύσεις να παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις λόγω της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα, αντίθετα με αυτά που υποστηρίζονται παραπάνω.

Υπάρχει μια σειρά μελετών, που απέτυχαν να δείξουν συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε ETS και στην πνευμονική λειτουργία, όπως αυτή αποτυπώνεται με τις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων. Ο Schilling και συν. (22), μελέτησαν την  $FEV_1$ , την  $FVC$  και τις εκπνευστικές ροές σε 330 οικογένειες. Σε αυτές που μόνο ένα μέλος κάπνιζε (114 ζευγάρια), η πνευμονική λειτουργία του άλλου μέλους, που δεν κάπνιζε αλλά εκτίθονταν στο ETS, δεν παρουσίαζε καμία διαφορά από την πνευμονική λειτουργία των ατόμων, όπου κανένα από τα δύο μέλη δεν κάπνιζε. Οι Comstock και συν. (23), ανέλυσαν την επίδραση του ETS στο οποίο και υπόκειντο τα άτομα στο σπίτι, πάνω στην  $FEV_1$  και το πηλίκο  $FEV_1/FVC$ , σε 1724 κατοίκους μιας περιοχής του Maryland των ΗΠΑ. Διαπιστώθηκε, ότι στην ομάδα των 93 μη καπνιστών που ζούσαν με ένα καπνιστή, οι ανωτέρω παράμετροι της πνευμονικής λειτουργίας ήταν παρόμοιες με εκείνους που παρατηρήθηκαν σε 325 μη εκτεθέντες σε ETS, μη καπνιστές. Ο Lebowitz και συν. (34), μελέτησαν 271 οικογένειες στο Tucson των ΗΠΑ, και δεν διαπίστωσαν επίσης καμία διαφορά στην  $FEV_1$ , στην  $FVC$ , στην  $MEF_{50}$  (maximum expiratory flow at 50% of  $FVC$ ), στην  $MEF_{75}$  (maximum expiratory flow at 75% of  $FVC$ ) των μη καπνιστών μελών, των οποίων

ο/η σύζυγος κάπνιζε και εκτίθονταν στο ETS, συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές εκείνων, των οποίων το άλλο μέλος του ζευγαριού δεν κάπνιζε. Σε μια άλλη ανάλυση επίσης από τον Lebowitz (35,36), επιλέχθηκαν τυχαία 117 οικογένειες και παρακολούθηθηκαν για μια περίοδο 2 ετών, κρατώντας ημερολόγιο για τα καθημερινά συμπτώματα και τις καθημερινές μετρήσεις της PEF. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε ETS και στην εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων ή στη διακύμανση της PEF. Τέλος, ο Kentner και συν. (37), διεξήγαγαν μια μελέτη, όπου και περιέλαβαν 1351 εργαζόμενους (υπαλλήλους γραφείου), στη Βόρεια Βαυαρία. Με πρωτυποποιημένα ερωτηματολόγια, έλαβαν πληροφορίες για την έκθεση των μη καπνιστών σε ETS, τόσο στο σπίτι, όσο και στην εργασία και υπολόγισαν την  $FEV_1$ , την MMEF (maximal-mid expiratory flow), τη  $FEF_{25-75}$ , και τη  $FEF_{75-85}$ , τόσο για τους εκτεθέντες, όσο και για τους μη εκτεθέντες, χωρίς ουσιώδεις διαφορές.

Αντίθετα με τις ανωτέρω εργασίες, υπάρχουν έρευνες που δείχνουν να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στο ETS και στην πνευμονική λειτουργία. Οι White και Froeb (38), μελέτησαν 2100 ασυμπτωματικούς, μη καπνιστές ενήλικες, που συμμετείχαν σε πρόγραμμα φυσικής αγωγής. Η  $FEF_{25-75}$  και η  $FEF_{75-85}$ , παρουσιάζονταν σημαντικά μειωμένες στους εκτεθέντες απ' ότι στους μη εκτεθέντες ενήλικες. Επιπρόσθετα, οι τιμές των ανωτέρω δοκιμασιών δεν διέφεραν σημαντικά στους παθητικούς καπνιστές, απ' ότι σε ήπιους ενεργητικούς καπνιστές (1-10 τσιγάρα/24ωρο), καθώς και σε καπνιστές που δεν εισέπνεαν τον καπνό. Ο Kauffmann και συν. (39,40), χρησιμοποιώντας τα στοιχεία της μεγάλης γαλλικής μελέτης PAARC, που το 1975 μελέτησε πάνω από 7800 ενήλικες σε 7 πόλεις της Γαλλίας, ανέλυσαν ένα ομοιογενές σύνολο 5266 οικογενειών, όπου συμμετείχαν και οι δύο σύζυγοι και δεν περιλαμβάνονταν άλλοι ενήλικες στην οικογένεια. Περιορίζοντας τη σύγκριση σε μη καπνιστές ηλικίας μεγαλύτερης των 40 χρόνων (ώστε να υπάρχει έκθεση σε ETS τουλάχιστον για 15 χρόνια), που ζούσαν με ένα ενεργητικό καπνιστή  $\geq 10$  τσιγάρα/24ωρο, συγκριτικά με αντίστοιχα άτομα που δεν είχαν εκτεθεί, διαπιστωνόταν μείωση στα άτομα αυτά της  $FEV_1$  και της  $FEF_{25-75}$ . Μάλιστα, όταν η διερεύνηση περιοριζόταν στην πιο ομοιογενή ομάδα των γυναικών που δεν εργαζόταν και συνεπώς δεν εκτίθονταν σε ETS στο χώρο εργασίας, αλλά μόνο στο σπίτι, υπήρχε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στο πόσο βαρείς καπνιστές ήταν οι σύζυγοί τους και στη μείωση των λειτουργικών παραμέτρων των πνευμόνων τους. Ο Brunekreef και συν. (41), μελέτησαν τη σχέση ανάμεσα στην πνευ-

μονική λειτουργία και στην έκθεση σε ETS στο χώρο του σπιτιού, σε 173 ενήλικες, μη καπνίστριες γυναίκες, σε μια αστική περιοχή στην Ολλανδία. Στην ηλικιακή ομάδα από 40-60 ετών, διαπιστώθηκε ότι η FEV<sub>1</sub>, η MEF<sub>75</sub> και η PEF ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις γυναίκες που είχαν έκθεση στο ETS από ότι σε αυτές που δεν είχαν. Ωστόσο, δεν προέκυψε καμία συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στο ETS και στο ρυθμό μείωσης των σπιρομετρικών δεικτών με την πάροδο του χρόνου (longitudinal analysis). Παρόμοια ευρήματα είχε και μια δημοσίευση από τον Carey και συν. (42), όπου και ελέγχθηκαν μη καπνιστές που ζούσαν με καπνιστή στην αρχή της έρευνας και 7 χρόνια μετά. Δεν βρέθηκε σημαντική σχέση ανάμεσα στις διαχρονικές μεταβολές της FEV<sub>1</sub> και στη μέση έκθεση σε ETS ή στις μεταβολές της έκθεσης. Εντούτοις, οι ψηλές συγκεντρώσεις κοτινίνης στο σάλιο (μεταβολίτη της νικοτίνης) παρουσίαζαν ισχυρή συσχέτιση με την μείωση της FEV<sub>1</sub>. Μια πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι η συνεισφορά και άλλων πηγών προέλευσης ETS, ώστε να υπάρξει τέτοιου βαθμού αθροιστική έκθεση που μπορεί να προκαλεί τις διαχρονικές μεταβολές της FEV<sub>1</sub>, κάτι για το οποίο δεν είναι επαρκής από μόνη της η έκθεση στο σπίτι, με την οποία και ασχολήθηκε η έρευνα. Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται και από μια μελέτη του Masjedi και συν. (43,44), οι οποίοι και εκτίμησαν τα αποτελέσματα της έκθεσης σε ETS, στην πνευμονική λειτουργία μη καπνιστών Ιρανών ανδρών και γυναικών. Από το σύνολο των 275 εξετασθέντων, οι 132 είχαν εκτεθεί σε ETS και σε αυτούς διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλότερες FEV<sub>1</sub>, FVC και FEF<sub>25-75</sub>. Η μείωση αυτή ήταν εμφανής σε εκείνους που είχαν έκθεση σε ETS και στο χώρο της εργασίας και όχι μόνο στο σπίτι, ενώ εκείνοι που εκτίθονταν μόνο στο σπίτι δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην πνευμονική τους λειτουργία.

Συμπερασματικά, η επίδραση του ETS στην πνευμονική λειτουργία είναι ένα θέμα αμφιλεγόμενο. Υπάρχουν έρευνες που δεν διαπίστωσαν την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ ETS και πνευμονικής λειτουργίας, είτε χρησιμοποιώντας πιο αδρούς δείκτες, όπως η FEV<sub>1</sub> και η FVC, είτε χρησιμοποιώντας δείκτες πιο ειδικούς για την εκτίμηση της ροής στους μικρούς αεραγωγούς, οι οποίοι και εμφανίζουν τις πρωιμότερες αλλοιώσεις από την επίδραση του καπνού του τσιγάρου. Από την άλλη μεριά, αρκετές συγχρονικές (cross-sectional) επιδημιολογικές μελέτες, αναδεικνύουν μικρές αλλά αξιολογήσιμες μειώσεις σε παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας, σε άτομα που εκτίθενται σε ETS στο σπίτι ή στη δουλειά (45). Αυτό το αποτέλεσμα φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενο, κα-

θώς παρατηρείται κυρίως σε επαγγέλματα με υψηλό επίπεδο έκθεσης σε ETS, όπως εργαζόμενοι σε μπαρ, ταβέρνες (33,46), κάτι που ενισχύει την πιθανότητα να υπάρχει αιτιολογική σχέση. Αντίθετα, η προσπάθεια να συσχετιστεί η έκθεση σε ETS με μεταβολές στην πνευμονική λειτουργία σε βάθος χρόνου (ανάδειξη μιας διαχρονικής σχέσης -temporal relationship, που αποτελεί ισχυρό παράγοντα για την απόδειξη μιας πρωτογενούς αιτιολογικής συσχέτισης), δεν έχει αποδώσει (διαχρονικές έρευνες- longitudinal studies). Ίσως χρειάζονται περισσότερες εργασίες αυτού του τύπου, για να μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης σε ETS στη μείωση των πνευμονικών λειτουργιών (1,45).

### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ETS ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΧΑΠ)

Πέρα από κάθε αμφιβολία, το ενεργητικό κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας για την πρόκληση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Έρευνες έχουν δείξει ότι το 85-90% της σχετιζόμενης με τη ΧΑΠ νοσηρότητας αποδίδονται σε αυτό (47). Ακόμη, η πτώση της FEV<sub>1</sub> στους ενεργητικούς καπνιστές κυμαίνεται από 7ml/έτος (48), έως 33ml/έτος (49), ενώ παρατηρείται μια δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στο βαθμό του ενεργητικού καπνίσματος και στην πτώση της FEV<sub>1</sub>. Ωστόσο, ένα ποσοστό 10-15% των περιπτώσεων ΧΑΠ οφείλονται σε άλλους παράγοντες κινδύνου, πέρα από το ενεργητικό κάπνισμα, και σε αυτούς μπορούν να ενταχθούν η έκθεση σε ETS ή και άλλες επαγγελματικές εκθέσεις, καθώς και γενετικοί παράγοντες (47).

Η διάγνωση της ΧΑΠ στις έρευνες που μελετούν τον πιθανό ρόλο του ETS, βασίζεται: α) στην αναφορά χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων που συνδέονται με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, β) στις μεταβολές των παραμέτρων της πνευμονικής λειτουργίας, γ) στην καταγραφή των εισαγωγών στα νοσοκομεία ή και της θνησιμότητας από ΧΑΠ και δ) σε συνδυασμό των παραπάνω (50). Σε προηγούμενες παραγράφους συζητήσαμε εργασίες που μελετούν την συσχέτιση της έκθεσης σε ETS με την εκδήλωση χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων και τις μεταβολές στην πνευμονική λειτουργία, χωρίς όμως οι σχετικοί συγγραφείς να διευκρινίζουν αν και πόσοι από τους ασθενείς που είχαν συμπεριλάβει, είχαν επίσημη διάγνωση ΧΑΠ, όπως αυτή τίθεται με κλινικά και λειτουργικά κριτήρια (GOLD). Από τη μια μεριά, ο χρόνιος βήχας του καπνιστή και η παρουσία νόσου μικρών αεραγωγών δεν σημαίνουν απαραίτητα ότι οι ασθενείς θα εμφανίσουν κλινική ΧΑΠ όπως ορίζεται διεθνώς. Για την ακρίβεια, μία

μικρή ομάδα αυτών των καπνιστών θα κάνει ΧΑΠ. Από την άλλη μεριά, καθώς η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι νόσος που αναπτύσσεται αργά με την πάροδο του χρόνου και χρειάζεται αρκετό καιρό για την επίσημη διάγνωσή της, αφού απαιτείται επαρκής έκθεση στον εκάστοτε βλαπτικό παράγοντα, μπορεί να υποστηριχθεί ότι σε κάποιες περιπτώσεις, τα χρόνια συμπτώματα από το αναπνευστικό και οι διαταραχές στην πνευμονική λειτουργία που συζητούνται στην προηγούμενη ενότητα, θα οδηγήσουν τελικά μετά από χρόνια, σε επίσημη διάγνωση ΧΑΠ με βάση τα κριτήρια GOLD, απλά στην παρούσα φάση, αναφέρονται σε πρωιμότερα στάδια της νόσου, όπου αυτή δεν στοιχειοθετείται. Αντίθετα, οι εργασίες που θα παρουσιαστούν στην παράγραφο αυτή, αναφέρονται σε επίσημα διαγνωσμένη ΧΑΠ με βάση ένα ή συνδυασμό των ανωτέρω κριτηρίων, τα οποία αντιστοιχούν σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου (45).

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός εργασιών, που έχουν εξετάσει την πιθανή αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε ETS και στην επίσημη διάγνωση ΧΑΠ (51-56). Αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση ΧΑΠ διαπιστώθηκε σε όλες τις ανωτέρω έρευνες, ιδίως στις ομάδες με αυξημένη έκθεση σε ETS, και αυτός κυμαίνονταν από 30% έως >400%. Η έκθεση σε ETS στο χώρο της εργασίας, εκτιμήθηκε σε μία προοπτική έρευνα στους Αντβεντιστές της έβδομης ημέρας, μια θρησκευτική ομάδα από τις ΗΠΑ, τα μέλη της οποίας είναι μη καπνιστές (56,57), οπότε η παθητική επαγγελματική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα για την εκδήλωση ΧΑΠ. Οι υπόλοιπες μελέτες συμπεριέλαβαν μόνο την επιβάρυνση από ETS στο χώρο του σπιτιού (ύπαρξη άλλων μελών στην ίδια οικογένεια που καπνίζουν ενεργητικά), με παρόμοια συμπεράσματα. Δοσοεξαρτώμενη σχέση, ενισχυτικό στοιχείο της ύπαρξης αιτιολογικής συσχέτισης, αποδείχθηκε σε 4 έρευνες (52-56). Όσον αφορά τον έλεγχο πιθανών συγχυτικών παραγόντων στην εκτίμηση της σχέσης ETS και ανάπτυξης ΧΑΠ, όλες οι παραπάνω εργασίες, έλαβαν υπόψη τους το φύλο και την ηλικία, ενώ εξετάστηκαν και το επάγγελμα των συμμετεχόντων και των συζύγων τους, η μόλυνση του εξωτερικού περιβάλλοντος ή και των εσωτερικών χώρων κ.α. (πιθανή συμβολή των ανωτέρω παραγόντων στη νόσηση από ΧΑΠ, ανεξάρτητα από τη συνεισφορά του ETS). Πέρα από την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων, άλλη αιτία που θα μπορούσε να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα, είναι η πιθανή αλληλεπικάλυψη της ΧΑΠ με το βρογχικό άσθμα (45,50), οπότε είναι δυνατόν, το αποφρακτικό σύνδρομο που θεωρείται

ως ΧΑΠ, να εμπεριέχει και ασθματικούς χαρακτήρες, που συσχετίζονται διαφορετικά με το ETS. Επιπρόσθετα, δυσκολία στην αξιολόγηση και σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφορετικών ερευνών, δημιουργεί η χρήση ποικίλων τρόπων για τον ορισμό της ΧΑΠ (κατάλληλα συμπτώματα, αποτελέσματα λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής, αναφορές των ίδιων ασθενών και των θεραπόντων ιατρών τους).

Ο καπνός του τσιγάρου έχει αποδειχθεί ότι επάγει φλεγμονώδεις αντιδράσεις στους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα των ενεργών καπνιστών, κάτι που παθογενετικά πιστεύεται ότι οδηγεί στην ανάπτυξη ΧΑΠ. Θεωρείται πιθανό ότι και το ETS προκαλεί ΧΑΠ μέσω του ίδιου μηχανισμού (50). Επιπρόσθετα, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για την πρόκληση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στους ενήλικους, μπορεί να είναι η έκθεση σε ETS στην εμβρυϊκή ζωή και στην παιδική ηλικία (58). Είναι σαφές πια, ότι η έκθεση σε ETS στην εμβρυϊκή και παιδική ηλικία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, που με τη σειρά τους έχουν σχετιστεί με αυξημένη συχνότητα χρόνιων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό και με ανάπτυξη αποφρακτικού συνδρόμου, τα οποία με την πάροδο των ετών, μπορεί να εξελιχθούν σε ΧΑΠ.

Όλες οι παραπάνω εργασίες αναφέρονται στον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ από τη έκθεση σε ETS, ενώ ελάχιστες είναι οι μελέτες που σχολιάζουν την άμεση επίδραση του ETS στην πρόκληση παροξυσμών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μια τέτοια έρευνα, ίσως η μοναδική στο θέμα αυτό, διαπιστώνει αυξημένο κίνδυνο έξαρσης συμπτωμάτων ΧΑΠ, σε αρρώστους με τη νόσο αυτή, που εκτίθενται σε ETS (59).

Συμπερασματικά (1,45), οι υπάρχουσες έρευνες διαπιστώνουν αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση ΧΑΠ από την έκθεση σε ETS. Ωστόσο, είναι περιορισμένες σε αριθμό και σίγουρα απαιτούνται περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες (μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, καλύτερη εκτίμηση της έκθεσης), προτού καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα για το θέμα.

## ΣΧΕΣΗ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ETS ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Υπάρχει πληθώρα μελετών που επιβεβαιώνει ότι η παθητική έκθεση των παιδιών στον καπνό του τσιγάρου των γονέων (και ιδιαίτερα της μητέρας, κάτι που ίσχυε περισσότερο παλαιότερα, γιατί η μάνα μεγάλωνε τα παιδιά, αλλά όχι πια), μπορεί, είτε να προκαλέσει την εκδήλωση βρογχικού άσθματος που δεν προϋπήρχε, είτε να προκαλέσει την έξαρση των συμπτωμάτων προϋπάρχοντος άσθματος (60-62).

Αντίθετα, η σχέση της έκθεσης σε ETS και της εμφάνισης συμπτωμάτων βρογχικού άσθματος στους ενήλικους, έχει τύχει πιο περιορισμένης διερεύνησης και υπάρχουν ακόμη πολλά αμφιλεγόμενα σημεία.

Ένα πρώτο σημείο που θα πρέπει να διευκρινιστεί, είναι η επίδραση του ETS στην πρόκληση καινούργιων περιπτώσεων βρογχικού άσθματος (new-onset adult asthma). Καθώς η έκθεση σε ETS έχει σχεδόν σίγουρα πια, σχετιστεί αιτιολογικά με την έναρξη άσθματος στη βρεφική και την παιδική ηλικία, και το άσθμα αυτό μπορεί να συνεχίζεται και στην ενήλικη ζωή, είναι δύσκολο να διευκρινιστεί αν το ETS πράγματι επάγει την εκδήλωση νέων περιπτώσεων άσθματος στους ενήλικες ή πρόκειται για ασθματικές κρίσεις σε ενήλικες, που είχαν ιστορικό άσθματος σε παιδική ηλικία, σχετιζόμενου και τότε με έκθεση σε ETS (2,47,63). Ωστόσο, υπάρχουν εργασίες που στηρίζουν την άποψη για πρωτοεμφανιζόμενο άσθμα σε ενήλικες, υπό την επίδραση του ETS. Στα πλαίσια της SAPALDIA study- the swiss study on air pollution and lung diseases in adults, οι Leuenberger και συν. (30), σε μια συγχρονική έρευνα 4197 Ελβετών ενηλίκων, μη καπνιστών, ηλικίας 18-60 ετών, η αναφερόμενη (self-reported) έκθεση σε ETS κατά τους προηγούμενους 12 μήνες, συνδέονταν με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο πρωτοδιαγνωσμένου βρογχικού άσθματος (self-reported, physician-diagnosed asthma ή  $OR=1,39$ ,  $CI=1,04-1,86$ ). Επιπρόσθετα, οι ερευνητές παρατήρησαν μια στατιστικά σημαντική δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στο ETS και την πρόκληση άσθματος, με βάση τις ώρες έκθεσης σε ETS ανά ημέρα, τον αριθμό των καπνιστών και τα χρόνια της έκθεσης. Σε μια άλλη μελέτη των Greer και συν. (64), παρακολούθηθηκαν 3577 ενήλικες της θρησκευτικής ομάδας των Αντβεντιστών της έβδομης ημέρας (μη καπνιστών) στη Νότια Καλιφόρνια, για μια δεκαετία. Διαπιστώθηκε ελαφρά αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης βρογχικού άσθματος λόγω επίδρασης σε ETS στο χώρο της εργασίας ( $RR=1,5$ ,  $95\%CI=1,2-1,8$ ), ενώ ελέγχθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, το φύλο, η μόρφωση, το ιστορικό αποφρακτικής νόσου των πνευμόνων πριν από την ηλικία των 16 ετών, και τα επίπεδα του όζοντος στο εξωτερικό περιβάλλον. Το 1993, οι Hu και συν. (65), παρακολούθησαν 1469 νεαρούς ενήλικες, ηλικίας 20-22 ετών, μη καπνιστές, στην περιοχή της Καλιφόρνιας. Όλοι αυτοί ήταν παθητικοί καπνιστές από την πλευρά της μητέρας ή του πατέρα τους ή και των δύο. Το μητρικό και το πατρικό κάπνισμα βρέθηκαν να σχετίζονται με ελαφρά αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης βρογχικού άσθματος, οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της προηγούμενης ζωής τους (ever having physi-

cian- diagnosed asthma ή  $OR=1,6/95\%CI=1,1-2,3$  για το μητρικό, και  $OR=1,3/95\%CI=0,9-1,8$  για το πατρικό κάπνισμα). Παρόμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν και για την παρουσία τρέχουσας διάγνωσης βρογχικού άσθματος (current asthma) τη στιγμή της έρευνας (για το μητρικό κάπνισμα  $OR=1,6/95\%CI=1-2,4$ , για το πατρικό κάπνισμα  $OR=1,4/95\%CI=1-2,1$ ). Μάλιστα, διαπιστώθηκε δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στη βαρύτητα του καπνίσματος των γονιών και στον αριθμό των γονιών που κάπνιζαν και στον κίνδυνο εμφάνισης βρογχικού άσθματος. Συμπερασματικά, αν και ο αριθμός τους είναι περιορισμένος, οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν σαφώς την ύπαρξη μιας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ έκθεσης σε ETS και εμφάνισης νέων περιπτώσεων βρογχικού άσθματος, με τους μη καπνιστές ενήλικες που εκτίθενται σε ETS στο σπίτι ή στον εργασιακό τους χώρο, να έχουν 40-60% αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από άσθμα συγκριτικά με άλλους ομοίους τους, που δεν έχουν παρόμοια έκθεση. Μάλιστα, σε κάποιες από τις εργασίες αυτές, διαπιστώθηκε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στην έκθεση στο ETS (αριθμός των ενεργών καπνιστών στο σπίτι, αριθμός των τσιγάρων που καπνίζουν) και στο μέγεθος του κινδύνου για πρόκληση άσθματος. Η πιθανή ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων (σε διάφορες έρευνες έχουν ελεγχθεί το φύλο, η ηλικία, το εκπαιδευτικό επίπεδο, η επαγγελματική έκθεση σε άλλους βλαπτικούς παράγοντες, η ύπαρξη ατοπίας και οικογενειακού ιστορικού βρογχικού άσθματος, η μόλυνση του ατμοσφαιρικού αέρα), καθώς και τα πιθανά λάθη στην ταξινόμηση όσον αφορά τόσο τους καπνιστές και τους μη καπνιστές, όσο και το μέγεθος της έκθεσης σε ETS, δεν φαίνεται να μπορούν να ερμηνεύσουν τις αναφερόμενες ανωτέρω συσχετίσεις (45,47).

Πέρα από την επίδραση του ETS στην εμφάνιση νέων περιπτώσεων άσθματος, άλλο ερώτημα που έχει γίνει αντικείμενο έρευνας είναι η σχέση της έκθεσης σε ETS και της έξαρσης των συμπτωμάτων σε γνωστές περιπτώσεις ασθματικών (exacerbation of pre-existing adult asthma). Όπως αναφέρεται παραπάνω, έχει κατοχυρωθεί βιβλιογραφικά η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ETS και πρόκλησης κρίσεων σε παιδιά με προϋπάρχον άσθμα. Για τους ενήλικους, και στο θέμα αυτό, η βιβλιογραφία είναι πιο περιορισμένη. Σε μια συγχρονική έρευνα, οι Jindal και συν. (66), μελέτησαν την επίδραση της έκθεσης σε ETS, σε 200 ενήλικες, που δεν είχαν ποτέ καπνίσει και είχαν γνωστό βρογχικό άσθμα. Το παθητικό κάπνισμα, διαπιστώθηκε να συσχετίζεται με αύξηση της ημερήσιας χρήσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, συγκριτικά με τους ασθματικούς που δεν είχαν έκθεση (66% έναντι 56%,

$p < 0,01$ ), και αύξηση της διαλείπουσας χορήγησης κορτικοειδών (56% έναντι 42%,  $p < 0,01$ ). Αν και δεν διαπιστώθηκε σχέση με τον αριθμό των νοσηλειών για άσθμα, ωστόσο η κατηγορία με έκθεση σε ETS είχε περισσότερες επισκέψεις στα επείγοντα για παροξύνσεις άσθματος κατά τη διάρκεια του προηγούμενου χρόνου (0,82 επισκέψεις/άτομο έναντι 0,6 επισκέψεις/άτομο,  $p < 0,01$ ), και περισσότερες απουσίες από την εργασία τους για λόγους υγείας που σχετίζονταν με το άσθμα τους (3,6 εβδομάδες/άτομο έναντι 3 εβδομάδες/άτομο,  $p < 0,01$ ). Επιπρόσθετα, οι ασθματικοί με ιστορικό παθητικού καπνίσματος, είχαν σαφώς χειρότερη αναπνευστική λειτουργία από την ομάδα σύγκρισης, με χαμηλότερη FEV<sub>1</sub> (68,7% έναντι 80,8% του προβλεπόμενου), χαμηλότερη FEV<sub>1</sub>/FVC (63,5% έναντι 78,4% προβλεπόμενου), και χαμηλότερη FEF<sub>25-75</sub> (54,3% έναντι 75,7% του προβλεπόμενου) με  $p < 0,01$  σε όλες αυτές τις περιπτώσεις. Σε μια άλλη μελέτη, οι Ostro και συν. (67), παρατήρησαν 164 ενήλικες ασθματικούς στις ΗΠΑ για μια χρονική περίοδο 3 μηνών, οπότε και η έκθεση σε ETS φάνηκε να συνδέεται με ελαφρά αυξημένη συχνότητα δύσπνοιας (OR=1,34, 95%CI=0,84-2,15), βήχα (OR=1,15, 95% CI=0,97-1,36), και περιορισμού στις καθημερινές δραστηριότητες (OR=1,61, 95% CI=1,06-2,46). Οι Sippel, Pedula και συν. (68), μελέτησαν 619 ενήλικους, μη καπνιστές ασθματικούς από τις ΗΠΑ, και διαπίστωσαν ότι η έκθεση σε ETS σχετίζονταν με χειρότερη ποιότητα ζωής λόγω ατελούς ελέγχου του άσθματος. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων αυτών για 30 μήνες, το παθητικό κάπνισμα σχετιζόταν με αυξημένη χρησιμοποίηση των υπηρεσιών υγείας για κρίσεις της νόσου τους, συμπεριλαμβανομένου νοσηλειών ή επισκέψεων στα επείγοντα νοσοκομείων. Συμπερασματικά, οι υπάρχουσες έρευνες στηρίζουν την άποψη ότι η έκθεση σε ETS, προκαλεί έξαρση των συμπτωμάτων και επιδείνωση της βαρύτητας της νόσου σε γνωστούς ασθματικούς (45,47).

Εκτός από τις ανωτέρω έρευνες της αναλυτικής επιδημιολογίας, υπάρχει και μια σειρά πειραματικών μελετών (experimental studies), που μελετούν τις οξείες επιδράσεις του ETS σε μη καπνιστές ενήλικες, με εγκατεστημένο βρογχικό άσθμα. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται, περιλαμβάνει την οξεία έκθεση των ατόμων αυτών σε ETS, σε ειδικά δωμάτια με ελεγχόμενες συνθήκες (chamber exposure studies). Οι Dahms και συν. (69), εξέθεσαν για 1 ώρα σε ETS, 10 ασθματικούς μη καπνιστές και 10 μη καπνιστές υγιείς μάρτυρες. Η ομάδα των μαρτύρων δεν παρουσίασε μεταβολές στην πνευμονική της λειτουργία, ενώ η ομάδα των ασθματικών παρουσίασε σημαντική γραμμική

μείωση της FEV<sub>1</sub> και FVC (περίπου 20%). Παρόμοια, οι εργασίες των Danuser και συν. (70), έδειξαν ότι 5 από τα 10 άτομα με γνωστή βρογχική υπεραντιδραστικότητα, παρουσίασαν σημαντική μείωση της FEV<sub>1</sub> ( $\geq 10\%$ ), μετά από έκθεση σε ETS στα ειδικά δωμάτια. Οι Menon και συν. (71,72) διαπίστωσαν ότι το 1/3 των ασθματικών είχαν σημαντική μείωση στην FEV<sub>1</sub> ( $>20\%$ ), αφού υπέστησαν την επίδραση του ETS στους ειδικούς θαλάμους έκθεσης. Η χορήγηση προ της έκθεσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, απέτρεψε την εμφάνιση της οξείας πτώσης του FEV<sub>1</sub>. Συμπερασματικά, οι παραπάνω εργασίες συμπεραίνουν, ότι η οξεία έκθεση σε ETS γνωστών ασθματικών, έχει ως συνέπεια αφενός τον επηρεασμό της πνευμονικής λειτουργίας (μείωση της FEV<sub>1</sub>), και συνεπώς, μπορεί να αποτελέσει εκλυτικό παράγοντα για κρίση άσθματος, και αφετέρου προκαλεί αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σε προδιατεθειμένα άτομα (ETS sensitive people) (45). Υπάρχουν όμως και μελέτες, που δεν διαπίστωσαν καμία οξεία επίδραση του ETS στην πνευμονική λειτουργία ενήλικων, μη καπνιστών, ασθματικών (73,74). Γενικά πάντως, η αξιολόγηση των πειραματικών ερευνών περιορίζεται, από 1) τα μικρά μεγέθη των δειγμάτων, 2) διαφορές στα κριτήρια επιλογής των ασθματικών που λαμβάνουν μέρος, 3) διαφορές στους χρόνους έκθεσης στο ETS (από 1-6 ώρες), που γενικά είναι μικροί, 4) διαφορές στις μεθόδους αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, 5) το γεγονός ότι εντάσσονται ασθματικοί με σταθερό άσθμα, και όχι με άσθμα ανεξέλεγκτο ή πρόσφατη λοίμωξη, για λόγους ασφαλείας, ενώ οι τελευταίοι έχουν και τις περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την επίδραση του ETS (45).

Από τα παραπάνω, τεκμηριώνεται η θέση, ότι η έκθεση σε ETS μπορεί να οδηγήσει, τόσο στην εμφάνιση νέων περιπτώσεων άσθματος στους ενήλικους, όσο και στην έξαρση προϋπάρχοντος άσθματος. Μένουν να συζητηθούν οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό. Αυτοί θα μπορούσαν να είναι: 1) άμεση ερεθιστική επίδραση του ETS, με αποτέλεσμα φλεγμονή των αεραγωγών και πρόκληση άσθματος, και 2) κινητοποίηση των γνωστών ανοσολογικών μηχανισμών, που συνδέονται με την εμφάνιση αλλεργίας (ευαισθητοποίηση και παραγωγή IgE). Όσον αφορά τον πρώτο μηχανισμό (75) είναι γνωστό ότι το ETS περιλαμβάνει σημαντικό αριθμό ουσιών με άμεση βλαπτική επίδραση στο αναπνευστικό επιθήλιο, όπως το διοξείδιο του θείου, η αμμωνία και η φορμαλδεΐδη (63). Πιστεύεται ότι οι ουσίες αυτές, προκαλούν φλεγμονή στο κατώτερο αναπνευστικό, μέσω διάφορων δράσεων, που μπορεί να πε-



ριλαμβάνουν την απελευθέρωση ποικίλων κυτταροκινών (ιντερλευκίνες, λευκοτριένια), καθώς και την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων και την αύξηση του οξειδωτικού stress. Από την άλλη μεριά, η διερεύνηση της πιθανής σχέσης του παθητικού καπνίσματος με την ανάπτυξη ανοσολογικών αντιδράσεων, του τύπου της αλλεργίας μέσω της παραγωγής IgE, που κλασικά ισχύει για την πρόκληση της φλεγμονής στο βρογχικό άσθμα, έχει προκαλέσει μεγάλες συζητήσεις με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Το ενεργητικό κάπνισμα (76-78), αυξάνει τα επίπεδα της IgE στον ορό. Για το παθητικό κάπνισμα, δύο εργασίες συμπέραναν ότι επίσης αυξάνει την IgE (76,77), αλλά μόνο σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (πχ ασθματικοί και πρώτου βαθμού συγγενείς ασθματικών), ενώ άλλες δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση (78). Ο Speer (80) παρατήρησε ότι τόσο τα αλλεργικά, όσο και τα μη αλλεργικά άτομα, είχαν κοινές αντιδράσεις στην έκθεση σε ETS, κάτι που υποστηρίζει την θεωρία της άμεσης ερεθιστικής επίδρασης του παθητικού καπνίσματος. Επίσης, οι Bascom και συν. (81) που μελέτησαν την παρουσία υπεραντιδραστικότητας στο ανώτερο αναπνευστικό, σε άτομα με γνωστή ευαισθησία στην έκθεση σε ETS, δεν διαπίστωσαν ούτε την έκλυση ισταμίνης, ούτε σημεία ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, κάτι που απέκλειε τη συμμετοχή στην κλινική εικόνα της IgE προκαλούμενης αλλεργίας. Προς το ίδιο συμπέρασμα συγκλίνουν η ύπαρξη ελάχιστου αριθμού αλλεργικών αρρώστων με θετικά δερματικά test για τον καπνό του τσιγάρου, καθώς και το ότι αυτός δεν προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις από άλλα συστήματα, όπως έκζεμα ή συμπτώματα από το γαστρεντερικό (1). Από την άλλη μεριά, έχει αναφερθεί ότι τόσο η προγεννητική, όσο και η μεταγεννητική έκθεση σε ETS, κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων χρόνων της ζωής, συμβάλλει στην αλλεργική ευαισθητοποίηση των ατόμων (75). Συμπερασματικά, πέρα από την άμεση ερεθιστική επίδραση, πιθανά να είναι δυνατή η ευαισθητοποίηση και η εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων μετά την έκθεση ατόμων σε ETS, τα οποία όμως υποθέτουμε, πως πρέπει να έχουν γενετική προδιάθεση προς την κατεύθυνση αυτή. Πάντως, πρόκειται για ένα εξαιρετικά αμφιλεγόμενο θέμα, που σίγουρα χρήζει περισσότερης διερεύνησης.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι θεωρίες, που προσπαθούν να εξηγήσουν τη φλεγμονή των αεραγωγών υπό την επίδραση του ETS, με μεταβολές στο γενετικό υλικό. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση, ότι το παθητικό κάπνισμα, μπορεί να οδηγήσει στην καταστολή ή στην ενίσχυση της έκφρασης κάποιων γονιδίων, κάτι που ερμηνεύει την πρόκληση

φλεγμονής των αεραγωγών στα άτομα αυτά (75,79).

## **ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ETS ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ**

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, ότι το παθητικό κάπνισμα αυξάνει την ευπάθεια των παιδιών για τις λοιμώξεις του αναπνευστικού (82). Αντιθέτως, για το ίδιο θέμα, όσον αφορά τους ενήλικους, υπάρχουν δημοσιευμένα ελάχιστα στοιχεία. Βεβαίως, αν θεωρήσουμε ότι οι παθητικοί καπνιστές έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΧΑΠ, αυτόματα έχουμε και μια εξήγηση για την αυξημένη επιρρέπεια σε λοιμώξεις. Πρόσφατα, παρουσιάστηκε μια μελέτη από τις ΗΠΑ (83), που αξιολόγησε τη σχέση ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος, με την ανάπτυξη διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (invasive pneumococcal disease), σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες. Μελετήθηκαν 228 ασθενείς με πνευμονιοκοκκική λοίμωξη, εκ των οποίων το 95% είχε βακτηριαμική πνευμονιοκοκκική πνευμονία, το 4% είχε μηνιγγίτιδα και το 1% λοίμωξη σε άλλες θέσεις. Ανάμεσα στους μη καπνιστές, τα άτομα με έκθεση σε ETS, είχαν 2,5 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής πνευμονιοκοκκικής νόσου, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (95% CI=1,2-5,1). Δύο άλλες μελέτες (84,85), διαπίστωσαν ότι το παθητικό κάπνισμα προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο για μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Τέλος, όσον αφορά τη σχέση μεταξύ ETS και φυματίωσης, είναι γνωστό ότι το ενεργητικό κάπνισμα έχει κάποιο ρόλο στην αντιδραστικότητα της δοκιμασίας φυματίνης, στη θετικοποίησή της, και στην εμφάνιση ενεργού φυματίωσης (86,87). Όσον αφορά το παθητικό κάπνισμα, σε μεγάλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο San Francisco των ΗΠΑ, το 1996, σε μετανάστες από την Ανατολική Ασία, (88), βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του παθητικού καπνίσματος και εμφάνισης ενεργού νόσου μετά από έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, ιδιαίτερα στα μικρά παιδιά, και μάλιστα η παραπάνω σχέση διαπιστώθηκε να είναι δοσοεξαρτώμενη από το βαθμό έκθεσης στο ETS.

## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ ΣΤΙΣ ΕΡΕΥΝΕΣ ΠΟΥ ΔΙΕΡΕΥΝΟΥΝ ΤΙΣ ΠΟΙΚΙΛΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ETS ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (1,45,47)**

Όπως αναφέρεται επανειλημμένα παραπάνω, ο αριθμός των εργασιών πάνω στη σχέση του ETS με την ανάπτυξη μη νεοπλασματικών αναπνευστικών νοσημάτων στους ενήλικες, είναι πολύ μικρότερος από τον αντίστοιχο αριθμό εργασιών, που ασχολούνται με τα παιδιά. Το γεγονός αυτό, σε ένα βαθμό,

οφείλεται σε αίτια, που δυσκολεύουν το σχεδιασμό τέτοιων ερευνών και μπορεί να οδηγήσουν σε συστηματικά σφάλματα (bias), ή και στην ανάδειξη πλασματικών δευτερογενών σχέσεων, λόγω ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων (confounding factors). Τέτοια αίτια μπορεί να είναι:

- 1) Δυσκολίες ταξινόμησης, με πρώην ή τρέχοντες ενεργούς καπνιστές να κατατάσσονται ως μη καπνιστές, από εσφαλμένη αναφορά των καπνιστικών τους συνθηκών, οπότε και ο κίνδυνος για αυτούς από την επίδραση του καπνού είναι σαφώς μεγαλύτερος.
- 2) Η σωστή καταμέτρηση της έκθεσης στο ETS των μη καπνιστών, αποτελούσε πάντα μια πραγματική πρόκληση για τους ερευνητές, καθώς τα νοσήματα που μελετώνται συνήθως απαιτούν μια μακρόχρονη έκθεση στον καπνό για να εκδηλωθούν, οπότε και η σωστή εκτίμηση της επίδρασης του ETS όλα αυτά τα χρόνια, είναι δύσκολο να γίνει.
- 3) Η αυξημένη ευαισθητοποίηση του κόσμου για τις αρνητικές επιπτώσεις του καπνίσματος τα τελευταία χρόνια, μπορεί να οδηγήσει στο αντίθετο άκρο, δηλαδή υπερβολή στην αναφορά συμπτωμάτων, που πιθανολογούν ότι οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα (over-reporting of symptoms).
- 4) Ύπαρξη άλλων συγχυτικών παραγόντων, που δημιουργούν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μη νεοπλασματικών αναπνευστικών νοσημάτων (επαγγελματική έκθεση των παθητικών καπνιστών σε τοξικούς παράγοντες για το αναπνευστικό, έκθεση στην ατμοσφαιρική μόλυνση, που με τη σειρά τους σχετίζονται με την εργασία και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των ατόμων αυτών).
- 5) Μικρό μέγεθος του δείγματος των ερευνών αυτών, που επηρεάζει την ισχύ και την ανάδειξη της στατιστικής σημαντικότητας της διερευνώμενης σχέσης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tridaniel J, Boffeta P, Saracci R, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and adult non-neoplastic respiratory diseases. *Eur Resp J* 1994, 7:173-185.
2. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Respirology* 2003, 8:131-139.
3. Byrd J. Environmental tobacco smoke. *Med Clin North Am* 1992, 76(2):377-398.
4. Witshi H, Jood J, Pinkerton K. The toxicology of environmental tobacco smoke. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997, 37:29-52.
5. US Public Health Service. The health consequences of smoking. A report of the Surgeon General. Washington DC, US Government Printing Office, 1972, DHEN Publication No(PHS)72-7516.
6. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol 38, 1986.
7. US Public Health Service. The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General. Washington DC, US Government Printing Office, 1986, DHHS Publication No (CDC) 87-8398.
8. National Research Council. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington DC, National Academy Press, 1986.
9. US National Institute for Occupational Safety and Health. Environmental tobacco smoke in the workplace; lung cancer and other health effects. NIOSH Current Intelligence Bulletin 54, DHHS, CDC, 1991.
10. US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders. Office of Research and Development, Washington DC, 1992, EPA/600/6-90/006F.
11. Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of passive smoking: EPA's weight-of-evidence analysis. *J Clin Epidemiol* 1994, 47:339-349.
12. Spitzer WO, Lawrence V, Dales R, et al. Links between passive smoking and disease: A best evidence synthesis. A Report of the Working Group on Passive Smoking. *Clin Invest Med* 1990, 13:17-42.
13. Weber A, Jermini C, Grandjean E. Irritating effects on man of air pollution due to cigarette smoke. *Am J Public Health* 1976, 66:672-676.
14. Lebowitz MD, Quackenboss JJ, Krzyzanowski M, et al. Multipollutant exposures and health responses to particulate matter. *Arch Environ Health* 1992, 47:71-75.
15. National Academy of Sciences. The airliner cabin environment: Air quality and safety. Washington DC, National Academy Press, 1986.
16. US National Institute for Occupational Safety and Health/USFAA US Public Health Service – Health aspects of smoking in transport aircraft. Washington DC, US Government Printing Office, 1971.
17. Mattson ME, Boyd G, Byar D, et al. Passive smoking on commercial airline flights. *J Am Med Assoc* 1989, 261:867-872.
18. Eisner MD, Katz PP, Yelin EH, et al. Measurement of environmental tobacco smoke exposure among adults with asthma. *Environ Health Perspect* 2001, 109:809-814.
19. Speer F. Tobacco and the non-smoker: a study of subjective symptoms. *Arch Environ Health* 1968, 16:443-446.
20. Weber A. Annoyance and irritation by passive smoking. *Prev Med* 1984, 13:618-625.
21. Lebowitz MD, Burrows B. Respiratory symptoms related to the smoking habits of family adults. *Chest* 1976, 69:48-50.
22. Schilling RSF, Letai AD, et al. Lung function, Respiratory disease and smoking in families. *Am J Epidemiol* 1977,

- 106:274-283.
23. Comstock GW, Meyer MB, Helsing KJ, et al. Respiratory effects of household exposures to tobacco smoke and gas cooking. *Am Rev Respir Dis* 1981, 124:143-148.
  24. Kauffmann F, Dockery DW, Speizer FE, et al. Respiratory symptoms and lung function in women with active and passive smoking. *Am Rev Respir Dis* 1986, 133(Abstract):A157.
  25. Kauffmann F, Dockery DW, Speizer FE, et al. Respiratory symptoms and lung function in relation to passive smoking: a comparative study of American and French women. *Int J Epidemiol* 1989, 18:334-344.
  26. Ferris BG, Speizer FE, Spengler JD. Effects of sulfur oxides and respirable particles on human health. Methodology and Demography of populations in study. *Am Rev Respir Dis* 1979, 120:769-779.
  27. PAARC Groupe Cooperatif – Pollution atmospherique et affections respiratoires chroniques ou a repetition. I. Methodes et materiel. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982, 18:87-99.
  28. Hole DJ, Gillis CR, Chopra C, et al. Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland. *Br Med J* 1989, 299:423-427.
  29. Gillis CR, Hole DJ, Hawthorne VM, et al. The effect of environmental tobacco smoke in two urban communities in the west of Scotland. *Eur J Respir Dis* 1984, 65(Suppl 133):121-126.
  30. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:1222-1228.
  31. White JR, Froeb HF, Kulik JA. Respiratory illness in non-smokers chronically exposed to tobacco smoke in the work place. *Chest* 1991, 100:39-43
  32. Dimich-Ward H, Lawson J, Rousseau R, et al. Respiratory symptoms and perception of exposure among never smokers working in the hospitality industry. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:A236.
  33. Eisner MD, Smith AK, Blanc PB. Bartender's respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. *JAMA* 1998, 280:1909-1914.
  34. Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Family aggregation of pulmonary function measurements. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:8-11.
  35. Lebowitz MD. The effects of ETS exposure and gas stoves on daily PEF rates in asthmatic and non-asthmatic families. *Eur J Respir Dis* 1984; 65(suppl 133):90-97.
  36. Lebowitz MD. Influence of passive smoking on pulmonary function: a survey. *Prev Med* 1984, 13:645-655.
  37. Kentner M, Triebig G, Weltle D. The influence of passive smoking on pulmonary function: a study of 1351 office workers. *Prev Med* 1984, 13:656-669.
  38. White JR, Froeb HF. Small airways dysfunction in non-smokers chronically exposed to tobacco smoke. *N Engl J Med* 1980, 302:720-723.
  39. Kauffmann F, Perdrizet S. Effect of passive smoking on respiratory function. *Eur J Respir Dis* 1981, 62(suppl 113):109-110.
  40. Kauffmann F, Tessier JF, Oriol P. Adult passive smoking in the home environment: a risk factor for chronic airflow limitation. *Am J Epidemiol* 1983, 117:269-280.
  41. Brunekreef B, Fischer P, Remijn B, et al. Indoor air pollution and its effects on pulmonary function of adult non-smoking women. *Int J Epidemiol* 1985, 14:227-230.
  42. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of environmental tobacco smoke on lung function in a longitudinal study of British adults. *Epidemiology* 1999, 10:319-326.
  43. Johnson DC, Masjedi MR, Kazemi H. Effects of passive smoking on the pulmonary function of adults. *Am Rev Respir Dis* 1985, 131(Abstract):A27.
  44. Masjedi MR, Kazemi H, Johnson DC. Effects of passive smoking on the pulmonary function of adults. *Thorax* 1990, 45:27-31.
  45. Jaakkola M, Jaakkola J. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health* 2002, 28:(Suppl 2):52-70.
  46. Dimich-Ward H, Lawson J, Chan-Yeung M. Work-shift changes in lung function in bar workers exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:A505.
  47. Coultas BD. Passive smoking and risk of adult asthma and XAP: an update. *Thorax* 1998, 53:381-387.
  48. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:87-92.
  49. Tashkin PD, Detels R, Simmons M, et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:1209-1217.
  50. Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and health in the elderly. *Eur Respir J* 2002, 19:172-181.
  51. Lee PN, Chamberlain J, Anderson MR. Relationship of passive smoking to the risk of lung cancer and other smoking related diseases. *Br J Cancer* 1986, 54:97-105.
  52. Kalandidi A, Trichopoulos D, Hatzakis A, et al. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1987, ii:1325-1326.
  53. Dayal HH, Khunder S, Sharrar R, et al. Passive smoking in obstructive respiratory diseases in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994, 65:161-171.
  54. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J Clin Res* 1981, 282:183-185.
  55. Sandler DP, Comstock GW, Helsing KJ, et al. Deaths from all causes in non-smokers who lived with smokers. *Am J Public Health* 1989, 79:163-167.
  56. Robbins AS, Abbey DE, Lebowitz MD. Passive smoking and chronic respiratory symptoms in non-smoking adults. *Int J Epidemiol* 1993, 22:809-817.
  57. Bergland DJ, Abbey DE, Lebowitz MD, et al. Respira-

- tory symptoms and pulmonary function in an elderly non-smoking population. *Chest* 1999, 115:49-59.
58. Mayer SA, Newman SL. Genetic and environmental modulation of chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Physiology* 2001, 128: 3-11.
  59. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003, 58:100-105.
  60. Tager IB. Passive smoking: bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1998, 138:507-509.
  61. Ehrlich RI, Du-Toit D, Jordaan E, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:681-688.
  62. Schwartz J, Timonen KL, Pekkanen J. Respiratory effects of environmental tobacco smoke in a panel study of asthmatic and symptomatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:802-806.
  63. Eisner DM. Environmental tobacco smoke and adult asthma. *Clin Chest Med* 2002, 23:749-761.
  64. Greer JR, Abbey DE, Burchette RJ. Asthma related to occupational and ambient air pollutants in non-smokers. *J Occup Med* 1993, 35:909-15.
  65. Hu FB, Persky V, Flay BR, et al. An epidemiological study of asthma prevalence and related factors among young adults. *J Asthma* 1997, 34:67-76.
  66. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994, 106:746-9.
  67. Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, et al. Indoor air pollution and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:1400-6.
  68. Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, et al. Association of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999, 115:691-6.
  69. Dahms TE, Bolin JF, Slavin RG. Passive smoking effects on bronchial asthma. *Chest* 1981, 80:530-4.
  70. Danuser B, Weber A, Hartmann AL, et al. Effects of a bronchoprovocation challenge test with cigarette side-stream smoke, on sensitive and healthy adults. *Chest* 1993, 103:353-358.
  71. Stankus RP, Menon PK, Rando RJ, et al. Cigarette smoke sensitive asthma: challenge studies. *J All Clin Immunol* 1988, 82:331-338.
  72. Menon PK, Stankus RP, Rando RJ, et al. Asthmatic responses to passive cigarette smoke. Persistence of reactivity and effects of medications. *J All Clin Immunol* 1991, 88:861-869.
  73. Wiedemann HP, Mahler DA, Loke J, et al. Acute effects of passive smoking on lung function and airway reactivity in asthmatic subjects. *Chest* 1986, 89:180-185.
  74. Shephard RJ, Collins R, Silvenman F. Passive exposure of asthmatic subjects to cigarette smoke. *Environ Res* 1979, 20:392-402.
  75. Bousquet J, Vignola AM. Exposure to environmental tobacco smoke and adult asthma. *Allergy* 2001, 56:466-469.
  76. Sapigni T, Biarati P, Simoni M, et al. The Po river delta respiratory epidemiological survey: an analysis of factors related to level of total serum IgE. *Eur Respir J* 1998, 11:278-283.
  77. Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, et al. Relationship of active and passive smoking to total IgE in adults of the epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:1241-1246.
  78. Janson C, Chinn S, Jarvis D, et al. Effects of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *The Lancet* 2001, 358:Dec 22/29.
  79. Collila S, Nicolae D, Pluzhnikov A, et al. Evidence for gene-environment interactions in a linkage study of asthma and smoking exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:840-846.
  80. Speer F. Tobacco and the non-smoker: a study of subjective symptoms. *Arch Environ Health* 1968, 16:443-446.
  81. Bascom R, Kulle T, et al. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:1304-1311.
  82. Jaakkola JJK, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *Scand J Work Environ Health* 2002, 28(suppl.2):71-83.
  83. Nuorti JP, Buttler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000, 342:681-689.
  84. Stuart JM, Cartwright KAV, Dawson JA, et al. Risk factors for meningococcal disease: a case-control study in Southwest England. *Community Med* 1988, 10:139-146.
  85. Tappero JW, Reporter R, Wenger JD, et al. Meningococcal disease in Los Angeles County, California, and among men in the county jails. *N Engl J Med* 1996, 335:833-840.
  86. Alcaide J, Kane MA, King TA, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996, 77:112-116.
  87. Andersen RH, Sy SFS, Thomson S, et al. Cigarette smoking and tuberculin skin test conversion among incarcerated adults. *Am J Prevent Med* 1997, 13:175-181.
  88. Altlet MN, Alcaide J, Plans P, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children, immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996, 77:537-544.

# Απώτερα αποτελέσματα εγχειρήσεων ελκώδους κολίτιδας

ΒΑ Κομπορόζος

## SUMMARY

**KOMBOROZOS AV. Late results of operations for ulcerative colitis.** Proctocolectomy and permanent ileostomy is still considered as the safest and most reliable operation for the treatment of ulcerative colitis, being the gold standard by which all other techniques have to be compared. The more common late complications are related mainly with the presence of ileostomy and the pelvic dissection. The cumulative risk of having an ileostomy revision is about 40% over a ten year period. Total proctocolectomy and continent ileostomy [Kock pouch], was a great innovation and an important alternative for thousands of patients. It offered a better quality of life than that of a conventional ileostomy, but it had a lot of immediate and late complications, which resulted to many modifications in surgical technique, to eliminate morbidity. The reported incidence of revisional surgery decreased from 40-50% to 20-25%. Indications of subtotal colectomy and ileorectal anastomosis are eliminated in cases of toxic colitis, in cases of morbid obesity, ulcerative colitis with carcinoma and metastases, and in cases where Crohn's disease can't be ruled out. Functional results are often reasonably good, although they are considered inferior to that after the pelvic pouch procedure and the long term risk of cancer in the rectal stump is a particularly serious problem. Most of the patients with total colectomy and ileo-anal pouch anastomosis, have a good quality of life, with good continence and 4-6 bowel movements per day. However late complications are frequent and the intestinal function is almost never absolutely normal. Continence is fairly well preserved, but defects are common, with mucous soiling particularly at night. Pouchitis is the most disappointing complication, contributing to long-term morbidity. The long-term failure rate is increasing with the time and the excision rate of the pouch ranges from 3,5 to 13%. Quality of life incorporates not only the physical or functional outcome. It also considers the emotional and social well-being of patients. Although the pelvic pouch procedure is preferred by most patients, there are data suggesting that the quality of life is excellent irrespective of the procedure, possibly because physical well-being is improved and is the main determinant of outcome. **Nosokomiaka Chronika, 69, 41-53, 2007.**

**Key words:** Ulcerative colitis, surgery, complications, late results, quality of life

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρωκτοκολεκτομή και τελική ειλεοστομία εξακολουθεί να θεωρείται η ριζικότερη, ασφαλέστερη και πλέον αξιόπιστη χειρουργική μέθοδος θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας και αποτελεί τη βάση προς την οποία συγκρίνονται όλες οι άλλες μέθοδοι. Οι συνηθέστερες απώτερες επιπλοκές συσχετίζονται κυρίως με την παρουσία της ειλεοστομίας και τη διήνιση της πυέλου. Η ανάγκη επανεπεμβάσεως για ανακατασκευή της ειλεοστομίας ανέρχεται σε 40%, σε χρονικό διάστημα 10 ετών. Η ολική πρωκτοκολεκτομή και εγκρατής ειλεοστομία του Kock,

απετέλεσε σημαντική καινοτομία και σημαντική εναλλακτική λύση για χιλιάδες ασθενείς. Προσέφερε ποιότητα ζωής πολύ καλύτερη από εκείνη των ασθενών με συμβατική ειλεοστομία, αλλά είχε πολλές επιπλοκές άμεσες και απώτερες, ένεκα των οποίων προέκυψαν πολλές τεχνικές τροποποιήσεις με σκοπό την ελάττωση της νοσηρότητας, ένεκα των οποίων η συχνότητα των επανορθωτικών επεμβάσεων ελαττώθηκαν από 40-50% σε 20-25%. Οι ενδείξεις της υφολικής κολεκτομής και ειλεοορθικής αναστομώσεως είναι περιορισμένες, συνήθως σε περιπτώσεις τοξικής κολίτιδας, σε περιπτώσεις νοσηρής παχυσαρκίας, ελκώδους κολίτιδας με ανάπτυξη καρκινώματος και σε περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατόν να διευκρινισθεί με βεβαιότητα η νόσος Crohn. Η ειλεοορθική αναστόμωση παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα χωρίς την παρουσία στομίας, αν και κατώτερα εκείνων της πυελικής ληκύθου, ενώ η ανάπτυξη καρκινώματος στο ορθό αποτελεί ένα ιδιαίτερος σοβαρό πρόβλημα. Η πλειονότητα των ασθενών με ολική κολεκτομή και ειλεοδακτυλική αναστόμωση με παρεμβολή ειλικής ληκύθου, έχουν σε γενικές γραμμές μια καλή ποιότητα ζωής, με ικανή εγκράτεια και με συχνότητα κενώσεων 4-6 ημερησίως. Εν τούτοις οι απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι συχνές και η λειτουργία του εντέρου ποτέ δεν είναι απολύτως φυσιολογική. Η εγκράτεια είναι συνήθως ικανοποιητική, αλλά οι απώλειες είναι αρκετά συχνές, ιδιαίτερος βλάννης κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η ληκυθίτιδα είναι η πλέον δυσβάστακτη επιπλοκή, που συσχετίζεται με μακρόχρονη νοσηρότητα. Η αποτυχία της ληκύθου αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, η δε συχνότητα εξαιρέσεως της ληκύθου κυμαίνεται από 3,5-13%. Η ποιότητα ζωής ενσωματώνει όχι μόνο το φυσικό και λειτουργικό αποτέλεσμα, αλλά και τη συναισθηματική και κοινωνική κατάσταση του ασθενούς. Αν και η πυελική ληκύθος προτιμάται από τους περισσότερους ασθενείς, υπάρχουν δεδομένα που συνιστούν ότι η ποιότητα ζωής είναι εξαιρετική, ανεξαρτήτως του τύπου της επεμβάσεως, δεδομένου ότι η φυσική κατάσταση του ασθενούς βελτιούται, ούτως ή άλλως, και το γεγονός αυτό αποτελεί καθοριστικό παράγοντα του αποτελέσματος. **Νοσοκ. Χρονικά, 69, 41-53, 2007.**

**Όροι ευρετηρίου:** Ελκώδης κολίτις, χειρουργική αντιμετώπιση, επιπλοκές, απώτερα αποτελέσματα, ποιότητα ζωής.

Η ελκώδης κολίτιδα περιεγράφη για πρώτη φορά σαν ξεχωριστή νοσολογική οντότητα από τον Samuel Wilks το 1859. Είναι νόσος αγνώστου αιτιολογίας και αφορά στο παχύ έντερο. Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, με ιδιαίτερα ιστοπαθολογικά ευρήματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις η συντηρητική θεραπεία έχει σαν αποτέλεσμα τον πλήρη έλεγχο της νόσου. Εν τούτοις περίπου το 30% των ασθενών θα υποβληθεί σε χειρουργική αντιμετώπιση.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα ενδείκνυται:

1. Σε οξέα επεισόδια, που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική αγωγή.
2. Σε επιπλοκές οξέων επεισοδίων, όπως διάτρηση, αιμορραγία και τοξικό megacolon.
3. Σε χρόνια νόσο που δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητική αγωγή και επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών, ή προκαλεί αναστολή της αναπτύξεως και
4. Σε ανάπτυξη δυσπλασίας ή κακοήθους εξαλλαγής.

Οι επιλογές του χειρουργού στην αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας συνίστανται σε:

1. Ολική πρωκτοκολεκτομή και ειλεοστομία
2. Ολική κολεκτομή και εγκρατή ειλεοστομία [Kock pouch].
3. Υφολική κολεκτομή και ειλεοορθική αναστόμωση και
4. Ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία νεοληκύθου [pouch].

## 1. ΠΡΩΚΤΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ

Η πρωκτοκολεκτομή και τελική ειλεοστομία αποτέλεσε και εξακολουθεί να παραμένει εγχείρηση εκλογής στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Κατ' αυτήν αφαιρείται όλος ο πάσχων βλεννογόνος και υπ' αυτήν την έννοια είναι θεραπευτική επέμβαση με μικρή θνητότητα και νοσηρότητα.

Οι επιπλοκές από την ειλεοστομία είναι οι συνήθεστερες απώτερες επιπλοκές και συγκεκριμένα η είσφρωση της ειλεοστομίας, ενώ η πρόπτωση αποτε-

λεί σπάνια επιπλοκή και απαιτούν αμφότερες χειρουργική αποκατάσταση, ή μετάθεση της ειλεοστομίας. Η δημιουργία περιστομιακού αποστήματος και συριγγίου μπορεί να προκληθεί από κακή εφαρμογή της προθέσεως και αντιμετωπίζεται συνήθως με τοπικής φύσεως μέτρα ή με μετάθεση της ειλεοστομίας. Επιπλέον μια οξεία γαστρεντερίτις μπορεί να προκαλέσει μαζική απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών, που απαιτεί παρεντερική αποκατάστασή τους.

Η ανάγκη επανεπεμβάσεως για ανακατασκευή της ειλεοστομίας ανέρχεται σε 40%, σε χρονικό διάστημα 10 ετών (1).

Η μεταβολή εξ άλλου της πυελικής τοπογραφίας με την αφαίρεση του ορθού, πρωκτού και των μυών της πυέλου, όπως και η δημιουργία ουλών και η αλλαγή της σωματικής εικόνας, έχουν σαν αποτέλεσμα σεξουαλικά και γυναικολογικά προβλήματα του τύπου της κολπικής υπερεκκρίσεως, σε ποσοστό 56%, δυσπαρεούνια σε ποσοστό 38%, ελαττωμένη κολπική προγριόσερτιον σε ποσοστό 25% και απόφραξη σαλπίνγων σε ποσοστό 50% περίπου, με αποτέλεσμα στείρωση (2,3). Στον άνδρα η διίνιση της πυέλου είναι δυνατόν να προκαλέσει ανικανότητα στύσεως παλινδρομη εκσπερμάτωση, ή και αδυναμία εκσπερμάτωσης.

Παρ' όλα ταύτα η πρωκτοκολεκτομή και ειλεοστομία εξακολουθεί να θεωρείται η ασφαλέστερη και πλέον αξιόπιστη χειρουργική μέθοδος θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας και αποτελεί τη βάση προς την οποία συγκρίνονται όλες οι άλλες μέθοδοι.

## 2. ΟΛΙΚΗ ΠΡΩΚΤΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΕΓΚΡΑΤΗΣ ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ [ΚΟΚΚ ΡΟΥΧΗ]

Η εγκρατής ειλεοστομία του Kock [1967] αποτέλεσε σημαντική καινοτομία και σημαντική εναλλακτική λύση για χιλιάδες ασθενείς. Προσέφερε ποιότητα ζωής πολύ καλύτερη από εκείνη των ασθενών με συμβατική ειλεοστομία, αλλά είχε πολλές επιπλοκές άμεσες και απώτερες, ένεκα των οποίων προέκυψαν πολλές τεχνικές τροποποιήσεις με σκοπό την ελάττωση της νοσηρότητας.

Η πρώιμη μετεχειρητική νοσηρότητα περιλαμβάνει κυρίως σηπτικές επιπλοκές, αναστομωτικές διαφυγές, περιτονίτιδα, ενδοκοιλιακά αποστήματα, νέκρωση της βαλβίδας, συρίγγια, διαπύση και διάσπαση του τραύματος, εντερική απόφραξη, που αποτέλεσαν ανασταλτικό παράγοντα στην εξοικείωση των χειρουργών με τη μέθοδο, δεδομένου ότι ακόμη και σε πολύ έμπειρους χειρουργούς το ποσοστό επανεχειρήσεων λόγω των επιπλοκών ανέρχεται σε 10% κατά την άμεση μετεχειρητική περίοδο (4-6).

Οι απώτερες επιπλοκές της ειλεοστομίας Kock σχετίζονται σχεδόν καθ' ολοκληρίαν με τη θηλή – βαλβίδα, που παρέμεινε η "Αχιλλείος πτέρνα" της όλης κατασκευής. Η διολίσθηση ή η πρόπτωση της βαλβίδας έχουν σαν αποτέλεσμα ακράτεια, ενώ η δημιουργία συριγγίων έχει σαν αποτέλεσμα διαροή εντερικού περιεχομένου. Το κεντρικό λοιπόν πρόβλημα σχετικά με τον θύλακο Kock συνίσταται στο πώς θα κατασκευασθεί μια σταθερή βαλβίδα. Ένεκα τούτου εισήχθησαν πολλές τροποποιήσεις, με αποτέλεσμα η συχνότητα των επανορθωτικών επεμβάσεων να ελαττωθεί από 40-50% σε 20-25% (3). Πρόσφατες ανακοινώσεις των Gerber και συν., και των Ecker και συν (5,7), έδειξαν ότι το ποσοστό της επανορθωτικής χειρουργικής στις περιπτώσεις αυτές ανέρχεται στο 10% των περιπτώσεων. Η προσθήκη προστατευτικής ειλεοστομίας από τους Hulten & Fasth (8), έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ότι αφορά τη συχνότητα των επιπλοκών εκ του θυλάκου του Kock (9).

Οι Kock και συν. (9), αναφέρουν ελάττωση του ποσοστού επανορθωτικής χειρουργικής από 54% σε 10%, ενώ οι Lepisto & Jarvinsen αναφέρουν ότι παρά το υψηλό ποσοστό επανεχειρήσεων, η ειλεοστομία Kock προσφέρει ικανοποιητική λειτουργία επί μακρό χρονικό διάστημα [96% για 1 έτος, 86% για 10 έτη, 77% για 20 έτη και 71% για 30 έτη] (10).

Μια άλλη απώτερη επιπλοκή είναι η θυλακίτις του θυλάκου του Kock, που συνίσταται σε φλεγμονή του ειλικού βλεννογονου και εκδηλώνεται συνήθως με ήπια συμπτώματα, γενικά φαινόμενα και δεν συσχετίζεται απόλυτα με την ιστολογική εικόνα. Χρησιμοποιούντες κλινικά και ενδοσκοπικά κριτήρια το ποσοστό της ληκυθίτιδας κυμαίνεται από 10-45% (11-13). Ο κίνδυνος αναπτύξεως ληκυθίτιδος υπολογίζεται με στατιστικές μεθόδους σε 38% για χρονική περίοδο άνω των 2 ετών (3). Τα περισσότερα επεισόδια ληκυθίτιδας αντιμετωπίζονται με χορήγηση μετρονιδαζόλης, ενώ σε περιπτώσεις μη ανταποκρίσεως απαιτείται εξαίρεση της ληκύθου. Όπως ήδη προαναφέρθηκε το ποσοστό εξαιρέσεως της ληκύθου Kock ανέρχεται σε 10%, ενώ αυξάνει με την πάροδο των ετών.

Μέση, έως βαριά επιθηλιακή δυσπλασία έχει παρατηρηθεί σε συνδυασμό με μακρόχρονη φλεγμονή του θυλάκου (14), ενώ η πρώτη περίπτωση αναπτύξεως καρκίνου σε εγκρατή ειλεοστομία δημοσιεύθηκε από τους Cox και συν., το 1997 (15).

Οι Nilson και συν. (16), θεώρησαν ότι η εγκρατής ειλεοστομία επηρεάζει λιγώτερο τη σεξουαλική ζωή των ασθενών από ότι η συνήθης ειλεοστομία Brooke, χωρίς όμως να έχει επιβεβαιωθεί από άλλες εργασίες. Δεδομένου ότι η διίνιση της πυέλου είναι ταυ-

τόσημη και στους ασθενείς με ειλεοστομία Brooke και σε ασθενείς με ειλεοστομία Kock, οποιαδήποτε διαφορά πιθανώς αποδίδεται στο καλύτερο body image (17).

Μετά από την εφαρμογή του πυελικού θύλακου, η συχνότητα της ειλεοστομίας Kock έχει περιοριστεί. Εν τούτοις η τεχνική αυτή έχει θέση στη χειρουργική της ελκώδους κολίτιδας δεδομένου ότι αρκετοί ασθενείς ακατάλληλοι για πυελικό θύλακο, ή ασθενείς με ειλεοστομία Brooke, καθώς επίσης με αποτυχόντα πυελικά rouches, είναι υποψήφιοι για εγκρατή ειλεοστομία Kock.

### 3. ΥΦΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΕΙΛΕΟΡΘΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

Η υφολική κολεκτομή και ειλεορθική αναστόμωση για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον Wangensteen, 1948. Ο Aylett και συν. (18), ήταν υπέρμαχος της ειλεορθικής αναστομώσεως, λόγω των σχετικά καλών αποτελεσμάτων. Σήμερα οι ενδείξεις της ειλεορθικής αναστομώσεως είναι περιορισμένες. Η συνηθέστερη ένδειξη είναι μετά από υφολική κολεκτομή για τοξική κολίτιδα σε περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατόν να διευκρινισθεί με βεβαιότητα η νόσος Crohn. Επίσης δύναται να εφαρμοσθεί σε περιπτώσεις νοσογόνου παχυσαρκίας, όπου η δημιουργία πυελικής νεολυκίθου είναι εξαιρετικά δύσκολη, όπως και ειλεοστομίας, και σε περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας με ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου με μεταστάσεις. Η ειλεορθική αναστόμωση παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα χωρίς την παρουσία στομίας. Προϋπόθεση για την ειλεορθική αναστόμωση είναι η καλή ανατομική και λειτουργική κατάσταση του ορθού και των σφιγκτήρων, καθώς και η σχετική απουσία νόσου από το ορθό και δυσπλασίας.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν 4,3 κενώσεις ημερησίως (1-10), 5% παρουσιάζουν νυκτερινές κενώσεις, 84% των ασθενών θεωρούν ότι βελτιώθηκαν σημαντικά. Δεν αναφέρουν απώλειες και συνήθως δεν έχουν διαιτητικούς περιορισμούς. Το 33% των ασθενών λαμβάνουν μικρή σουλφασαλαζίνη και 8% στεροειδή λόγω ορθίτιδας και πρωκτίτιδας (19).

Οι Paoluzi et al (20), αναφέρουν επιτυχές αποτέλεσμα σε ποσοστό 62%, μερική αποτυχία σε ποσοστό 26% και πλήρη αποτυχία σε ποσοστό 12%, σε χρονικό διάστημα 9,5 ετών. Κατά τους ίδιους συγγραφείς η πιθανότητα αναπτύξεως καρκίνου ανήλθε στο 1,3%. Ο κίνδυνος αναπτύξεως καρκίνου στο ορθικό κολόβωμα είναι ένα σημαντικό πρόβλημα και απαιτεί συχνή παρακολούθηση και βιοψία.

Σημαντικό κέρδος από την εν λόγω εγχείρηση είναι ότι σε περίπτωση αποτυχίας, μπορεί να εφαρμοσθεί οποιαδήποτε εναλλακτική λύση. Επιπλέον μπορεί να εφαρμοσθεί σε νέες γυναίκες που επιθυμούν κύηση και σε επόμενο στάδιο να ακολουθήσει ειλεοπρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή ειλεϊκού θύλακου.

### 4. ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΕΙΛΕΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ ΜΕ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ ΕΙΛΕΪΚΟΥ ΘΥΛΑΚΟΥ

Η ολική κολεκτομή και αποκατάσταση της συνεχείας του πεπτικού με ειλεοπρωκτική αναστόμωση χωρίς την παρεμβολή ληκύθου, που περιγράφεται για πρώτη φορά από τους Nissen το 1933 (21), Ravich & Sabinston, το 1947 (22), δεν έτυχε αποδοχής λόγω των κακών λειτουργικών αποτελεσμάτων, [μεγάλος αριθμός κενώσεων, έπειξη – τεινεσμός, ακράτεια, κακή ποιότητα ζωής], που απεδόθησαν κυρίως στην έλλειψη της λειτουργίας του reservoir.

Το 1968 για πρώτη φορά ο Kock έκανε τον πρώτο πυελικό θύλακο [Hulten L., unpublished data], με αποτελέσματα όχι ικανοποιητικά. Έκτοτε εισήχθησαν διάφορες τεχνικές τόσο για την κατασκευή του ειλεϊκού θύλακου [S,],W rouch] όσον και στο χειρισμό του βλεννογόνου [αφαίρεση, ή αναστόμωση με stapler] (23,24).

Η πλειονότητα των ασθενών με ειλεοπρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή ειλεϊκής ληκύθου έχουν σε γενικές γραμμές μια καλή ποιότητα ζωής, με ικανή εγκράτεια και με συχνότητα κενώσεων 4-6 ημερησίως. Εν τούτοις οι απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι συχνές και η λειτουργία του εντέρου ποτέ δεν είναι απολύτως φυσιολογική. Ως αποτυχία της ληκύθου χαρακτηρίζεται όταν η λήκυθος πρέπει να αφαιρεθεί, ή όταν μια μόνιμη ειλεοστομία είναι απαραίτητη ακόμη και χωρίς να εξαιρεθεί η λήκυθος.

#### Απώτερες επιπλοκές ολικής κολεκτομής και ειλεοπρωκτικής αναστομώσεως με παρεμβολή ειλεϊκού θύλακου

##### Αποφρακτικός ειλεός λεπτού εντέρου

Αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπλοκές. Αφορά το 20% των ασθενών της Lahey Clinic (25).

Κατά τους Mac Lean και συν. (26), επί 1178 περιπτώσεων το ποσοστό της εντερικής αποφράξεως ανήλθε στο 23% με χρόνο παρακολούθησεως 8,7 ετών. Η υπολογισθείσα συχνότητα αποφράξεως ανήλ-



θε σε 8,7% εντός των πρώτων 30 ημερών, 18,1% εντός του πρώτου έτους, 26,7% εντός 5 ετών και 31,4% στα 10 έτη από της επεμβάσεως. Η ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης της αποφράξεως ανήλθε σε 0,8% εντός του πρώτου μηνός, 2,7% εντός του πρώτου έτους, 6,7% εντός της πενταετίας και 7,5% εντός της δεκαετίας. Συνεπώς παρά τη μεγάλη συχνότητα του ειλεού, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς, η απόφραξη οφείλετο σε ενδοπυελικές συμφύσεις σε ποσοστό 32%, και σε συμφύσεις πέριξ της ειλεοστομίας σε ποσοστό 21%. Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αποφρακτικού ειλεού είναι η προηγηθείσα προφυλακτική ειλεοστομία καθώς επίσης προηγηθείσα επανορθωτική χειρουργική επέμβαση στον θύλακο.

Κατά τη διάρκεια επεμβάσεων προς αποκατάσταση αποφράξεως πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την αποφυγή απαγγειώσεως του θυλάκου, κυρίως όταν πρόκειται να προβούμε σε εντερεκτομή. Σε περίπτωση αποφράξεως της προσιούσης έλικος στον θύλακο, η πλαγιοπλαγία παράκαμψη ίσως αποτελεί την καλύτερη επιλογή.

### Επιπλοκές που σχετίζονται με τον θύλακο

Σε γενικές γραμμές, αν εξαιρέσει κανείς τη νόσο Crohn, οι τεχνικές επιπλοκές που σχετίζονται με την αναστόμωση του θυλάκου προς τον πρωκτό και οι σηπτικές επιπλοκές, είναι οι συνήθεις αιτίες αποτυχίας του θυλάκου. Η φύση των επιπλοκών αυτών και η δυσχέρεια αντιμετώπισέως τους συνέβαλε στη δημιουργία διαφόρων τροποποιήσεων της τεχνικής.

**Στένωση** της αναστομώσεως μεταξύ του θυλάκου και του πρωκτού, λαμβάνει χώρα στο 10% των ασθενών με βλεννογονεκτομή και με χειροποίητη ειλεοδακτυλική αναστόμωση (27-29). Το αντίστοιχο ποσοστό σε αναστομώσεις με αναστομωτήρα [double stapling technique], σε μελέτη από το νοσοκομείο St. Mark's, φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερο (30).

Η διαστολή, στενοσοπλαστική, αλλά και η διακοιλιακή προσπέλαση και λύση της αναστομώσεως και δημιουργία νέας, είναι οι συνήθεις τεχνικές αποκαταστάσεως.

### ΣΥΡΙΓΓΙΑ

Τα συρίγγια αντιπροσωπεύουν τη συχνότερη αιτία παρακάμψεως στο υλικό της Lahey Clinic (31). Η εμφάνιση συρίγγιου, ιδιαιτέρως όταν απέχει χρονικά από τη σύγκλειση της ειλεοστομίας πέραν των 6 μηνών, επιβάλλει την πλήρη διαγνωστική αναθεώ-

ρηση προς αποκλεισμό της v. Crohn.

Πρόκειται περί απλών συριγγίων, όπως μεσοσφιγκτηριακά, ή χαμηλά διασφιγκτηριακά, που αντιμετωπίζονται με συριγγοτομή, αλλά και για υψηλά διασφιγκτηριακά και σύμπλοκα συρίγγια που εκκινούν από τον θύλακο και απαιτούν άλλη αντιμετώπιση, όπως τοποθέτηση seton διαπρωκτική αποκατάσταση με διαφόρους τρόπους, προωθητικούς κρημνούς, και ειλεοστομία.

Επίσης έχουν περιγραφεί συρίγγια μεταξύ του θυλάκου και παρακειμένων οργάνων καθώς και δερματικά. Στις περιπτώσεις αυτές η δημιουργία ειλεοστομίας εξατομικεύεται, δεδομένου ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η αποκατάσταση επιτυγχάνεται με διακοιλιακή προσπέλαση και πρωτοπαθή αποκατάσταση (32).

Τα συρίγγια μεταξύ θυλάκου και κόλπου αναπτύσσονται σε ποσοστό 7-10% σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ειλεοδακτυλική αναστόμωση (33,34). Αν και οι Zin και συν. (35), αναφέρουν λιγότερες αναστομωτικές επιπλοκές με διπλή αυτομάτη συρραπτική τεχνική [double-staple technique], εν τούτοις παρατηρείται μια αρκετά υψηλή συχνότητα ληκυθο-κολπικών συριγγίων, η αποκατάσταση των οποίων απαιτεί διάφορες τεχνικές, όπως ειλεοστομία, τοπικές αποκαταστάσεις, κρημνούς, προώθηση της ληκύθου (36).

Σε μια σειρά 153 ασθενών από τη Lahey Clinic, με 171 επιπλοκές από το περίνεο, που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, η διάσωση του θυλάκου ήταν δυνατή στο 90% των περιπτώσεων (37), με λειτουργικά αποτελέσματα που δεν διέφεραν σημαντικά από τους ασθενείς χωρίς περινεϊκά προβλήματα. Εάν βεβαίως ο ασθενής παρουσιάζει περισσότερες της μιας περινεϊκές επιπλοκές, τότε παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα κενώσεων, μεγαλύτερη συχνότητα διαρροής και χρήσεως pads.

### Η ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΤΟΥ ΘΥΛΑΚΟΥ [FAILURE OF POUCH]

Ως αποτυχία του θυλάκου ορίζεται η εξαίρεση του θυλάκου, ή η ανάγκη μόνιμης ειλεοστομίας. Η συχνότητά της κυμαίνεται στα διάφορα κέντρα από 3,5-13% (38-40). Τα αίτια της πρώιμης αποτυχίας περιλαμβάνουν αιμορραγία, ισχαιμία, σήψη, αναστομωτική διαφυγή, συρίγγια στον κόλπο και στο περίνεο. Τα περισσότερα από αυτά είναι κυρίως τεχνικές αποτυχίες [ακόμη και αναπόφευκτες ή απροσδόκητες].

Η απώτερη αποτυχία συνήθως οφείλεται σε κακή λειτουργία [θυλακίτις ακράτεια, αυξημένη συχνότητα κενώσεων], μη διαγνωσθείσα v. Crohn, ή ανάπτυξη καρκινώματος στο θύλακο.

Το είδος της ληκύθου δεν φαίνεται να συσχετίζεται ιδιαίτερα με αποτυχία, αν και θα πρέπει να αποφεύγεται η μακρά απούσα σε λυκήθους τύπου S. Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση που να συσχετίζει τεχνικές λεπτομέρειες ή επιλογές με την εξαίρεση της ληκύθου, όπως η double stapled technique, έναντι της βλεννογονεκτομής, ή η χρήση προφυλακτικής ειλεοστομίας (41-43). Σε πρόσφατη μελέτη οι Tulchinsky και συν. (40), επί τη βάση 634 ασθενών από το νοσοκομείο St. Mark's παρουσίασαν 9,7% αποτυχίες της λυκήθου, το 25% εκ των οποίων ήταν πρώιμες [εντός ενός έτους από της εγχειρήσεως] και 75% απώτερες και οφείλετο σε πευλική σήψη (32 [52%]: 7 πρώιμες και 25 απώτερες), σε κακή λειτουργία (18 [30%]: 2 πρώιμες και 16 απώτερες), ληκυθήτιδα (7 [11%]: 2 πρώιμες και 5 απώτερες) και 4 διάφορα αίτια [όλες πρώιμες]. Το ποσοστό αποτυχίας αυξάνεται μετά του χρόνου παρακολούθησεως [9% στα 5 έτη και 13% στα 10 έτη παρακολούθησεως]. Οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν ότι η νόσος Crohn, ο τύπος της ληκύθου, η μετεγχειρητική πευλική σήψη και η επέμβαση σε ένα χρόνο συσχετίζονται με αυξημένο ποσοστό αποτυχίας.

## ΛΗΚΥΘΙΤΙΣ [ROUCHITIS]

Με τον όρο ληκυθήτιδα καθορίζουμε την παρουσία φλεγμονής στον ειλεϊκό θύλακο μετά από ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Χαρακτηρίζεται από την ενδοσκοπική και ιστολογική παρουσία οξείας και χρόνιας φλεγμονής που εκδηλώνεται με αυξημένη συχνότητα κενώσεων, διάρροια, τεινισμό, πυρετό, αιμορραγία και κοιλιακό άλγος. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να ακολουθήσουν μια περίοδο καλής λειτουργίας της ληκύθου και να έχουν απότομη ή βαθμιαία έναρξη. Επιπλέον οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως αρθραλγίες, εξάνθημα, επισκληρίτιδα, ιδιαιτέρως εάν αυτά έχουν συμβεί και στο παρελθόν. Η συχνότητά της κυμαίνεται από 7-40% (44-46).

Κλινικά η ληκυθήτιδα διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: την οξεία, την οξεία υποτροπιάζουσα και τη χρόνια. Σε μία σειρά 60 ασθενών (47) με παρακολούθηση 8,3 ετών, το 45% των ασθενών δεν παρουσίασε ληκυθήτιδα και δεν υπήρξε ποτέ ιστολογική επιβεβαίωση φλεγμονής, το 13% των ασθενών παρουσίασε χρόνια μη υφιεμένη ληκυθήτιδα και το υπόλοιπο 42% παρουσίασε οξεία ή οξεία υποτροπιάζουσα ληκυθήτιδα. Οι ομάδες αυτές ήταν διακριτές και διαγνώσιμες κατά την πρώτη βιοψία η οποία ελήφθη 3-6 μήνες μετά τη δημιουργία της ληκύθου. Συνεπώς η πρώιμη βιοψία αποτελεί προγνωστικό δεί-

κτη αναπτύξεως χρόνιας ληκυθήτιδας, παρέχοντας τη δυνατότητα προφυλακτικής αντιμετώπισης.

Αυξημένη επίπτωση της ληκυθήτιδας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Έτσι σε ασθενείς με F-up 6 ετών και σκληρυντική χολαγγειίτιδα παρατηρήθη ληκυθήτιδα σε ποσοστό 70%, έναντι 40% σε ασθενείς χωρίς σκληρωσική χολαγγειίτιδα (48). Δεν διεπιστώθη συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και της ληκυθήτιδας.

Οι καπνιστές εξ άλλου παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένα επεισόδια ληκυθήτιδας (49), ενώ η ληκυθήτιδα είναι συχνότερη σε ασθενείς με μακρό ιστορικό ελκώδους κολίτιδας.

Η αιτιολογία της ληκυθήτιδας είναι πιθανώς multiparaγοντική και περιλαμβάνει γενετικούς, ανοσολογικούς, μικροβιακούς και τοξικούς διαμεσολαβητές.

Αν και δεν υπάρχει συγκεκριμένο μικροβιακό στέλεχος που να παίζει ρόλο στην αιτιολογία της ληκυθήτιδας, διεπιστώθη αύξηση της **σχέσεως αναερόβιων/αερόβιων μικροβίων** της τάξεως 100/1, έναντι 4/1 του περιεχομένου της ειλεοστομίας (44). Η απάντηση της ληκυθήτιδας στη χορήγηση αντιβιοτικών και προβιοτικών ενισχύει την άποψη της συμμετοχής του μικροβιακού παράγοντα (50,51).

Αμέσως μετά τη δημιουργία της ληκύθου λαμβάνουν χώρα αλλαγές του εντερικού βλεννογόνου, όπως ατροφία των λαχνών και άλλες μορφολογικές αλλοιώσεις, όπως χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που λαμβάνουν χώρα εντός ολίγων εβδομάδων ή μηνών από τη σύγκλειση της ειλεοστομίας.

Μερική ατροφία λαχνών λαμβάνει χώρα στο 60% των ασθενών μετά πάροδο 6 εβδομάδων. Άλλες μεταβολές περιλαμβάνουν:

Ελάττωση της σχέσεως λαχνών/ολικού πάχους βλεννογόνου, ελάττωση του πληθυσμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και αύξηση των κυττάρων CD3 εντός της βασικής μεμβράνης [lamina propria]. Τέλος παρατηρείται αυξημένη διήθηση μακροφάγων κατά την ίδια χρονική περίοδο (47,52,53).

Οι πρώιμες αυτές μορφολογικές αλλαγές που παρατηρούνται μετά τη σύγκλειση της ειλεοστομίας συνιστούν την επίδραση κάποιου **ενδοαυλικού παράγοντος** στο μεταβολισμό των κοπράνων.

Η αύξηση διαφόρων μεσολαβητών φλεγμονής, όπως της λευκοτριίνης B, της προσταγλανδίνης E2 στον βλεννογόνο του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λευκοκυττάρων, της έκφρασης του Ki 67 και της κυττοκίνης της lamina propria, σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και όχι σε ασθενείς με FAP, υποδηλώνει ότι **κάποιοι παράγοντες που σχετίζονται με τη συστηματική νόσο** παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της

ληκυθίτιδας (54). Στην προαναφερθείσα μελέτη δεν διεπιστώθη διαφορά στη συγκέντρωση μεσολαβητών της φλεγμονής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και απενεργοποιημένες ληκύθους αφ' ενός και λειτουργούσες ληκύθους αφ' ετέρου, αν και η συγκέντρωσή τους ήταν αυξημένη σε όλες τις ληκύθους με ληκυθίτιδα.

Η συσχέτιση της Calprotectin, με ιστολογικώς αποδειχθείσα οξεία φλεγμονή και κλινική ληκυθίτιδα, αποτελεί ένδειξη ότι η ληκυθίτιδα είναι κυρίως μια οξεία φλεγμονώδης κατάσταση.

Οι Merrett και συν. (55), έδειξαν ότι η βλενογονική διαπερατότητα της ληκύθου ελαττούται σημαντικά μετά τη σύγκλιση της ειλεοστομίας [μέση τιμή από 9,4% σε 1,4%,  $p < 0,002$ ], επίπεδα τα οποία παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με δύο ιστολογικές παραμέτρους: την κολονική μεταπλασία- αλλαγές της βλάνης αφ' ενός και την ατροφία των λαχνών αφ' ετέρου.

Η ληκυθίτιδα συσχετίζεται με αυξημένη διαπερατότητα [5,9%], σε σύγκριση με την υγιή λήκυθο [1,4%].

Το περιπυρηνικό αντιουδετεροφιλικό κυτοπλασματικό αντίσωμα [P-ANCA], που αναφέρθηκε να συσχετίζεται με τη ληκυθίτιδα (56), αμφισβητήθηκε από τους Yasuda και συν. (57).

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου [SCFA] προέρχονται από τη διάσπαση υδατανθράκων των διαιτητικών ινών από αναερόβια μικρόβια του παχέος εντέρου. Είναι σημαντική πηγή ενεργείας και η ελάττωση τους μπορεί να προκαλέσει κολίτιδα από εκτροπή [diversion colitis]. Αυξημένες συγκεντρώσεις SCFA ανευρίσκονται στο περιεχόμενο της ληκύθου σε σύγκριση με το περιεχόμενο της ειλεοστομίας και επιπλέον παρατηρείται μια ανάστροφη συσχέτιση της συγκεντρώσεως του βουτυρικού οξέος με τον βαθμό της villous ατροφίας. Φαίνεται ότι η παρουσία των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου έχει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη χρονίων αλλαγών. Η ληκυθίτιδα φαίνεται ότι συσχετίζεται με χαμηλή συγκέντρωση SCFA (58,59).

Υψηλά επίπεδα αποσυνδεδεμένων και δευτερογενών χολικών οξέων ανευρίσκονται επίσης στη λήκυθο, έναντι του περιεχομένου της ειλεοστομίας. Η διαβρωτική επίδραση των οποίων επί των βλενογόνων, πιθανώς να συμβάλλει στην ανάπτυξη ληκυθίτιδας (60). Πάντως η χορήγηση χολεστυραμίνης δεν βοηθά στην αντιμετώπιση της ληκυθίτιδας.

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται προς την κατεύθυνση των κυτταρικών και μοριακών γεγονότων κατά την επαφή των κοπράνων με τον βλενογόνο της ληκύθου μετά τη σύγκλιση της ειλεοστομίας. Επιπλέον απαιτείται διευκρίνιση μιας πιθανής γενετικής

συμμετοχής.

Βάσει των μέχρι τούδε βιβλιογραφικών δεδομένων, η δημιουργία της ειλεϊκής ληκύθου έχει σαν αποτέλεσμα σειρά διεργασιών, όπως την αύξηση του αριθμού των μικροβίων [10-100 εκατομμύρια φορές], την αύξηση της διαπερατότητας του βλενογόνου, με αποτέλεσμα είσοδο μικροβίων εντός της βασικής μεμβράνης, την οξεία φλεγμονώδη αντίδραση και χρόνιες μορφολογικές αλλαγές, όπως χρονία φλεγμονή, ατροφία λαχνών και κολονική μεταπλασία. Η αντίδραση του ασθενούς πιθανόν να είναι γενετικώς καθορισμένη.

### ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΟΛΙΚΗΣ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗΣ ΚΑΙ ΕΙΛΕΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΕΩΣ ΜΕ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ ΕΙΛΕΪΚΟΥ ΘΥΛΑΚΟΥ

Η χειρουργική της ελκώδους κολίτιδας αποσκοπεί

1. Στην εξάλειψη της νόσου
2. Στην πρόληψη της μελλοντικής κακοήθειας
3. Στην καλή ποιότητα ζωής των ασθενών.

Τα λειτουργικά αποτελέσματα φαίνεται να είναι αρκετά καλά. Η συχνότητα των κενώσεων, η οποία είναι αρκετά υψηλή αρχικώς, σταθεροποιείται μετά από 1 έτος, στις 4-6 κενώσεις ημερησίως. Οι ασθενείς περιπτώσιακά παρουσιάζουν τεινεσμό ή έπειξη προς αφόδευση και μπορούν να συγκρατήσουν και να αναβάλουν την κένωσή τους ικανοποιητικά. Η εγκράτεια είναι καλή, αλλά η περιπτώσιακή ακράτεια δεν είναι ασυνήθης, με βλενώδη έκκριση ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια του ύπνου (61).

Αν και η γενική αίσθηση είναι ότι τα λειτουργικά αποτελέσματα βελτιούνται με την πάροδο του χρόνου (62), οι McIntyre και συν. (63), έδειξαν ότι υπάρχει μια μικρή επιβάρυνση στον έλεγχο των κενώσεων με την πάροδο των ετών, αλλά όχι σε βαθμό στατιστικώς σημαντικό. Προφανώς η μκ παρακολούθηση μετά το 60ό έτος της ηλικίας θα έχει να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες.

Η σύγκριση των λειτουργικών αποτελεσμάτων των διαφόρων τύπων ληκύθου [J,W,S], έγινε είτε με προπτικές τυχαίοποιημένες συγκριτικές μελέτες, είτε με συγκριτικές μη τυχαίοποιημένες μελέτες (64,65).

Διάφορες μελέτες έδειξαν βελτιωμένη λειτουργία σαν αποτέλεσμα του σχεδιασμού της λυκήθου (66-69), χωρίς όμως άλλες μελέτες να επιβεβαιώνουν τα προαναφερθέντα αποτελέσματα (64,65,70).

Παράγοντες όπως το μέγεθος της πυέλου, η κινητικότητα του λεπτού εντέρου, η ενδοτικότητα, η φλεγμονή της λυκήθου, η εμπειρία του χειρουργού με τη συγκεκριμένη εγχείρηση το είδος της αναστο-

μώσεως της ληκύθου με τον δακτύλιο, η προσωπικότητα του ασθενούς και οι προσδοκίες του, η εξέλιξη της νόσου και η παρουσία πυελικής σήψεως επηρεάζουν τη λειτουργικότητα της ληκύθου (66,71-75).

Κατά τους Hewett και συν. (76), αν και ο αριθμός των κενώσεων είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με J-rouch [ $p < 0,044$ ], δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον αριθμό των κενώσεων κατά τη διάρκεια της νύκτας. Επίσης δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην εγκράτεια. Αντιδιαρροϊκά σκευάσματα ελάμβανε το 45,7% των ασθενών με w-rouch, έναντι 19,23% των ασθενών με J-rouch [ $p = 0,008$ ]. Σεξουαλική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε σε μικρά ποσοστά σε άρρενες ασθενείς και δυσπαρέυνια στο 9,1% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των τύπων ληκύθου. Ληκυθίτιδα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 35,8% σε ασθενείς με J-rouch και σε ποσοστό 5,7% σε W-rouch [ $p = 0,001$ ], γεγονός που υποστηρίζεται και από τους Sagar & Taylor (77), αν και στο παρελθόν δεν είχε διαπιστωθεί στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων τύπων ληκύθου σε ότι αφορά τη ληκυθίτιδα (66).

Στη βιβλιογραφία αμφιλεγόμενο σημείο αποτελεί το λειτουργικό αποτέλεσμα μεταξύ των ασθενών με ειλεοπρωκτική αναστόμωση με αφαίρεση του βλεννογόνου και εκείνων με διατήρηση της μεταβατικής ζώνης. Κατά τους Mc Intyre και συν. (63), η βλεννογονεκτομή παρουσιάζει σταθερά καλά λειτουργικά αποτελέσματα για μακρό χρονικό διάστημα, αν και διάφορες εργασίες αναφέρουν καλύτερη εγκράτεια και αισθητικότητα της ληκύθου με διατήρηση του μεταβατικού επιθηλίου.

Δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν διαφορά σε ό,τι αφορά τα λειτουργικά αποτελέσματα σε ληκύθους με βλεννογονεκτομή και σε stapled αναστομώσεις (75,78). Οι Tuckson και συν. (69) και Johnston και συν. (75), έδειξαν ότι οι ασθενείς με ειλεοπρωκτική αναστόμωση και βλεννογονεκτομή παρουσίασαν χειρότερη εγκράτεια, χαμηλότερη πίεση ηρεμίας, απώλεια του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανεκλαστικού και ελαττωμένη αισθητικότητα, σε σύγκριση με εκείνους με stapled ειλεοδακτυλική αναστόμωση.

Ο Sagar και συν. (80), έδειξαν ότι παρατηρείται μια βελτίωση της λειτουργικότητας, κυρίως μετά από stapled αναστομώσεις. Η επανεμφάνιση του ορθοπρωκτικού αντανεκλαστικού αποδίδεται κυρίως στην αναγέννηση νευρικών ινών διαμέσου της αναστομώσεως και πιθανολογείται ότι η τελικοτελική αναστόμωση ευνοεί περισσότερο αυτή τη διαδικασία. Οι Silvis και συν. (81), με ενδοπρωκτική υπερηχοτομογραφία

είδειξαν ότι παρατηρείται μια λέπτυνση του έσω σφιγκτήρα που αποδίδεται κυρίως σε απονεύρωση και στους δύο τύπους αναστομώσεως, ενώ ελλείμματα του έσω σφιγκτήρα παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα της βλεννογονεκτομής και οφείλονται κυρίως σε τραυματισμούς.

Στον παραμένοντα βλεννογόνο παρατηρήθηκε ελαφρά έως μέσης βαρύτητας φλεγμονή σε ποσοστό 33% και βαριά φλεγμονή σε ποσοστό 2%, με αντίστοιχα ιστολογικά αποτελέσματα σε ποσοστό 76% και 5% αντίστοιχως. Συμπτωματική φλεγμονή [cuffitis] με τεινεσμό, πόνο και αιμορραγία παρατηρήθηκε σε ποσοστό 15% (82).

Η παρουσία **δυσπλασίας** σε παρασκευάσματα βλεννογονεκτομής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα διαρκείας μεγαλύτερας των 10 ετών υπολογίζεται σε ποσοστό 7,5%. Ενώ σε δακτυλίους μετά από αναστόμωση με συρραπτικά δεν παρατηρήθηκε (83). Μετά τη χειρουργική της κολίτιδας, φαίνεται ότι σε μεγαλύτερο κίνδυνο αναπτύξεως κακοήθους εξαλλαγής ευρίσκονται οι ασθενείς με δυσπλασία ή καρκίνωμα στο παρασκεύασμα της πρωκτοκολεκτομής.

Σε μια προσπάθεια να αναδείξουν τον κίνδυνο αναπτύξεως δυσπλασίας και την εξέλιξή της, οι O'Riordain και συν. (84), μελέτησαν με επανειλημμένες βιοψίες 210 ασθενείς με ειλεοδακτυλική αναστόμωση με διατήρηση του μεταβατικού επιθηλίου και παρακολούθηση από 60-124 μήνες. Διαπιστώθηκε δυσπλασία σε 7 ασθενείς [ποσοστό 3,3%], εκ των οποίων βαριά δυσπλασία σε 1 περίπτωση [ποσοστό 0,47%]. Καρκίνος δεν ανευρέθη. Η δυσπλασία αναπτύσσεται συνήθως εντός των πρώτων 2-3 ετών από της εγχειρήσεως και μπορεί να εξαφανισθεί σε επανειλημμένες βιοψίες. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η διατήρηση της μεταβατικής ζώνης του επιθηλίου του πρωκτού δεν οδηγεί στην ανάπτυξη καρκίνου μετά 5-10 έτη παρακολούθησεως. Συνιστούν μακρόχρονη παρακολούθηση με επανειλημμένες βιοψίες.

Οι Thompson-Fawcett και συν. (85), σε 113 ασθενείς με μέσο χρόνο παρακολούθησεως 2,5 έτη, με βιοψίες και κυτταρομετρία ροής δεν ανέδειξαν καμία περίπτωση δυσπλασίας και μία μόνο περίπτωση ανευπλοειδισμού [ποσοστό 0,8%].

Ελάχιστες εξ άλλου είναι οι περιπτώσεις που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία αναπτύξεως καρκίνου σε ληκύθους (86-91). Σε πέντε από τις ανευρεθείσες έξι περιπτώσεις καρκινώματος στη ληκύθου είχε προηγηθεί βλεννογονεκτομή, και σε μια περίπτωση η αναστόμωση έγινε με αναστομωτήρα.

Ο κίνδυνος αναπτύξεως καρκινώματος μετά από ειλεοορθική αναστόμωση κυμαίνεται από 0-6% στα

20 έτη και σε 15-20% στα 30 έτη (92). Στις αναστομώσεις με κυκλικό αναστομωτήρα υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος αναπτύξεως καρκίνου ανέρχεται σε 1% σε 30 έτη παρακολούθησής. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται αυξανόμενου του μεγέθους του επιθηλιακού κολοβώματος που παραμένει (83).

Οι παρατηρούμενοι απώτεροι θάνατοι των ασθενών μετά από ειλεοπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία ληκύθου οφείλονται συνήθως σε καρκίνο και εξωκολονικά ευρήματα υποκειμένων ή ασχέτων νόσων. Οι Kolmogoren και συν. (93), επί 1603 ασθενών της Mayo Clinic ανεύρον 29 θανάτους [ποσοστό 1,8%], σε χρονικό διάστημα 10 μηνών -10 ετών. Κυρία αιτία θανάτου ήταν ο καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού [10 ασθενείς, ποσοστό 0,6%], αιματολογικές κακοήθειες [4 ασθενείς, ποσοστό 0,24%], χολαγγειοκαρκίνωμα [3 ασθενείς, ποσοστό 0,18%], καρκίνος γεννητικών οργάνων [1 ασθενής] [0,06%], σήψη μη σχετιζόμενη με την εγχείρηση σε 4 περιπτώσεις [ποσοστό 0,24%], 5 ασθενείς κατέληξαν από άλλες ασχέτους αιτίες [0,3%] και 2 αυτοκτόνησαν [0,12%].

## Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΙΛΕΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

Υπάρχουν 3 τύποι μελετών που αναφέρονται στο αποτέλεσμα της συντηρητικής ή χειρουργικής θεραπείας μιας ομάδας ασθενών.

1. Μελέτες που περιλαμβάνουν κλινικά σημεία, ή ειδικά κριτήρια της νόσου, [επιβίωση, μετεγχειρητική νοσηλεία, υποτροπή της νόσου].
2. Μελέτες που περιλαμβάνουν κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες
3. Μελέτες που αναφέρονται στην κατάσταση της υγείας των ασθενών και στην εξ αυτής προκύπτουσα ποιότητα ζωής.

Παράγοντες που μελετούν οι εν λόγω μελέτες περιλαμβάνουν:

Φυσική, συναισθηματική, ψυχολογική και κοινωνική δραστηριότητα.

Είναι γενικώς αποδεκτόν ότι η ποιότητα ζωής είναι καλύτερη μετά από ένα πυελικό pouch σε σύγκριση με ειλεοστομία Brooke ή με εγκρατή ειλεοστομία, διότι αποφεύγεται η ειλεοστομία και επιτυγχάνεται εγκράτεια κοπράνων. Εν τούτοις αυτό το προαισθηματικό συμπέρασμα δεν είναι πάντοτε σωστό όπως φαίνεται από τη μελέτη της βιβλιογραφίας.

Οι McLeod και συν. (94), χρησιμοποιώντας την τεχνική trade-off κατά την οποία ο ασθενής συγκρίνει την προτέρα κατάσταση της υγείας του με τη μετεγχειρητική και την τεχνική της αμέσου απαντήσεως επί συγκεκριμένου ερωτηματολογίου, έδειξαν

ότι η ποιότητα ζωής βελτιώνεται μετά και από τους τρεις τύπους επεμβάσεων, ήτοι του ενδοπυελικού pouch, της ειλεοστομίας Brooke και της ειλεοστομίας Kock. Μειονεκτήματα της εν λόγω μελέτης είναι ότι δεν είναι ηθικώς αποδεκτή η τυχαιοποίηση των ασθενών και ότι οι ασθενείς μπορεί να προσαρμόζουν τις προσδοκίες τους στο χειρουργικό τους αποτέλεσμα.

Οι Weinryb και συν. (95), σε προοπτική μελέτη 48 ασθενών αμέσως πριν από τη σύγκλιση της προφυλακτικής ειλεοστομίας και μετά από τη σύγκλιση, διαπίστωσαν ότι ναι μεν η ποιότητα ζωής συσχετιζόταν με τα λειτουργικά αποτελέσματα, αλλά δεν εβελτιούτο με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που απεδόθη από τους συγγραφείς στο ότι η ποιότητα ζωής ήταν ήδη καλή μετά από την αφαίρεση του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η αποκατάσταση φυσιολογικών κενώσεων δεν προσέθεσε στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στη σταθερά καλή κατάσταση των ασθενών, που ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία ή όχι ειλεοστομίας. Οι εν λόγω συγγραφείς συνεπέραναν ότι πιθανώς άλλοι παράγοντες συνέβαλαν εκτός από τη λειτουργικότητα της ληκύθου στον καθορισμό της ποιότητας ζωής.

Οι Weinryb και συν. (96), σε προοπτική μελέτη, διερεύνησαν:

1. Τη σχέση μεταξύ του χειρουργικού λειτουργικού αποτελέσματος, χαρακτήρων της προσωπικότητας και της ποιότητας ζωής και
2. Την επίδραση της προσωπικότητας του ασθενούς, εκτός από τα λειτουργικά αποτελέσματα, στην πρόβλεψη της ποιότητας ζωής.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν ότι οι ασθενείς που αναφέρουν πρωιμότερα προβλήματα στο χειρισμό διαφόρων τύπων αναστολής, αγχώδεις, που συζητούν τα διάφορα αισθήματά τους και που εκφράζουν τον εαυτό τους σαν θύμα μιας δύσκολης παιδικής ηλικίας, εμφανίζονται συνήθως σαν μη ικανοποιημένοι σε ότι αφορά την ποιότητα ζωής τους, μετά από ένα πυελικό pouch. Αντιθέτως ασθενείς που παρουσιάζουν μια συναισθηματική άρνηση εκφράζουν συνήθως μια καλή ποιότητα ζωής.

Οι Provenzale και συν. (97), αναφέρουν ότι η ποιότητα ζωής μετά από πυελική λήκυθο είναι εξαιρετική. Οι Fazio και συν. (98), συμπεραίνουν ότι η ποιότητα ζωής σε απώτερο μχ χρόνο είναι πολύ καλή και το επίπεδο εγκρατείας ικανοποιητικό. [Προεγχειρητική εγκράτεια 75% των ασθενών, αρίστη μετεγχειρητική εγκράτεια 85%, και 8-11 έτη μετά την εγχείρηση 70% των ασθενών].

Αντιθέτως οι O'Bihere και συν. (99), συμπεραίνουν ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών με πυελική λήκυθο μπορεί να μην είναι και τόσο καλή όσο νομί-

ζουμε, δεδομένου ότι διαπίστωσαν ότι τα λειτουργικά αποτελέσματα της πυελικής ληκύθου ήταν κατώτερα εκείνων με ειλεοστομία Brooke ή εγκρατή ειλεοστομία, αν και το body image ήταν καλύτερο.

Οι Κο και συν. (100), εξ άλλου από τη Lahey Clinic, συμπεραίνουν ότι τα καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα δεν συσχετίζονται με ανάλογη ποιότητα ζωής.

Συμπερασματικά, η ποιότητα ζωής μετά από πυελική ληκύθο είναι αρκετά πιο περίπλοκη από ό,τι ο χειρουργός νομίζει.

Δεν είναι ξεκάθαρο πως η λειτουργικότητα και η ποιότητα ζωής επηρεάζει το ένα το άλλο, αλλά εκείνο που είναι σαφές είναι ότι δεν εξισούνται.

Οι προσδοκίες και οι στόχοι του ασθενούς επηρεάζουν κατά πολύ εκείνο που ο ίδιος αντιλαμβάνεται σαν ποιότητα ζωής. Αυτό μπορεί να επηρεάζεται και να διαμορφώνεται κατά πολύ από την προεγχειρητική ενημέρωση του χειρουργού προς τον ασθενή, ούτως ώστε ο ασθενής να έχει ρεαλιστικές προσδοκίες από την εγχείρηση, χωρίς όμως να είναι βιβλιογραφικώς τεκμηριωμένο.

Όπως και σε άλλες απόψεις της ανθρώπινης συμπεριφοράς, η προσωπικότητα του ασθενούς επηρεάζει την εκπεφρασμένη ποιότητα ζωής του, όπως ακριβώς και οι υγιείς που αντιμετωπίζουν τη ζωή κατά διαφορετικό τρόπο.

Δυστυχώς προοπτική μελέτη που να τυχαιοποιεί τους ασθενείς σε τρεις κατηγορίες, [λήκυθος, ειλεοστομία, εγκρατής ειλεοστομία], δεν μπορεί για ηθικούς λόγους να γίνει. Επομένως τα πλεονεκτήματα εκάστης μεθόδου έναντι της άλλης δεν είναι δυνατόν να καθορισθούν οριστικά.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carlstedt A, Fasth S, Hulten L, et al. Long term ileostomy complications in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1987, 2:22.
2. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994, 9:77.
3. Hulten L. Proctocolectomy and ileostomy to pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Surg* 1998, 22:335-341.
4. Dozois RR, Kelly KA, Beart RW, et al. Improved results with continent ileostomy. *Ann Surg* 1980, 192:319.
5. Gerber A, Apt MK, Craig PH. The Kock continent ileostomy. *Surg Gynaecol Obstet* 1983, 156:345.
6. Fasth S, Scaglia M, Nordgren S, et al. Restoration of intestinal continuity (pelvic pouch) after previous proctocolectomy with distal mucosal proctectomy. *Int J Colorectal Dis* 1986, 1:256.
7. Ecker KW, Hildebrandt M, Haberer M, et al. Biomechanical stabilization of the nipple valve in continent ileostomy. *Br J Surg* 1996, 83:1582.
8. Hulten L, Fasth S. Loop ileostomy for protection of the newly constructed ileostomy reservoir. *Br J Surg* 1981, 68:11.
9. Kock NG, Brevinge H, Philipson BM, et al. Continent ileostomy. The present technique and long term results. *Ann Chir Gynaecol* 1986, 75:63-70.
10. Lepisto AH, Jarvinen HJ. Durability of Kock continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2003, 46:925-928.
11. Moskowitz RL, Shepard NL, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986, 1:167.
12. Kock NG. The use of surgically created reservoirs. *World J Surg* 1987, 11:687.
13. Zuccaro G, Fazio W, Church J, et al. Pouch ileitis. *Dig Dis Sci* 1989, 34:1505.
14. Veress B, Reinholt FP, Lindquist K, et al. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology* 1995, 109:1090.
15. Cox CL, Butts DR, Roberts MP, et al. Development of invasive adenocarcinoma in a longstanding Kock continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 1997, 40:500.
16. Nilsson LO, Kock NG, Kylberg E, et al. Sexual adjustment in ileostomy patients before and after conversion to continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 1981, 24:257.
17. Kohler LW, Pemberton JH, Zinsmeister AR, et al. Quality of life after proctocolectomy: a comparison of Brooke ileostomy, Kock pouch, and ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology* 1991, 101:679.
18. Aylett SO. Diffuse chronic ulcerative colitis and its treatment by ileorectal anastomosis. *Ann R Coll Surg Engl* 1960, 27:260.
19. Lavery Ian. The role of ileorectal anastomosis. In *Colorectal Disease symposium*, ed. Cleveland Clinic Florida, 2001.
20. Paoluzi OA, Di Paolo MC, Ricci F, et al. Ileorectal anastomosis in ulcerative colitis: results of a long follow up study. *Ital J Gastroenterol* 1994, 27:196-197.
21. Nissen R. Sitzungsberichte aus chirurgischen Gesellschaften. *Zentralbl Chir* 1933, 15:888.
22. Ravitch MM, Sabiston DC. Anal ileostomy with preservation of the sphincter. *Surg Gynecol Obstet* 1947, 84:1095.
23. Utsonomiya I, Iwama T, Imajo M, et al. Total colectomy, mucosal proctectomy, and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*, 1980, 23:459.
24. Nicholls RJ, Lubowski DZ. Restorative proctocolectomy: the four loop (W) reservoir. *Br J Surg* 1987, 74:567.
25. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, et al. Obstruction after ileal pouch-anal anastomosis: a preventable complication. *Dis Colon Rectum* 1993, 36:1105-1111.
26. Mac Lean AR, Cohen Z, MacRae HM, et al. Risk of small bowel obstruction after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2002, 235:200-206.

27. Galandiuk S, Scott NA, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis. Reoperation for pouch - related complications. *Ann Surg* 1990, 212:446-454.
28. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, et al. Long term results of the ileoanal-pouch procedure. *Arch Surg* 1993, 128:500-504.
29. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995, 222:120-127.
30. Senepati A, Tibbs CJ, Ritchie JK, et al. Stenosis of the pouch anal anastomosis following restorative proctocolectomy. *Int J Colorect Dis* 1996, 11:57-59.
31. Foley EF, Schoetz DJ, Roberts PL, et al. Rediversion after ileal pouch-anal anastomosis. Causes of failure and predictors of subsequent pouch salvage. *Dis Colon Rectum* 1995, 38:793-798.
32. Keighley MRB, Grobler SP. Fistulas complicating restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1993, 80:1065-1067.
33. Wexner SD, Rothenberger DA, Jensen L, et al. Ileal pouch vaginal fistulas: incidence etiology and management. *Dis Colon Rectum* 1989, 32:460-465.
34. Groom JS, Nicholls RJ, Hawley PR, et al. Pouch-vaginal fistula. *Br J Surg* 1993, 80:936-940.
35. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, et al. Stapled ileal pouch anal anastomoses are safer than handsewn anastomoses in patients with ulcerative colitis. *Am J Surg* 1996, 171:320-323.
36. Fazio VW, Tjandra JJ. Pouch advancement and neoileoanal anastomosis for anastomotic stricture and anovaginal fistula complicating restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1992, 79:694-696.
37. Breen EM, Schoetz DJ, Marcello PW, et al. Functional results after perineal complications of ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1998, 41:691-695.
38. MacRae HM, McLeod RS, Cohen Z, et al. Risk factors of pelvic pouch failure. *Dis Colon Rectum* 1997, 40:257-262.
39. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998, 85:800-803.
40. Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J. Long term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Ann Surg* 2003, 238:229-234.
41. Romanos J, Samarasekera DN, Stebbing JF, et al. Outcome of 200 restorative proctocolectomy operations: the Sir Radcliffe Hospital experience. *Br J Surg* 1997, 84:814-818.
42. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995, 222:120-127.
43. Gemlo BT, Wong D, Rothenberger DA, et al. Ileal pouch-anal anastomosis. Patterns of failure. *Arch Surg* 1992, 127:784-787.
44. Nicholls RJ, Bellevue P, Neill M, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: a pathophysiological assessment. *Gut* 1981, 22:462.
45. Zuccaro G, Fazio VW, Church JM, et al. Pouch ileitis. *Dig Dis Sci* 1989, 34:1505.
46. Warren BF, Bartolo DCC, Collins CMP. Preclosure pouchitis: a new entity. *J Pathol* 1990, 160:170A.
47. Setti-Carraro P, Talbot IC, Nicholls RJ. A long term appraisal of the histological appearances of the ileal reservoir mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1994, 35:1721.
48. Penna C, Dozois RR, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch -anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996, 38:234.
49. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996, 38:362.
50. Madden V, Cntyre A, Nicholls R. Double blind cross over trial of metronidazole in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994, 39:1193.
51. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000, 119:305-309.
52. Apel R, Cohen Z, Andrews CW, et al. Prospective evaluation of early morphological changes in pelvic pouches. *Gastroenterology* 1994, 107:435.
53. De Silva HJ, Kettlewell M, Mortensen N, et al. Mucosal characteristics of pelvic ileal pouches. *Gut* 1991, 32:61.
54. Gertner DJ, Rampton DS, Madden MW, et al. Increased leucotriene B4 release from ileal pouch mucosa in ulcerative colitis compared with familiar adenomatous polyposis. *Gut* 1994, 35:1429.
55. Merrett MN, Soper N, Mortensen N, et al. Intestinal permeability in the ileal pouch. *Gut* 1996, 39:226.
56. Yang P, Oresland T, Jarnerot G, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31:594.
57. Yasuda N, Thomas P, Ellis H, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy do not correlate with the presence of pouchitis. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33:509-513.
58. Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, et al. Treatment of diversion colitis with short chain fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989, 320:23.
59. Wischmeyer P, Tremaine WJ, Haddad AC, et al. Fecal short chain fatty acids in patients with pouchitis after ileal pouch anal anastomosis. *Gastroenterology* 1991, 100:A848.
60. Lerch MM, Braun J, Hander M, et al. Postoperative adaptation of the small intestine after total colectomy and J pouch -anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1989, 32:600.
61. Oresland T, Fasth S, Nordgren S, et al. The clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy: a prospective study in 100 patients. *Int J Colorectal Dis* 1989, 4:50-56.
62. Wexner SD, Jensen L, Rothenberger DA, et al. Long term functional analysis of the ileoanal reservoir. *Dis*

- Colon Rectum* 1989, 32:275-281.
63. McIntyre PB, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Comparing functional results one year and ten years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1994, 37:303-307.
  64. Keighley MR, Yoshioka K, Kmiot W. Prospective randomized trial to compare the stapled double lumen pouch and the sutured quadruplepouch for restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1988, 75:1008-1011.
  65. Hallgren T, Fasth S, Nordgreen S, et al. Manuvolumetric characteristics and functional results in three different pelvic pouch designs. *Int J Colorect Dis* 1989, 4:156-160.
  66. Nicholls RJ. Restorative proctocolectomy with various types of reservoir. *World J Surg* 1987, 11:751-762.
  67. Nicholls RJ, Pezim ME. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. A comparison of three reservoir designs. *Br J Surg* 1985, 72:470-474.
  68. Sagar PM, Holdsworth PJ, Godwin PG, et al. Comparison of triplicated [S] and quadruplicated [W] pelvic ileal reservoirs. *Gastroenterology* 1992, 102:561-567.
  69. Tuckson WB, Fazio VW. Functional comparison between double and triple ileal loop pouches. *Dis Colon Rectum* 1991, 34:17-21.
  70. Nicholls J, Bartolo D, Mortensen N. Eds Restorative proctocolectomy. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1993:89-90.
  71. Levitt MD, van der Sijp, Kamm MA, et al. Prospective pouch and anal ambulatory motility to characterise good and bad function. *Gut* 1990, 31:A1169.
  72. Levitt MD, Kamm MA, Groom J, et al. Ileoanal pouch compliance and motor function. *Br J Surg* 1992, 79:126-128.
  73. Johnston D, Holdsworth PJ, Nasmyth DG, et al. Preservation of the entire anal canal in conservative proctocolectomy for ulcerative colitis: a pilot study comparing end to end ileo-anal anastomosis without mucosal resection with mucosal proctectomy and endoanal anastomosis. *Br J Surg* 1987, 74:1118-1121.
  74. Fujita S, Kusunoki M, Shoji Y, et al. Quality of life after total proctocolectomy and ileal J-pouch –anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1992, 35:1030-1039.
  75. Keighley MR, Winslet MC, Flinn R, et al. Multivariate analysis of factors influencing the results of restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1989, 76:740-744.
  76. Hewett PJ, Stitz R, Hewett MK. Comparison of the functional results of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis between the J and W configuration ileal pouches with sutured ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995, 38:567-572.
  77. Sagar PM, Taylor BA. Pelvic ileal reservoirs: the options. *Br J Surg* 1994, 81:325-332.
  78. Seow-Choen, Tsunoda A, Nicholls RJ. Prospective randomized trial comparing anal function after hand sewn ileoanal anastomosis with mucosectomy versus stapled ileoanal anastomosis without mucosectomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1991, 78:430-434.
  79. Johnston D, Holdsworth PJ, Nasmyth DG, et al. Preservation of the entire anal canal in conservative proctocolectomy without mucosal resection with mucosal proctectomy and endoanal anastomosis. *Br J Surg* 1987, 74:940-944.
  80. Sagar PM, Holdsworth PJ, Johnston D. Correlation between laboratory findings and clinical outcome after restorative proctocolectomy: serial studies on 20 patients with end to end pouch anal anastomosis. *Br J Surg* 1991, 78:67-70.
  81. Silvis R, vanEekelen JW, Delemare JB, et al. Endosonography of the anal sphincter after ileal pouch-anal anastomosis. Relation with anal manometry and fecal continence. *Dis Colon Rectum* 1995, 38:383-388.
  82. Lavery IC, Sirimarco MT, Zin Y, et al. Anal canal inflammation after ileal pouch-anal anastomosis: the need for treatment. *Dis Colon Rectum* 1995, 38:803-806.
  83. Mortensen N. Mucosectomy: Meddlesome or mandatory. In *Colorectal Disease in 1999*, Cleveland Clinic Florida ed, 1999.
  84. O'Riordain MG, Fazio VW, Lavery IC, et al. Incidence and natural history of dysplasia of the anal transition zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of five –year and ten –year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2000, 43:1660-1665.
  85. Thompson-Fawcett MW, Rust NA, Warren BF, et al. Aneuploidy and columnar cuff surveillance after stapled ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2000, 43:408-413.
  86. Stern H, Walfisch S, Mullen B, et al. Cancer in an ileoanal reservoir: a new late complication? *Gut* 1990, 31:473-475.
  87. Puthu D, Rajan N, Ravikala R, et al. Carcinoma of the rectal pouch following restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1992, 35:257-260.
  88. Rodriguez-Sanjuam JC, Polavieja MG, Naranjo A, et al. Adenocarcinoma in an ileal pouch for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1995, 38:779-780.
  89. Sequens R. Cancer in the anal canal [transitional zone] after restorative proctocolectomy with stapled ileal pouch anal anastomosis. *Int J Colorect Dis* 1997, 12:254-257.
  90. Heuschen UA, Heuschen G, Autschbach F, et al. Adenocarcinoma in the ileal pouch: late risk of cancer after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 2001, 16:126-130.
  91. Baratsis S, Hadjidimitriou F, Christodoulou M, et al. Adenocarcinoma in the anal canal after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis using a double stapling technique: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2002, 45:687-691.
  92. Johnson WR, Hughes ES, McDermott FT, et al. The outcome of patients with ulcerative colitis managed by subtotal colectomy. *Surg Gyn Obstet* 1986, 162:421-425.
  93. Kollmorgen CF, Nivatvongs S, Dean PA, et al. Long term causes of death following ileal pouch –anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1996, 39:525-528.



94. McLeod R, Churchill DN, Lock AM, et al. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. *Gastroenterology* 1991, 101:1307-1313.
95. Weinryb RM, Gustavson JP, Lijevqvist L, et al. A prospective study of the quality of life after pelvic pouch operation. *J Am Coll Surg* 1995, 180: 589-595.
96. Weinryb RM, Gustavson JP, Lijevqvist L, et al. A prospective study of personality as a predictor of quality of life after pelvic pouch surgery. *Am J Surg* 1997, 173:83-87.
97. Provenzale D, Shearin M, Phillips-Bute BG, et al. Health related quality of life after ileoanal pull through: evaluation and assessment of new health status measures. *Gastroenterology* 1997, 113:7-14.
98. Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, et al. Long term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 1999, 230:575-586.
99. O'Bichere A, Wilkinson K, Rumbles S, et al. Functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis decreases an otherwise enhanced quality of life. *Br J Surg* 2000, 87:802-807.
100. Ko CY, Rusin L, Schoetz DJ, et al. Does better functional result equate with better quality of life? *Dis Colon Rectum* 2000, 43:829-837.

## Το δένδρο της Γνώσεως

Από τον καιρό του προπατορικού αμαρτήματος ο άνθρωπος πληρώνει την ανίχνευση - της φύσης; Του Θείου;

Το σύγχρονο δένδρο της Γνώσεως είναι ο γενετικός κώδικας, η γνώση του οποίου - μεταξύ άλλων - θα επιτρέψει την πιθανολόγηση νόσησης από διάφορες αρρώστιες. Και τότε τι;

Σχολιάζει καθηγητής δημόσιας υγείας σε αμερικανικό πανεπιστήμιο: "Τα όρια μεταξύ πιθανότητας νόσησης και νόσου θα γίνονται τόσο μπλεγμένα που θα προκύπτει μια νέα κατάσταση, της "αβέβαιης υγείας". Π.χ. η διαπίστωση γενετικής προδιάθεσης για καρδιοπάθειες, να μην οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας αλλά στη δημιουργία "καρδιακών αναπήρων" που θα νιώθουν άρρωστοι, θα φέρονται σαν άρρωστοι και θα προκαλούν οι ίδιοι την αρρώστια τους"...

B. Vastag

J.A.M.A., Φεβ. 2001

**A.K.**